

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, klinische
Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie)

**Retrospektive Analyse der Therapiestrategien bei
akuter und chronischer Graft-versus-Host Disease nach
allogener Stammzelltransplantation
unter besonderer Berücksichtigung steroidrefraktärer
Verläufe**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Spanier, Lena**

2017

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Bethge

2. Berichterstatter:

Professor Dr. D. Wolff

Tag der Disputation: 15.03.2017

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Hämatopoetische Stammzelltransplantation	1
1.1.1	Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation	2
1.1.2	Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation	3
1.1.3	Gewebekompatibilität und Spendersuche	4
1.1.4	Stammzellgewinnung	5
1.1.5	Graft-versus-Malignancy Effekt	7
1.1.6	Komplikationen	8
1.2	Graft-versus-Host Disease	9
1.2.1	Inzidenz	10
1.2.2	Pathogenese	11
1.2.3	Klinisches Bild	14
1.2.4	Diagnostik	18
1.2.5	Prophylaxe	18
1.2.6	Therapie	20
1.2.7	Prognose	22
1.3	Fragestellung	23
2	MATERIAL UND METHODEN	25
2.1	Datenerhebung	25
2.2	Klassifikationen und Definitionen	25
2.2.1	Konditionierung	25
2.2.2	Klassifikationen der GvHD	26
2.2.3	Definition der steroidrefraktären GvHD	31
2.3	Statistische Auswertung	32
2.4	Kollektiv- und Transplantationscharakteristika	35
2.4.1	Patientencharakteristika	35
2.4.2	Spender- und Transplantationscharakteristika	37
2.4.3	Nachbeobachtungszeit	41
2.4.4	GvHD-Prophylaxemedikation	41

3	ERGEBNISSE	43
3.1	Engraftment	43
3.2	CMV-Status nach Transplantation	44
3.3	Auftreten der GvHD	45
3.3.1	Zeitpunkt des Auftretens.....	47
3.3.2	Schweregrade und Organbeteiligung	50
3.3.3	Kumulative GvHD-Inzidenzen	55
3.3.4	Einflussfaktoren auf das GvHD-Auftreten.....	58
3.4	Behandlungsstrategien und Ansprechen	61
3.4.1	Akute GvHD	61
3.4.2	Chronische GvHD.....	72
3.5	Rezidivraten.....	80
3.5.1	Auftreten und Zeitpunkt	80
3.5.2	Relapse-Inzidenz.....	81
3.5.3	Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko	82
3.6	Überlebensanalysen	87
3.6.1	Gesamtüberleben und Todesursachen	87
3.6.2	Ereignisfreies Überleben	90
3.6.3	Non-Relapse-Mortalität.....	91
3.6.4	Mortalität nach GvHD-Gesamtgrad	92
3.6.5	Einflussfaktoren auf die Mortalität.....	93
4	DISKUSSION	100
4.1	Auftreten der GvHD	100
4.1.1	Akute GvHD	100
4.1.2	Chronische GvHD.....	101
4.2	Erstlinientherapie und Steroidrefraktärität.....	103
4.2.1	Akute GvHD	103
4.2.2	Chronische GvHD.....	105
4.3	Therapie steroidrefraktärer Verläufe	107
4.3.1	Akute GvHD	107
4.3.2	Chronische GvHD.....	121

4.4	Rezidive.....	131
4.5	Überleben.....	132
4.6	Einflussfaktoren auf verschiedene Endpunkte.....	134
4.6.1	Patientencharakteristika.....	134
4.6.2	Spender- und Transplantationscharakteristika.....	136
4.6.3	Komplikationen nach Transplantation.....	144
4.7	Ausblick und neue Entwicklungen.....	151
4.7.1	Diagnose der GvHD.....	151
4.7.2	Prophylaxe und Therapie der GvHD.....	151
4.8	Studiendesign, Vergleichbarkeit, Limitationen.....	152
4.9	Schlussfolgerung.....	155
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	158
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	160
7	TABELLENVERZEICHNIS.....	161
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	165
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	203
10	ANHANG.....	204
10.1	Einzelsymptome der cGvHD.....	204
10.2	Substanzen und Verfahren zur GvHD-Therapie.....	206
10.3	Der Karnofsky-Index.....	209
10.4	Evidenz- und Empfehlungsgrade.....	210
11	DANKSAGUNG.....	212

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aGvHD	Akute Graft-versus-Host Disease
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Antigen presenting cell (dt. Antigenpräsentierende Zelle)
ATG	Antithymozytenglobulin
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie
CD	Cluster of differentiation
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CSA	Ciclosporin A
CTL	Cytotoxic T-lymphocytes (dt. zytotoxische T-Lymphozyten)
ECP	Extracorporale Photopherese
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFS	Event-free survival (dt. ereignisfreies Überleben)
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität

FK506	Tacrolimus
G-CSF	G ranulocyte c olony s timulating f actor (dt. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GI	G astrointestinal
GOT	G lutamat- O xalacetat- T ransaminase
GPT	G lutamat- P yruvat- T ransaminase
GvHD	G raft- v ersus- H ost D isease (dt. Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung)
GvM	G raft- v ersus- M alignancy (dt. Transplantat-gegen-Malignität)
GvL	G raft- v ersus- L eukemie (dt. Transplantat-gegen-Leukämie)
HAMA	H umaner A nti- M aus- A ntikörper
HCQ	H ydroxychloroquin
HLA	H umanes L eukozytenantigen
HR	H azard- R atio
HSV	H erpes- s implex- V irus
HSZT	H ämatopoetische S tammzelltransplantation
IBMTR	I nternational B one M arrow T ransplant R egistry
IFN	I nterferon
IL	I nterleukin
ITP	I diopathsche t hrombozytopenische P urpura
JAK	J anuskinase
KI	K onfidenzintervall
KM	K nochenmark
KMP	K nochenmarkpunktion

KMT	K nochen m ark t ransplantation
KOF	K örper o ber f läche
KPS	K arnofsky P erformance S tatus
MAC	M yelo a blative K onditionierung
MDS	M yelodysplastisches S yndrom
miHA	M inor h istocompatibility a ntigen
MMF	M ycophenolat- M ofetil
MSZ	M esenchymale S tammzellen
mTOR	M ammalian t arget o f R apamycin (dt. Ziel des Rapamycins im Säugetier)
MTX	M ethotrexat
NIH	N ational I nstitutes of H ealth
NK	N atürliche K illerzelle
NRM	N on- R elapse- M ortalität (dt. Mortalität ohne Rezidiv)
OKT3	Muromonab-CD3
OMF	O steo m yelofibrose
PBSZT	P eriphere B lut s tamm z ell t ransplantation
RIC	R educed intensity c onditioning (dt. reduzierte Konditionierung)
TBI	T otal b ody i rradiation (dt. Ganzkörperbestrahlung)
TGF	T ransforming g rowth f actor (dt. Transformierender Wachstumsfaktor)
TNF	T umornekrosefaktor
ZNS	Z entrales N ervensystem

1 Einleitung

1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Unter einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) versteht man die Übertragung gesunder Blutstammzellen eines Spenders an einen Empfänger (von lateinisch *Hämatopoese* – *Blutbildung*, *transplantare* - *verpflanzen*). Die HSZT stellt heutzutage im Bereich der Hämatologie sowohl für viele Malignome als auch für einige gutartige Erkrankungen eine - häufig sogar die einzige - potentiell kurative Therapieoption dar. Grundsätzlich kann eine hämatopoetische Stammzelltransplantation autolog, syngen oder allogen erfolgen. Hierbei gilt für eine autologe Transplantation, dass Spender und Empfänger identisch sind. Bei der syngenen Transplantation dient als Spender ein eineiiger Zwilling des Empfängers. Ist der Spender dagegen eine vom Empfänger genetisch verschiedene Person, handelt es sich um eine allogene Transplantation (Zeiser et al. 2014). Im Folgenden soll der Schwerpunkt auf der letztgenannten allogenen Stammzelltransplantation liegen.

Die erste berichtete intravenöse Übertragung von 18 ml Knochenmark fand 1939 unter zwei Brüdern zur Behandlung einer aplastischen Anämie statt (Armitage 1994). Nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki rückte die Forschung an durch Strahlung zerstörtem Knochenmark zunehmend ins Visier von Politik und Wissenschaft. Auch in diesem Kontext ergab sich die Fragestellung nach einer möglichen Übertragung von gesundem Knochenmark auf Personen mit zerstörtem Knochenmark (Santos 1983).

Insbesondere aufgrund der Arbeit von E. Donnall Thomas (1920-2012) und seiner Kollegen, die in den 1960ern zunehmend erfolgreiche allogene Transplantationen durchführten, konnte sich die HSZT rasant von einer experimentellen Therapieoption zu einer Erstlinientherapie verschiedener hämatologischer Erkrankungen entwickeln (Armitage 1994). Im Jahre 1990 erhielt Thomas für seine Vorreiterrolle auf diesem Gebiet den Nobelpreis für Medizin. Zurückzuführen ist der zunehmende Stellenwert der HSZT als Therapieoption im Besonderen auf die Optimierung der Spenderauswahl, der Verfügbarkeit neuer Stammzellquellen, der Weiterentwicklung der Konditionierungstherapien in Vorbereitung auf die

Transplantation und nicht zuletzt der Verbesserung der Prävention und Therapie häufiger Komplikationen, wobei hier insbesondere die Graft-versus-Host Disease (GvHD) zu nennen ist (Thomas und Blume 1999). Im Jahre 2014 erfolgten in Deutschland 3220 allogene Stammzelltransplantationen, was einer Verdopplung der Häufigkeit allein in den vergangenen 15 Jahren entspricht (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2015). Auch zukünftig ist zu erwarten, dass die HSZT als Therapieoption für bisher nicht etablierte Indikationen genetischer, metabolischer oder autoimmuner Natur herangezogen werden könnte. Ebenso wird in Zukunft voraussichtlich dank intensiver Forschungsbemühungen die Anzahl der Langzeitüberlebenden deutlich ansteigen, was folglich zu einer zunehmenden Relevanz von Langzeitkomplikationen der Transplantation, insbesondere der chronischen Graft-versus-host Disease (cGvHD) führen wird (Gooley et al. 2010, Halter et al. 2012).

1.1.1 Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation

In der Regel geht einer allogenen Stammzelltransplantation eine chemotherapeutische Vorbehandlung der zugrundeliegenden Erkrankung voraus (Induktionstherapie), welche zum Ziel hat, die Aktivität der Grunderkrankung zu verringern. Ist anschließend kein Erkrankungsnachweis mehr möglich spricht man von einer Remission. Vor der eigentlichen Stammzellübertragung ist es notwendig, die erkrankten blutbildenden Zellen des Empfängers im Rahmen der unmittelbar auf die Transplantation vorbereitenden Therapie zu zerstören (Konditionierungstherapie; siehe Kapitel 2.2.1). Dies führt zur sogenannten Myeloablation, was der vollständigen Zerstörung des Knochenmarks entspricht, und damit einhergehend im frühen Verlauf zu einer bestenfalls vollständigen Eradikation der malignen Zellreihe. Somit trägt die Konditionierung neben der durch die Transplantation bewirkten Immunreaktion, welche nach Anwachsen der Spenderzellen eine sekundäre Zerstörung der verbliebenen erkrankten Zellen des Empfängers durch die transplantierten Zellen induziert (Graft-versus-Malignancy Effekt, siehe Kapitel 1.1.5), hauptsächlich zum Erfolg einer HSZT bei.

Für ältere oder im Allgemeinzustand stark eingeschränkte Patienten steht außerdem das Prinzip einer dosisreduzierten Konditionierungstherapie (RIC) zur Verfügung. Diese geht mit einer geringeren körperlichen Belastung und somit einer geringeren therapieassoziierten Morbidität und Mortalität bei zugleich höherem Rezidivrisiko einher (Arnaout et al. 2014). Hierbei überwiegt die Rolle des Graft-versus-Malignancy Effektes (sekundäre immunologische Zerstörung des malignen Klons) gegenüber der unvollständigen Myeloablation. Dank dieses Verfahrens konnte das Altersmaximum für eine Stammzelltransplantation in den vergangenen Jahren deutlich auf über 70 Jahre angehoben werden, wobei in der Regel Allgemeinzustand und Komorbiditäten eines Patienten entscheidender sind als das Alter allein (Sorrer et al. 2008, Medd et al. 2013, Zeiser et al. 2014, Federmann et al. 2015).

Vor der eigentlichen intravenösen Stammzellübertragung wird zusätzlich eine immunsuppressive Therapie eingeleitet, die immunologische Reaktionen zwischen Spenderzellen und Empfängerantigenen eindämmen soll (siehe Kapitel 1.2.5). Die transplantierten Zellen siedeln sich im Anschluss im Knochenmarkraum an. Nach etwa 10 bis 14 Tagen erfolgt bei erfolgreicher Transplantation die Erholung der Hämatopoese, das sogenannte Engraftment des Empfängers (Renz-Polster und Krautzig 2008).

1.1.2 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Eine HSZT kann bei einer Reihe von hämatologischen Erkrankungen zum Einsatz kommen. Die Entscheidung zur HSZT ist dabei abhängig vom Risikoprofil der Grunderkrankung einerseits und dem durch die Transplantation zu erwartenden Risiko andererseits. Die akute myeloische Leukämie (AML) ist mit einem Anteil von 33 % die häufigste Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei malignen Erkrankungen weltweit (Gratwohl et al. 2010). Hierbei ist die HSZT eine Therapieoption insbesondere in Hochrisikosituationen, bei ungünstigem zytogenetischem Profil, unzureichendem Ansprechen auf die Induktionstherapie oder nach Rezidiven.

Neben der AML existiert eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, bei denen die allogene HSZT initial oder im Verlauf der Erkrankung erwogen werden kann. Beispiele hierfür sind die akute lymphatische Leukämie (ALL), die chronisch myeloische Leukämie (CML), bestimmte Formen des fortgeschrittenen Non-Hodgkin-Lymphoms, die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), die fortgeschrittene primäre oder sekundäre Osteomyelofibrose (OMF), die aplastische Anämie sowie bei Kindern einige angeborene Immundefekte oder einzelne solide Tumoren (Ljungman et al. 2010, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. 2014, Müller L. P. und Müller-Tidow C. 2015).

1.1.3 Gewebekompatibilität und Spendersuche

Die entscheidende Voraussetzung zur allogenen Stammzelltransplantation ist das Vorhandensein eines geeigneten Spenders. Hierbei ist insbesondere die Gewebekompatibilität (auch Histokompatibilität) zwischen Spender und Empfänger ausschlaggebend. Bestimmt wird diese durch die Expression sogenannter humaner Leukozyten-Antigene (HLA) auf der Zelloberfläche menschlicher Zellen, welche der Erkennung von prozessierten Antigenen und somit auch von körperfremdem Gewebe dienen. Unterschieden werden die Klasse-I-HLA-Moleküle A, B und C, welche auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert sind, und die Klasse-II-HLA-Moleküle DR, DQ und DP mit ihren Subtypen DRB1 und DQB1, welche lediglich auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden. Alle HLA-Moleküle unterliegen einer starken interindividuellen Variabilität, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines identischen HLA-Musters zwischen zwei nicht-verwandten Personen lediglich bei 1/300.000 liegt (Mayr 1994, Renz-Polster und Krautzig 2008). Für die allogene Stammzelltransplantation entscheidend ist die Übereinstimmung der HLA-Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 in beiden Allelen. Stimmen hierbei zehn von zehn Merkmalen überein, spricht man von einem vollständigen HLA-Match zwischen Spender und Empfänger. Des Weiteren erfolgt eine Unterscheidung zwischen einem Allel-Mismatch und einem Antigen-Mismatch.

Um die Komplikationsrate nach HSZT so gering wie möglich zu halten, werden als Spender HLA-identische Geschwister (d.h. alle HLA-Merkmale stimmen überein) des Empfängers bevorzugt. Die Wahrscheinlichkeit, bei einem Geschwister

HLA-Identität festzustellen liegt aufgrund des Vererbungsmusters bei 25 %. Insgesamt können etwa 20-30 % der Patienten mit einem verwandten HLA-identischen Spender versorgt werden (Zeiser et al. 2014, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2015).

Sofern HLA-identische Geschwister nicht verfügbar sind, erfolgt die Suche eines vollständig HLA-kompatiblen Fremdspenders mithilfe von Spenderdatenbanken, in denen weltweit aktuell (Stand August 2015) etwa 26,5 Millionen Spender registriert sind, davon 6,2 Millionen in Deutschland. Hierdurch können 80-90 % der Patienten ohne HLA-identischen Familienspender mit einem Spender versorgt werden (Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland 2015). Sollte dennoch kein Spender mit vollständigem HLA-Match gefunden werden, gibt es die Möglichkeit, auf einen Spender mit unvollständigem Match, einem sogenannten HLA-Mismatch, zurückzugreifen. Viele Studien belegen jedoch, dass bereits ein einzelnes Mismatch das Überleben der Patienten und die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (aGvHD; siehe Kapitel 1.2) ungünstig beeinflusst (Kanda 2013, Fuji et al. 2014, Kosmoliaptsis et al. 2015, Verneris et al. 2015).

Zudem besteht bei Fehlen eines HLA-identen Spenders die Möglichkeit einer haploidenten Spende nach T-Zell-Depletion (siehe Kapitel 1.1.4). Hierunter versteht man die Spende durch einen Elternteil oder ein Geschwister des Empfängers, bei dem lediglich 50 % der Merkmale übereinstimmen. In Zukunft an Relevanz gewinnen wird auch die Transplantation von Nabelschnurblut (siehe Kapitel 1.1.4) bei Fehlen eines HLA-identen Spenders, bei der auch geringere HLA-Übereinstimmungen zwischen Spender und Empfänger akzeptiert werden können (Kanda 2013).

1.1.4 Stammzellgewinnung

Die zur Transplantation herangezogenen Stammzellen können aus verschiedenen Quellen stammen. Es besteht die Möglichkeit, sie in Vollnarkose durch Knochenmarkpunktion (KMP) des Beckenkamms direkt aus dem Knochenmark (KM) des Spenders zu gewinnen. Hierzu ist etwa ein Liter Blut aus dem Knochenmark erforderlich, welches zu etwa 1-2 % hämatopoetische Stammzellen enthält (Schnerch et al. 2014b).

Des Weiteren ist es seit 1986 möglich, Stammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders zu extrahieren (Korbling und Freireich 2011). Dieses Verfahren der peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSZT) ist mit 86 % das mit Abstand am häufigsten genutzte (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2015). Da der Anteil hämatopoetischer Stammzellen im peripheren Blut physiologischerweise sehr gering ist, wird hierbei der Spender im Vorfeld mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) über etwa 5 Tage behandelt. Dies führt zu einer Ausschwemmung von Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut, wo diese im Anschluss mittels eines Verfahrens zur Blutzellseparation, der Leukapherese, gewonnen werden können (Schnerch et al. 2014b). Die Gewinnung peripherer Blutstammzellen wird aufgrund der geringeren Invasivität und der dadurch vermeidbaren Vollnarkose von vielen Spendern bevorzugt. Es besteht eine kontroverse Diskussion (siehe Kapitel 4.6.2.5) über mögliche Unterschiede in Überlebens- und Komplikationsraten zwischen beiden Verfahren (Anasetti et al. 2012).

Eine weitere mögliche Stammzellquelle stellt das Nabelschnurblut eines Neugeborenen dar (Broxmeyer et al. 1990). Hierzu wird direkt nach Geburt ohne Risiko für Mutter und Kind das Restblut aus Plazenta und Nabelschnur gewonnen und bis zu einer möglichen Transplantation - eingefroren in Nabelschnurblutbanken - konserviert (Bielec und Stojko 2015). Bis zum Jahr 2011 wurden hierbei weltweit mehr als 600.000 Nabelschnurblutpräparate gelagert und die Transplantation bereits über 20.000 mal durchgeführt (Gluckman et al. 2011).

Nach Gewinnung der Stammzellen aus einer der genannten Quellen kann es unter Umständen notwendig sein, das Transplantat aufzuarbeiten (Graft Engineering). Hierbei können beispielsweise die benötigten Stammzellen bei zellarmen Präparaten in ihrer Anzahl vermehrt (Expansion), selektiert (Selektion) oder bestimmte Zellreihen entfernt (Depletion) werden. Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte T-Zell-Depletion, bei der T-Lymphozyten aus dem Transplantat entfernt werden, um insbesondere bei großem HLA-Mismatch und haploidem Spender die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Graft-versus-Host Disease zu mindern. Dies erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung sowie das Rezidivrisiko (Ho und Soiffer 2001, Kanda et al. 2009, Schnerch et al. 2014b).

1.1.5 Graft-versus-Malignancy Effekt

Einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation hat neben der vorbereitenden Konditionierungstherapie (siehe Kapitel 1.1.1) der sogenannte Graft-versus-Malignancy Effekt (auch Graft-versus-Leukämie Effekt GvL). Hierbei handelt es sich um eine immunologische Reaktion der im Transplantat enthaltenen Lymphozyten gegen die maligne Grunderkrankung des Empfängers, die essentiell zur Kontrolle einer minimalen Resterkrankung beiträgt (Vandenberghe und Boogaerts 1995). Dieser immunologische Effekt scheint insbesondere im Langzeitverlauf für eine Verringerung der Rezidivrate gegenüber autologen oder syngenen Transplantationen mit vom Empfänger nicht genetisch verschiedenen Zellen verantwortlich zu sein (Vandenberghe und Boogaerts 1995, Zeiser et al. 2014).

Erstmals beschrieben wurde der GvM-Effekt im Jahre 1956 in Mausexperimenten (Barnes et al. 1956). Eine Vielzahl von Studien konnte seitdem das Vorhandensein eines solchen Effekts beim Menschen aus der Beobachtung heraus belegen, dass das Auftreten einer Graft-versus-Host Reaktion, mit der dieser Effekt eng verbunden ist, zugleich mit einer verringerten Rezidivhäufigkeit einhergeht (Medd et al. 2013, Storb et al. 2013). Insbesondere bei reduzierten Konditionierungsprotokollen (siehe Kapitel 1.1.1), bei denen keine vollständige Myeloablation und somit auch keine vollständige Eradikation des malignen Klons angestrebt werden, spielt dies eine herausragende Rolle für den Erfolg einer HSZT. Zu beachten ist jedoch, dass der GvM-Effekt seine volle Ausprägung erst nach drei bis sechs Monaten erreicht, was die Durchführung dosisreduzierter Konditionierungstherapien bei Erkrankungen mit sehr rascher Dynamik stark einschränkt (Rowe 2008).

Von zentraler Bedeutung für die Entstehung des GvM-Effekts ebenso wie für die Entwicklung einer GvHD, welche letztlich den Benefit des GvM-Effekts limitiert, ist die Anzahl transplantierte T-Lymphozyten des Spenders. Bei T-Zell-Depletion im Vorfeld der Transplantation bleiben sowohl die GvHD als auch der GvM-Effekt weitgehend aus (Vandenberghe und Boogaerts 1995). Die Frage, ob es gelingen wird, einen GvM-Effekt ohne die Entwicklung einer GvHD zu erreichen, bleibt weiter zentraler Bestandteil der Forschung. Eine mögliche Herangehensweise

könnte hier die Transfusion von Spender-Lymphozyten nach T-Zell-depletierter Transplantation sein. Dabei ist das Vorhandensein eines GvM-Effektes möglich, ohne zwingend eine GvHD zu induzieren (Kolb 2008).

1.1.6 **Komplikationen**

Das Spektrum möglicher Komplikationen im Rahmen einer HSZT ist breit. Bereits früh sind akut toxische Nebenwirkungen der in der Konditionierungstherapie verwendeten Radio- und Chemotherapien möglich (Zeiser et al. 2014). Ebenso verursachen auch Steroide und andere verwendete Immunsuppressiva medikamentenspezifische Nebenwirkungen, die eine Therapieumstellung erforderlich machen können.

Insbesondere in der Frühphase nach Transplantation stellen Infektionen aufgrund der Knochenmark- und Immunsuppression eine gefürchtete und häufig letale Komplikation dar. Meist handelt es sich hierbei um opportunistische Infektionen (Infektionen mit Keimen, die bei Immunsuffizienz nicht zur Erkrankung führen). Das große Spektrum möglicher Erreger reicht dabei von Bakterien (35-40 %) über Viren (30-35 %) wie CMV und HSV und Pilzen (25-30 %) wie Candida und Aspergillus bis hin zu parasitären Infekten (5 %). Insgesamt verursachen die genannten Infektionen etwa 10 % der Todesfälle nach Stammzelltransplantation (Gratwohl et al. 2005).

Ebenso können immunologische Reaktionen zwischen Spender und Empfänger zu einer deutlichen Organ- und Gewebsschädigung und damit einhergehend zu einer hohen therapiebedingten Mortalität führen. Zu nennen sind hier insbesondere die akute und chronische Graft-versus-Host Disease, auf die im Folgenden schwerpunktmäßig eingegangen werden soll (siehe Kapitel 1.2).

Eine Transplantatabstoßung spielt mit weniger als 5 % Auftretenswahrscheinlichkeit eine untergeordnete Rolle (Wolff 2002). Allerdings können nicht HLA-idente Transplantationen, bestimmte - insbesondere reduzierte - Konditionierungstherapien und Transplantattypen (insbesondere nach T-Zell-Depletion) die Inzidenz der Abstoßung auf bis zu 25 % erhöhen (Remberger et al. 2011).

Mit etwa 25-40 % ist die Rezidivrate nach HSZT bei maligner Grunderkrankung nach wie vor hoch. Eine Wiederauftreten der Grunderkrankung ist daher bis heute die häufigste Todesursache nach HSZT (Wingard et al. 2011).

Typische Spätkomplikationen der HSZT können annähernd jedes Gewebe des Körpers betreffen und müssen aufgrund der zunehmenden Zahl Langzeitüberlebender besonders beachtet werden (Gooley et al. 2010, Mohty und Mohty 2011). Dazu zählen unter anderem respiratorische Erkrankungen (z.B. Lungenfibrose und Bronchiolitis obliterans), chronische Nierenerkrankungen, Hormon- und Fertilitätsstörungen, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck und Kardiomyopathien) und die Katarakt (Belkacemi et al. 1998, Rovo et al. 2006, Baker et al. 2007, Al-Hazzouri et al. 2008, Mohty und Mohty 2011, Bacigalupo et al. 2012). Hinzu treten auch im Langzeitverlauf eine erhöhte Infektneigung und ein vermehrtes Risiko für Zweitneoplasien (Heilmeyer et al. 2008, Rizzo et al. 2009).

Das Gesamtüberleben von Patienten nach Stammzelltransplantation liegt zwischen 25 und 65 % (Pasquini und Zhu 2014, Perumbeti und Sacher 2014). Die Lebenserwartung einer stammzelltransplantierten Population ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung um ca. 30 % vermindert (Martin et al. 2010). Die höchste Mortalität wird in den ersten beiden Jahren nach Transplantation beschrieben (Wingard et al. 2011).

1.2 Graft-versus-Host Disease

Bei der Graft-versus-Host Disease (GvHD, deutsch Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit), einer häufigen und schweren, nicht selten letalen Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation, handelt es sich um eine immunologische Reaktion der Spenderlymphozyten gegen immunogene Gewebe des Empfängers, in denen eine entzündliche Reaktion ausgelöst wird (Zeiser et al. 2014). Erstmals beschrieben wurde das Auftreten einer solchen Reaktion im Rahmen einer Stammzellübertragung im Jahre 1955 bei Mäusen, deren Knochenmark durch eine Bestrahlung vollständig zerstört worden war (Santos 1983). Zwar

überlebten sie initial dank der erfolgreichen Übertragung von syngenen Stammzellen, erkrankten jedoch im Verlauf stets an einer bis dato unbekanntem Erkrankung, die Leber, Haut und Darm betraf. Man nannte dieses Phänomen zunächst „zweite Krankheit“. Heute ist es unter dem Namen GvHD bekannt. Unterschieden wird eine akute von einer chronischen Form, welche sich im Zeitpunkt des Auftretens nach Transplantation, aber auch in ihrer klinischen Manifestation unterscheiden. Sie sind bis heute Inhalt vieler klinischer Studien mit dem Ziel der Reduktion ihrer Auftretenswahrscheinlichkeit und Optimierung von Prophylaxe- und Therapieregimen (Nash und Storb 1996). Andererseits ist jedoch bekannt, dass eine GvHD eng mit dem GvM-Effekt (siehe Kapitel 1.1.5) assoziiert ist und daher durchaus ein Marker für den Erfolg einer Transplantation darstellt (Weisdorf et al. 2012). Die GvHD ist daher nicht per se eine „Krankheit“, sondern zunächst Ausdruck einer übersteigerten, an sich physiologischen, immunologischen Reaktion zwischen zwei genetisch verschiedenen Individuen (Reddy 2003). Eine GvHD begünstigt dabei das Engraftment und schützt vor einem Wiederauftreten der Erkrankung (Nash und Storb 1996). So ist es stets schwer, eine Therapie der GvHD zur Abwendung von Schaden für den Patienten mittels Immunsuppression zu erreichen, ohne zugleich den GvM-Effekt vollständig zu unterdrücken (Holler 2007, Kolb 2008).

1.2.1 Inzidenz

Die Inzidenz der akuten GvHD nach Stammzelltransplantation liegt für Transplantationen von HLA-identen Geschwistern bei etwa 40 % und für Transplantationen von unverwandten Spendern bei etwa 60 % (Jagasia et al. 2012). Für die chronische GvHD liegt die Auftretenswahrscheinlichkeit bei etwa 35 % bis 45 % (Deeg und Storb 1984, Arai et al. 2015). Allerdings steigt die Inzidenz der cGvHD in den vergangenen Jahren zunehmend an. Ursächlich sind hier zum einen die steigenden Zahlen von älteren Empfängern, von Transplantationen mit peripheren Blutstammzellen und von unverwandten Spendern zu nennen, zum anderen hat eine verbesserte Therapie von frühen Komplikationen zu einer steigenden Zahl an längerfristig Überlebenden geführt, wodurch mehr Patienten Zeit haben, eine cGvHD zu entwickeln. Ein letzter Faktor könnte zudem die zunehmende

Verwendung von Spender-Lymphozyten-Transfusionen sein (Arai et al. 2015). Es wurden in der Vergangenheit verschiedenste den Empfänger, den Spender oder die Umstände der Transplantation betreffende Faktoren identifiziert, welche mit einer Risikoerhöhung beziehungsweise -reduktion einhergehen können (siehe Kapitel 4.6).

1.2.2 Pathogenese

Die Pathophysiologie der Graft-versus-Host Disease ist ein sehr komplexer Vorgang. Grundvoraussetzung für die Entstehung sowohl der GvHD als auch des GvM-Effekts ist die Anwesenheit immunologisch kompetenter Zellen des Spenders im Transplantat bei zeitgleicher Expression von für den Spender unbekannt Antigenen auf Empfänger-Gewebe. Zudem muss der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation außerstande sein, eine adäquate Abwehrreaktion gegen die transplantierten Zellen zu initiieren (Billingham 1966). Es ist wichtig anzumerken, dass bei der HSZT im Laufe der Zeit eine gewisse Toleranz der Spenderzellen gegenüber dem Empfängergewebe möglich ist, was bei soliden Organtransplantationen nicht vorkommt (Zeiser et al. 2014).

1.2.2.1 Akute GvHD

Grundsätzlich kann man die akute GvHD als selektive epitheliale Schädigung der betroffenen Organe verstehen (Reddy 2003). Im Mittelpunkt ihrer Pathogenese stehen dabei alloreaktive T-Zellen. Prinzipiell lässt sich die Entstehung der aGvHD in drei Phasen einteilen, welche Abbildung 1 dargestellt sind (Hill und Ferrara 2000, Reddy 2003, Ferrara und Yanik 2005, Ferrara und Reddy 2006).

(1) Recipient conditioning

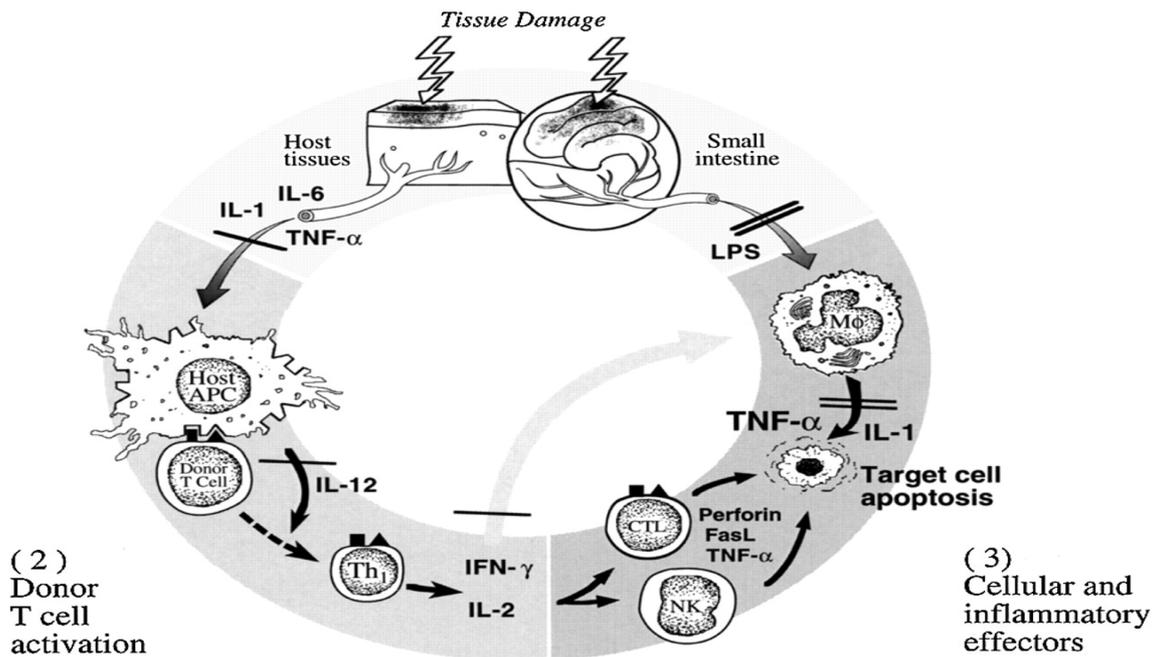


Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten GvHD.

Die Abbildung zeigt die drei Schritte der aGvHD-Entstehung: (1) Die Effekte der Konditionierungstherapie. (2) Aktivierung, Differenzierung und Proliferation der Donor-T-Lymphozyten. (3) Zelluläre und inflammatorische Effektorphase. Nach Hill und Ferrara, 2000

1.2.2.1.1 Phase 1: Effekte der Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie sorgt im Rahmen der Myeloablation zugleich für eine Beschädigung und entzündliche Aktivierung des Empfängergewebes. Dabei kommt es dort zur Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen (Botenstoffen). Dies führt auf der Zelloberfläche in Empfängergeweben zu einer vermehrten Expression von HLA- und Adhäsionsmolekülen, welche nach Transplantation die Erkennung von Empfängerzellen durch Spender-T-Lymphozyten verstärken.

1.2.2.1.2 Phase 2: Aktivierung, Differenzierung und Proliferation

Nach der Transplantation werden nun Spender-T-Lymphozyten nach Interaktion mit antigenpräsentierenden Zellen (APCs) des Empfängers aktiviert, da sie die Empfängerantigene als fremd erkennen. Im Folgenden beginnen sie zu differenzieren und zu proliferieren. Zugleich schütten sie weitere Zytokine wie Interleukin 2 (IL-2) und Interferon γ (IFN- γ) aus, was zu einer zunehmenden Expansion der T-Zell-Population selbst und einer Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NK),

zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) und Makrophagen führt. Letztere produzieren unter anderem den Tumornekrosefaktor α (TNF α) und IL-1, was letztlich zur Einwanderung von Effektorzellen (zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen) in Empfängerorgane führt (Hill und Ferrara 2000).

1.2.2.1.3 Phase 3: Zelluläre und inflammatorische Effektorphase

Nach Einwanderung in Organe des Empfängers beginnen zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen dort mit der Zerstörung des für sie als unbekannt erkannten Gewebes mittels Induktion von Apoptose. Dieser immunologisch vermittelte Angriff auf das Gewebe ist letztlich äquivalent zur klinischen Manifestation der akuten GvHD an Leber, Darm und Haut (Reddy 2003).

Heutzutage ist bekannt, dass eine aGvHD das überaus komplexe Zusammenspiel verschiedenster Zytokine, Chemokine sowie des angeborenen und erworbenen Immunsystems von Spender und Empfänger ist (Sun et al. 2007, Toubai et al. 2012). Auch der Grund, weshalb eine aGvHD ebenso bei HLA-identen Transplantationen auftreten kann, wird zunehmend verstanden und ist im Vorhandensein weiterer Antigene (minor histocompatibility antigens; miHAs) neben denen des HLA-Systems zu sehen (den Haan et al. 1995, Goulmy 2006).

1.2.2.2 Chronische GvHD

Die Pathogenese der chronischen GvHD ist weniger genau verstanden als die der akuten Verlaufsform und es stehen deutlich weniger experimentelle Modelle zu ihrer Erklärung zur Verfügung. Ihre klinische Manifestation ist vielseitiger, kann annähernd jedes Gewebe des Körpers betreffen und hat viel mehr den Charakter einer Autoimmunerkrankung (siehe Kapitel 1.2.3.2). Generell scheint hier vor allem der Aspekt des bindegewebigen Umbaus, der Fibrose, im Vordergrund zu stehen (Shulman et al. 2015). Man konnte in Tiermodellen zeigen, dass die Donor-T-Lymphozyten eines Empfängers mit chronischer GvHD Autoreaktivität gegen bestimmte HLA-Klasse-II-Moleküle zeigen, die Spender und Empfänger gemeinsam haben (Hess et al. 1985, Hess et al. 1997). Diese T-Lymphozyten werden erst nach Transplantation im Empfänger gebildet und scheinen mit einer reduzierten Thymusfunktion und einer verminderten negativen Selektion der T-

Lymphozyten im Thymus in Zusammenhang zu stehen (Sullivan und Parkman 1983, Hollander et al. 1994, Teshima et al. 2003, Sakoda et al. 2007). Dies legt die Vermutung nahe, dass bei der chronischen GvHD weniger die sich unterscheidenden Antigene, sondern vielmehr gemeinsam exprimierte Antigene von Spender und Empfänger als Ziel dienen. Hierfür mangelt es jedoch an eindeutigen klinischen Belegen (Toubai et al. 2008). Zudem scheinen auch B-Zellen mit der Produktion von allo- und autoreaktiven Antikörpern beteiligt zu sein.

Die Rolle proinflammatorischer Zytokine und die der miHAs (siehe Kapitel 1.2.2.1) ist bei der chronischen GvHD nicht hinreichend geklärt (Kaplan et al. 2004, Dickinson und Charron 2005, Miklos et al. 2005, Travnik et al. 2011a). Unter Umständen sind für die verschiedenen klinischen Manifestationen die einzelnen genannten Bestandteile von unterschiedlich großer Bedeutung (Travnik et al. 2011a). Der fibrosierende Charakter der cGvHD scheint sich teilweise durch die Ausschüttung des Zytokins TGF- β zu erklären, welches Fibroblasten zur Kollagensynthese anregt (Travnik et al. 2011a).

1.2.3 Klinisches Bild

1.2.3.1 Akute GvHD

Eine klassische akute GvHD präsentiert sich meist mit akut entzündlichem Charakter und zeigt sich innerhalb der ersten 100 Tage nach einer HSZT, wobei auch spätere Manifestationen möglich sind (siehe Kapitel 2.2.2.1). Nach myeloablativen Konditionierungstherapien dauert es bis zum Erscheinen meist 20 bis 40 Tage, unter reduzierten Konditionierungsprotokollen etwas länger (Toubai et al. 2008). Die aGvHD betrifft dabei Darm, Leber und Haut in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung. Mit einem Anteil von etwa 90 % zeigt der Großteil betroffener Patienten eine Hautmanifestation (Rupec und Plewig 2004). Typischerweise beobachtet man dort initial das Auftreten eines umschriebenen oder generalisierten Juckreizes. Dieser kann gefolgt sein von einem makulopapulösen Exanthem (siehe Abbildung 2) welches typischerweise an den Handflächen und Fußsohlen beginnt, sich aber auf den gesamten Körper ausbreiten kann (Sullivan 2004).

In der schwersten Ausprägung der kutanen aGvHD ist eine lebensbedrohliche generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung möglich, welche an eine toxische epidermale Nekrolyse erinnert (Przepiorka et al. 1995).

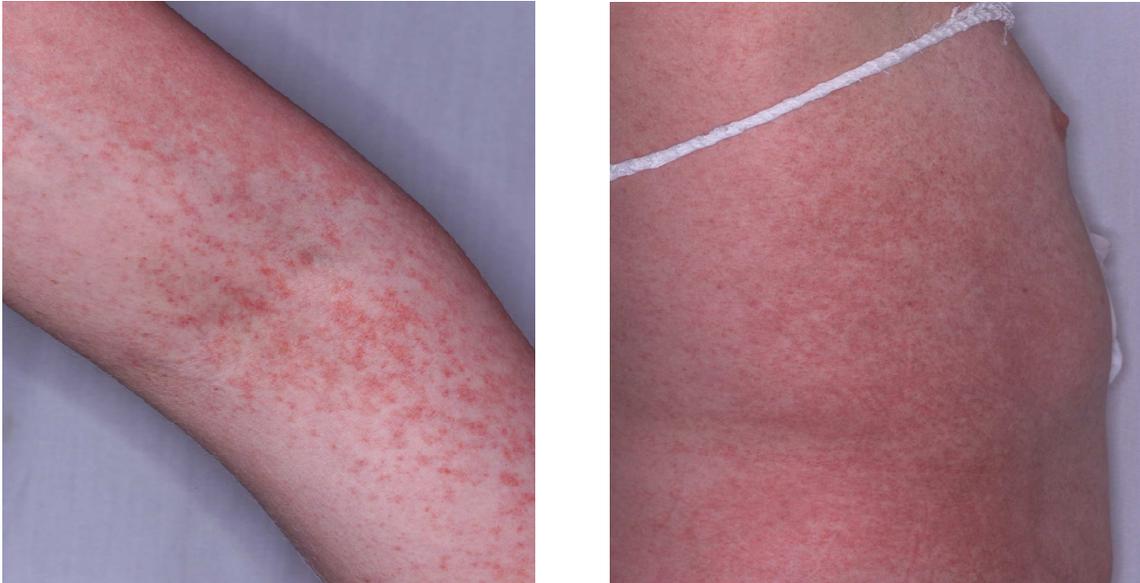


Abbildung 2: Makulopapulöses Exanthem im Rahmen einer akuten GvHD. Betroffen sind Arm (links) und Rumpf (rechts).

Quelle: Wolfgang Bethge, Universitätsklinikum Tübingen

Der Darm ist in 30 bis 50 % der Fälle von einer aGvHD betroffen. Dabei können schwere, teils blutige Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, schwere Eiweißverluste und abdominelle Schmerzen bis hin zum Ileus auftreten (Karrer 2003, Sullivan 2004). Die Beteiligung der Leber im Sinne einer cholestatischen Hepatitis, welche in 40 bis 60 % der Fälle vorkommt, zeigt sich in einem Anstieg der Leberenzyme, vor allem des Bilirubins, und einer Hepatomegalie (Travnik et al. 2011a).

1.2.3.2 Chronische GvHD

Die klassische chronische GvHD tritt zu einem Zeitpunkt von mehr als 100 Tagen nach HSZT auf, wobei auch Verläufe mit früherem Beginn beschrieben werden (siehe Kapitel 2.2.2.2). Sie ist dabei wesentlich vielseitiger als die aGvHD und kann als fibrosierende Multisystemerkrankung aufgefasst werden, die dem Bild einer Kollagenose - insbesondere im Sinne einer Sklerodermie oder eines Sjög-

ren-Syndroms - ähnelt (Deeg und Storb 1984). Ihre Manifestation kann dabei lokalisiert (20 %) oder generalisiert (80 %) auftreten. Auch im Falle der cGvHD ist die Haut inklusive Schleimhäuten und Hautanhangsgebilden mit 70 bis 90 % das mit Abstand am meisten betroffene Organ (Aractingi und Chosidow 1998, Arai et al. 2015). Unterschieden werden dabei klinisch eine lichenoiden und eine sklerodermiforme Verlaufsform. Bei der lichenoiden Form steht das Bild eines Lichen ruber planus mit extremitätenbetonten bräunlichen Papeln im Vordergrund, wobei im Langzeitverlauf häufig Pigmentverschiebungen zurückbleiben (Aractingi und Chosidow 1998, Travnik et al. 2011a). Bei der sklerodermiformen cGvHD (siehe Abbildung 3) zeigt sich langfristig eine Atrophie und Sklerose der Haut mit daraus folgenden Einschränkungen der Extremitäten- und Thoraxbeweglichkeit sowie der Gefahr chronischer Ulzera (Deeg und Storb 1984, Travnik et al. 2011a). Häufig ist bei der cGvHD auch die Mundschleimhaut mit lichenoiden Veränderungen, weißlichen retikulären Zeichnungen (Wickham-Zeichnung, siehe Abbildung 4), Mukositis, Xerostomie, Erosionen, Ulzerationen, Schleimhautatrophie und Leukoplakie betroffen, was ein zusätzliches Risiko für Sekundärmalignome bietet (Redding et al. 1998). Typisch sind zudem Veränderungen der Nägel bis hin zum vollständigen Nagelverlust, der Haare, beispielsweise im Sinne einer Alopezie sowie der Speichel- und Tränendrüsen, was sich in einer Sicca-Symptomatik mit Xerostomie und Xerophthalmie äußern kann (Deeg und Storb 1984, Townley et al. 2011).

Extrakutane Manifestationen der cGvHD betreffen häufig die Leber mit deutlichen Leberenzymanstiegen, den Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) mit Gewichtsverlust, Ösophagusstenosen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die Lunge im Sinne einer Bronchiolitis obliterans (BO), den Genitaltrakt mit vaginalen Stenosen und Ulzerationen und den neuromuskulären Apparat mit Faszitiden, Myositiden und Gelenkkontrakturen (Filipovich et al. 2005).



Abbildung 3: Sklerodermiforme Hautveränderungen bei cGVHD. Betroffen sind die Beine mit Bewegungseinschränkung infolge der tiefen Sklerose (links) sowie der Oberkörper mit deutlichen Pigmentverschiebungen (rechts).

Quelle: Wolfgang Bethge, Universitätsklinikum Tübingen



Abbildung 4: Wickham-Zeichnung der Mundschleimhaut bei cGVHD.

Quelle: Wolfgang Bethge, Universitätsklinikum Tübingen

Eine Aufstellung einer Vielzahl möglicher Einzelsymptome findet sich im Anhang (Tabelle 66). Infektionen, die durch die Immundefizienz der cGvHD und die langdauernde medikamentöse Immunsuppression begünstigt werden, stellen bei betroffenen Patienten eine gefürchtete, nicht selten tödliche Komplikation dar.

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose der GvHD erfolgt zu einem großen Anteil anhand der passenden klinischen und laborchemischen Symptomatik im Verlauf nach Ausschluss anderer Ursachen (siehe Kapitel 1.2.3 und Tabelle 66 im Anhang). Bei Verdacht auf eine Haut- oder Schleimhaut-GvHD sowie eine intestinale GvHD sollten eine oder mehrere Biopsien der betroffenen Areale mit histopathologischer Sicherung der Diagnose erfolgen. Leberbiopsien sind möglich, jedoch seltener erforderlich (Sullivan 2004). Histopathologisch stellt in jedem Fall insbesondere die Abgrenzung gegenüber einer viralen, medikamentös-toxischen oder im Falle der Leber durch eine sinusoidale Obstruktion bedingten Genese der Beschwerden eine Herausforderung dar (Aractingi und Chosidow 1998, McDonald 2006, Jacobsohn und Vogelsang 2007). Bei Verdacht auf andere Organmanifestationen sollte eine organspezifische Diagnostik wie beispielsweise eine Lungenfunktionsprüfung, ein Schirmer-Test zur Objektivierung der Tränenproduktion oder eine MRT muskulofaszialer Herde durchgeführt werden (Filipovich et al. 2005). Die Notwendigkeit von Biopsien sollte im Einzelfall bedacht werden (Shulman et al. 2015). An der Möglichkeit, eine GvHD und ihr Therapieansprechen in Zukunft anhand GvHD-typischer Biomarker zu diagnostizieren, wird intensiv geforscht (Levine et al. 2012, Paczesny et al. 2015).

1.2.5 Prophylaxe

Um eine überschießende, das Leben des Empfängers gefährdende Immunreaktion zu verhindern, werden in der Regel in den ersten Wochen und Monaten nach Transplantation immunsuppressive Medikamente zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt, ohne dass zu diesem Zeitpunkt bereits Zeichen einer GvHD aufgetreten sind. Eine Übersicht über die genannten Immunsuppressiva gibt Tabelle 67 im

Anhang. Es existieren verschiedene Prophylaxeregime, aus welchen meist je nach Transplantationsbedingungen ausgewählt wird. Allerdings ist das Vorgehen zur GvHD-Prävention relativ uneinheitlich, da eine optimale Methode bis heute nicht definiert ist (Ruutu et al. 2012). Die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) gibt dazu die im Folgenden dargestellten Empfehlungen (Ruutu et al. 2014).

Nach myeloablativen Konditionierungen sollten Patienten mit HLA-identem Familienspender den Calcineurininhibitor Ciclosporin A (CSA) über etwa sechs Monate in Kombination mit der viermaligen Gabe von Methotrexat (MTX) erhalten. Bei HLA-identen Fremdspendern wird in der Regel eine dreimalige Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) ergänzt. Hierzu existieren Daten, die belegen, dass ATG eine Reduktion der akuten und chronischen GvHD und Verbesserung der Lebensqualität bewirkt, ohne zugleich Gesamtüberleben oder Rezidivrate zu beeinflussen (Bonifazi et al. 2003, Bacigalupo et al. 2006, Finke et al. 2009, Socie et al. 2011, Binkert et al. 2015, Kroger et al. 2016).

Bei reduzierten Konditionierungsprotokollen ist die Standard-Prophylaxe die Kombination aus Ciclosporin A und Mycophenolat-Mofetil (MMF). Auch hier kann eine ATG-Gabe bei HLA-identem Fremdspender vorgenommen werden, jedoch ist hier die Datenlage weniger eindeutig als bei myeloablativen Verfahren. Je nach Zentrum kommen einige andere als die oben genannten Kombinationen oder Substanzen wie Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus oder Alemtuzumab zum Einsatz (Ruutu et al. 2012). Die Verwendung von Steroiden bereits zu Prophylaxezwecken scheint keinen Vorteil zu ergeben (Ram et al. 2009).

Problematisch bleibt jedoch, dass keine der oben genannten Calcineurininhibitorbasierten Kombinationen trotz guter Wirkung in Hinblick auf die Reduktion der akuten GvHD einen nennenswerten Effekt auf die Reduktion der chronischen GvHD hat (Pavletic und Fowler 2012). Verfahren wie ex vivo T-Zell-Depletion (siehe Kapitel 1.1.4), welche von manchen Zentren bei haploidenten Spenden oder HLA-mismatch genutzt wird, oder die Unterdrückung der T-Zellen in vivo mittels spezifischer Antikörper reduzieren zwar die cGvHD-Rate, jedoch zeigen manche Studien erhöhte Rezidiv- und Infektionsraten (Antin 2011, Soiffer et al. 2011). Auch die GvHD-Prophylaxe im Falle von HLA-Mismatches ist nach wie

vor Inhalt der Forschung. Hier scheint ATG ebenfalls, aber auch andere die T-Zell-Funktion einschränkende Antikörper wie Alemtuzumab, einen positiven Effekt zu haben (Busca et al. 2011, Pidala et al. 2011a).

1.2.6 Therapie

Die Therapie der GvHD stellt bis heute eine große Herausforderung dar. Letztlich werden von einem suffizienten Therapieschema neben seiner Wirksamkeit zur Unterdrückung der GvHD weitere Aspekte erwartet. So sollte die Therapie das Engraftment, die Immunrekonstitution und den Graft-versus-Malignancy-Effekt nicht übermäßig beeinflussen (Blazar et al. 2012, Wolf et al. 2012). Insbesondere die Therapie der GvHD, welche nicht auf die Erstlinientherapie mit Steroiden anspricht, ist ein kontroverses Thema und das optimale Vorgehen bleibt nach wie vor unklar, weshalb eine solche Therapie in der Regel im Rahmen von Studien erfolgen sollte. Das Überleben korreliert direkt mit dem Ansprechen auf die initiale Therapie und Zweitlinientherapien sind häufig durch signifikante Toxizitäten sowie geringe Ansprech- und Überlebensraten gekennzeichnet (Martin et al. 2012b). Eine Übersicht über verwendete Therapiestrategien, deren Wirkmechanismus und Nebenwirkungen gibt Tabelle 67 im Anhang. Zu einer optimalen GvHD-Therapie gehören neben immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Verfahren stets eine genaue Überwachung des Therapieansprechens, des Krankheitsverlaufs und möglicher Nebenwirkungen, adäquate Infektionsprophylaxen und -therapien, eine supportive symptomatische Therapie (z.B. Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, Schmerzmedikation, Physiotherapie) und gegebenenfalls Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung oder Alltagstätigkeiten (Pavletic und Fowler 2012).

1.2.6.1 Akute GvHD

Therapiebedürftig ist eine akute GvHD ab einer Ausprägung von mindestens Grad 2 (siehe Kapitel 2.2.2.1). In manchen Zentren jedoch erfolgt eine Therapie bereits bei einer geringeren Ausprägung (siehe Kapitel 4.2.1.2). Die European Group for Blood and Marrow Transplantation gibt bezüglich der GvHD-Therapie

die im Folgenden dargestellten Empfehlungen (Ruutu et al. 2014). Die Erstlinientherapie der aGvHD ist dabei unumstritten die Gabe eines systemisch wirksamen Steroids in einer Dosierung von 1-2 mg/kgKG/Tag über sieben Tage intravenös. Anschließend sollte eine schleichende Dosisreduktion erfolgen, wobei ein Absetzen erst nach Abklingen aller Krankheitszeichen empfohlen ist. Nicht-absorbierbare orale Steroide und topische Steroide werden bei Darm- beziehungsweise Hautbeteiligung ergänzt. Eine Reihe von Studien haben untersucht, inwieweit eine Ergänzung anderer Substanzen in der Erstlinientherapie vorteilhaft ist. Letztlich deutet keine von ihnen einen Benefit gegenüber der alleinigen Therapie mit Corticosteroiden an (Cahn et al. 1995, Cragg et al. 2000, Lee et al. 2004, Levine et al. 2008, Alousi et al. 2009, Couriel et al. 2009, Pidala et al. 2009a). Das durchschnittliche Ansprechen auf die Erstlinientherapie der aGvHD liegt je nach Kollektivzusammensetzung bei 55 bis 65 % (MacMillan et al. 2002b, MacMillan et al. 2012, Martin et al. 2012b, Saliba et al. 2012, Calmettes et al. 2015).

Fraglich ist das Vorgehen bei den verbleibenden etwa 40 % steroidrefraktärer Verläufe (Pavletic und Fowler 2012). Untersucht wurden dabei in den letzten Jahren insbesondere Mycophenolat-Mofetil, die extrakorporale Photopherese, Methotrexat, Sirolimus, mesenchymale Stammzellen (MSZ) und sogenannte Target-Therapien wie Etanercept, der JAK-Inhibitor Ruxolitinib oder verschiedene monoklonale Antikörper, welche an einer spezifischen molekulare Struktur angreifen (Pavletic und Fowler 2012, Zeiser et al. 2015). Mit durchschnittlichen Ansprechraten von 50 % gibt es aktuell keine Evidenz, nach der einzelne Substanzen präferiert oder abgelehnt werden sollten. Die Therapieentscheidung ist somit abhängig von Effekten bereits durchgeführter Therapien, erwarteten Toxizitäten, Medikamenteninteraktionen, Kosten und Präferenzen des jeweiligen Zentrums (Martin et al. 2012a, Pavletic und Fowler 2012).

1.2.6.2 Chronische GvHD

Die Therapiebedürftigkeit einer cGvHD ist prinzipiell gegeben bei moderaten oder schweren Verläufen (Filipovich et al. 2005, Pavletic und Fowler 2012). Erstlinientherapie für Patienten mit neu diagnostizierter cGvHD ist wiederum die Verwendung eines Corticosteroids in Kombination mit einem Calcineurininhibitor mit dem

Ziel, Steroide aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen einzusparen. Auch hier zeigten verschiedene Studien keinen Vorteil durch die Ergänzung anderer Substanzen zur klassischen Erstlinientherapie (Martin et al. 2009, Pavletic und Fowler 2012). Insgesamt ergeben sich Ansprechraten zwischen 40 und 60 % für die Erstlinientherapie der cGvHD (Akpek et al. 2001, Arora et al. 2003, Stewart et al. 2004, Martin et al. 2009).

Ebenso wie für die aGvHD existiert für die steroidrefraktäre cGvHD keine standardmäßig angewendete Zweitlinientherapie (Flowers et al. 2008b, Wolff et al. 2011). Die größte Evidenz haben dabei Verfahren wie die extrakorporale Photopherese oder Medikamente wie Mycophenolat-Mofetil, JAK-Inhibitoren, Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin A und mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus in Ergänzung zu Corticosteroiden. Die Angabe durchschnittlicher Ansprechraten der Zweitlinientherapie ist bei der cGvHD dadurch erschwert, dass die Werte je nach Substanz und Ausprägung der cGvHD zwischen 20 und 90 % schwanken (Wolff et al. 2011). Prinzipiell sollten zunächst Verfahren mit niedrigem Risikoprofil angewandt werden, während Verfahren mit erheblichen Toxizitäten für die Dritt- oder Viertlinientherapie vorbehalten bleiben sollten. Zur Beurteilung des Therapieansprechens ist es wichtig zu beachten, dass einige Veränderungen in einem bleibendem Organschaden begründet sein können ohne Zeichen einer aktiven GvHD zu sein (Pavletic und Fowler 2012).

1.2.7 Prognose

Für die Prognose der akuten GvHD spielt insbesondere ihre Schwere eine entscheidende Rolle. Während milde Ausprägungen (Grad I/II) mit einer geringen Morbidität und annähernd keiner Mortalität einhergehen, tragen höhergradige Verläufe zu einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben bei. Für die aGvHD Grad III und IV liegt die Mortalität bei 80 bis 90 % (Reddy 2003, Jamani et al. 2013). Auch die steroidrefraktäre aGvHD geht mit einem 1-Jahres-Überleben von 20 bis 30 % und einem Gesamtüberleben von knapp 10 % einher (Blazar et al. 2012, Pavletic und Fowler 2012). Haupttodesursache sind dabei Infektionen (Travnik et al. 2011b).

Milde Ausprägungen einer chronischen GvHD können die Prognose einer HSZT aufgrund des Graft-versus-Malignancy-Effekts sogar verbessern und zu einer verringerten Rezidivrate beitragen (Horowitz et al. 1990, Baron et al. 2005). Die schwere chronische GvHD dagegen ist nach wie vor für eine Vielzahl negativer Konsequenzen nach HSZT verantwortlich. Sie ist nach dem Rezidiv mit 22 % die zweithäufigste Todesursache (Bhatia et al. 2007). Das 10-Jahres-Überleben von Patienten mit schwerer cGvHD liegt bei etwa 50 %, kann jedoch auf bis zu 20 % bei Vorliegen von Risikofaktoren sinken. Auch hier sind Infektionen die häufigste Todesursache (Travnik et al. 2011b). Insbesondere eine pulmonale Beteiligung mit Bronchiolitis obliterans hat mit einem 5-Jahres-Überleben von nur 13 % eine deutlich erhöhte Mortalität gegenüber anderen Verläufen der cGvHD (Patriarca et al. 2006, Williams et al. 2009, Mohty und Mohty 2011). Eine Darstellung prognosemodifizierender Faktoren sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD findet sich in der Diskussion (siehe Kapitel 4.6).

1.3 Fragestellung

Bis heute ist keine optimale Herangehensweise an die Therapie sowohl der akuten als auch der chronischen Graft-versus-Host Disease gefunden. Während für die steroidbasierte Erstlinientherapie ein breiter wissenschaftlicher Konsens besteht, fehlt es im Falle der Steroidrefraktärität an einer einheitlichen Vorgehensweise (siehe Kapitel 1.2.6). Eine solche wäre aber dringend vonnöten, da ein nicht unerheblicher Anteil transplantierte Patienten einen steroidrefraktären Verlauf der GvHD zeigt und nachweislich ein fehlendes Steroidansprechen die Überlebenschancen der Patienten deutlich senkt (Flowers et al. 2008b, Calmettes et al. 2015). Überlebende Patienten mit GvHD benötigen zudem bislang aufgrund mangelnder Symptomkontrolle eine häufig langwährende Therapie und erleiden im Rahmen der Erkrankung selbst sowie ihrer Therapie oftmals bedeutende Einschränkungen ihrer Lebensqualität und Alltagsfähigkeit (Stewart et al. 2004, Mohty und Mohty 2011).

So steht zur Therapie der steroidrefraktären akuten und chronischen GvHD eine Vielzahl unterschiedlicher immunsuppressiver Medikamente und Verfahren zur

Auswahl, für die jedoch in der Regel keine klare Evidenz ihrer Wirksamkeit besteht. Es werden zu diesem Thema viele prospektive Studien zur Untersuchung des Ansprechens einzelner Substanzen durchgeführt, jedoch sollten deren Ergebnisse auch anhand retrospektiver Untersuchungen mit großen Kollektiven verglichen und somit deren Aussagekraft in der breiten Praxis geprüft werden (Pavletic und Fowler 2012). Dies ist insbesondere notwendig, da es kaum möglich sein wird, jede der infrage kommenden Substanzen in prospektiven Studien direkt am Patienten zu untersuchen (Wolff et al. 2011).

Die vorliegende Arbeit verfolgt daher das Ziel, verschiedene in der Praxis angewendete Therapieprinzipien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in einem großen Kollektiv zu evaluieren. Es sollen verschiedene im untersuchten Kollektiv angewandte Therapieoptionen und Medikamentenkombinationen im Rahmen steroidrefraktärer Verläufe betrachtet und hinsichtlich ihrer Ansprechraten beurteilt werden. Anschließend sollen die eigenen Ergebnisse in einen Kontext der aktuell verfügbaren Literatur gesetzt werden.

Da zu einer optimalen Therapie einer Komplikation stets ihre bestmögliche Prävention gehört, verfolgt die vorgelegte Arbeit zusätzlich das Ziel, Faktoren zu ermitteln, die im hier betrachteten Kollektiv zur Entstehung einer akuten oder chronischen GvHD beitragen oder einen steroidrefraktären Verlauf begünstigen, aber auch Faktoren, welche sich negativ auf Überleben und Rezidivrate der Patienten auswirkten. Die Kenntnis dieser Faktoren dient neben der Vermeidung bestimmter Konstellationen vor Transplantation auch der Identifikation besonders gefährdeter Patientengruppen.

Somit soll die vorgelegte Arbeit einen Überblick sowohl über präventive Faktoren als auch Therapieoptionen bei bereits eingetretener GvHD in einem relativ großen Patientenkollektiv geben.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten wurden retrospektiv in der klinikumseigenen Transplantationsdatenbank erfasst. Nach entsprechender Selektion der Patienten (siehe unten) wurden die erhobenen Daten mit Inhalten aus Arztbriefen, Ambulanznotizen und Untersuchungsbefunden kontrolliert, ergänzt und validiert. Es wurden insgesamt n=721 Stammzelltransplantationen, welche alle im Zentrum für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2013 durchgeführt wurden, ausgewertet. Berücksichtigt wurden nur Patienten ≥ 18 Jahre. Transplantationen, bei welchen früh nach Stammzellübertragung eine weitere Transplantation erfolgen musste (z.B. bei Transplantatversagen), wurden nicht für die Auswertung herangezogen. Gleiches gilt für alle Zweit- und Dritttransplantationen des Zeitraumes, welche aufgrund eines Rezidivs der Grunderkrankung bei einem Patienten, dessen Ersttransplantation bereits betrachtet wurde, durchgeführt wurden. Somit entsprach die Zahl der Transplantationen der Zahl der Patienten. Die Einteilung der Schweregrade der akuten und chronischen GvHD basierte dabei auf den im Folgenden beschriebenen Klassifikationen.

2.2 Klassifikationen und Definitionen

2.2.1 Konditionierung

Die Konditionierungstherapie der Patienten erfolgte entweder myeloablativ oder reduziert, wobei je nach Indikation verschiedene Regime zur Verfügung stehen. Die myeloablative Konditionierung (MAC) umfasst dabei eine Kombination von Substanzen, welche zu einer massiven und in der Regel ohne Stammzellgabe irreversiblen Panzytopenie führen. Häufig verwendet werden die kombinierte hochdosierte Gabe der zur Gruppe der Alkylantien gehörenden Zytostatika Busulfan und Cyclophosphamid oder eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung von

etwa 12 Gy (Total body irradiation, TBI) in Kombination mit einer Cyclophosphamidgabe. Demgegenüber steht das Prinzip der nebenwirkungsärmeren dosisreduzierten Konditionierung (RIC). Häufig verwendet wird hierzu Fludarabin kombiniert mit einem in der Dosis um mindestens 30 % reduzierten Alkylans oder einer intensitätsreduzierten Ganzkörperbestrahlung (Bacigalupo et al. 2009).

2.2.2 Klassifikationen der GvHD

Um eine einheitliche Herangehensweise an die akute und chronische GvHD zu ermöglichen, wurden bereits früh Richtlinien zur Klassifikation beider Formen entwickelt. Lange Zeit wurde lediglich zwischen einer akuten Form, die innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auftritt und einer chronischen Form mit Auftreten nach über 100 Tagen unterschieden. Es zeigte sich jedoch, dass das Kriterium Zeit allein nicht ausreichte, um beide in vielerlei Hinsicht sehr verschiedene Formen suffizient zu unterscheiden (Toubai et al. 2008).

Daher wurde im Jahr 2005 von einem Konsensus-Expertenpanel die National Institutes of Health Klassifikation der GvHD (NIH-Klassifikation) herausgegeben, welche weitere, insbesondere klinische Kriterien zur Unterscheidung berücksichtigt. Sie beschreibt neben einer klassischen aGvHD mit Auftreten ≤ 100 Tage nach HSZT eine „late-onset“-aGvHD mit Manifestation nach über 100 Tagen, welche häufig nach Absetzen der Immunsuppression beobachtet wird. Im Bereich der chronischen GvHD wird eine klassische cGvHD, welche ohne Zeitlimit auftreten kann von einem Overlap-Syndrom, welches zwar ohne Zeitlimit auftritt, aber Merkmale der akuten und chronischen Form zeigen kann, unterschieden (siehe Tabelle 1).

Zu beachten ist, dass seit Mitte 2015 eine überarbeitete NIH-Klassifikation gültig ist, welche im Wesentlichen mit der Vorgängerversion von 2005 übereinstimmt, jedoch in einigen Punkten Neuerungen oder Präzisierungen enthält (Jagasia et al. 2015). Da bei Transplantation der hier eingeschlossenen Patienten und bei der Erhebung der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten die Klassifikation von 2005 Gültigkeit besaß und demnach Anwendung fand, wird diese im Folgenden als Referenz verwendet.

*Tabelle 1: NIH-Klassifikation: Formen der akuten und chronischen GvHD
Nach Filipovich et al., 2005*

Kategorie	Zeitpunkt nach HSZT	Merkmale der aGvHD	Merkmale der cGvHD
Akute GvHD			
Klassische aGvHD	≤100 Tage	ja	nein
Persistierende, late-onset oder wiederkehrende aGvHD	>100 Tage	ja	nein
Chronische GvHD			
Klassische cGvHD	Kein Zeitlimit	nein	ja
Overlap-Syndrom	Kein Zeitlimit	ja	ja

2.2.2.1 Akute GvHD

Die heutzutage am häufigsten angewandte Einteilung der akuten GvHD, welche auch in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kommt, geht auf ein bereits im Jahre 1974 formuliertes Graduierungssystem namens „Glucksberg Seattle Score“ zurück (Glucksberg et al. 1974). Nach Überarbeitung ergaben sich daraus die heute gängigen modifizierten Glucksberg-Kriterien, welche die aGvHD nach klinischen Kriterien der Haut, der Leber und des Darm in Stadien und Grade einteilen (Przepiorka et al. 1995).

Für jedes Organ wird dabei ein Stadium zwischen 0 und 4 ermittelt, wobei 4 die schwerste Manifestation und 0 keine Manifestation beschreibt (siehe Tabelle 2). Im Falle der Haut ist für die Stadieneinteilung der Anteil der von einem makulopapulösen Exanthem betroffenen Fläche an der gesamten Körperoberfläche entscheidend. Sofern eine generalisierte Erythrodermie oder gar eine Blasenbildung auftreten, handelt es sich um Stadium 4. Die Leberbeteiligung wird anhand der Höhe des Gesamtbilirubinwertes im Blut eingeteilt. Der obere Normwert des Gallenfarbstoffs Bilirubin im Blut liegt dabei bei 1,1 mg/dl. Eine akute Darm-GvHD wird anhand des Volumens der ausgeschiedenen Diarrhoe eingeteilt. In ihrer schwersten Ausprägung (Stadium 4) äußert sich die akute Darm-GvHD mit stärkstem abdominellem Schmerz bis hin zum Ileus.

Aus diesen einzelnen Organstadien wird im Anschluss ein Gesamtschweregrad der aGvHD ermittelt, wobei Grad I die leichteste Ausprägung und Grad IV die schwerste, lebensbedrohliche Manifestation beschreibt. Nur bei einer reinen

Hautbeteiligung Stadium 1 oder 2 ist von einem Gesamtgrad I auszugehen, welcher meist klinisch nicht relevant ist und oft prognostisch günstig verläuft. Jede ausgeprägtere Hautbeteiligung sowie jede Form der Leber- oder Darmbeteiligung ergeben einen Gesamtgrad von mindestens II. Eine viertgradige und somit schwerste aGvHD wird ausschließlich bei Vorliegen einer Haut- oder Leberbeteiligung Stadium 4 vergeben (siehe Tabelle 2). Neben der hier dargestellten und in der vorliegenden Arbeit verwendeten Klassifikation existiert eine zweite gängige, jedoch in der Praxis weniger häufig angewandte Klassifikation namens IBMTR Severity Index (Rowlings et al. 1997).

*Tabelle 2: Die modifizierten Glucksberg Kriterien zur Einteilung der aGvHD
Nach Przepiorka et al., 1995*

	Haut	Leber	Darm
Stadium			
1	Makulopapulöses Exan- them <25 % KOF ¹	Bilirubin 2-3 mg/dl	500-1000 ml Diarrhoe/Tag oder anhaltende Übelkeit
2	Makulopapulöses Exan- them 25-50 % KOF ¹	Bilirubin 3-6 mg/dl	>1000 ml Diarrhoe/Tag
3	Makulopapulöses Exan- them >50 % KOF ¹	Bilirubin 6-15 mg/dl	>1500 ml Diarrhoe/Tag
4	Generalisierte Erythro- dermie mit Blasenbil- dung	Bilirubin >15 mg/dl	Schwerer Abdominal- schmerz mit oder ohne Ileus
Grad			
I	Stadium 1-2	-	-
II	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
III	-	Stadium 2-3 oder	Stadium 2-4
IV	Stadium 4 oder	Stadium 4	-

¹ Körperoberfläche

2.2.2.2 Chronische GvHD

Aufgrund der höheren Variabilität der chronischen GvHD ist in diesem Falle auch die Klassifikation komplexer als bei der aGvHD. Sie erfolgt in der vorliegenden Arbeit anhand der im Jahre 2005 herausgegebenen NIH-Klassifikation (Filipovich

et al. 2005). Die Ermittlung der Organbeteiligungen wird dabei in Abstufungen zwischen 0 (keine Manifestation) und III (schwere Manifestation) vorgenommen. Auch der Allgemeinzustand des Patienten geht auf diese Weise in die Klassifikation mit ein. Weitere berücksichtigte Organe oder Gewebe sind dabei die Haut, der Mund, die Augen, der Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Lunge, die Gelenke und Faszien sowie der Genitaltrakt (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: NIH-Klassifikation: Organbeteiligungen bei cGvHD
Modifiziert nach Filipovich et al., 2005*

	0	I	II	III
Allgemeinzustand	Asymptomatisch, voll aktiv (KPS ¹ 100 %)	Symptomatisch, voll gehfähig, nur bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt (KPS ¹ 80-90 %)	Symptomatisch, gehfähig, Selbstversorgung, >50 % der wachen Stunden außerhalb des Bettes (KPS ¹ 60-70 %)	Symptomatisch, eingeschränkte Selbstversorgung, >50% der wachen Stunden im Bett (KPS ¹ <60 %)
Haut	Asymptomatisch	Symptomatisch, < 18 % KOF ³ <u>ohne</u> sklerodermiforme Veränderungen	Symptomatisch, 19-50 % KOF ³ <u>oder</u> oberflächliche sklerodermiforme Veränderungen (ohne „gefesselte Haut“, Faltenerzeugung möglich)	Symptomatisch, >50 % KOF ³ <u>oder</u> tiefe sklerodermiforme Veränderungen („gefesselte Haut“, keine Faltenerzeugung) <u>oder</u> eingeschränkte Mobilität, Ulzerationen oder starker Juckreiz
Mund	Asymptomatisch	Milde Symptome, normale orale Ernährung möglich	Moderate Symptome, partielle Einschränkung der oralen Ernährung	Schwere Symptome, erhebliche Einschränkung der oralen Ernährung
Augen	Asymptomatisch	Milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der ATL ⁴ (Augentropfen ≤3/Tag) <u>oder</u> asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	Moderate Augentrockenheit mit partieller Beeinträchtigung der ATL ⁴ (Augentropfen >3/Tag) <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens	Schwere Augentrockenheit mit deutlicher Beeinträchtigung der ATL ⁴ (spezielle Brillengläser erforderlich) <u>oder</u> Arbeitsunfähigkeit wegen okulärer Symptome <u>oder</u> Sehverlust bei Keratokonjunktivitis sicca
Gastrointestinaltrakt	Asymptomatisch	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust (<5 %)	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz, Durchfall mit mildem bis moderatem Gewichtsverlust (5-15 %)	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz, Durchfall mit deutlichem Gewichtsverlust (>15 %), parenterale Zusatzernährung <u>oder</u> ösophageale Dilatation erforderlich
Leber	Normale Leberfunktion	Bilirubin, GOT ⁵ , GPT ⁶ , AP ⁷ erhöht auf <2x oberer Normwert	Bilirubin >3 mg/dl oder Bilirubin, GOT ⁵ , GPT ⁶ , AP ⁷ erhöht auf 2-5x oberer Normwert	Bilirubin, GOT ⁵ , GPT ⁶ , AP ⁷ erhöht auf >5x oberer Normwert

Lunge	Asymptomatisch, FEV1 ² >80 %	Milde Symptome (Luftnot nach Treppensteigen), FEV1 ² 60-79 %	Moderate Symptome (Luftnot nach Gehen auf der Ebene), FEV1 ² 40-59 %	Schwere Symptome (Luftnot in Ruhe), Sauerstoffbedarf, FEV1 ² ≤39 %
Gelenke/ Faszien	Asymptomatisch	Leichte Steifigkeit der Arme oder Beine, keine/leichte Einschränkung der Beweglichkeit <u>und</u> keine Beeinträchtigung der ATL ⁴	Steifigkeit der Arme oder Beine <u>oder</u> Gelenkkontrakturen, Erythem durch Faszii-tis, moderate Einschränkung der Beweglichkeit <u>und</u> milde bis moderate Beeinträchtigung der ATL ⁴	Gelenkkontrakturen <u>mit</u> signifikanter Einschränkung der Beweglichkeit <u>und</u> signifikanter Beeinträchtigung der ATL ⁴ (Unfähigkeit, Schuhe zu binden, Knöpfe zu knöpfen, sich selbst zu kleiden)
Genitaltrakt	Asymptomatisch	Milde Symptome <u>ohne</u> Effekt auf den Koitus, minimale Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	Moderate Symptome <u>mit</u> milder Dyspaneurie und Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	Schwere Symptome <u>mit</u> Strikturen, Verwachsungen der Labien, schweren Ulzerationen <u>und</u> starke Dyspaneurie, Einführen des Spekulum unmöglich

¹ Karnofsky Performance Status (siehe Anhang)

² Forcierte Einsekundenkapazität

³ Körperoberfläche

⁴ Aktivitäten des täglichen Lebens

⁵ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

⁶ Glutamat-Pyruvat-Transaminase

⁷ Alkalische Phosphatase

Aus den einzelnen Stadien der Organbeteiligung ergibt sich im Anschluss die Gesamteinteilung der cGvHD in eine milde, moderate oder schwere Form. Berücksichtigt werden dabei die Anzahl der betroffenen Organe sowie die einzelnen Maximalausprägungen. Von einer milden cGvHD ist auszugehen, wenn nur ein bis zwei Organe maximal im Stadium I betroffen sind. Von einer moderaten cGvHD spricht man bei mehr als drei leicht (Stadium I) betroffenen Organen oder ab einem einzelnen Organ, das mindestens Stadium 2 zeigt. Eine schwere cGvHD liegt vor, sobald sich mindestens ein Organ im Stadium 3 befindet. Eine Lungenbeteiligung, die in der Regel eine schlechtere Prognose zeigt, ist hiervon ausgenommen und führt früher zur Diagnose eines höheren Grades (siehe Tabelle 4). Neben der vorgestellten Klassifikation existiert eine historische Einteilung der cGvHD in limitierte (lokalisierte Hautbeteiligung und/oder mäßige Leberbeteiligung) und extensive Verläufe (generalisierte Hautbeteiligung, schwere Leberveränderungen, Beteiligung anderer Zielorgane) welche vereinzelt nach wie vor Anwendung findet (Shulman et al. 1980). Sie basiert jedoch auf lediglich 20 Patienten und besitzt eine geringe Vorhersagekraft für den klinischen Verlauf nach Auftreten der cGvHD (Filipovich et al. 2005).

Tabelle 4: NIH-Klassifikation: Gesamtausprägung der cGvHD
 Nach Filipovich et al., 2005

	Anzahl betroffener Organe		Maximales Stadium aller betroffenen Organe
Mild	1-2		I (außer Lunge)
Moderat	≥1	<u>oder</u>	II
	≥3	<u>oder</u>	I
	Lunge		I
Schwer	≥1	<u>oder</u>	III
	Lunge		≥II

2.2.3 Definition der steroidrefraktären GvHD

2.2.3.1 Akute GvHD

Die hier angewandte Definition ist die am häufigsten gebräuchliche, wobei in verschiedenen Studien die Definition sehr variabel und nicht systematisch festgelegt ist (Zhang et al. 2015). Von einem steroidrefraktären Verlauf ist auszugehen, wenn es innerhalb der ersten fünf Tage unter Steroidtherapie in einer Dosis von 2 mg/kgKG/Tag zu einem Progress kommt oder sich nach sieben Tagen kein Ansprechen der Therapie zeigt. Ebenso ist das Versterben eines Patienten unter Therapie als steroidrefraktärer Verlauf zu werten. Unter einem Progress ist die Verschlechterung in mindestens einem Organ zu verstehen, auch wenn hierdurch keine Änderung des Gesamtgrades erfolgt (MacMillan et al. 2010, Pavletic und Fowler 2012, Ruutu et al. 2014).

2.2.3.2 Chronische GvHD

Für die chronische GvHD ist die Definition eines steroidrefraktären Verlaufes ebenso uneinheitlich und variabel wie für die akute Form (Wolff et al. 2011). Gebräuchlich ist allerdings eine Definition nach den im Folgenden dargestellten Kriterien. Generell ist eine Beurteilung des Therapieansprechens bei der chronischen Form erst nach einem längeren Zeitraum als bei der aGvHD möglich. So kann man von einem steroidrefraktären Verlauf ausgehen, sofern es nach

zweiwöchiger Steroidtherapie in einer Dosierung von 1 mg/kgKG/Tag zu einem Progress der GvHD kommt. Gleiches gilt für ein Nichtansprechen der Therapie nach vier bis acht Wochen (Ruutu et al. 2014). Sollte ein Ausschleichen der Steroide auf Dosierungen unter 0,5 mg/kgKG/Tag nicht ohne erneute Progression der klinischen Manifestation der cGvHD möglich sein, ist ebenso von einem steroidrefraktären Verlauf auszugehen. Generell jedoch gilt, dass eine Beurteilung des Therapieansprechens insbesondere bei der cGvHD stark von der Art der klinischen Manifestation abhängt. So sollte eine Reevaluation der Therapie bei einem schweren Verlauf tendenziell früher erfolgen als beispielsweise bei einer sklerotischen Hautbeteiligung, deren Rückbildung einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen kann (Wolff et al. 2011, Pavletic und Fowler 2012).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Aufarbeitung der Patienten- und Therapiedaten erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft EXCEL 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 22.0 (International Business Machines Corporation IBM, Armonak, USA). Zur Berechnung und Darstellung der kumulativen Inzidenzen wurde die Programmumgebung R für statistische Auswertungen angewendet (Version 3.2.3; <https://www.r-project.org>).

Die Überlebensanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens erfolgten mittels Kaplan-Meier-Analysen (Kaplan und Meier 1958). Das Gesamtüberleben (Overall survival) war dabei definiert als Zeitraum zwischen Transplantation und Eintreten des Todes jeglicher Ursache. Sofern ein Patient am Tag des letzten Kontaktes noch am Leben war, wurde er zu diesem Zeitpunkt zensiert. Das ereignisfreie Überleben (event-free survival; EFS) war definiert als Zeitraum zwischen Transplantation und Eintreten eines Rezidivs der Grunderkrankung oder Eintreten des Todes. Patienten, welche beim letzten Kontakt noch lebten und bis dahin kein Rezidiv erlitten hatten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Im Falle der Non-Relapse-Mortalität (NRM), der Relapse-Inzidenz und der GvHD-Inzidenzen wurden kumulative Inzidenzen berechnet. Die Non-Relapse-Mortalität war dabei definiert als Zeit bis Eintreten des Todes ohne vorheriges Rezidiv. Ein Rezidiv wurde hier als konkurrierendes Ereignis (Competing risk) betrachtet. Die Relapse-Inzidenz war definiert als Zeit bis Auftreten eines Rezidivs. Das Eintreten des Todes ohne vorheriges Rezidiv galt als konkurrierendes Ereignis (Scrucca et al. 2007, Labopin et al. 2009). Für die Berechnung der GvHD-Inzidenzen galten das Eintreten des Todes oder eines Rezidivs ohne vorherige GvHD als konkurrierende Ereignisse.

Die multivariaten Analysen bezüglich der Einflussfaktoren auf die Zielgrößen „Auftreten akuter beziehungsweise chronischer GvHD“ erfolgten mithilfe von Cox-Regressionen (Cox 1972). Geprüft wurde jeweils, ob einer der Faktoren Alter des Empfängers sowie des Spenders, Geschlechtsunterschied zwischen Spender und Empfänger, Diagnose, Anzahl vorangegangener Transplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung, CMV-Reaktivierung, Prophylaxemedikation sowie Stammzellquelle Einfluss auf oben genannte Zielgrößen hatte. Im Falle der cGvHD wurde zudem der Einfluss einer vorangegangenen aGvHD geprüft, wobei diese als zeitabhängige Kovariate in die Analyse mitging. Daraus ergab sich für jeden Faktor eine sogenannte Hazard-Ratio (HR), welche die Erhöhung des Risikos, ein bestimmtes Ereignis zu erleiden, im Vergleich zu einer Referenzgruppe beschreibt. Sofern es für einen der geprüften Faktoren unbekannte Werte gab, ging der entsprechende Patient nicht in die Analyse ein. Patienten, bei denen ein entsprechendes Ereignis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch nicht eingetreten war, wurden wie oben beschrieben zensiert. Alle beschriebenen Analysen erfolgten schrittweise, wobei in das endgültige Modell nur Faktoren eingingen, welche mit einem $p \leq 0,1$ Einfluss auf das entsprechende Ereignis zeigten.

Für die Zielgröße der „Steroidrefraktärität“ wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Geprüft wurde dabei der Einfluss der Faktoren Alter des Empfängers sowie des Spenders, Geschlechtsunterschied zwischen Spender und Empfänger, Diagnose, Prophylaxemedikation, Anzahl vorangegangener Transplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung und CMV-Reaktivierung sowie

die Ausprägung der akuten beziehungsweise chronischen GvHD, die Anzahl der betroffenen Organe, die Dauer bis zum Auftreten der GvHD und die Dauer bis zum Beginn der Therapie ab Erstdiagnose der GvHD. Im Falle der akuten GvHD wurde zusätzlich der Einfluss einer Haut-, Leber- oder Darmbeteiligung geprüft. Zur Abschätzung der Güte dieses Regressionsmodells wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 , welches Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, angegeben. Je näher der Wert hierbei an der Zahl 1 liegt, desto höher ist die Vorhersagekraft des Modells (Nagelkerke 1991).

Im Falle der Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben sowie das Rezidivrisiko wurden die Faktoren „Auftreten akuter beziehungsweise chronischer GvHD“ als zeitabhängige Kovariaten in das Modell miteinbezogen. Geprüft wurden zudem die Faktoren Alter des Empfängers und Spenders, Geschlechtsunterschied, Anzahl vorheriger Transplantationen, Diagnose, Prophylaxe, Histokompatibilität, Konditionierung, Stammzellquelle und CMV-Reaktivierung. Des Weiteren wurde für die Zielgrößen Überleben und Rezidivrisiko ein Modell unter Ausschluss der GvHD erstellt, in welchem die Fälle zum Zeitpunkt des GvHD-Auftretens zensiert wurden. Geprüft wurden in diesem ersten Modell die Faktoren Alter des Empfängers und Spenders, Geschlechtsunterschied, Diagnose, Anzahl vorheriger Transplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung, Stammzellquelle und CMV-Reaktivierung. In einem zweiten Schritt wurden schließlich anhand einer weiteren Cox-Regression Einflussfaktoren auf das Überleben und das Rezidivrisiko in der Gruppe der Patienten mit bereits aufgetretener akuter beziehungsweise chronischer GvHD ab dem Zeitpunkt des GvHD-Auftretens bestimmt. Hierzu floss der in der ersten Regression bestimmte Wert der Überlebensfunktion als Faktor in das Modell mit ein. Auf diese Weise wurden Faktoren, welchen den Verlauf einer GvHD beziehungsweise das Auftreten von Rezidiven in dieser Gruppe unabhängig vom jeweiligen „Basisrisiko“, zu versterben, bestimmt. Geprüft wurden in diesem zweiten Modell der Einfluss der Faktoren Alter von Empfänger und Spender, Diagnose, Anzahl vorheriger Transplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung, CMV-Reaktivierung, Zeit bis GvHD-Auftreten, Zeit bis Therapiebeginn der GvHD, Schwere der GvHD sowie das Auftreten eines steroidrefraktären Verlaufs. Im Falle der akuten GvHD wurde

zusätzlich der Einfluss einer Haut-, Leber- oder Darmbeteiligung betrachtet. Im Falle der chronischen GvHD gingen als Faktor zudem das Auftreten einer vorangegangenen akuten GvHD sowie die Anzahl der von der cGvHD betroffenen Organe ein. Es galt in allen Modellen ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

2.4 Kollektiv- und Transplantationscharakteristika

2.4.1 Patientencharakteristika

Alle für die Auswertung herangezogenen Patienten wurden im Zentrum für Stammzelltransplantationen der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen stammzelltransplantiert. Eine Übersicht über die die Patienten betreffenden Merkmale gibt Tabelle 5.

Bei $n=721$ betrachteten Patienten waren knapp 60 % männlich und etwa 40 % weiblich. Im Mittel waren die Patienten etwa 50 Jahre alt. Mit einem Anteil von fast 50 % war die AML die häufigste zur Transplantation führende Diagnose. An zweiter Stelle stand die ALL. Somit stellten die akuten Leukämien einen Anteil von über 60 % der transplantierten Patienten. Das Non-Hodgkin-Lymphom und das MDS stellten weitere häufige Transplantationsursachen dar. Andere Diagnosen waren einzeln betrachtet selten.

Insgesamt waren die Patienten in etwa über 50 % der Fälle bezüglich des Cytomegalievirus positiv. In 20 Fällen war der CMV-Status vor Transplantation unbekannt. Die betrachtete Transplantation war im Großteil der Fälle die erstmals bei dem entsprechenden Patienten durchgeführte Stammzellübertragung. In knapp 15 % der Fälle handelte es sich bereits um die zweite allogene Stammzelltransplantation des Patienten. Nur wenige Patienten hatten zwei oder mehr Transplantationen erhalten. Es handelte sich hierbei um Transplantationen, welche an einem anderen Zentrum, vor Beginn des Untersuchungszeitraums 2004 oder aufgrund eines Transplantatversagens durchgeführt wurden.

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei n=721 Transplantationen.

Alter	Jahre	
Mittelwert	49,8	
Standardabweichung	13,9	
Bereich	18 - 76	

Merkmal	n	%
Geschlecht		
männlich	427	59,2
weiblich	294	40,8
Diagnose		
Akute myeloische Leukämie	342	47,4
Akute lymphatische Leukämie	90	12,5
Non-Hodgkin-Lymphom	88	12,2
Myelodysplastisches Syndrom	81	11,2
Osteomyelofibrose	40	5,6
Multiples Myelom	33	4,6
Chronisch myeloische Leukämie	20	2,8
Chronisch lymphatische Leukämie	14	1,9
Morbus Hodgkin	7	1,0
Andere	6	0,8
CMV-Status¹¹		
positiv	387	53,7
negativ	314	43,5
unbekannt	20	2,8
Anzahl Transplantationen vor dieser		
0	590	81,8
1	102	14,1
2	27	3,8
3	2	0,3

¹ Cytomegalievirus

2.4.2 Spender- und Transplantationscharakteristika

Die für die vorliegende Arbeit herangezogenen $n=721$ Stammzelltransplantationen wurden im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2013 durchgeführt (siehe Abbildung 5). Die größte Anzahl an betrachteten Transplantationen erfolgte dabei im Jahr 2012 ($n=89$).

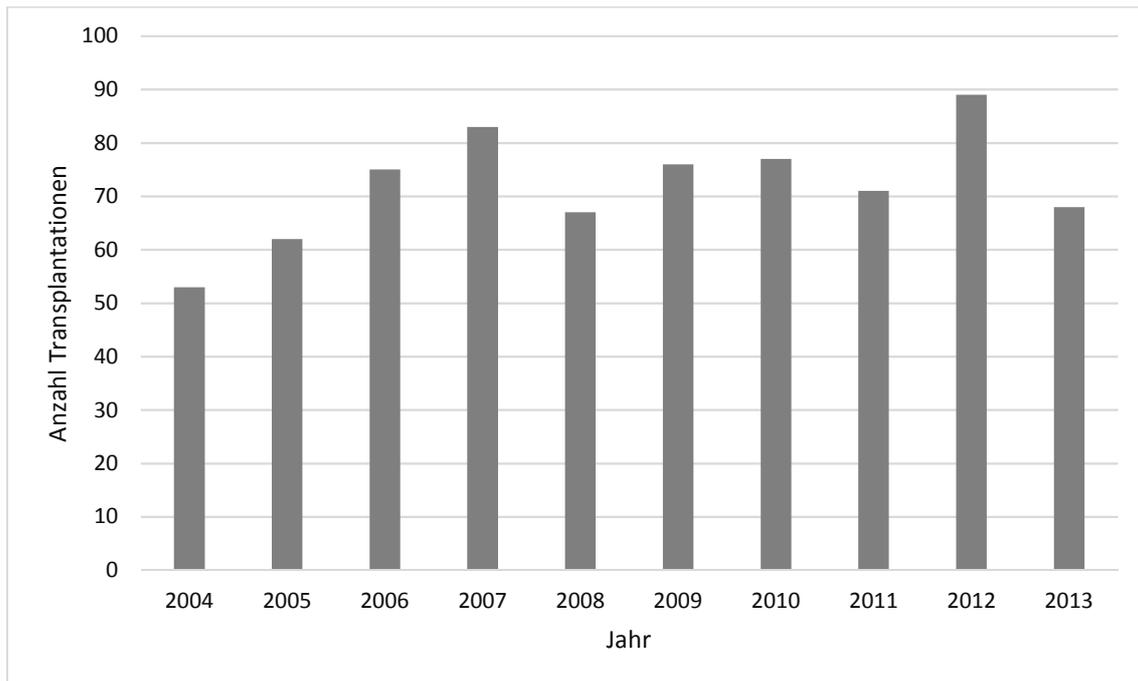


Abbildung 5: Zeitpunkt der $n=721$ Transplantationen.

Einen Überblick über die die Spender und Transplantationen betreffenden Eigenschaften gibt Tabelle 6. Insgesamt waren im Kollektiv knapp 60 % der der insgesamt $n=721$ Spender männlich und etwa 30 % weiblich. In den übrigen Fällen war das Geschlecht des Spenders unbekannt. Gleiches galt für etwa 15 % der Spender in Bezug auf das Alter. Im Mittel waren die Spender etwa 38 Jahre alt. Bezüglich des Cytomegalievirus war in etwa die Hälfte der Spender positiv beziehungsweise negativ.

Als Stammzellquelle diente in annähernd allen Fällen (95,6 %) das periphere Blut des Spenders. Eine Gabe von Knochenmarkstammzellen (3,9 %) oder eine gemischte Gabe (0,6 %) war somit verhältnismäßig selten. Bei knapp 60 % der

Transplantationen erfolgte die Konditionierung im Vorfeld anhand eines reduzierten Protokolls, die übrigen Patienten wurden vollständig myeloablativ konditioniert (siehe Kapitel 2.2.1). Etwa 25 % der Transplantationen erfolgten von einem HLA-identischen Verwandten des Empfängers, weitere etwa 40 % konnten mit einem HLA-identischen Fremdspender durchgeführt werden. Somit bestand bei etwa 65 % der Transplantationen ein vollständiges HLA-Match. Bei weiteren etwa 27 % der Übertragungen lag mindestens ein Mismatch bei verwandtem oder unverwandtem Spender vor. Am häufigsten waren sowohl Spender als auch Empfänger männlich.

Tabelle 6: Spender- und Transplantationscharakteristika.

Alter	Jahre	
Mittelwert	38,1	
Standardabweichung	12,7	
Bereich	7 - 72	
unbekannt	n = 105 (14,6 %)	

Merkmal	n	% [%]³
Geschlecht		
männlich	408	56,6
weiblich	230	31,9
unbekannt	83	11,5
CMV¹-Status		
positiv	348	48,2
negativ	353	49,0
unbekannt	20	2,8
Stammzellquelle inkl. Aufbereitung		
Peripheres Blut		
gesamt	689	95,6
Zellseparation	597	[86,6]
Depletion	43	[6,3]
Positivselektion	22	[3,2]
keine	27	[3,9]
Knochenmark		

	gesamt	28	3,9
	Zellseparation	3	[10,7]
	Depletion	1	[3,6]
	keine	24	[85,7]
beides			
	gesamt	4	0,6
	Zellseparation	3	[75,0]
	Depletion	1	[25,0]
Konditionierung			
	reduziert	417	57,8
	myeloablativ	304	42,2
Histokompatibilität			
	HLA ² -Match verwandt	186	25,8
	HLA ² -Match unverwandt	298	41,3
	haploident	41	5,7
	Mismatch verwandt	7	1,0
	Mismatch unverwandt	189	26,2
Mismatch-Anzahl			
	gesamt	196	100,0
	1	150	[76,5]
	2	42	[21,4]
	3	4	[2,1]
Mismatch-Art			
A			
	gesamt	58	23,6
	Allel	21	[36,2]
	Antigen	37	[63,8]
B			
	gesamt	40	16,2
	Allel	24	[60,0]
	Antigen	16	[40,0]
C			
	gesamt	59	24,0
	Allel	15	[25,4]

	Antigen	44	[74,6]
DQB1	gesamt	54	22,0
	Allel	25	[46,3]
	Antigen	29	[53,7]
DRB1	gesamt	35	14,2
	Allel	26	[74,3]
	Antigen	9	[25,7]
Geschlechtsunterschied			
	weiblich → weiblich	113	15,7
	männlich → männlich	259	35,9
	weiblich → männlich	118	16,4
	männlich → weiblich	148	20,5
	unbekannt	83	11,5
Unterschied CMV¹-Status			
	positiv → positiv	261	36,2
	negativ → negativ	227	31,5
	positiv → negativ	87	12,0
	negativ → positiv	126	17,5
	unbekannt	20	2,8

¹ Cytomegalievirus

² Humanes Leukozytenantigen

³ Die Angabe in eckiger Klammer bezieht sich auf die Anzahl der Fälle in der Subgruppe

2.4.3 Nachbeobachtungszeit

Der Median der Nachbeobachtungszeit lag bei 19 Monaten. Die Nachbeobachtung endete im Falle des Versterbens eines Patienten beziehungsweise am Tag des letzten nachvollziehbaren Kontaktes zum Patienten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Nachbeobachtungszeit der n=721 Fälle.

Mittlere Nachbeobachtungszeit	Monate
Median	19
25. Perzentile	5
75. Perzentile	53
Bereich	0 - 130

2.4.4 GvHD-Prophylaxemedikation

Die zur Prophylaxe einer GvHD angewandte Medikation im Rahmen der betrachteten n=721 Transplantationen sind in Tabelle 8 für die einzelnen Gruppen der Histokompatibilität dargestellt. In der Gruppe der n=186 Stammzellübertragungen von einem HLA-identischen Familienspender erfolgte die GvHD-Prophylaxe in über der Hälfte der Fälle mit einem der beiden Calcineurininhibitoren Tacrolimus oder Ciclosporin A in Kombination mit MMF. Ein Anteil von etwa 10 % erhielt stattdessen einen Calcineurininhibitor in Kombination mit Methotrexat. Bei etwa einem Viertel der entsprechenden Patienten wurde der polyklonale Antikörper ATG in verschiedenen Kombinationen angewandt. In der großen Gruppe der HLA-identischen Fremdspenden wurde bei etwa 65 % der Patienten eine auf ATG basierende Kombination gewählt.

Auch bei Vorliegen eines oder mehrerer HLA-Mismatches war eine auf ATG und einem Calcineurininhibitor basierte Kombination mit MTX oder MMF die am häufigsten gewählte. Bei haploidenten Transplantationen wurde in annähernd allen Fällen eine Antikörper-basierte Prophylaxe - entweder mit Muromonab-CD3 (OKT3) oder ATG und eine zusätzliche Aufarbeitung des Transplantates in vitro durchgeführt. Somit lag der Anteil der mit ATG durchgeführten Prophylaxen an der Gesamtpopulation bei fast 60 %.

Tabelle 8: Prophylaxemedikation aufgeschlüsselt nach Histokompatibilität.

Histokompatibilität	Medikation	n	% [%] ⁷
HLA-Match verwandt	gesamt	186	100,0
	CNI ¹ /MMF ²	101	[54,3]
	ATG ³ /CNI ¹ /MMF ²	30	[16,1]
	CNI ¹ /MTX ⁴	19	[10,2]
	ATG ³ /CNI ¹ /MTX ⁴	10	[5,4]
	ATG ³ Sonstige	8	[4,3]
	Andere	15	[8,1]
	keine	1	[0,5]
	unbekannt	2	[1,1]
HLA-Match unverwandt	gesamt	298	100,0
	ATG ³ /CNI ¹ /MMF ²	92	[30,9]
	ATG ³ /CNI ¹ /MTX ⁴	68	[22,8]
	CNI ¹ /MMF ²	40	[13,4]
	CNI ¹ /MTX ⁴	41	[13,8]
	CNI ¹ /MMF ² /mTOR ⁵ -Inhibitor	11	[3,7]
	ATG ³ Sonstige	32	[10,7]
	Andere	14	[4,7]
HLA-Mismatch	gesamt	196	100,0
	ATG ³ /CNI ¹ /MTX ⁴	80	[40,8]
	ATG ³ /CNI ¹ /MMF ²	72	[36,7]
	ATG ³ Sonstige	17	[8,7]
	CNI ¹ /MTX ⁴	10	[5,1]
	CNI ¹ /MMF ²	7	[3,6]
	Andere	9	[4,6]
	unbekannt	1	[0,5]
haploident	gesamt	41	100,0
	OKT3 ⁶	21	[51,2]
	OKT3 ⁶ /MMF ²	4	[9,8]
	ATG ³	7	[17,1]
	ATG ³ /MMF ²	5	[12,2]
	ATG ³ Sonstige	2	[4,9]
	keine	2	[4,9]

¹ Calcineurininhibitor

² Mycophenolat-Mofetil

³ Antithymozytenglobulin

⁴ Methotrexat

⁵ Mammalian target of Rapamycin

⁶ Muromonab-CD3

⁷ Die Angabe in eckiger Klammer bezieht sich auf die Anzahl der Fälle in der Subgruppe

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertungen des in Kapitel 2.4 beschriebenen Kollektivs dargestellt. Von zentraler Bedeutung waren die Untersuchungen zu Inzidenzen und Charakteristika der akuten und chronischen GvHD, was als Grundlage für die anschließende Betrachtung der Therapiestrategien und deren Ansprechen diente. Hierbei wurde besonders auf die Untersuchung der Vorgehensweise bei steroidrefraktären GvHD-Verläufen sowie die entsprechenden Ansprechraten der einzelnen Therapielinien Wert gelegt.

Im Anschluss daran wurden die beiden wichtigen, den Erfolg einer Transplantation bestimmenden Parameter Rezidivaufreten sowie Gesamtüberleben des Kollektivs dargestellt. Die für die Endpunkte GvHD-Auftreten, Steroidrefraktärität, Rezidivaufreten sowie Gesamtüberleben mithilfe multivariater Analysen durchgeführte Ermittlung der Einflussfaktoren diente dazu, unter Umständen vor Transplantation vermeidbare Faktoren zu erkennen beziehungsweise Gruppen von Risikopatienten zu identifizieren.

3.1 Engraftment

Als Ausdruck einer erfolgreichen Erholung der Hämatopoese nach Transplantation wurde das Engraftment der Patienten betrachtet. In über 90 % der Fälle erfolgte nach Transplantation ein Engraftment (siehe Tabelle 9). Die Hälfte der Patienten erreichte das Engraftment bis Tag 27, wobei früheste Engraftment bereits an Tag 7 nach Transplantation und das späteste Engraftment an Tag 84 erfolgt. Das unten dargestellte Histogramm zeigt die Verteilung der Dauer in Tagen bis zum Engraftment (siehe Abbildung 6).

Tabelle 9: Engraftmenthäufigkeit und Dauer bis zum Engraftment.

Engraftment	n	%
erfolgt	664	92,1
nicht erfolgt	50	6,9
keine Aplasiephase	7	1,0

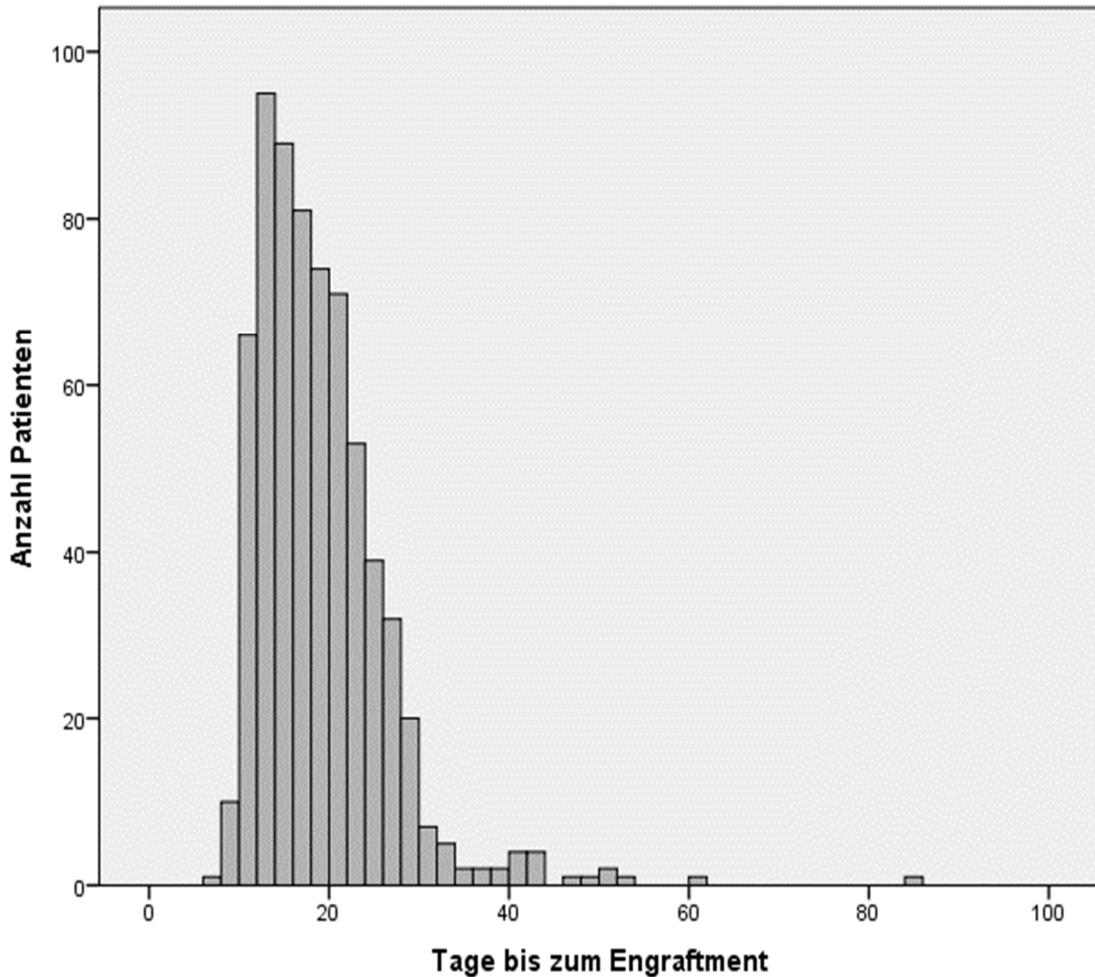


Abbildung 6: Zeit bis zum Auftreten des Engraftments (in Tagen).
Balkenbreite = 2 Tage.

3.2 CMV-Status nach Transplantation

Die Änderungen im CMV-Status nach Transplantation sind in Tabelle 10 für die einzelnen möglichen Kombinationen aus Spender- und Empfängerstatus zusammengefasst. Nach Transplantation kam es demnach bei insgesamt etwa 40 % der Fälle zu einer CMV-Reaktivierung. War vor Transplantation der Empfänger positiv, erfolgte hingegen unabhängig vom Status des Spenders bei über 70 % der Fälle eine Reaktivierung. War hingegen nur der Spender CMV-positiv, so lag der Anteil der Reaktivierungen bei nur knapp über 10 %.

Tabelle 10: CMV-Status des Empfängers nach Transplantation.

Status vor Transplantation (Spender → Empfänger)	Empfänger-Status nach Transplantation	n	% [%] ¹
positiv → positiv	gesamt	261	100,0
	positiv	182	[69,7]
	negativ	79	[30,3]
negativ → negativ	gesamt	227	100,0
	positiv	0	[0,0]
	negativ	227	[100,0]
positiv → negativ	gesamt	87	100,0
	positiv	11	[12,6]
	negativ	76	[87,4]
negativ → positiv	gesamt	126	100,0
	positiv	94	[74,6]
	negativ	32	[25,4]
gesamt	positiv	287	39,8
	negativ	414	57,4
	unbekannt	20	2,8

¹ Die Angabe in eckiger Klammer bezieht sich auf die Anzahl der Fälle in der Subgruppe

3.3 Auftreten der GvHD

Die Auftretenshäufigkeiten der verschiedenen GvHD-Verlaufsformen sind in Abbildung 7 dargestellt und in Tabelle 11 zusammengefasst. Bei etwa einem Drittel der betrachteten n=721 Transplantationen trat keine GvHD auf. Unter den übrigen 70 % der Patienten traten die beiden Formen der GvHD entweder allein oder in Kombination auf.

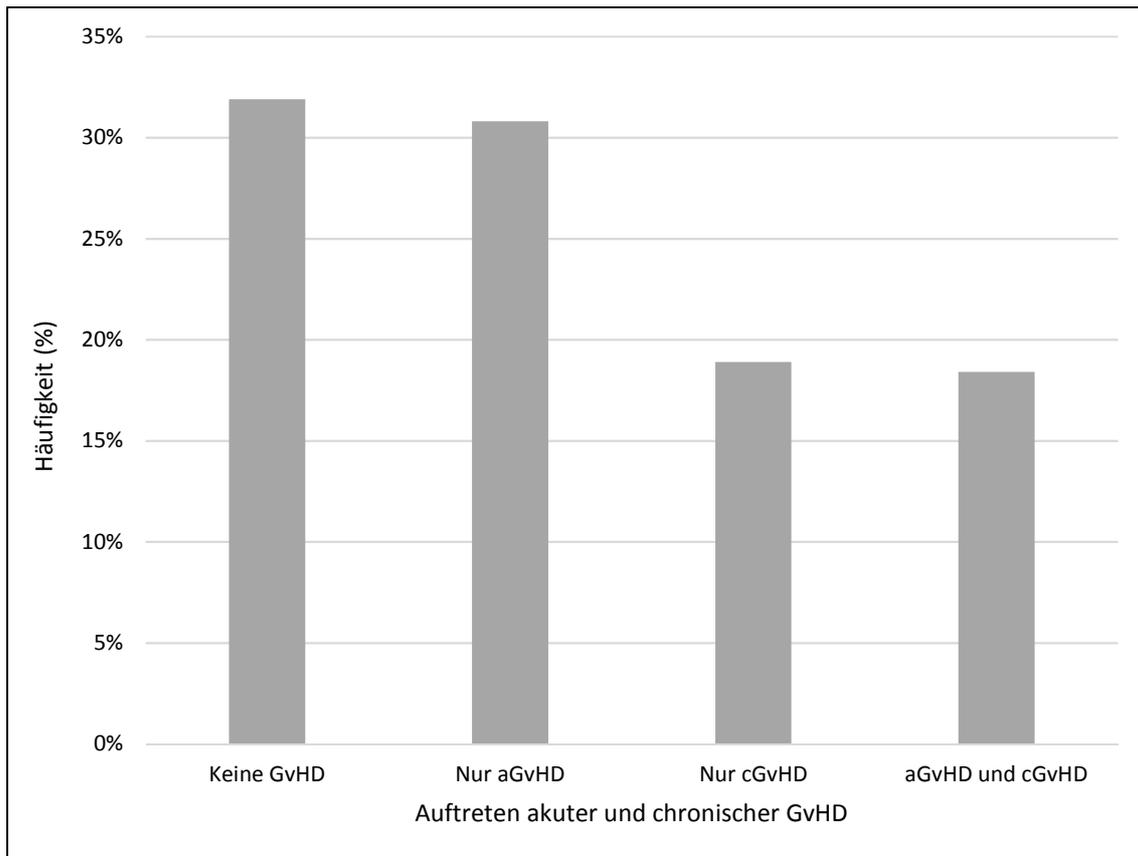


Abbildung 7: Auftreten der einzelnen GvHD-Verlaufsformen (in %).

Tabelle 11: Auftretenshäufigkeit von aGvHD und cGvHD (in %).

Ausprägung	n	%
Transplantationen	721	
aGvHD gesamt	355	49,2
cGvHD gesamt	269	37,3
Keine GvHD	230	31,9
Nur aGvHD	222	30,8
Nur cGvHD	136	18,9
aGvHD und cGvHD	133	18,4

3.3.1 Zeitpunkt des Auftretens

3.3.1.1 Akute GvHD

Eine Übersicht über die Dauer bis zur Erstdiagnose der aGvHD geben Tabelle 12 sowie Abbildung 8. Die Hälfte der Patienten mit akuter GvHD entwickelte diese zu einem Zeitpunkt bis Tag 25 nach Transplantation. Die früheste aGvHD wurde an Tag 4 beobachtet, die späteste an Tag 355. In knapp über 10 % der Fälle trat die aGvHD erst nach Tag 100 auf, was in der Regel auf die Infusion von Donor-lymphozyten zurückzuführen ist. Bei einem Großteil der Patienten hatte die aGvHD am Tag der Erstdiagnose bereits ihre maximale Ausprägung erreicht.

Tabelle 12: Zeit bis Auftreten der aGvHD nach Transplantation (in Tagen). Angegeben ist zudem der Anteil der Fälle, welche vor Tag 100 auftraten (in %) sowie die Zeit bis zur Maximalausprägung der aGvHD nach Erstdiagnose (in Tagen).

Zeit bis Erstdiagnose der aGvHD	Tage	
Median	25	
25. Perzentile	16	
75. Perzentile	47	
Bereich	4 – 355	

Anteil bis Tag 100	n	%
< 100 Tage	314	88,5
> 100 Tage	41	11,5
gesamt	355	100,0

Zeit bis Maximalausprägung	Tage	
Median	0	
25. Perzentile	0	
75. Perzentile	6	
Bereich	0 - 387	

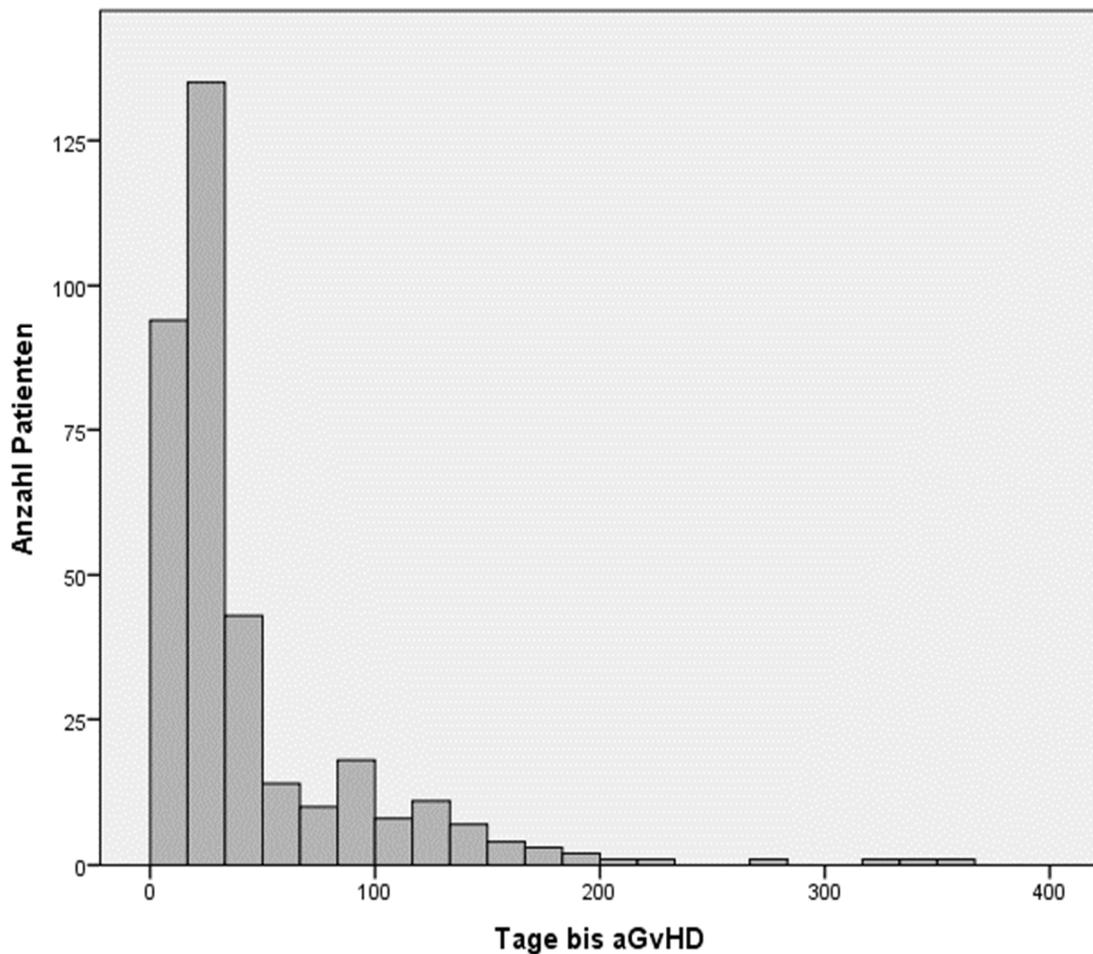


Abbildung 8: Zeit bis Auftreten der aGvHD nach Transplantation (in Tagen). Balkenbreite \approx 17 Tage.

3.3.1.2 Chronische GvHD

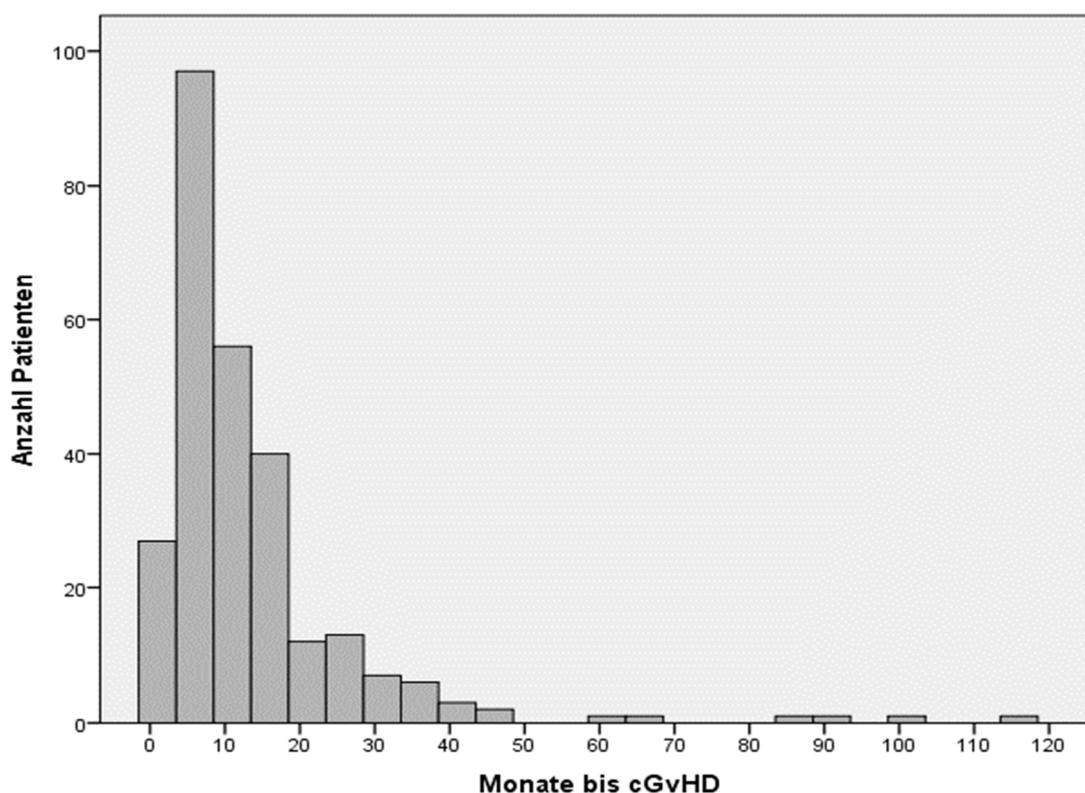
Tabelle 13 und Abbildung 9 veranschaulichen die im Folgenden dargestellten Daten, welche die Zeit bis zur Ausprägung der cGvHD betreffen. Der Median der Dauer bis zur Manifestation einer chronischen GvHD lag bei 9 Monaten nach Transplantation. Der Anteil der Fälle, in welchen Symptome der chronischen GvHD bereits vor Tag 100 nach Transplantation auftraten, lag lediglich bei etwa 4 %. Äquivalent zur aGvHD erreichte die cGvHD am Tag der Erstdiagnose bereits ihre maximale Ausprägung.

*Tabelle 13: Zeit bis cGvHD nach Transplantation (in Tagen und Monaten).
 Angegeben ist außerdem der Anteil der Fälle, in welchen die cGvHD bereits zu einem Zeitpunkt vor Tag 100 auftrat (in %) sowie die Zeit bis zur maximalen Ausprägung der cGvHD nach Erstdiagnose (in Tagen).*

Zeit bis Erstdiagnose der cGvHD	Monate	Tage
Median	9	291
25. Perzentile	6	185,5
75. Perzentile	16	503
Bereich	1 - 116	45 - 3543

Anteil nach Tag 100	n	%
< 100 Tage	10	3,7
> 100 Tage	259	96,3
gesamt	269	100,0

Zeit bis Maximalausprägung	Monate	Tage
Median	0	0
25. Perzentile	0	0
75. Perzentile	1,5	58,5
Bereich	0 - 107	0 - 3266



*Abbildung 9: Zeit bis cGvHD-Auftreten nach Transplantation (in Monaten).
 Balkenbreite = 5 Monate.*

3.3.2 Schweregrade und Organbeteiligung

3.3.2.1 Akute GvHD

Bei insgesamt n=355 Fällen von akuter GvHD kam es am häufigsten zu einem Gesamtschweregrad von I. Bei jeweils einem Viertel kam es zu einer Gesamtausprägung von II beziehungsweise III. Der höchste Schweregrad von IV wurde bei lediglich etwa 5 % der Fälle beobachtet. Somit zeigte sich in etwa bei einem Drittel der Patienten eine schwere aGvHD der Grade III und IV. Die dargestellten Schweregrade beziehen sich dabei stets auf die Maximalausprägung. Die Gesamtschweregrade der aGvHD sind in Abbildung 10 dargestellt.

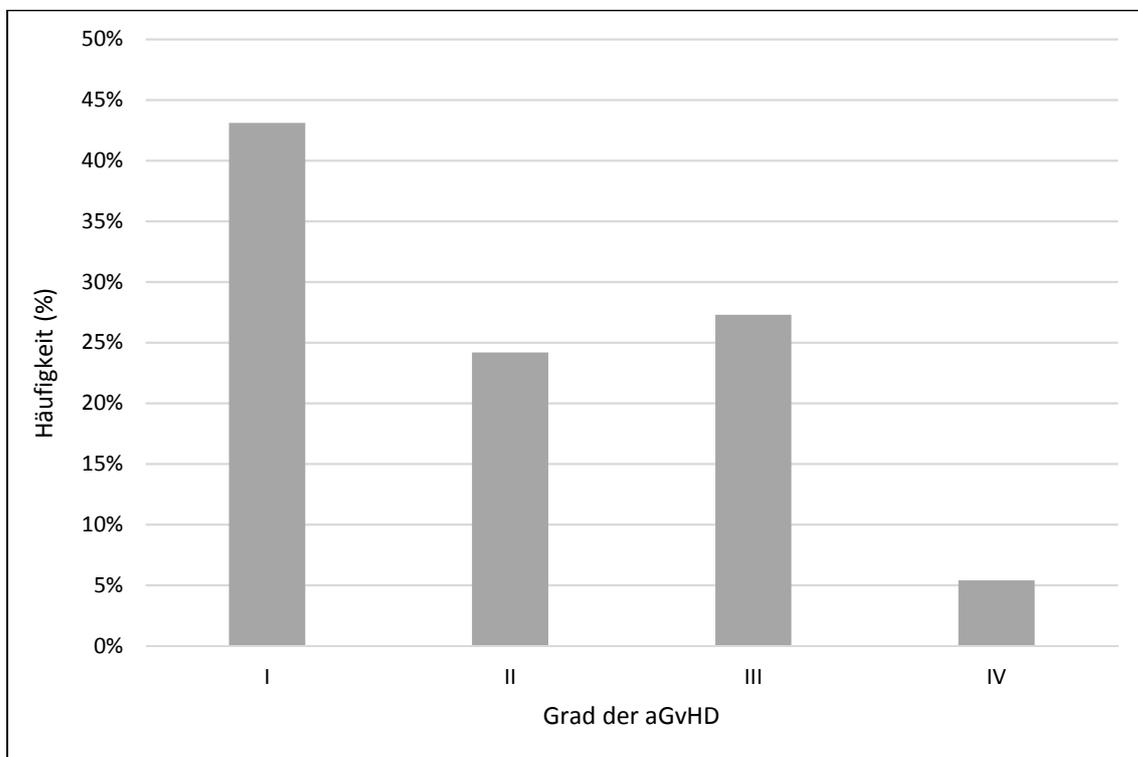


Abbildung 10: Häufigkeit der Gesamtgrade der aGvHD (in %).

Einen Überblick über die dargestellten Grade und Stadien sowie die einzelnen Organbeteiligungen gibt Tabelle 14. In den meisten Fällen prägte sich die aGvHD in nur einem Organ aus. Insgesamt manifestierte sich die aGvHD in etwa 60 % der Fälle ausschließlich an der Haut. Eine reine Darm- oder Leberbeteiligung wurde vergleichsweise selten beobachtet (6,5 % beziehungsweise 3,7 %). Zwei Organe waren in 22,5 % der Fälle von der aGvHD betroffen, wobei auch hier in

annähernd allen Fällen die Haut mitbetroffen war. Etwa 8 % der Fälle zeigten eine Manifestation an allen drei Organen zugleich. Die Haut war somit in annähernd 90 % der Fälle betroffen. Eine aGvHD der Leber kam in etwa 20 % der Fälle vor und in knapp 30 % aller Fälle zeigte sich eine Beteiligung des Darms, wobei hier alle vier Stadien annähernd gleich häufig zu beobachten waren.

Tabelle 14: Häufigkeit der aGvHD nach verschiedenen Kriterien (in %). Die betrachteten Kriterien sind Gesamtschweregrad, die Anzahl der betroffenen Organe sowie die einzelnen Organstadien (jeweils für n=355 Fälle).

Merkmal	n	% [%]¹
Schweregrad		
I	153	43,1
II	86	24,2
III	97	27,3
IV	19	5,4
gesamt	355	100,0
schwer (III-IV)	116	32,7
klinisch relevant (II-IV)	202	56,9
Mittelwert	2	
Beteiligte Organe		
1 Organ	246	69,3
Nur Haut	210	59,2 [85,3]
Nur Darm	23	6,5 [9,3]
Nur Leber	13	3,7 [5,3]
2 Organe	80	22,5
Haut und Darm	49	13,8 [61,3]
Haut und Leber	26	7,3 [32,5]
Darm und Leber	5	1,4 [6,2]
3 Organe	29	8,2
Organstadien		
Haut	314	88,5
1	93	26,2 [29,6]
2	117	33,0 [37,3]
3	96	27,0 [30,6]
4	8	2,3 [2,5]

Darm	106	29,9
1	24	6,8 [22,6]
2	22	6,2 [20,8]
3	34	9,6 [32,1]
4	26	7,3 [24,5]
Leber	73	20,6
1	19	5,4 [26,0]
2	26	7,3 [35,6]
3	19	5,4 [26,0]
4	9	2,5 [12,3]

¹ Die Angabe in eckiger Klammer bezieht sich stets auf die Anzahl der Fälle in der jeweiligen Subgruppe, die Angabe vor der Klammer auf die Gesamtzahl der Fälle mit aGvHD.

3.3.2.2 Chronische GvHD

Insgesamt trat nach n=269 Transplantationen eine chronische GvHD auf. Etwa die Hälfte davon wies einen Gesamtschweregrad von 2 auf. Grad 1 und 3 waren mit 26 beziehungsweise 22 % vertreten (siehe Abbildung 11).

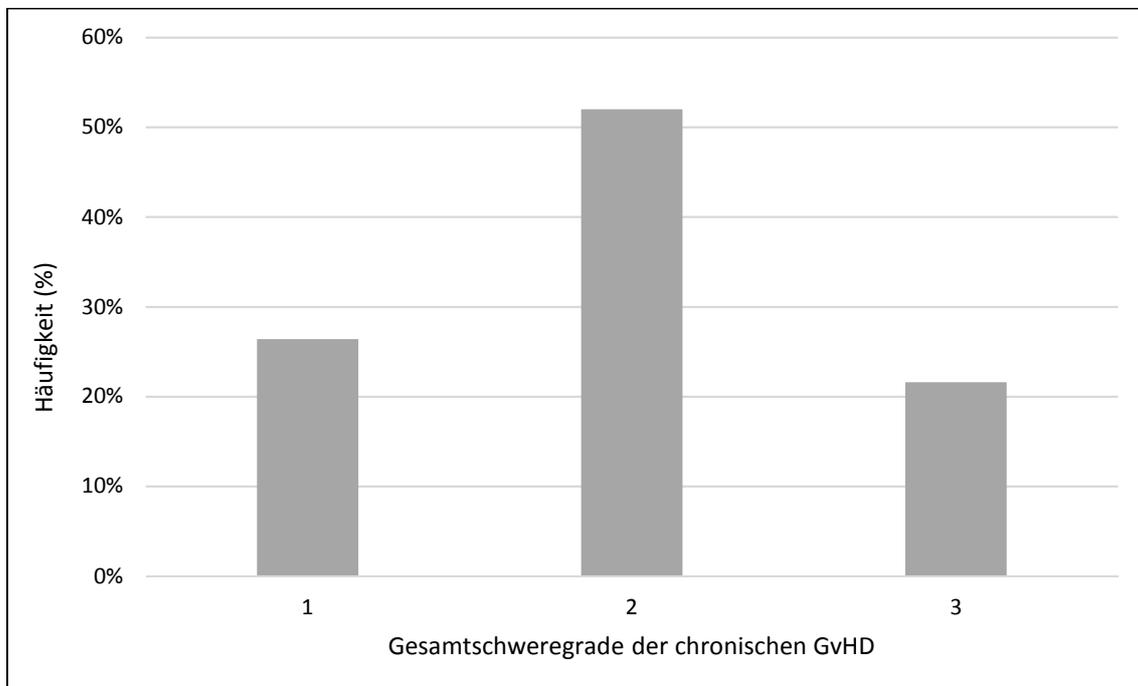


Abbildung 11: Häufigkeit der cGvHD-Schweregrade (in %).

In knapp einem Drittel der Fälle zeigte die cGvHD sich dabei an zwei Organen. In nur einem Organ trat sie in etwa 30 % der Fälle auf, wobei hier am häufigsten eine reine Hautbeteiligung zu beobachten war. Eine Beteiligung von vier oder mehr Organen kam selten vor. Insgesamt war die Haut in knapp 70 % der Fälle das am häufigsten betroffene Organ. In je einem Drittel der Fälle waren der Mund, die Augen beziehungsweise die Leber mitbeteiligt. In etwa 10 % der Fälle entwickelten sich die Symptome der chronischen GvHD direkt beziehungsweise mit einer Verzögerung von unter zwei Wochen aus einer akuten GvHD (progressiver Beginn). Eine Übersicht über weitere zusätzliche Befunde und die beschriebene Verteilung der Schweregrade und Organbeteiligungen gibt Tabelle 15.

Tabelle 15: Häufigkeit der cGvHD nach verschiedenen Kriterien (in %). Die betrachteten Kriterien sind Gesamtschweregrad, Anzahl betroffener Organe, Ausprägung der Einzelorgane und Zusatzbefunde (jeweils für n=269 Fälle).

Merkmal	n	% [%]¹
Schweregrad		
1	71	26,4
2	140	52,0
3	58	21,6
gesamt	269	100,0
Anzahl beteiligter Organe (ohne Allgemeinzustand)		
1 Organ	77	28,6
Haut	29	10,8 [37,7]
Mund	5	1,9 [6,5]
Augen	4	1,5 [5,2]
Gastrointestinaltrakt	10	3,7 [13,0]
Genital	1	0,4 [1,3]
Leber	17	6,3 [22,1]
Lunge	3	1,1 [3,9]
Muskuloskelettal	8	3,0 [10,4]
2 Organe	97	36,1
3 Organe	58	21,6
4 Organe	26	9,7
5 Organe	9	3,3
6 Organe	1	0,4
Nur Vaskulitis	1	0,4

Ausprägung der Einzelorgane**Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)**

Mittelwert 79,6 %

Haut	183	68,0
1	98	36,4 [53,6]
2	67	24,9 [36,6]
3	18	6,7 [9,8]
Mund	95	35,3
1	63	23,4 [66,3]
2	30	11,2 [31,6]
3	2	0,7 [2,1]
Augen	90	33,5
1	56	20,8 [62,2]
2	29	10,8 [32,2]
3	5	1,9 [5,6]
Gastrointestinaltrakt	49	18,2
1	20	7,4 [40,8]
2	19	7,1 [38,8]
3	10	3,7 [20,4]
Genital	5	1,9
1	3	1,1 [60,0]
2	2	0,7 [40,0]
3	0	0,0 [0,0]
Leber	91	33,8
1	50	18,6 [54,9]
2	35	13,0 [38,5]
3	6	2,2 [6,6]
Lunge	39	14,5
1	18	6,7 [46,2]
2	16	5,9 [41,0]
3	5	1,9 [12,8]
Muskuloskelettal	48	17,8
1	17	6,3 [35,4]
2	28	10,4 [58,3]
3	3	1,1 [6,3]

Zusatzbefunde		
Progressiver Beginn	28	10,4
Thrombozytopenie	16	5,9
Fatigue	15	5,6
Eosinophilie	23	8,6
Panzytopenie	2	0,7
BOOP ²	18	6,7
ZNS ³ -Beteiligung	4	1,5
(Poly)serositis	4	1,5
Periphere Neuropathie	2	0,7
Nierenbeteiligung	3	1,1
Polymyositis	1	0,4
Autoimmunhämolyse	1	0,4
Vaskulitis	2	0,7
Thyreoiditis	1	0,4

¹ Die Angabe in eckiger Klammer bezieht sich stets auf die Anzahl der Fälle in der jeweiligen Subgruppe, die Angabe vor der Klammer auf die Gesamtzahl der Fälle mit cGvHD.

² Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

³ Zentrales Nervensystem

3.3.3 Kumulative GvHD-Inzidenzen

3.3.3.1 Akute GvHD

Um eine Vergleichbarkeit der Werte mit anderen Studien mit variierenden Nachbeobachtungszeiten zu gewährleisten, wurden die kumulativen GvHD-Inzidenzen berechnet. Tabelle 16 gibt einen Überblick über diese Inzidenzen sowie deren 95%-Konfidenzintervalle (KI). In Abbildung 12 ist der zeitliche Verlauf der kumulativen Inzidenz der akuten GvHD dargestellt.

Die kumulative Inzidenz der akuten GvHD über alle Grade lag an Tag 30 bei etwa 30 % und an Tag 100 bei annähernd 45 %. Die Inzidenz der erstgradigen akuten GvHD lag mit 20 % an Tag 100 deutlich über denen der anderen Grade. Somit lag die kumulative Inzidenz der klinisch relevanten GvHD (Grade II-IV) an Tag 100 bei 23,6 % und die der schweren GvHD (Grade III-IV) bei 12,6 %.

Tabelle 16: Kumulative Inzidenzen der akuten GvHD (in %).

Kumulative Inzidenz	Tag 30 (95%-KI ¹)	Tag 60 (95%-KI ¹)	Tag 100 (95%-KI ¹)
Grad I-IV	29,7 (26,4-33,0)	38,8 (35,3-42,4)	43,6 (39,9-47,2)
Grad I	15,4 (12,9-18,1)	18,7 (16,0-21,7)	20,0 (17,2-23,0)
Grad II	7,5 (5,7-9,6)	10,1 (8,1-12,5)	11,0 (8,8-13,4)
Grad III	5,7 (4,2-7,5)	8,3 (6,5-10,5)	10,6 (8,4-12,9)
Grad IV	1,1 (0,5-2,1)	1,7 (0,9-2,8)	2,1 (1,2-3,3)

¹ Konfidenzintervall

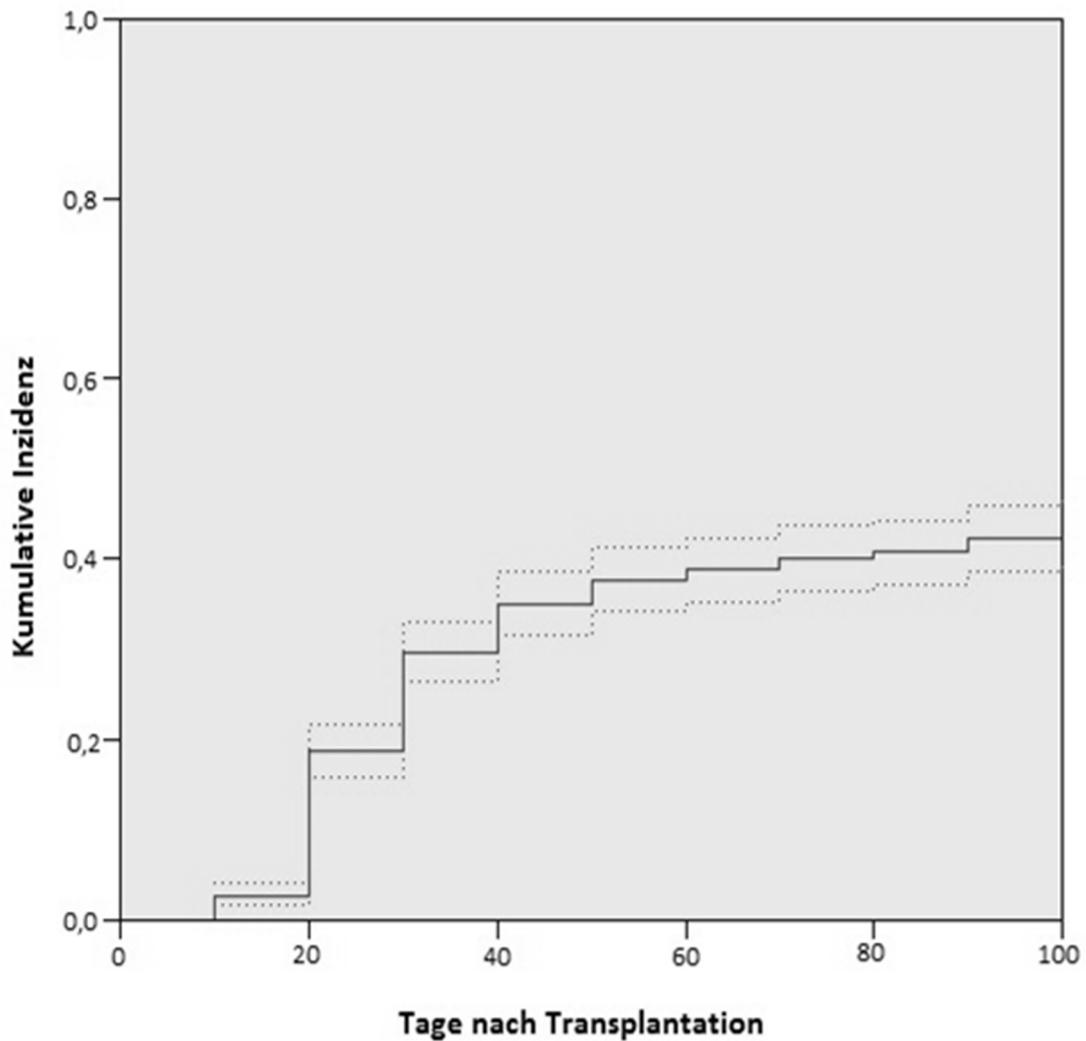


Abbildung 12: Kumulative Inzidenz der akuten GvHD (durchgezogene Linie). Die gestrichelt dargestellten Linien geben die untere beziehungsweise obere Begrenzung des 95%-Konfidenzintervalls an.

Tabelle 17 zeigt die kumulative Inzidenz der aGvHD an Tag 100 für die verschiedenen Gruppen der Histokompatibilität. Es ergaben sich bezüglich der kumulativen Inzidenzen der aGvHD keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen.

Tabelle 17: Kumulative Inzidenzen der aGvHD nach Histokompatibilität.

Kumulative Inzidenz	Tag 100 (Grad I-IV/Grad II-IV)	95%-Konfidenzintervall (Grad I-IV/Grad II-IV)
HLA-ident verwandt	43,6/21,5	36,3-50,5/15,9-27,7
HLA-ident unverwandt	42,0/22,6	36,4-47,6/18,0-27,5
haploident	46,3/24,4	30,4-60,9/12,5-38,4
Mismatch	45,4/27,0	38,3-52,2/21,0-33,4

3.3.3.2 Chronische GvHD

Tabelle 18 zeigt die kumulativen Inzidenzen der chronischen GvHD für alle Grade zu verschiedenen Zeitpunkten sowie deren 95%-Konfidenzintervalle. In Abbildung 13 ist der zeitliche Verlauf der kumulativen Inzidenz der cGvHD dargestellt. Die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD lag nach einem Jahr bei knapp 25 % und nach fünf Jahren bei knapp 40 %.

Tabelle 18: Kumulative Inzidenzen der chronischen GvHD (in %).

Kumulative Inzidenz	1 Jahr (95%-KI¹)	2 Jahre (95%-KI¹)	3 Jahre (95%-KI¹)	5 Jahre (95%-KI¹)	10 Jahre (95%-KI¹)
Grad 1-3	24,7 (21,6-27,9)	33,9 (30,4-37,4)	37,5 (33,9-41,1)	39,1 (35,4-42,8)	43,5 (38,3-48,7)
Grad 1	5,9 (4,4-7,8)	8,2 (6,3-10,4)	9,6 (7,5-12,0)	10,0 (7,9-12,4)	13,5 (9,4-28,3)
Grad 2	13,7 (11,3-16,3)	18,2 (15,4-21,1)	19,8 (16,9-22,9)	20,4 (17,5-23,5)	21,4 (18,2-24,7)
Grad 3	5,1 (3,6-6,9)	7,5 (5,7-9,6)	8,1 (6,2-10,3)	8,7 (6,7-11,0)	8,7 (6,7-11,0)

¹ Konfidenzintervall

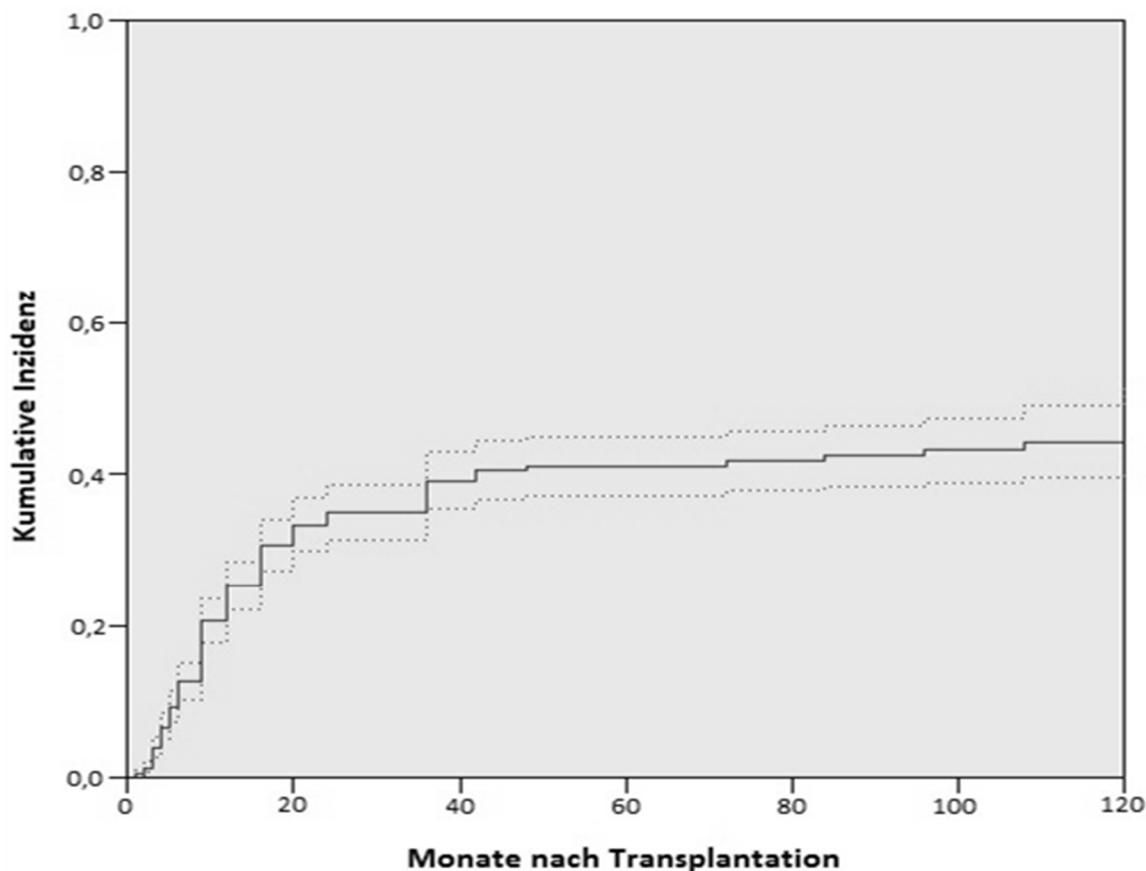


Abbildung 13: Kumulative Inzidenz der cGvHD (durchgezogene Linie). Die gestrichelt dargestellten Linien geben die obere und untere Begrenzung des 95%-Konfidenzintervalls an.

3.3.4 Einflussfaktoren auf das GvHD-Auftreten

3.3.4.1 Akute GvHD

Das Auftreten einer aGvHD wurde durch fünf in der Auswertung herangezogene Parameter beeinflusst: Geschlechtsunterschied zwischen Spender und Empfänger, Histokompatibilität, Konditionierung, CMV-Reaktivierung und Prophylaxemedikation (siehe Tabelle 19). So zeigten sich signifikante 1,3- bis 1,6-fache Risikoerhöhungen für das Auftreten der aGvHD bei der Kombination aus männlichem Spender und weiblichem Empfänger verglichen mit männlichem Empfänger und Spender (HR=1,40), für HLA-Mismatch-Spenden gegenüber HLA-identen Familienspenden (HR=1,59), für Patienten nach Myeloablation (HR=1,47) und mit CMV-Reaktivierung (HR=1,27). Einzelne Prophylaxekombinationen zeigten ebenfalls eine Risikoerhöhung (HR=2,63 für OKT3 sowie

HR=1,6 für CI/MMF, jeweils verglichen mit sonstigen nicht-ATG-haltigen Kombinationen), welche jedoch auf dem 5%-Signifikanzniveau knapp nicht als signifikant angesehen werden konnten. Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden das Alter von Empfänger und Spender, die Diagnose, die Anzahl vorheriger Transplantationen und die Stammzellquelle, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

*Tabelle 19: Einflussfaktoren auf das Auftreten einer aGvHD.
In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie. Aufgrund fehlender Werte wurden hier n=614 Patienten betrachtet.*

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI⁸)	p-Wert
Geschlechtsunterschied			
männlich → männlich	252		
weiblich → weiblich	108	1,09 (0,79-1,53)	0,60
weiblich → männlich	111	1,23 (0,89-1,70)	0,22
männlich → weiblich	143	1,40 (1,03-1,89)	0,03
Histokompatibilität			
HLA ¹ -ident verwandt	177		
haploident	38	0,65 (0,27-1,56)	0,33
HLA ¹ -ident unverwandt	229	1,14 (0,82-1,59)	0,44
Mismatch	170	1,59 (1,10-3,00)	0,01
Konditionierung			
reduziert	374		
myeloablativ	240	1,47 (1,15-1,88)	0,00
CMV²-Reaktivierung			
nein	356		
ja	258	1,27 (1,01-1,60)	0,04
Prophylaxemedikation			
Sonstige	38		
ATG ³ /MMF ⁴ /CI ⁵	166	0,82 (0,49-1,38)	0,45
ATG ³ /MTX ⁶ /CI ⁵	138	0,85 (0,50-1,44)	0,54
ATG ³ + Andere	62	1,11 (0,60-2,01)	0,74
CI ⁵ /MTX ⁶	51	1,34 (0,73-2,43)	0,34
CI ⁵ /MMF ⁴	128	1,65 (0,97-2,82)	0,07
OKT3 ⁷	28	2,63 (0,96-7,25)	0,06

¹ Humanes Leukozytenantigen

² Cytomegalievirus

³ Antithymozytenglobulin

⁴ Mycophenolat-Mofetil

⁵ Calcineurininhibitor

⁶ Methotrexat

⁷ Muromonab-CD3

⁸ Konfidenzintervall

3.3.4.2 Chronische GvHD

Im Falle des Auftretens einer cGvHD zeigten zwei Faktoren einen Einfluss: Diagnose und Prophylaxemedikation (siehe Tabelle 20). So zeigten sich signifikante 1,5- bis 1,7-fache Risikoerhöhungen für einzelne Diagnosen (HR=1,5 für das Non-Hodgkin-Lymphom; HR=1,65 für das Multiple Myelom; HR=1,67 für die OMF; jeweils verglichen mit der AML). Signifikante Risikominderungen von etwa 45 bis 65 % dagegen zeigten sich für einzelne Prophylaxekombinationen (HR=0,55 für ATG/MMF/CI; HR=0,46 für ATG/MTX/CI; HR=0,36 für ATG in anderen Kombinationen; HR=0,36 für OKT3; jeweils verglichen mit sonstigen nicht-ATG-haltigen Kombinationen). Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter von Empfänger und Spender, Geschlechtsunterschied, Anzahl an Vortransplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung, Stammzellquelle, CMV-Reaktivierung und Auftreten einer vorherigen aGvHD, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

*Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Auftreten einer cGvHD.
In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie. Aufgrund fehlender Werte wurden hier n=715 Patienten betrachtet.*

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI⁶)	p-Wert
Diagnose			
Akute myeloische Leukämie	340		
Multiples Myelom	33	0,76 (0,39-1,46)	0,41
Akute lymphatische Leukämie	87	1,20 (0,82-1,74)	0,35
Myelodysplastisches Syndrom	81	1,43 (0,95-2,16)	0,09
Non-Hodgkin-Lymphom	87	1,50 (1,01-2,23)	0,05
Osteomyelofibrose	40	1,65 (1,01-2,71)	0,05
Andere	47	1,67 (1,04-2,70)	0,04
Prophylaxemedikation			
Sonstige	45		
OKT3 ¹	29	0,36 (0,13-0,96)	0,00
ATG ² + Andere	71	0,36 (0,18-0,72)	0,00
ATG ² /MTX ³ /CI ⁴	158	0,46 (0,27-0,78)	0,00
ATG ² /MMF ⁵ /CI ⁴	194	0,55 (0,33-0,92)	0,02
CI ⁴ /MTX ³	70	0,78 (0,46-1,33)	0,36
CI ⁴ /MMF ⁵	148	0,84 (0,52-1,36)	0,48

¹ Muromonab-CD3

² Antithymozytenglobulin

³ Methotrexat

⁴ Calcineurininhibitor

⁵ Mycophenolat-Mofetil

⁶ Konfidenzintervall

3.4 Behandlungsstrategien und Ansprechen

3.4.1 Akute GvHD

Eine Aufstellung über den Anteil der behandelten akuten GvHD in den einzelnen Schweregraden zeigt Tabelle 21. Im untersuchten Kollektiv wurden 78 % der n=355 aufgetretenen akuten Graft-versus-Host Diseases therapiert. Der Anteil nichtbehandelter Fälle ergab sich insbesondere dadurch, dass nur etwa die Hälfte aller erstgradigen aGvHDs behandelt wurde. Eine aGvHD zwischen Grad II und Grad IV wurde hingegen annähernd in allen Fällen therapiert. Bei einem Großteil der Fälle wurde die Erstlinientherapie bereits am Tag der Erstdiagnose der aGvHD selbst eingeleitet.

Tabelle 21: Anteil behandelter aGvHD aufgeschlüsselt nach Gesamtgrad. Aufgeführt ist zudem die Zeit zwischen Erstdiagnose und Einleitung der ersten Therapie.

Gesamtgrad	Therapie	n	%
Grad I	gesamt	153	100,0
	behandelt	80	52,3
Grad II	gesamt	86	100,0
	behandelt	82	95,3
Grad III	gesamt	97	100,0
	behandelt	96	99,0
Grad IV	gesamt	19	100,0
	behandelt	19	100,0
Alle Grade	gesamt	355	100,0
	behandelt	277	78,0

Zeit bis Therapiebeginn	Tage
Median	0
25. Perzentile	0
75. Perzentile	0
Bereich	0 - 184

3.4.1.1 Erstlinientherapie

Für die insgesamt n=277 behandelten Verläufe der aGvHD wurden verschiedene Kombinationen immunsuppressiver Medikation gewählt. Eine ausführliche Übersicht über nach Erstdiagnose der aGvHD angesetzte Medikamente mit Angabe der Schweregrade ist in Tabelle 22 dargestellt. Eine Calcineurininhibitor-basierte Prophylaxe sowie eine Prophylaxe mittels Mycophenolat-Mofetil wurden in der Regel weitergeführt, sofern sie bei Auftreten der aGvHD noch nicht abgesetzt worden war. So wurde in einem Großteil der Fälle eine Erstlinientherapie mit einem Steroid begonnen (80,5 %). Bei einem kleineren Teil der Fälle wurde zusätzlich MMF, welches noch nicht im Rahmen der Prophylaxe verabreicht wurde, angesetzt. Annähernd alle weiteren Kombinationen basierten ebenfalls auf einem Steroid, waren jedoch einzeln betrachtet insgesamt selten.

*Tabelle 22: Medikamente zur Erstlinientherapie der aGvHD.
Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.*

Substanz	I	II	III	IV	gesamt (%)
CNI¹	1	0	1	0	2 (0,7)
Steroid	71	64	73	15	223 (80,5)
Steroid/CNI¹	1	2	3	1	7 (2,5)
Steroid/MMF²	3	13	12	2	30 (10,8)
Steroid/mTOR³	2	1	1	0	4 (1,4)
Steroid/CNI¹/MMF²	1	1	2	1	5 (1,8)
Steroid/MMF²/mTOR³	1	1	2	0	4 (1,4)
Steroid/CNI¹/ECP⁴	0	0	2	0	2 (0,7)
gesamt (%)	80 (28,9)	82 (29,6)	96 (34,7)	19 (6,9)	277 (100,0)
gesamt steroidbasiert	79	82	95	19	275 (99,3)

¹ Calcineurininhibitor

² Mycophenolat-Mofetil

³ Mammalian target of Rapamycin

⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Muromonab-CD3

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Ansprechraten der einzelnen Medikamentenkombinationen, welche in der großen Gruppe der Steroide bei 74,0 % und bei der Kombination eines Steroids mit MMF bei 73,3 % liegt.

Tabelle 23: Ansprechraten der einzelnen Erstliniensubstanzen (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	2 (100,0)	0 (0,0)	2
Steroid	165 (74,0)	58 (26,0)	223
Steroid/CNI¹	5 (71,4)	2 (28,6)	7
Steroid/MMF²	22 (73,3)	8 (26,7)	30
Steroid/mTOR³	3 (75,0)	1 (25,0)	4
Steroid/CNI¹/MMF²	3 (60,0)	2 (40,0)	5
Steroid/MMF²/mTOR³	2 (50,0)	2 (50,0)	4
Steroid/CNI¹/ECP⁴	1 (50,0)	1 (50,0)	2
gesamt (%)	203 (73,3)	74 (26,7)	277 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

⁴ Extracorporale Photopherese

² Mycophenolat-Mofetil

⁵ Muromonab-CD3

³ Mammalian target of Rapamycin

Es zeigte sich bei etwa einem Viertel (26,9 %) der insgesamt n=275 mit Steroiden therapierten Patienten ein steroidrefraktärer Verlauf (siehe Kapitel 2.2.3.1 und Tabelle 24). In Stadium I und II war dies verhältnismäßig selten. Demgegenüber steigt der Anteil steroidrefraktärer Verläufe in Stadium 3 auf knapp 50 % und in Stadium 4 auf annähernd 80 %. Betrachtet man bei der Beurteilung der Steroidrefraktärität nur Fälle von mindestens Gesamtgrad II – um eine Vergleichbarkeit mit Studien, in welchen erst ab Gesamtgrad II Steroide verabreicht wurden, zu ermöglichen – kommt man auf eine Inzidenz von 35,7 %.

Tabelle 24: Anteil steroidrefraktärer Verläufe abhängig vom Grad (in %).

Steroidrefraktärer Verlauf	I	II	III	IV	gesamt (%)	gesamt ab Grad II (%)
gesamt	79 (100,0) ¹	82 (100,0) ¹	95 (100,0) ¹	19 (100,0) ¹	275 (100,0)	196 (100,0)
ja	4 (5,1) ¹	10 (12,2) ¹	45 (47,4) ¹	15 (78,9) ¹	74 (26,9)	70 (35,7)
nein	75 (94,9) ¹	72 (87,8) ¹	50 (52,6) ¹	4 (21,1) ¹	201 (73,1)	126 (64,3)

¹ Die Angabe in Klammern beschreibt den Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle des jeweiligen Gesamtgrades.

3.4.1.2 Zweitlinientherapie

In insgesamt 64 Fällen, welche annähernd alle einen Gesamtgrad von mindestens Grad II aufwiesen, erfolgte die Einleitung einer Zweitlinientherapie (siehe Tabelle 25). In etwa der Hälfte der in zweiter Linie behandelten Fälle wurde hierzu eine Target-Therapie mit einer spezifischen molekularen Zielstruktur gewählt. Am häufigsten diente dabei das TNF α als Ziel des monoklonalen Antikörpers Infliximab oder des Fusionsproteins Etanercept, dicht gefolgt von einer CD25/IL-2-Blockade mittels Basiliximab oder Daclizumab. Neben den genannten Target-Therapien wurden außerdem als Zusatzsubstanzen oder -verfahren zur Zweitlinientherapie - sofern nicht Teil der Erstlinientherapie - Mycophenolat-Mofetil, mTOR-Inhibitoren, Pentostatin, die extracorporale Photopherese (ECP) oder ein Calcineurininhibitor ergänzt. Eine steroidbasierte Erstlinientherapie wurde in der Regel fortgeführt.

Tabelle 25: Zusatzsubstanzen zur Zweitlinientherapie der aGvHD. Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.

Substanz	I	II	III	IV	gesamt (%)
CNI¹	1	0	2	0	3 (4,7)
MMF²	1	1	5	3	10 (15,6)
mTOR³	1	1	4	1	7 (10,9)
ECP⁴	0	1	3	2	6 (9,4)
Pentostatin	0	1	6	0	7 (10,9)
Target-Therapie	0	4	19	8	31 (48,5)
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0	0	2	0	2
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	0	1	6	1	8
→ CD3 ⁷ (OKT3 ⁷)	0	1	2	2	5
→ TNF ⁸ (Infliximab/Etanercept)	0	2	4	4	10
→ IL-6 ⁶ (Tocilizumab)	0	0	1	0	1
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁸	0	0	4	1	5
gesamt (%)	3 (4,7)	8 (12,5)	39 (60,9)	14 (21,9)	64 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mycophenolat-Mofetil
³ Mammalian target of Rapamycin
⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Cluster of differentiation
⁶ Interleukin
⁷ Muromonab-CD3
⁸ Tumornekrosefaktor

Der Median der Dauer bis zur Einleitung der Zweitlinientherapie ab Einleitung der Erstlinientherapie lag bei 10 Tagen (siehe Tabelle 26). In knapp 30 % der insgesamt 64 Fälle zeigte sich ein Ansprechen der Zweitlinientherapie. Demgegenüber steht in der verhältnismäßig großen Gruppe der Target-Therapien ein Nichtansprechen in fast 90 % der Fälle. Das MMF sprach in der Hälfte der Fälle an. Eine Übersicht über die Ansprechraten der einzelnen Substanzen gibt Tabelle 27.

*Tabelle 26: Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie (in Tagen).
Die angegebene Dauer bezieht sich dabei auf den Beginn der Erstlinientherapie.*

Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie	Tage
Median	10
25. Perzentile	7
75. Perzentile	25
Bereich	3 - 205

Tabelle 27: Ansprechraten der Zweitliniensubstanzen bei aGvHD (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	2 (66,7)	1 (33,3)	3
MMF²	5 (50,0)	5 (50,0)	10
mTOR³	5 (71,4)	2 (28,6)	7
ECP⁴	1 (16,7)	5 (83,3)	6
Pentostatin	2 (28,6)	5 (71,4)	7
Target-Therapie	4 (12,9)	27 (87,1)	31
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	1 (12,5)	7 (87,5)	8
→ CD3 ³ (OKT3 ⁷)	0 (0,0)	5 (100,0)	5
→ TNF ⁸ (Infliximab/Etanercept)	2 (20,0)	8 (80,0)	10
→ IL-6 ⁶ (Tocilizumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁸	1 (20,0)	4 (80,0)	5
gesamt (%)	19 (29,7)	45 (70,3)	64 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mycophenolat-Mofetil
³ Mammalian target of Rapamycin
⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Cluster of differentiation
⁶ Interleukin
⁷ Muromonab-CD3
⁸ Tumornekrosefaktor

3.4.1.3 Drittlinientherapie

In insgesamt 32 Fällen des Nicht-Ansprechens der Zweitlinientherapie kam eine Drittlinientherapie zum Einsatz, was annähernd ausschließlich für dritt- oder viertgradige aGvHDs notwendig war (siehe Tabelle 28). Es kam wiederum in knapp der Hälfte eine Target-Therapie zum Einsatz. Häufigste molekulare Zielstruktur war dabei erneut das TNF α . Des Weiteren kamen mTOR-Inhibitoren, die ECP, Pentostatin, ATG, ein Calcineurininhibitor sowie mesenchymale Stammzellen zum Einsatz. Der Median der Dauer bis zur Einleitung der Drittlinientherapie lag bei 16 Tagen (siehe Tabelle 29).

Insgesamt sprachen wiederum knapp 30 % der Patienten auf die Drittlinientherapie an (28,1 %; siehe Tabelle 30). In der größten Gruppe, in welcher eine Target-Therapie gewählt wurde, zeigte sich ein Ansprechen in 26,7 % der Fälle.

Tabelle 28: Zusatzsubstanzen zur Drittlinientherapie der aGvHD. Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.

Substanz	I	II	III	IV	gesamt (%)
CNI¹	0	0	1	0	1 (3,1)
mTOR²	0	1	3	2	6 (18,8)
ECP³	0	1	1	1	3 (9,4)
Pentostatin	0	0	3	0	3 (9,4)
ATG⁴	0	0	0	2	2 (6,2)
Target-Therapie	0	0	10	5	15 (46,9)
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0	0	1	0	1
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	0	0	3	1	4
→ TNF ⁷ (Infliximab/Etanercept)	0	0	6	3	9
→ IL-6 ⁶ (Tocilizumab)	0	0	0	1	1
MSZ⁸	0	0	1	0	1 (3,1)
Infliximab/ECP³/MSZ⁸	0	0	1	0	1 (3,1)
gesamt (%)	0 (0,0)	2 (6,2)	20 (62,5)	10 (31,3)	32 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mammalian target of Rapamycin
³ Extracorporale Photopherese
⁴ Antithymozytenglobulin

⁵ Cluster of differentiation
⁶ Interleukin
⁷ Tumornekrosefaktor
⁸ Mesenchymale Stammzellen

*Tabelle 29: Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie (in Tagen).
Die angegebene Dauer bezieht sich dabei auf den Beginn der Zweitlinientherapie.*

Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie	Tage
Median	16
25. Perzentile	9,75
75. Perzentile	30
Bereich	3 - 94

Tabelle 30: Ansprechraten der Substanzen zur Drittlinientherapie (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	0 (0,0)	1 (100,0)	1
mTOR²	2 (33,3)	4 (66,7)	6
ECP³	1 (33,3)	2 (66,7)	3
Pentostatin	1 (33,3)	2 (66,7)	3
ATG⁴	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Target-Therapie	4 (26,7)	11 (73,3)	15
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	3 (75,0)	1 (25,0)	4
→ TNF ⁷ (Infliximab/Etanercept)	1 (11,1)	8 (88,9)	9
→ IL-6 ⁶ (Tocilizumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
MSZ⁸	0 (0,0)	1 (100,0)	1
Infliximab/ECP³/MSZ⁸	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	9 (28,1)	23 (71,9)	32 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

² Mammalian target of Rapamycin

³ Extracorporale Photopherese

⁴ Antithymozytenglobulin

⁵ Cluster of differentiation

⁶ Interleukin

⁷ Tumornekrosefaktor

⁸ Mesenchymale Stammzellen

3.4.1.4 Weitere Therapien

In elf Fällen wurde eine Therapie über die Drittlinientherapie hinaus eingeleitet (siehe Tabelle 31). Zum Einsatz kamen hierzu in der vierten Linie wiederum ein Calcineurininhibitor, m-Tor-Inhibitoren, die ECP, ATG oder eine Target-Therapie mit Alemtuzumab oder OKT3. Zu einem Ansprechen der Viertlinientherapie kam es lediglich in einem Fall (siehe Tabelle 32).

Tabelle 31: Zusatzsubstanzen zur Viertlinientherapie der aGvHD.
Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.

Substanz	I	II	III	IV	gesamt (%)
CNI¹	0	1	1	0	2 (18,2)
mTOR²	0	0	2	0	2 (18,2)
ECP³	0	0	3	0	3 (27,2)
ATG⁴	0	1	0	1	2 (18,2)
Target-Therapie	0	0	2	0	2 (18,2)
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0	0	1	0	1
→ CD3 ⁵ (OKT3 ⁶)	0	0	1	0	1
gesamt (%)	0 (0,0)	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)	11 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

² Mammalian target of Rapamycin

³ Extracorporale Photopherese

⁴ Antithymozytenglobulin

⁵ Cluster of differentiation

⁶ Muromonab-CD3

Tabelle 32: Ansprechraten der Viertlinientherapien bei aGvHD (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	0 (0,0)	2 (100,0)	2
mTOR²	1 (50,0)	1 (50,0)	2
ECP³	0 (0,0)	3 (100,0)	3
ATG⁴	0 (0,0)	2 (100,0)	2
Target-Therapie	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ CD3 ⁵ (OKT3 ⁶)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	1 (9,1)	10 (90,9)	11 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

² Mammalian target of Rapamycin

³ Extracorporale Photopherese

⁴ Antithymozytenglobulin

⁵ Cluster of differentiation

⁶ Muromonab-CD3

Insgesamt wurde in fünf Fällen eine Fünftlinientherapie entweder mit mesenchymalen Stammzellen oder in Form einer Target-Therapie eingeleitet (siehe Tabelle 33). In drei der fünf Fälle kam es erneut nicht zu einem Ansprechen während zwei der Patienten ein Ansprechen nach Gabe mesenchymaler Stammzellen zeigten (siehe Tabelle 34).

In der sechsten Linie erfolgte lediglich bei einem Patienten eine ECP bei drittgradiger GvHD, wobei hier kein Ansprechen zu verzeichnen war. Die Zeitpunkte der Therapieeinleitung von Viert- bis Sechstlinientherapie zeigt Tabelle 35.

*Tabelle 33: Zusatzsubstanzen zur Fünftlinientherapie der aGvHD.
Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.*

Substanz	I	II	III	IV	gesamt (%)
MSZ¹	0	2	0	1	3 (60,0)
Target-Therapie	0	0	2	0	2 (40,0)
→ TNF ² (Infliximab/Etanercept)	0	0	1	0	1
→ CD52 ³ und IL-6 ⁴	0	0	1	0	1
gesamt (%)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	5 (100,0)

¹ Mesenchymale Stammzellen

³ Cluster of differentiation

² Tumornekrosefaktor

⁴ Interleukin

Tabelle 34: Ansprechraten der Fünftherapien bei aGvHD (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
MSZ¹	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Target-Therapie	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ TNF ² (Infliximab/Etanercept)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ CD52 ³ und IL-6 ⁴	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (100,0)

¹ Mesenchymale Stammzellen

³ Cluster of differentiation

² Tumornekrosefaktor

⁴ Interleukin

*Tabelle 35: Zeit bis Beginn der Viert- bis Sechstlinientherapie (in Tagen).
Die angegebene Dauer bezieht sich jeweils auf den Beginn der vorherigen Therapielinie.*

Zeit bis Therapieeinleitung	Tage
Viertlinientherapie	
Median	14
25. Perzentile	5
75. Perzentile	31
Bereich	2 - 37
Fünftlinientherapie	
Median	14
25. Perzentile	8,5
75. Perzentile	26
Bereich	5 - 26
Sechstlinientherapie	
Wert	76

3.4.1.5 Gesamtansprechen der Einzelsubstanzen

Insgesamt kamen über alle Therapielinien ab der zweiten Linie hinweg 113-mal die beschriebenen Substanzen zum Einsatz und zeigten ein Gesamtansprechen von 27,4 %. Deutlich über dieser Rate lag hingegen der Einsatz von mTOR-Inhibitoren in 15 Fällen, von MMF in 10 Fällen und von mesenchymalen Stammzellen in 4 Fällen mit einem jeweiligen Ansprechen von etwa 50 %. Deutlich unter der durchschnittlichen Ansprechrate lagen dagegen der Einsatz der ECP (13 Fälle) sowie der Einsatz einer Target-Therapie (50 Fälle) mit einem Gesamtansprechen von etwa 15 %. Innerhalb dieser großen Gruppe zeigte sich eine inhomogene Verteilung zwischen den einzelnen Substanzklassen. Eine Übersicht über die beschriebenen Ansprechraten der Substanzen und Verfahren gibt Tabelle 36.

Tabelle 36: Gesamtansprechen der Substanzen zur aGvHD-Therapie (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	2 (33,3)	4 (66,7)	6
MMF²	5 (50,0)	5 (50,0)	10
mTOR³	8 (53,3)	7 (46,7)	15
ECP⁴	2 (15,4)	11 (84,6)	13
Pentostatin	3 (30,0)	7 (70,0)	10
Target-Therapie	8 (16,0)	42 (84,0)	50
→ CD52 ⁵ (Alemtuzumab)	0 (0,0)	4 (100,0)	4
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	4 (33,3)	8 (66,7)	12
→ CD3 (OKT3 ⁷)	0 (0,0)	6 (100,0)	6
→ TNF ⁸ (Infliximab/Etanercept)	3 (15,0)	17 (85,0)	20
→ IL-6 ⁶ (Tocilizumab)	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁸	1 (20,0)	4 (80,0)	5
→ CD52 ³ und IL-6 ⁴	0 (0,0)	1 (100,0)	1
ATG⁹	1 (25,0)	3 (75,0)	4
MSZ¹⁰	2 (50,0)	2 (50,0)	4
Infliximab/ECP⁴/MSZ¹⁰	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	31 (27,4)	82 (72,6)	113 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mycophenolat-Mofetil
³ Mammalian target of Rapamycin
⁴ Extracorporale Photopherese
⁵ Cluster of differentiation

⁶ Interleukin
⁷ Muromonab-CD3
⁸ Tumornekrosefaktor
⁹ Antithymozytenglobulin
¹⁰ Mesenchymale Stammzellen

3.4.1.6 Einflussfaktoren auf die Steroidrefraktärität

Drei Faktoren zeigten in der multivariaten Analyse einen Einfluss auf das Auftreten eines steroidrefraktären Verlaufs der akuten GvHD: Gesamtgrad der aGvHD, Darm- sowie Leberbeteiligung (siehe Tabelle 37).

So zeigte sich eine signifikante 3-fache Risikoerhöhung im Falle einer akuten GvHD der Grade III und IV im Vergleich zu den Graden I und II (HR=3,07). Ebenso zeigten sich im Falle einer Darmbeteiligung (HR=5,91) und einer Leberbeteiligung (HR=5,66) signifikante 5- bis 6-fache Erhöhungen des Risikos für einen steroidrefraktären Verlauf.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag für das angewendete Modell bei 0,456. Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Empfängers und Spenders, Geschlechtsunterschied, Diagnose, Prophylaxemedikation, Anzahl vorheriger Transplantationen, Histokompatibilität, Konditionierung, CMV-Reaktivierung, Zeit bis Auftreten der aGvHD, Zeit bis Therapiebeginn, Vorliegen einer Hautbeteiligung und Anzahl betroffener Organe, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 37: Einflussfaktoren auf einen steroidrefraktären Verlauf der aGvHD. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI ¹)	p-Wert
Gesamtgrad akute GvHD			
Grad I/II	239		
Grad III/IV	116	3,07 (1,26-7,48)	0,01
Darmbeteiligung			
nein	249		
ja	106	5,91 (2,54-13,75)	0,00
Leberbeteiligung			
nein	282		
ja	73	5,66 (2,56-12,52)	0,00

¹ Konfidenzintervall

3.4.2 Chronische GvHD

Insgesamt wurde ein Anteil von 82,9 % der Fälle einer chronischen GvHD therapiert (siehe Tabelle 38). Hierbei wurde im Falle einer erstgradigen cGvHD nur in der Hälfte der Fälle eine Therapie begonnen. Zweit- und drittgradige cGvHDs hingegen wurden in jeweils über 90 % der Fälle behandelt. Der Großteil der Patienten erhielt die Therapie dabei bereits am Tag der Erstdiagnose.

Tabelle 38: Anteil behandelter cGvHD abhängig vom Gesamtgrad (in %). Aufgeführt ist zudem die Zeit zwischen Erstdiagnose der chronischen GvHD bis zur Einleitung der Therapie (in Tagen).

Gesamtgrad	Therapie	n	%
Grad 1	gesamt	71	100,0
	behandelt	36	50,7
Grad 2	gesamt	140	100,0
	behandelt	130	92,9
Grad 3	gesamt	58	100,0
	behandelt	57	98,3
Alle Grade	gesamt	269	100,0
	behandelt	223	82,9

Zeit bis Therapiebeginn	Tage
Median	0
25. Perzentile	0
75. Perzentile	0
Bereich	0 - 1675

3.4.2.1 Erstlinientherapie

Die verschiedenen angewandten Erstlinientherapien und ihre jeweiligen Häufigkeiten sind in Tabelle 39 dargestellt. Für die insgesamt n=223 therapierten Fälle der cGvHD wurde in 29 Fällen eine nicht auf einem Steroid basierende Therapie gewählt. Am häufigsten kam hierbei ein Calcineurininhibitor zum Einsatz.

In den übrigen 194 Fällen basierte die Erstlinientherapie der GvHD auf einem Steroid (87,0 %). Die häufigste gewählte Kombination erfolgte dabei in einem

Drittel der Fälle mit einem Calcineurininhibitor und MMF. Ebenfalls in fast einem Drittel der Fälle bestand die Kombination nur aus Steroid und Calcineurininhibitor. Ein Steroid alleine wurde in etwa 11 % der Fälle gewählt, wobei hier in der Regel bereits vor Diagnose der cGvHD eine Calcineurininhibitorthherapie bestand. Neben den genannten Kombinationen kam eine Vielzahl weiterer zum Einsatz, wobei jede für sich betrachtet selten vorkam.

*Tabelle 39: Kombinationen zur Erstlinientherapie der cGvHD.
Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.*

Substanz	1	2	3	gesamt (%)
CNI¹	10	13	1	24 (10,8)
mTOR²	2	0	0	2 (0,9)
CNI¹/MMF³	2	0	0	2 (0,9)
CNI¹/ECP⁴	0	0	1	1 (0,4)
Steroid	4	14	7	25 (11,2)
Steroid/CNI¹	9	35	16	60 (26,9)
Steroid/MMF³	1	12	7	20 (9,0)
Steroid/mTOR²	0	2	0	2 (0,9)
Steroid/CNI¹/MMF³	7	45	20	72 (32,3)
Steroid/MMF³/mTOR²	1	3	1	5 (2,2)
Steroid/CNI¹/mTOR²	0	0	2	2 (0,9)
Steroid/CNI¹/ECP⁴	0	1	0	1 (0,4)
Steroid/CNI¹/MMF³/ECP⁴	0	2	1	3 (1,3)
Steroid/CNI¹/MMF³/Rituximab	0	0	1	1 (0,4)
Steroid/Cyclophosphamid	0	3	0	3 (1,3)
gesamt (%)	36 (16,1)	130 (58,3)	57 (25,6)	223 (100,0)
gesamt steroidbasiert	22	117	55	194 (87,0)

¹ Calcineurininhibitor

³ Mycophenolat-Mofetil

² Mammalian target of Rapamycin

⁴ Extracorporale Photopherese

Es zeigte sich insgesamt ein Ansprechen der Erstlinientherapie in 73,1 % der Fälle (siehe Tabelle 40). Bei den geringgradigen Verläufen, welche ohne Steroide therapiert wurden, kam es in allen Fällen zum Ansprechen. In den vier großen Gruppen, welche nur mit Steroid (60,0 %), mit Steroid und Calcineurininhibitor (71,7 %), mit Steroid und MMF (70,0 %) oder mit Steroid in Kombination mit CNI und MMF (73,6 %) zeigten sich dem Gesamtansprechen ähnliche Raten.

Tabelle 40: Ansprechen der Erstlinientherapie bei cGvHD (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI ¹	24 (100,0)	0 (0,0)	24
mTOR ²	2 (100,0)	0 (0,0)	2
CNI ¹ /MMF ³	2 (100,0)	0 (0,0)	2
CNI ¹ /ECP ⁴	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Steroid	15 (60,0)	10 (40,0)	25
Steroid/CNI ¹	43 (71,7)	17 (28,3)	60
Steroid/MMF ³	14 (70,0)	6 (30,0)	20
Steroid/mTOR ²	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Steroid/CNI ¹ /MMF ³	53 (73,6)	19 (26,4)	72
Steroid/MMF ³ /mTOR ²	3 (60,0)	2 (40,0)	5
Steroid/CNI ¹ /mTOR ²	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Steroid/CNI ¹ /ECP ⁴	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Steroid/CNI ¹ /MMF ³ /ECP ⁴	3 (100,0)	0 (0,0)	3
Steroid/CNI ¹ /MMF ³ /Rituximab	0 (0,0)	1 (100,0)	1
Steroid/Cyclophosphamid	0 (0,0)	3 (100,0)	3
gesamt (%)	163 (73,1)	60 (26,9)	232 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

³ Mycophenolat-Mofetil

² Mammalian target of Rapamycin

⁴ Extracorporale Photopherese

In den insgesamt n=194 Fällen, welche auf Steroidbasis therapiert wurden, kam es in 31,4 % zu einem steroidrefraktären Verlauf (siehe Kapitel 2.2.3.2 und Tabelle 41). Diese Rate liegt mit knapp 10 % bei erstgradiger cGvHD sehr niedrig, steigt jedoch für die drittgradige GvHD auf 60 % steroidrefraktäre Verläufe an.

Tabelle 41: Anteil steroidrefraktärer Verläufe bei der cGvHD-Therapie (in %).

Steroidrefraktärer Verlauf	1	2	3	gesamt (%)
gesamt	22 (100,0) ¹	117 (100,0) ¹	55 (100,0) ¹	194 (100,0)
ja	2 (9,1) ¹	26 (22,2) ¹	33 (60,0) ¹	61 (31,4)
nein	20 (90,9) ¹	91 (77,8) ¹	22 (40,0) ¹	133 (68,6)

¹ Die Angabe in Klammern beschreibt den Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle des jeweiligen Gesamtgrades.

3.4.2.2 Zweitlinientherapie

Im Falle des Nichtansprechens der Erstlinientherapie wurde in insgesamt 47 Fällen eine Zweitlinientherapie eingeleitet (siehe Tabelle 42). In einem Drittel der Fälle erfolgte dies mit MMF, eine ECP wurde in etwa 20 % der Fälle durchgeführt. Des Weiteren kamen m-Tor-Inhibitoren sowie Target-Therapien zum Einsatz, welche verschiedene spezifische molekulare Strukturen zum Ziel haben. Andere Verfahren waren vergleichsweise selten.

Der Median der Dauer bis zur Einleitung einer zweiten Therapielinie ab Einleitung der Erstlinientherapie lag bei 147 Tagen (siehe Tabelle 43). Es zeigte sich in etwa der Hälfte der Fälle ein Ansprechen der Zweitlinientherapie (siehe Tabelle 44). In der vergleichsweise großen Gruppe mit Einsatz von MMF (15 Fälle) zeigte sich ein Ansprechen von 60 %. Bei der Gruppe der ECP (zehn Fälle) kam es in 70 % zum Ansprechen. Demgegenüber steht der Einsatz von Target-Therapien in acht Fällen, welche allesamt kein Ansprechen zeigten.

Tabelle 42: Zusatzsubstanzen zur Zweitlinientherapie der cGvHD. Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.

Substanz	1	2	3	gesamt (%)
CNI¹	0	4	1	5 (10,6)
MMF²	1	5	9	15 (31,9)
mTOR³	1	2	3	6 (12,8)
ECP⁴	0	5	5	10 (21,3)
Pentostatin	0	1	1	2 (4,3)
Cyclophosphamid	0	0	1	1 (2,1)
Target-Therapie	0	3	5	8 (17,0)
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	0	0	1	1
→ TNF ⁷ (Infliximab/Etanercept)	0	1	2	3
→ Tyrosinkinase (Imatinib)	0	1	0	1
→ CD20 ⁵ (Rituximab)	0	1	1	2
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁷	0	0	1	1
gesamt (%)	2 (4,3)	20 (42,6)	25 (53,2)	47 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mycophenolat-Mofetil
³ Mammalian target of Rapamycin
⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Cluster of differentiation
⁶ Interleukin
⁷ Tumornekrosefaktor

*Tabelle 43: Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie (in Tagen).
Die angegebene Dauer bezieht sich dabei auf den Beginn der Erstlinientherapie.*

Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie	Tage
Median	147
25. Perzentile	21
75. Perzentile	491
Bereich	10 - 2429

Tabelle 44: Ansprechraten der Substanzen zur Zweitlinientherapie (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	2 (40,0)	3 (60,0)	5
MMF²	9 (60,0)	6 (40,0)	15
mTOR³	4 (66,7)	2 (33,3)	6
ECP⁴	7 (70,0)	3 (30,0)	10
Pentostatin	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (100,0)	1
Target-Therapie	0 (0,0)	8 (100,0)	8
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ TNF ⁷ (Infliximab/Etanercept)	0 (0,0)	3 (100,0)	3
→ Tyrosinkinase (Imatinib)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ CD20 ⁵ (Rituximab)	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁷	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	23 (48,9)	24 (51,1)	47 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor
² Mycophenolat-Mofetil
³ Mammalian target of Rapamycin
⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Cluster of differentiation
⁶ Interleukin
⁷ Tumornekrosefaktor

3.4.2.3 Drittlinientherapie

In insgesamt 19 Fällen wurde nach Nichtansprechen der zweiten Linie eine Drittlinientherapie begonnen. Dies erfolgte in jeweils fünf Fällen mit einem Calcineurininhibitor beziehungsweise der ECP. Diese und weitere genutzte Verfahren sowie deren Häufigkeit zeigt Tabelle 45. Der Median der Dauer bis zur Therapieeinleitung der Drittlinientherapie nach Beginn der Zweitlinientherapie lag bei 41 Tagen (siehe Tabelle 46). Es zeigte sich in Bezug auf das Ansprechen der Drittlinientherapie wiederum eine Rate von knapp 50 % (siehe Tabelle 47).

Tabelle 45: Zusatzsubstanzen zur Drittlinientherapie der cGvHD.
Die Fallzahlen sind abhängig vom Gesamtschweregrad dargestellt.

Substanz	1	2	3	gesamt (%)
CNI ¹	0	3	2	5 (26,3)
MMF ²	0	1	1	2 (10,5)
mTOR ³	0	1	2	3 (15,8)
ECP ⁴	0	2	3	5 (26,3)
Pentostatin	0	0	1	1 (5,3)
Plasmapherese	0	0	1	1 (5,3)
Target-Therapie	0	1	1	2 (10,5)
→ CD20 ⁵ (Rituximab)	0	1	1	2
gesamt (%)	0 (0,0)	8 (42,1)	11 (57,9)	19 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

⁴ Extracorporale Photopherese

² Mycophenolat-Mofetil

⁵ Cluster of differentiation

³ Mammalian target of Rapamycin

Tabelle 46: Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie der cGvHD (in Tagen).
Die angegebene Dauer bezieht sich dabei auf den Beginn der Zweitlinientherapie.

Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie	Tage
Median	41
25. Perzentile	16
75. Perzentile	190
Bereich	8 - 661

Tabelle 47: Ansprechen der Substanzen zur Drittlinientherapie (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI ¹	3 (60,0)	2 (40,0)	5
MMF ²	0 (0,0)	2 (100,0)	2
mTOR ³	2 (66,7)	1 (33,3)	3
ECP ⁴	2 (40,0)	3 (60,0)	5
Pentostatin	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Plasmapherese	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Target-Therapie	1 (50,0)	1 (50,0)	2
→ CD20 ⁵ (Rituximab)	1 (50,0)	1 (50,0)	2
gesamt (%)	10 (52,6)	9 (47,4)	19 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

⁴ Extracorporale Photopherese

² Mycophenolat-Mofetil

⁵ Cluster of differentiation

³ Mammalian target of Rapamycin

3.4.2.4 Weitere Therapien

Ein über die Drittlinientherapie hinausgehender Therapiebedarf war insgesamt selten. So erhielten nur insgesamt zwei Patienten eine Viertlinientherapie mit MMF beziehungsweise einem Calcineurininhibitor, wobei es jeweils nicht zum Ansprechen kam. Dieselben Patienten erhielten in fünfter Linie einen m-Tor-Inhibitor beziehungsweise Rituximab (ohne Ansprechen) und in sechster Linie Rituximab und Imatinib (ohne Ansprechen). Nur in einem Fall erfolgte eine Siebtlinientherapie mittels ECP, welche kein Ansprechen zeigte. Den Zeitpunkt der Therapieeinleitung für Viert- bis Siebtlinientherapie zeigt Tabelle 48.

Tabelle 48: Zeit bis Einleitung der Viert- bis Siebtlinientherapie (in Tagen). Die angegebene Dauer bezieht sich jeweils auf den Beginn der vorherigen Therapielinie.

Zeit bis Therapieeinleitung	Tage
Viertlinientherapie	
Mittelwert	152,5
Bereich	91 - 214
Fünftlinientherapie	
Mittelwert	258,5
Bereich	121 - 396
Sechstlinientherapie	
Mittelwert	440,5
Bereich	121 - 760
Siebtlinientherapie	
Wert	163

3.4.2.5 Gesamtansprechen der Einzelsubstanzen

Tabelle 49 zeigt die Ansprechraten der Substanzen nach Summation der Therapielinien ab der zweiten Linie. Die Ansprechraten der größeren Gruppen mit Einsatz eines Calcineurininhibitors in elf Fällen (45,5 %), des Mycophenolat-Mofetils in 18 Fällen (50,0 %), eines mTOR-Inhibitors in zehn Fällen (60,0 %) und der ECP in 16 Fällen (56,3 %) liegen allesamt leicht über der durchschnittlichen Ansprechraten von 44,4 %. Die Gruppe der Target-Therapien hingegen fällt mit einer Ansprechraten von nur 7,7 % deutlich ab.

Tabelle 49: Gesamtansprechen aller Substanzen zur cGvHD-Therapie (in %).

Substanz	Ansprechen (%)	kein Ansprechen (%)	gesamt
CNI¹	5 (45,5)	6 (54,5)	11
MMF²	9 (50,0)	9 (50,0)	18
mTOR³	6 (60,0)	4 (40,0)	10
ECP⁴	9 (56,3)	7 (43,7)	16
Pentostatin	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (100,0)	1
Target-Therapie	1 (7,7)	12 (92,3)	13
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ (Basiliximab/Daclizumab)	0 (0,0)	1 (100,0)	1
→ TNF ⁷ (Infliximab/Etanercept)	0 (0,0)	3 (100,0)	3
→ Tyrosinkinase (Imatinib)	0 (0,0)	2 (100,0)	2
→ CD20 ⁵ (Rituximab)	1 (16,7)	5 (83,3)	6
→ CD25 ⁵ /IL-2 ⁶ und TNF ⁷	0 (0,0)	1 (100,0)	1
gesamt (%)	32 (44,4)	40 (55,6)	72 (100,0)

¹ Calcineurininhibitor

² Mycophenolat-Mofetil

³ Mammalian target of Rapamycin

⁴ Extracorporale Photopherese

⁵ Cluster of differentiation

⁶ Interleukin

⁷ Tumornekrosefaktor

3.4.2.6 Einflussfaktoren auf die Steroidrefraktärität

Im Falle des Auftretens eines steroidrefraktären Verlaufs bei chronischer GvHD zeigte sich ein Einfluss für zwei Faktoren: Gesamtgrad der cGvHD und Histo-kompatibilität (siehe Tabelle 50).

Es ergab sich eine signifikante 7-fache Risikoerhöhung für eine chronische GvHD dritten Grades gegenüber den Graden 1 und 2 (HR=7,33). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante knapp 3-fache Risikoerhöhung für HLA-idente unverwandte Spender gegenüber HLA-identen verwandten Spendern (HR=2,94). Das Bestimmtheitsmaß R² lag für das angewendete Modell bei 0,227. Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter von Empfänger und Spender, Geschlechtsunterschied, Diagnose, Prophylaxemedikation, Anzahl vorheriger Transplantationen, Konditionierung, CMV-Reaktivierung, Anzahl betroffener Organe, Zeit bis Auftreten der cGvHD sowie Zeit bis Therapiebeginn, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 50: Einflussfaktoren auf einen steroidrefraktären Verlauf der cGvHD. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren. Aufgrund fehlender Werte wurde hier ein Kollektiv von n=218 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI²)	p-Wert
Gesamtgrad cGvHD			
Grad 1 und 2	164		
Grad 3	54	7,33 (3,60-14,95)	0,00
Histokompatibilität			
HLA ¹ -ident verwandt	67		
Mismatch	48	1,81 (0,67-4,87)	0,24
HLA ¹ -ident unverwandt	103	2,94 (1,27-6,79)	0,01

¹ Humanes Leukozytenantigen

² Konfidenzintervall

3.5 Rezidivraten

3.5.1 Auftreten und Zeitpunkt

Insgesamt folgte auf etwa ein Drittel der n=721 Transplantationen ein Rezidiv der Grunderkrankung (siehe Tabelle 51). Die Hälfte der Rezidive trat bereits innerhalb der ersten fünf Monate auf, innerhalb des ersten Jahres waren es bereits etwa 75 % der Rezidive. Maximal dauerte es ab Transplantation 10 Jahre bis zum Auftreten eines Rezidivs.

Tabelle 51: Übersicht über das Rezidivaufreten und Rezidivzeitpunkt.

Rezidivaufreten	n	%
Ja	237	32,9
Nein	484	67,1

Zeitpunkt nach Transplantation (n=237)	Monate
Median	5
25. Perzentile	2
75. Perzentile	12,5
Bereich	0 - 120

3.5.2 Relapse-Inzidenz

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde die kumulative Relapse-Inzidenz berechnet. Diese lag nach 6 Monaten bei 18,3 % (95%-KI: 15,5-21,2), nach einem Jahr bei 25,0 % (21,9-28,2), nach zwei Jahren bei 29,9 % (26,5-33,3 %), nach drei Jahren bei 31,9 % (28,5-35,4) und nach fünf Jahren bei 34,8 % (31,1-38,5). Den Verlauf der kumulativen Relapse-Inzidenz über die Zeit zeigt Abbildung 14.

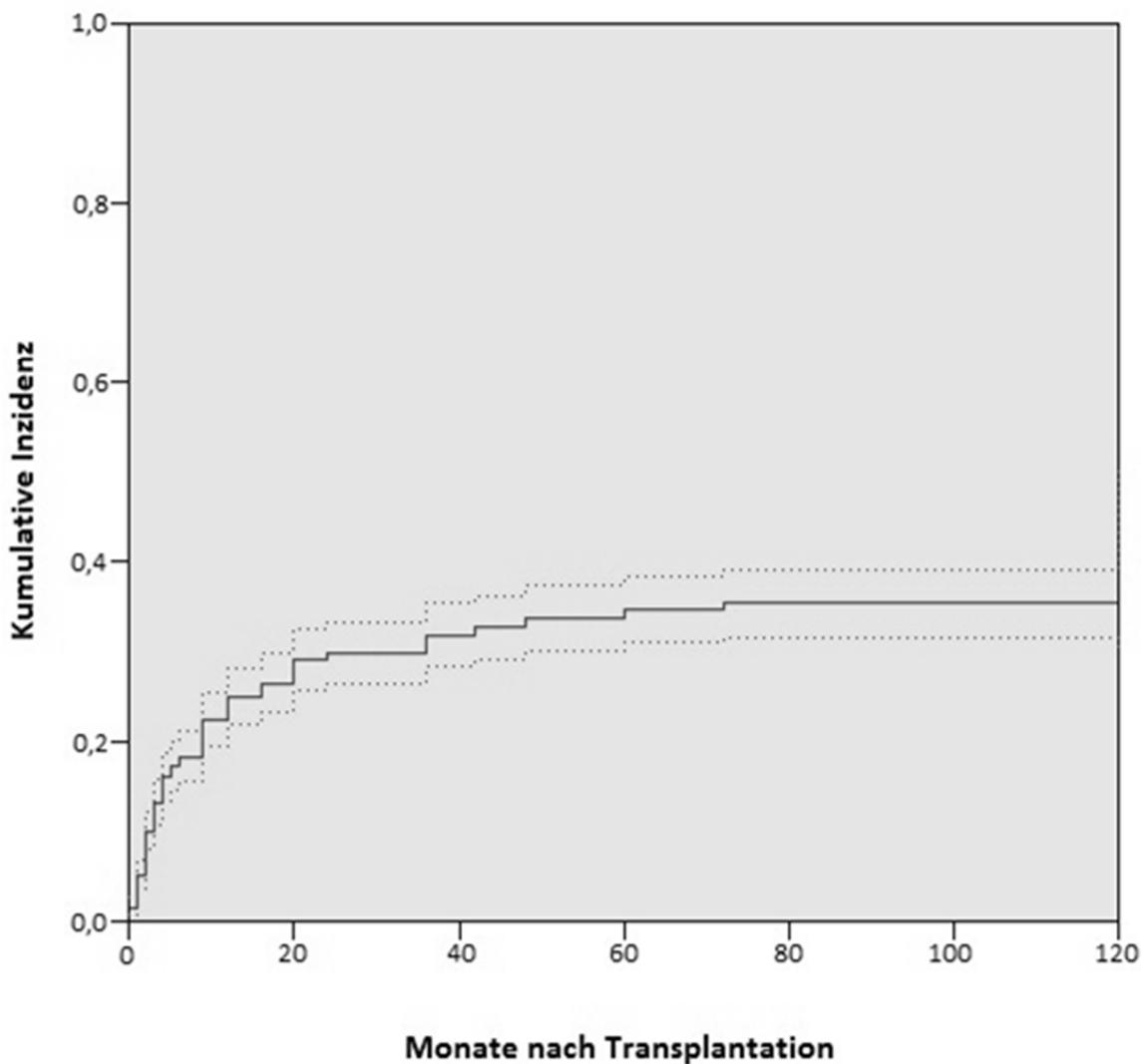


Abbildung 14: Kumulative Relapse-Inzidenz (durchgezogene Linie). Die gestrichelt dargestellten Linien geben die obere beziehungsweise untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls an.

3.5.3 Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko

3.5.3.1 GvHD als zeitabhängige Kovariate

Bei Betrachtung des Rezidivrisikos zeigten sechs Faktoren Relevanz: Auftreten akuter sowie chronischer GvHD, Diagnose, Konditionierung, Geschlechtsunterschied und Anzahl vorheriger Transplantationen (siehe Tabelle 52). Das Auftreten akuter beziehungsweise chronischer GvHD ging dabei als zeitabhängige Kovariate in die Analyse ein.

Dabei zeigte sich sowohl im Falle des Auftretens einer akuten (HR=0,58; 95%) als auch einer chronischen GvHD (HR=0,48) eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos der Grunderkrankung um jeweils 40 bis 50 %. Gleiches galt für die Diagnose des MDS im Vergleich zur AML (HR=0,59) sowie mit einer Risikominde- rung um etwa 35 % für eine myeloablative Konditionierung (HR=0,66).

Im Falle einer Transplantation von weiblichem Spender an weiblichen Empfänger zeigte sich ebenfalls eine Risikoreduktion (HR=0,70), welche jedoch auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht als signifikant angesehen werden konnte. Demgegenüber erhöhte sich das Rezidivrisiko, sofern ein Patient bereits einmal vortransplantiert war (HR=1,54), wobei dies ebenfalls auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht als signifikant angesehen werden konnte.

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Empfängers und des Spenders, Histokompatibilität, Prophylaxe, Stammzellquelle und CMV-Reaktivierung, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 52: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko.

Das Auftreten einer akuten beziehungsweise chronischen GvHD ging als zeitabhängige Kovariate in die Analyse ein. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie. Aufgrund fehlender Werte wurde ein Kollektiv von n=637 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI ¹)	p-Wert
Auftreten akuter GvHD			
nein	330		
ja	307	0,58 (0,44-0,78)	0,00
Auftreten chronischer GvHD			
nein	400		
ja	237	0,48 (0,31-0,76)	0,00
Diagnose			
Akute myeloische Leukämie	305		
Myelodysplastisches Syndrom	74	0,59 (0,35-0,99)	0,05
Akute lymphatische Leukämie	78	0,69 (0,41-1,18)	0,18
Osteomyelofibrose	34	0,72 (0,39-1,35)	0,31
Non-Hodgkin-Lymphom	78	0,73 (0,43-1,23)	0,24
Multiples Myelom	30	1,45 (0,73-2,89)	0,29
Andere	38	1,25 (0,72-2,18)	0,43
Konditionierung			
reduziert	378		
myeloablativ	259	0,66 (0,49-0,89)	0,01
Geschlechtsunterschied			
männlich → männlich	258		
weiblich → weiblich	113	0,70 (0,47-1,05)	0,09
männlich → weiblich	148	0,81 (0,57-1,16)	0,25
weiblich → männlich	118	1,16 (0,81-1,67)	0,42
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	522		
1	88	1,54 (0,95-2,52)	0,08
>1	27	1,24 (0,57-2,69)	0,58

¹ Konfidenzintervall

3.5.3.2 Ohne GvHD

In Bezug auf Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko unter Ausschluss der akuten und chronischen GvHD zeigten zwei Faktoren Relevanz: Diagnose und Anzahl vorheriger Transplantationen (siehe Tabelle 53).

Zum einen ergab sich eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um etwa 40%, sofern die Grunderkrankung ein MDS war (HR=0,59; verglichen mit der AML). Eine signifikante fast 1,6-fache Risikoerhöhung zeigte sich andererseits, sofern ein Patient bereits ein- oder mehrfach vortransplantiert war (HR=1,57). Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Empfängers und Spenders, Geschlechtsunterschied, Histokompatibilität, Konditionierung, Stammzellquelle und CMV-Reaktivierung, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

*Tabelle 53: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko (ohne GvHD).
In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren.*

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI¹)	p-Wert
Diagnose			
Akute myeloische Leukämie	342		
Myelodysplastisches Syndrom	81	0,59 (0,36-0,98)	0,04
Akute lymphatische Leukämie	90	0,71 (0,44-1,13)	0,15
Non-Hodgkin-Lymphom	88	0,76 (0,46-1,25)	0,28
Anderere	120	0,90 (0,62-1,31)	0,60
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	590		
≥1	131	1,57 (1,06-2,32)	0,03

¹ Konfidenzintervall

3.5.3.3 Nach GvHD-Auftreten

3.5.3.3.1 Akute GvHD

Unter den Patienten mit akuter GvHD zeigten vier Faktoren Relevanz bezüglich des Rezidivrisikos: Alter des Empfängers, Konditionierung, Anzahl vorheriger Transplantationen und Gesamtgrad der akuten GvHD (siehe Tabelle 54).

Das Rezidivrisiko reduzierte sich signifikant um 40 bis 50 %, sofern der Empfänger älter als 60 Jahre war (HR=0,48) oder er myeloablativ konditioniert wurde (HR=0,58). Eine signifikante etwa 2-fache Erhöhung des Rezidivrisikos ergab sich andererseits, sofern ein Patient bereits ein- oder mehrfach vortransplantiert

worden war (HR=2,05). Ebenso zeigte sich eine knapp 1,8-fache Risikoerhöhung für das Auftreten einer akuten GvHD dritten oder vierten Grades (HR=1,78).

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Spenders, Diagnose, Histokompatibilität, CMV-Reaktivierung, Zeit bis GvHD-Auftreten, Zeit bis Therapiebeginn der GvHD sowie die Beteiligung eines speziellen Organs (Haut, Darm, Leber), da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 54: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko nach Beginn der aGvHD. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI¹)	p-Wert
Alter des Empfängers			
<60 Jahre	269		
≥60 Jahre	86	0,48 (0,23-0,97)	0,04
Konditionierung			
reduziert	180		
myeloablativ	175	0,58 (0,36-0,95)	0,03
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	304		
≥1	51	2,05 (1,20-3,49)	0,01
Gesamtgrad akute GvHD			
Grad I/II	239		
Grad III/IV	116	1,78 (1,06-2,98)	0,03

¹ Konfidenzintervall

3.5.3.3.2 Chronische GvHD

Unter den Patienten mit aufgetretener chronischer GvHD zeigten vier Faktoren Relevanz in Bezug auf das Rezidivrisiko: Anzahl vorheriger Transplantationen, CMV-Reaktivierung, vorangegangene aGvHD und Anzahl betroffener Organe (siehe Tabelle 55).

Ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko ergab sich für Patienten, welche bereits ein- oder mehrfach vortransplantiert waren (HR=2,37) sowie für Patienten, welche nach Transplantation eine Reaktivierung des Cytomegalievirus erfahren hatten

(HR=2,19). Demgegenüber ergab sich eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um etwa 80 % für Patienten, welche zuvor bereits eine akute GvHD erlebt hatten (HR=0,21). Des Weiteren reduzierte sich das Rezidivrisiko um etwa 60 %, sofern mehr als ein Organ von der chronischen GvHD betroffen war (HR=0,36 für zwei Organe; HR=0,42 für drei Organe sowie HR=0,36 für ≥ 4 Organe; jeweils verglichen mit nur einem betroffenen Organ).

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter von Empfänger und Spender, Diagnose, Histokompatibilität, Konditionierung, Zeit bis GvHD-Auftreten, Zeit bis Therapiebeginn der GvHD und Schwere der GvHD, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 55: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko nach Beginn der cGvHD. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren. Aufgrund fehlender Werte wurde hier ein Kollektiv von n=268 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI²)	p-Wert
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	229		
≥ 1	39	2,37 (1,00-5,64)	0,05
CMV¹-Reaktivierung			
nein	152		
ja	116	2,19 (1,08-4,43)	0,03
vorangegangene aGvHD			
nein	135		
ja	133	0,21 (0,05-0,79)	0,02
Anzahl betroffener Organe			
1	77		
2	97	0,36 (0,15-0,90)	0,03
3	58	0,42 (0,15-1,12)	0,08
≥ 4	36	0,36 (0,12-1,09)	0,07

¹ Cytomegalievirus

² Konfidenzintervall

3.6 Überlebensanalysen

3.6.1 Gesamtüberleben und Todesursachen

Von n=721 Patienten waren zum Nachbeobachtungszeitpunkt 46,0 % der Patienten verstorben (siehe Tabelle 56). Bei der Hälfte der Verstorbenen ereignete sich der Tod bereits innerhalb der ersten 5 Monate nach Transplantation. Innerhalb des ersten Jahres waren 75 % der betreffenden Patienten verstorben. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab einen Median der geschätzten mittleren Überlebensdauer nach Transplantation von 61 Monaten. Die Gesamt-1-Jahresüberlebensrate lag bei 64,4 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50,1 %. Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Funktion des Gesamtüberlebens in Monaten nach Transplantation.

Tabelle 56: Überlebensraten der n=721 Patienten sowie Todeszeitpunkt.

verstorben	n	%
ja	332	46,0
nein	389	54,0
gesamt	721	100,0
Zeitpunkt des Todes nach Transplantation (n=332)	Monate	Tage
Median	5	169,5
25. Perzentile	2	78,5
75. Perzentile	12	377,75
Bereich	0 - 104	0 - 3193
Geschätzte mittlere Überlebensdauer (n=721)	Monate	
Median	61	
Überlebensraten	%	
1-Jahres-Überlebensrate	64,4	
5-Jahres-Überlebensrate	50,1	
10-Jahres-Überlebensrate	46,7	

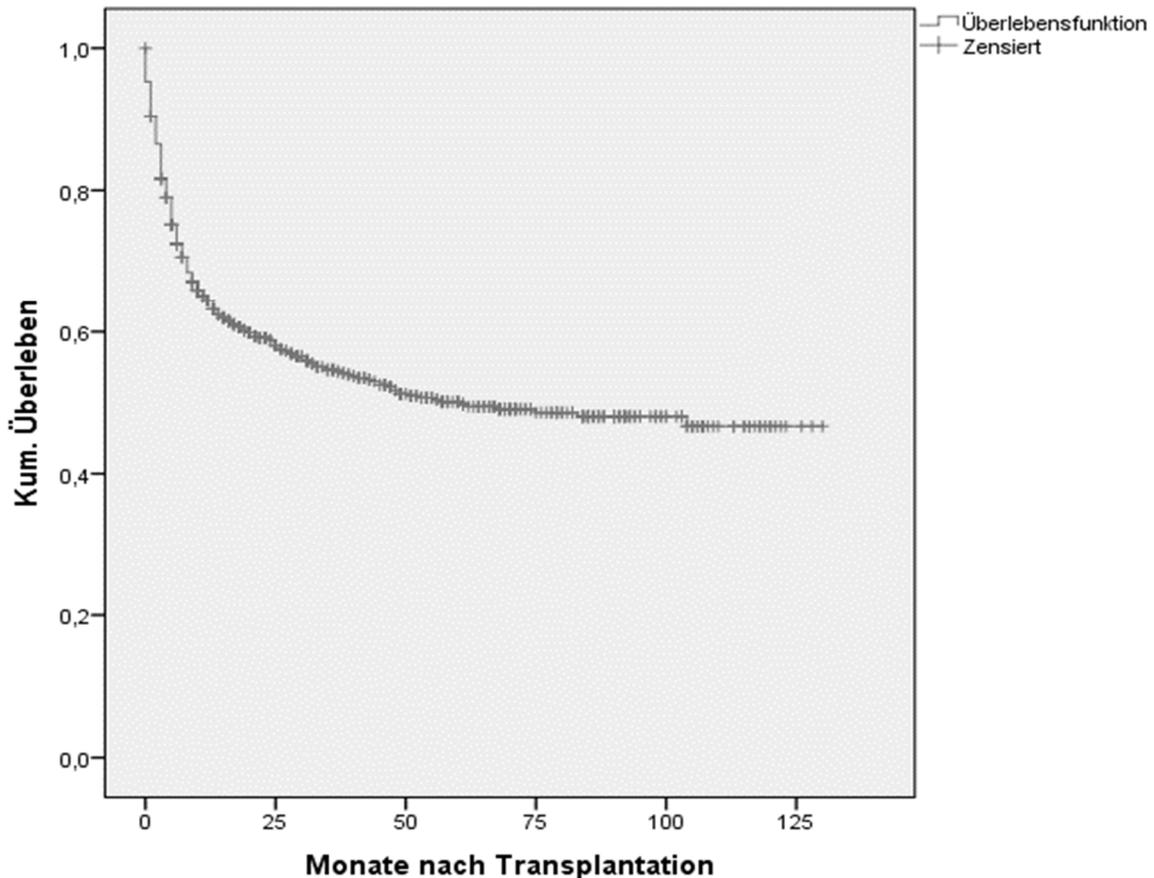


Abbildung 15: Gesamtüberleben der n=721 Patienten.

Tabelle 57 und Abbildung 16 geben einen Überblick über die Todesursachen der verstorbenen Patienten. Das Andauern oder Wiederauftreten der Grunderkrankung stellte einen Anteil von etwa 40 % bezogen auf alle Todesfälle. Demgegenüber steht ein Anteil von 56,3 % aufgrund anderer Ursachen verstorbener Patienten. In dieser Gruppe starben 52 Patienten (15,7 %) an einer direkt transplantationsassoziierten Ursache (Frühinfektionen in Aplasie, Organversagen nach Transplantation, Transplantatversagen, Abstoßung etc.). In Zusammenhang mit einer GvHD verstarben insgesamt 72 Patienten (21,7 %), wobei knapp 10 % an der akuten GvHD, knapp 5 % an der chronischen GvHD und etwa 8 % an einer im Rahmen der Immunsuppression bei aktiver GvHD entstandenen Infektion verstarben. Bezogen auf die Gesamtpatientenzahl von n=721 ergibt sich somit ein Anteil GvHD-assoziiierter Todesfälle von 10 %. Insgesamt 43 Patienten verstarben im Rahmen einer nicht GvHD-assoziierten Infektion (13,0 %), drei an einem Zweitmalignom (0,9 %) und 17 aufgrund anderer Ursachen (5,1 %).

Tabelle 57: Todesursachen der n=332 verstorbenen Patienten (in %).

Todesursache	n	%
Andauern/Wiederauftreten der Erkrankung	134	40,4
Andere Todesursachen	187	56,3
→ Direkt transplantationsassoziiert	52	15,7
→ Akute GvHD	31	9,3
→ Chronische GvHD	16	4,8
→ Infektion GvHD-assoziiert	25	7,5
→ Infektion nicht GvHD-assoziiert	43	13,0
→ Zweitmalignom	3	0,9
→ Andere	17	5,1
unbekannt	11	3,3
gesamt	332	100,0
→ GvHD-assoziierte Mortalität	72	21,7

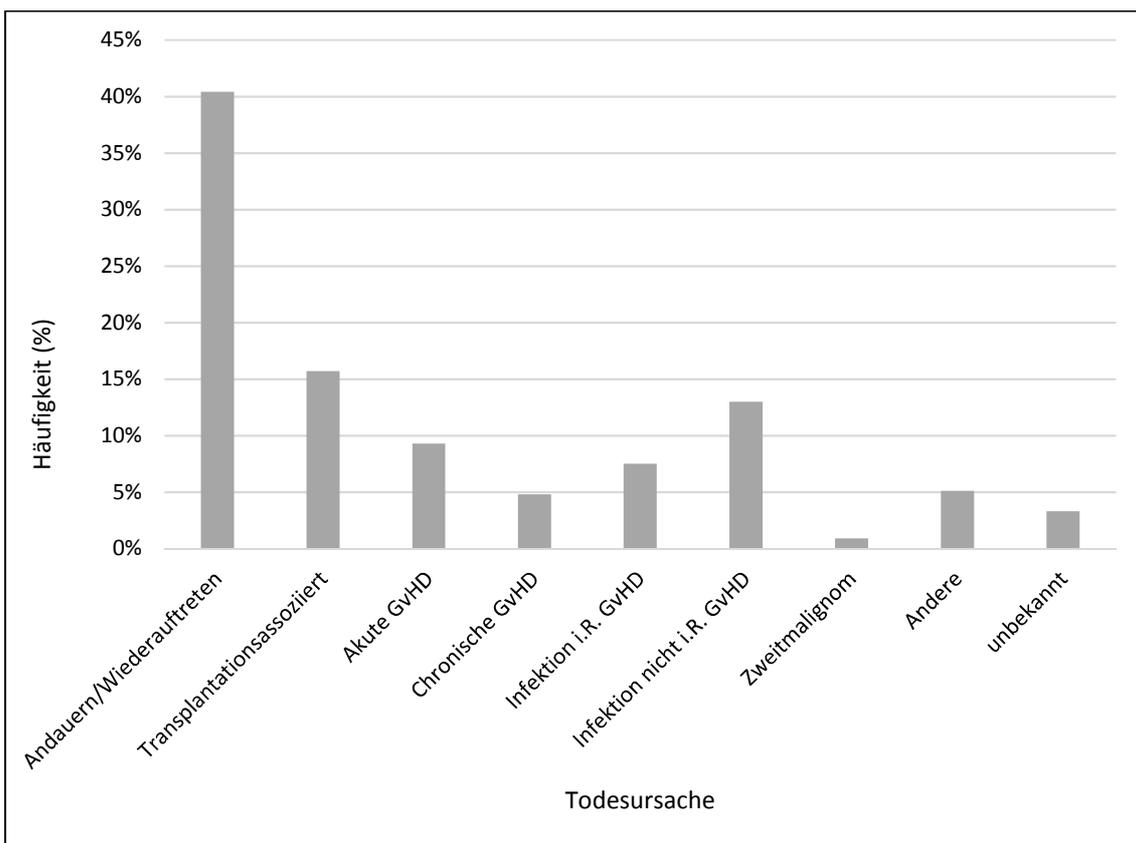


Abbildung 16: Häufigkeit der Todesursachen bei n=332 Todesfällen (in %).

3.6.2 Ereignisfreies Überleben

Um sowohl das Rezidiv als auch den Tod als den Erfolg der Transplantation limitierende Faktoren nebeneinander zu betrachten, wurde zusätzlich das ereignisfreie Überleben (EFS) berechnet. Abbildung 17 sowie Tabelle 58 zeigen dieses für die n=721 Patienten.

Der Median der ereignisfreien Überlebensdauer lag bei 18 Monaten. Das ereignisfreie Überleben lag nach einem Jahr bei etwas über 50 %, nach fünf Jahren bei nur noch 40 % und sank nach zehn Jahren auf knapp über 30 %.

Tabelle 58: Ereignisfreies Überleben nach 1-10 Jahren (in %).

Ereignisfreies Überleben (n=721)	%
nach 1 Jahr	53,8
nach 5 Jahren	39,4
nach 10 Jahren	31,2

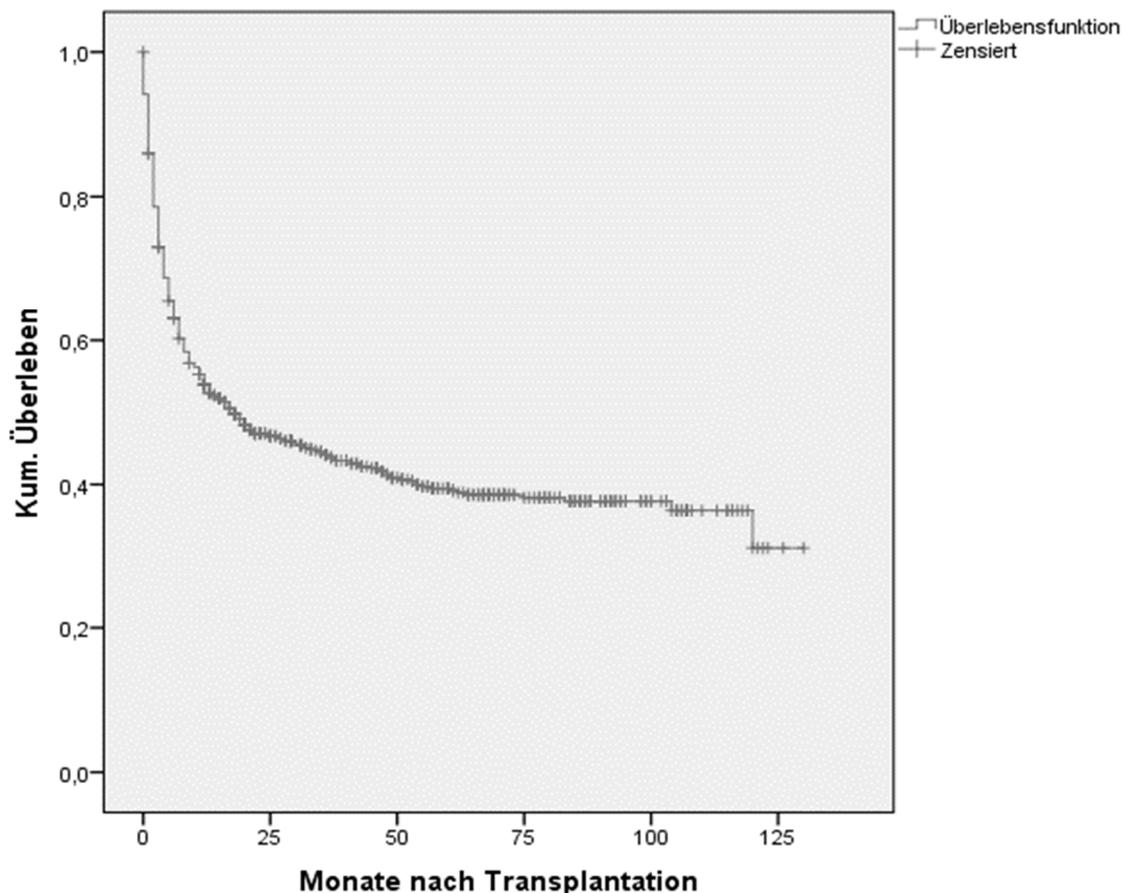


Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben bei n=721 Patienten.

3.6.3 Non-Relapse-Mortalität

Zur Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Studien wurde die kumulative Inzidenz der Mortalität, welche nicht im Rahmen eines Rezidivs auftrat, bestimmt. Diese sogenannte Non-Relapse-Mortalität der n=721 Patienten lag nach 6 Monaten bei 18,5 % (95%-KI: 15,8-21,5), nach einem Jahr bei 21,2 % (18,3-24,3), nach drei Jahren bei 24,0 % (20,9-27,2), nach fünf Jahren bei 25,8 % (22,5-29,2) und nach zehn Jahren bei 28,3 % (24,0-32,6). Den zeitlichen Verlauf der kumulativen Inzidenz der NRM zeigt Abbildung 18.

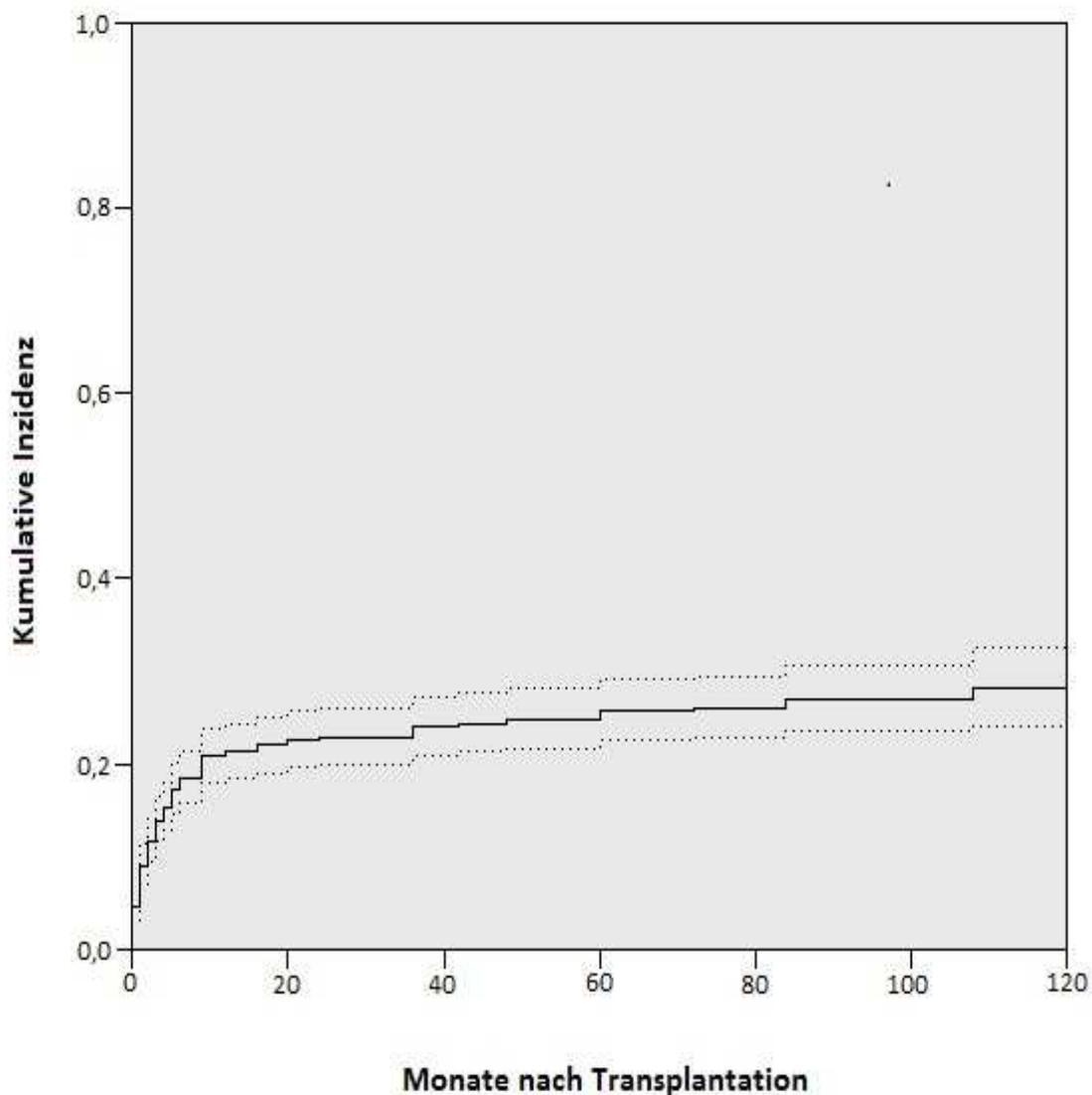


Abbildung 18: Non-Relapse-Mortalität (durchgezogene Linie). Die gestrichelt dargestellten Linien geben die untere beziehungsweise obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls an.

3.6.4 Mortalität nach GvHD-Gesamtgrad

Um den Einfluss der GvHD in ihren einzelnen Schweregraden auf die Mortalität der betroffenen Patienten zu untersuchen, wurde diese gesondert berechnet (siehe Tabelle 59). Die Mortalität innerhalb der Gruppe der aGvHD-Patienten lag insgesamt bei etwa 45%. In der Gruppe der erstgradig von der aGvHD betroffenen Patienten hingegen lag sie lediglich bei 30 %. Die Werte steigen über 43 % für eine aGvHD zweiten Grades und 64 % für eine drittgradige aGvHD auf 84 % für einen viertgradigen Verlauf.

Im Falle der chronischen GvHD lag die Gesamtmortalität über alle Schweregrade bei 24 %, wobei auch hier ein Anstieg der Mortalität von 14 % für erstgradige Verläufe über 21 % für zweitgradige Verläufe auf 43 % im Falle einer drittgradigen cGvHD zu beobachten war.

Tabelle 59: Mortalität aufgeschlüsselt nach Gesamtgrad der GvHD.

Mortalität	Gesamtzahl der Fälle	verstorben	%
akute GvHD	355	160	45,1
Grad I	153	45	29,4
Grad II	86	37	43,0
Grad III	97	62	63,9
Grad IV	19	16	84,2
chronische GvHD	269	64	23,8
Grad 1	71	10	14,1
Grad 2	140	29	20,7
Grad 3	58	25	43,1

3.6.5 Einflussfaktoren auf die Mortalität

3.6.5.1 GvHD als zeitabhängige Kovariate

Die Betrachtung der Einflussfaktoren auf die Mortalität der Patienten zeigte Relevanz für sechs Faktoren: Alter des Empfängers, Anzahl vorheriger Transplantationen, Histokompatibilität, Geschlechtsunterschied, Prophylaxemedikation und Diagnose (siehe Tabelle 60). Das Auftreten der akuten und chronischen GvHD ging dabei als zeitabhängige Kovariate in die Analyse mit ein, beide zeigten jedoch keinen Einfluss auf das Überleben.

Signifikant war die etwa 1,6-fache Risikoerhöhung für Patienten über 60 Jahre ($HR=1,58$) sowie für einzelne Konstellationen der Histokompatibilität ($HR=1,57$ für HLA-idente Fremdspenden sowie $HR=1,52$ für Mismatch-Transplantationen; jeweils verglichen mit HLA-identen Familienspenden). Für Patienten mit mindestens einer vorherigen Transplantation zeigte sich ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko, zu versterben ($HR=2,00$ für eine vorherige Transplantation sowie $HR=2,52$ für mehr als eine vorherige Transplantation). Des Weiteren ergab sich eine signifikante 1,4-fache Risikoerhöhung für Transplantationen weiblicher Spender an männliche Empfänger ($HR=1,40$).

Sehr deutliche Erhöhungen des Risikos ergaben sich für einzelne Prophylaxekombinationen ($HR=2,42$ für ATG + Andere sowie $HR=4,99$ für OKT3; jeweils verglichen mit sonstigen Kombinationen). Eine nicht signifikante Reduktion des Risikos zeigte sich bei Vorliegen einer Osteomyelofibrose ($HR=0,52$) oder eines Multiplen Myeloms ($HR=0,55$) als Grunderkrankung.

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Spenders, Konditionierung, Stammzellquelle und CMV-Reaktivierung, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 60: Einflussfaktoren auf die Mortalität.

In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie. Aufgrund fehlender Werte wurden hier n=632 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI ⁷)	p-Wert
Alter des Empfängers			
<60 Jahre	458		
≥60 Jahre	174	1,58 (1,20-2,06)	0,00
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	521		
1	86	2,00 (1,32-2,94)	0,00
>1	25	2,52 (1,32-4,83)	0,01
Histokompatibilität			
HLA ¹ -ident verwandt	183		
haploident	39	0,66 (0,31-1,38)	0,27
Mismatch	172	1,52 (1,03-2,26)	0,04
HLA ¹ -ident unverwandt	238	1,57 (1,10-2,22)	0,01
Geschlechtsunterschied			
männlich → männlich	258		
männlich → weiblich	147	0,90 (0,66-1,23)	0,50
weiblich → weiblich	112	1,10 (0,79-1,53)	0,58
weiblich → männlich	115	1,40 (1,00-1,94)	0,05
Prophylaxemedikation			
Sonstige	40		
ATG ² /MTX ³ /CI ⁴	140	0,98 (0,56-1,73)	0,94
ATG ² /MMF ⁵ /CI ⁴	170	1,51 (0,89-2,56)	0,13
ATG ² + Andere	64	2,42 (1,35-4,34)	0,00
CI ⁴ /MTX ³	54	1,00 (0,51-1,94)	1,00
CI ⁴ /MMF ⁵	136	1,28 (0,74-2,23)	0,38
OKT3 ⁶	28	4,99 (2,00-12,50)	0,00
Diagnose			
Akute myeloische Leukämie	304		
Osteomyelofibrose	34	0,52 (0,26-1,04)	0,06
Multiples Myelom	30	0,55 (0,27-1,09)	0,08
Myelodysplastisches Syndrom	74	1,11 (0,75-1,66)	0,60
Non-Hodgkin-Lymphom	77	1,18 (0,77-1,80)	0,46
Akute lymphatische Leukämie	75	1,31 (0,87-1,96)	0,20
Andere	38	1,33 (0,83-2,12)	0,23

¹ Humanes Leukozytenantigen

² Antithymozytenglobulin

³ Methotrexat

⁴ Calcineurininhibitor

⁵ Mycophenolat-Mofetil

⁶ Muromonab-CD3

⁷ Konfidenzintervall

3.6.5.2 Ohne GvHD

Bei Betrachtung der auf die Mortalität Einfluss nehmenden Faktoren unter Ausschluss der akuten und chronischen GvHD zeigten fünf Faktoren Relevanz: Geschlechtsunterschied, Anzahl vorheriger Transplantationen, Alter des Empfängers, Diagnose und Stammzellquelle (siehe Tabelle 61).

Eine signifikante knapp 1,4-fache Risikoerhöhung ergab sich für die Geschlechterkombination eines weiblichen Spenders bei männlichem Empfänger gegenüber männlichem Spender und Empfänger (HR=1,39). Gleiches galt für die Anzahl der bei einem Patienten bereits zuvor durchgeführten Transplantationen mit einem 2- bis 3-fach erhöhtem Risiko (HR=1,94 für eine Transplantation vor dieser sowie HR=2,65 für mehr als eine Transplantation vor dieser, jeweils verglichen mit erstmals transplantierten Patienten). Des Weiteren ergab ein Empfängeralter ≥ 60 Jahre eine etwa 1,3-fache Risikoerhöhung gegenüber jüngeren Patienten (HR=1,27), welche auf dem 5%-Signifikanzniveau knapp nicht signifikant war. Dies galt gleichermaßen für die Risikominderung bei Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle (HR=0,50).

Signifikante Risikominderungen um 40 bis 50 % ergaben sich bei einzelnen Diagnosen der Patienten (HR=0,40 für Multiple Myelome sowie HR=0,48 für die OMF; jeweils im Vergleich mit der AML). Eine knapp nicht als signifikant zu betrachtende Risikoerhöhung hingegen ergaben sonstige seltener zur Transplantation führende Diagnosen (HR=1,55).

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Spenders, Histokompatibilität, Konditionierung und CMV-Reaktivierung, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 61: Einflussfaktoren auf die Mortalität (ohne GvHD).

In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren. Aufgrund fehlender Werte wurde hier ein Kollektiv von n=635 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI ¹)	p-Wert
Geschlechtsunterschied			
männlich → männlich	258		
männlich → weiblich	148	1,13 (0,83-1,54)	0,43
weiblich → weiblich	112	1,18 (0,85-1,63)	0,32
weiblich → männlich	117	1,39 (1,01-1,90)	0,04
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	520		
1	88	1,94 (1,29-2,90)	0,00
>1	27	2,65 (1,43-4,92)	0,00
Alter des Empfängers			
<60 Jahre	461		
≥60 Jahre	174	1,27 (0,98-1,64)	0,07
Diagnose			
Akute myeloische Leukämie	304		
Multiples Myelom	30	0,40 (0,20-0,79)	0,01
Osteomyelofibrose	34	0,48 (0,24-0,94)	0,03
Myelodysplastisches Syndrom	73	0,96 (0,65-1,43)	0,85
Non-Hodgkin-Lymphom	78	1,00 (0,65-1,56)	0,99
Akute lymphatische Leukämie	78	1,23 (0,84-1,81)	0,29
Andere	38	1,55 (0,97-2,48)	0,07
Stammzellquelle			
Peripheres Blut	611		
Knochenmark	24	0,50 (0,24-1,08)	0,08

¹ Konfidenzintervall

3.6.5.3 Nach GvHD-Auftreten

3.6.5.3.1 Akute GvHD

Unter den Patienten, welche eine akute GvHD entwickelten, zeigten sieben Faktoren Einfluss auf den Verlauf der GvHD und somit auf das Überleben innerhalb dieser Gruppe: Gesamtgrad der akuten GvHD, Steroidrefraktärität der aGvHD, Anzahl vorheriger Transplantationen, Histokompatibilität, Alter des Spenders, Konditionierung und CMV-Reaktivierung (siehe Tabelle 62).

So verdoppelte sich das Risiko für Verläufe der Grade III und IV gegenüber den Graden I und II (HR=1,96) sowie für steroidrefraktäre Verläufe der aGvHD (HR=1,97). Eine 1,7- bis 1,8-fache Risikoerhöhung ergab sich für Patienten, welche zuvor bereits ein- oder mehrfach transplantiert worden waren (HR=1,72) sowie für verschiedene Gruppen der Histokompatibilität (HR=1,71 für HLA-identen Fremdspenden sowie HR=1,87 für HLA-Mismatch-Spenden; jeweils verglichen mit HLA-identen Familienspenden). Ein letzter Faktor, welcher zu einer signifikanten 1,5-fachen Risikoerhöhung führte, war das Alter des Spenders (HR=1,52). Demgegenüber steht eine signifikante Risikoabnahme um 50 % für Patienten, welche eine myeloablative Konditionierung erhalten hatten (HR=0,49). Eine auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht signifikante Risikominderung ergab sich für Patienten mit einer CMV-Reaktivierung (HR=0,72).

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Empfängers, Diagnose, Zeit bis GvHD-Auftreten, Zeit bis Therapiebeginn der GvHD sowie Auftreten einer Haut-, Leber- oder Darmbeteiligung, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 62: Einflussfaktoren auf die Mortalität nach aufgetretener aGvHD.
In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren. Aufgrund fehlender Werte wurde hier ein Kollektiv von n=278 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI ³)	p-Wert
Gesamtgrad akuter GvHD			
Grad I/II	193		
Grad III/IV	85	1,96 (1,25-3,05)	0,00
Steroidrefraktäre akute GvHD			
nein	226		
ja	52	1,97 (1,21-3,20)	0,01
Anzahl vorheriger Transplantationen			
0	231		
≥1	47	1,72 (1,06-2,80)	0,03
Histokompatibilität			
HLA ¹ -ident verwandt	91		
haploident	17	1,21 (0,51-2,85)	0,66
HLA ¹ -ident unverwandt	92	1,71 (1,01-2,90)	0,05
Mismatch	78	1,87 (1,13-3,10)	0,02
Alter des Spenders			
<40 Jahre	158		
≥40 Jahre	120	1,52 (1,02-2,26)	0,04
Konditionierung			
reduziert	153		
myeloablative	125	0,49 (0,33-0,75)	0,00
CMV²-Reaktivierung			
nein	148		
ja	130	0,72 (0,50-1,03)	0,08

¹ Humanes Leukozytenantigen

³ Konfidenzintervall

² Cytomegalievirus

3.6.5.3.2 Chronische GvHD

Innerhalb der Gruppe der Patienten, welche eine chronische GvHD entwickelten, zeigten zwei Faktoren einen Einfluss auf deren weiteren Verlauf und somit das Überleben der entsprechenden Patienten: Steroidrefraktärität der cGvHD und Histokompatibilität (siehe Tabelle 63).

So zeigte sich ein etwa 2,5-faches Risiko für Patienten, welche eine steroidrefraktäre cGvHD erlebten (HR=2,55) sowie für Patienten nach HLA-identer Fremdspende (HR=2,33) oder nach Mismatch-Spenden (HR=2,57).

Im endgültigen Modell nicht berücksichtigt wurden die Faktoren Alter des Empfängers und Spenders, Diagnose, Anzahl vorheriger Transplantationen, Konditionierung, CMV-Reaktivierung, Zeit bis GvHD-Auftreten, Zeit bis Therapiebeginn der GvHD sowie Anzahl der betroffenen Organe, Schwere der cGvHD und Auftreten einer vorangegangenen aGvHD, da sie im ersten der schrittweise durchgeführten Modelle keinen Einfluss gezeigt hatten.

Tabelle 63: Einflussfaktoren auf die Mortalität nach aufgetretener cGvHD. In der ersten Zeile unterhalb der Faktorenbezeichnung findet sich jeweils die Referenzkategorie der einzelnen Faktoren. Aufgrund fehlender Werte wurde hier ein Kollektiv von n=189 Patienten betrachtet.

Faktor	n	Hazard-Ratio (95%-KI²)	p-Wert
Steroidrefraktäre cGvHD			
nein	143		
ja	46	2,55 (1,42-4,57)	0,00
Histokompatibilität			
HLA ¹ -ident verwandt	65		
HLA ¹ -ident unverwandt	78	2,33 (1,08-5,06)	0,03
Mismatch	46	2,57 (1,10-5,98)	0,03

¹ Humanes Leukozytenantigen

² Konfidenzintervall

4 Diskussion

4.1 Auftreten der GvHD

4.1.1 Akute GvHD

Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der akuten GvHD nach 25 Tagen (Median; siehe Tabelle 12, Kapitel 3.3.1.1) liegt im zu erwartenden Bereich eines bezüglich der Art der Konditionierung gemischten Kollektivs und deckt sich annähernd mit dem zeitlichen Auftreten der hämatopoetischen Regeneration (siehe Tabelle 9, Kapitel 3.1). In der Literatur wird ein Auftreten der GvHD nach 20 bis 40 Tagen beschrieben, sodass der hier ermittelte Zeitpunkt damit vergleichbar ist (Toubai et al. 2008, Flowers et al. 2011).

Die kumulativen Inzidenzen der aGvHD der Grade II-IV an Tag 100 lagen mit 23,6 % für alle Patienten, 21,5 % für HLA-idente Familienspenden und 22,6 % für HLA-idente Fremdspenden relativ niedrig (siehe Tabelle 16, Kapitel 3.3.3.1). Die niedrigen Werte und die Tatsache, dass Familien- und Fremdspenden sich in der Inzidenz kaum unterschieden, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass an der Universitätsklinik Tübingen für die Prophylaxe häufig ATG verwendet wird (58,7 %; siehe Tabelle 8, Kapitel 2.4.3), welches in vivo eine T-Zell-Depletion bewirkt. Ein deutlich positiver Effekt des ATG auf die Inzidenz der aGvHD ist bekannt (Finke et al. 2009), kann jedoch die geringe Inzidenz hier vermutlich nicht vollständig erklären, zumal die multivariate Analyse keinen Einfluss des ATG auf die aGvHD-Rate zeigte (siehe Tabelle 19, Kapitel 3.3.4.1). An dieser Stelle ist jedoch auf die retrospektive Durchführung der vorgelegten Arbeit hinzuweisen, welche zu einer Untererfassung der tatsächlich aufgetretenen GvHD-Fälle geführt haben kann.

Zudem liegen die hier dargestellten Inzidenzen deutlich niedriger als dies in einigen früheren Studien der Fall war. So beschrieben Jagasia et al. Inzidenzen der aGvHD der Grade II-IV an Tag 100 bei Patienten mit HLA-identen Familienspendern von 39 % und bei Patienten mit HLA-identen Fremdspendern von 59 % (Jagasia et al. 2012). In einer von Storb et al. untersuchten Kohorte lag die kumulative Inzidenz der akuten GvHD der Grade II-IV an Tag 120 bei 49 % (Storb

et al. 2013). Inzidenzen der aGvHD aller Grade von etwa 40 %, wie sie in der hier vorgelegten Arbeit dargestellt wurden, sind jedoch durchaus bereits beschrieben worden (Ringden et al. 2012).

Der hier ermittelte Anteil der Hautmanifestationen von knapp 90 % liegt erwartungsgemäß hoch. Somit ist die Haut das am häufigsten von der GvHD betroffene Organ, weshalb an verwendete Therapien der Anspruch gestellt werden muss, insbesondere in dieser Manifestation zuverlässig zu wirken. Darm und Leber waren mit knapp 30 % beziehungsweise etwa 20 % seltener von der GvHD betroffen (siehe Tabelle 14, Kapitel 3.3.2.1). Der Wert von 20 % im Falle der Leber erscheint relativ niedrig, wobei hier auf die Schwierigkeit einer differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen hepatischen Pathologien im Rahmen einer Stammzelltransplantation hinzuweisen ist (siehe Kapitel 1.2.4). Für Haut und Darm decken sich die angegebenen Werte mit denen anderer Autoren (Karrer 2003, Rupec und Plewig 2004). Für die Leber-GvHD wurden jedoch bereits Werte im Bereich von 40 bis 60 % beschrieben (Travnik et al. 2011a).

4.1.2 Chronische GvHD

In der hier untersuchten Population lag der Median des Zeitraumes bis zur Entstehung der cGvHD bei 291 Tagen (9 Monate; siehe Tabelle 13, Kapitel 3.3.1.2). Dies erscheint aufgrund der Tatsache, dass eine klassische cGvHD bereits ab Tag 100 auftreten kann, relativ hoch, liegt aber vermutlich in der langen Nachbeobachtungszeit mit Erfassung auch sehr spät aufgetretener cGvHDs begründet, wodurch sich der Median entsprechend erhöht. So trat die letzte erfasste chronische GvHD bei den hier betrachteten Patienten erst 3543 Tage (knapp 10 Jahre) nach Transplantation auf.

Flowers et al. ermittelten einen Median von 162 Tagen (5,4 Monate) und Arai et al. von 5 Monaten (Flowers et al. 2011, Arai et al. 2015). Die letzte von Flowers et al. erfasste cGvHD trat nach 2805 Tagen (knapp 8 Jahre) auf, was somit etwa zwei Jahre vor dem hier ermittelten Wert liegt (Flowers et al. 2011).

Die kumulativen Inzidenzen der cGvHD aller Grade nach einem, zwei beziehungsweise drei Jahren lagen bei 24,7 %, 33,9 % und 37,5 % (siehe Tabelle 18, Kapitel 3.3.3.2). Dies zeigt, dass der größte Teil der Patienten die cGvHD bereits

innerhalb des ersten Jahres ausprägt, während in den nachfolgenden Jahren immer weniger hinzukommen. Es ist somit empfehlenswert - entsprechend der klinischen Praxis - Patienten in Hinblick auf cGvHD-Symptome im ersten Jahr nach Transplantation sehr intensiv zu überwachen.

Die dargestellten Werte entsprechen denen von Flowers et al., die eine 2-Jahres-Inzidenz von 34 % beschrieben (Flowers et al. 2011). Sie liegen jedoch unter den Werten anderer Autoren, welche insbesondere für HLA-identen unverwandte Spenden Inzidenzen von bis zu 67 % nach zwei Jahren angaben, allerdings in einer Population, welche ohne ATG in der Prophylaxe therapiert wurde (Lee et al. 2002, Storb et al. 2013). An dieser Stelle ist erneut der am Universitätsklinikum Tübingen häufige Gebrauch von ATG in der GvHD-Prophylaxe anzumerken, welcher möglicherweise zu einer vergleichsweise geringen Inzidenz der cGvHD beiträgt (siehe Tabelle 8, Kapitel 2.4.3). Diesen Zusammenhang zeigten Socie et al., welche die 3-Jahres-cGvHD-Inzidenz mit 30 % in der ATG-Gruppe und 60 % in der Nicht-ATG-Gruppe angaben, sowie Finke et al. mit 2-Jahres-Werten von 30,8 % mit ATG und 58,8 % ohne ATG (Finke et al. 2009, Socie et al. 2011).

Das im hier betrachteten Kollektiv am häufigsten betroffene Organ war die Haut in etwa 70 % der Fälle. Daher sollte die einzusetzende Therapie der cGvHD gerade an dieser Stelle gute Wirkung zeigen, um sich als geeignetes Verfahren zu etablieren. Der Anteil der cGvHD mit Beteiligung der Lunge lag bei knapp 15 %, was bedeutend ist, da es sich hierbei um eine bislang schwer zu therapierende und daher gefürchtete Komplikation der Stammzelltransplantation handelt. Ebenfalls mit jeweils knapp 35 % relativ hoch liegen die Anteile einer Beteiligung der Augen und der Mundschleimhaut. In der Regel handelt es sich dabei jedoch um relativ milde Manifestationen, wobei eine Sicca-Symptomatik das klassische Symptom darstellt. Ausgesprochen selten kam die Beteiligung der Genitalien vor. Es ist jedoch unklar, ob es hier eine erhöhte Dunkelziffer aufgrund von Schamgefühlen oder einer primären Therapie über die Gynäkologie ohne Bezug zur cGvHD gibt (siehe Tabelle 15, Kapitel 3.3.2.2). Die hier angegebene Anzahl betroffener Organe sowie die Anteile der Organmanifestationen sind gut vergleichbar mit den Werten anderer Autoren (Arai et al. 2015). Lediglich die Beteiligung

von fünf und mehr Organen war im Vergleich mit nur knapp 4 % in der hier vorgelegten Arbeit deutlich niedriger als die dort beschriebenen 14 %. Hier sei erneut auf die Möglichkeit der Untererfassung bestimmter GvHD-Ausprägungen in einer retrospektiven Datenbank hingewiesen.

4.2 Erstlinientherapie und Steroidrefraktärität

4.2.1 Akute GvHD

4.2.1.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der GvHD wird aktuell unumstritten mit Corticosteroiden durchgeführt (Ruutu et al. 2014). Dies spiegelt sich auch im hier betrachteten Kollektiv wieder, in dem nahezu alle Patienten eine der sieben angewendeten steroidbasierten Kombinationen erhielten (siehe Tabelle 22, Kapitel 3.4.1.1). Es ergab sich dabei in den Gruppen mit ausreichend großen Fallzahlen kein Vorteil im Ansprechen zugunsten einer der hier betrachteten steroidbasierten Kombinationen. Das Hinzufügen anderer Immunsuppressiva jedoch dient der Einsparung von Steroiden, da diese zu einer Vielzahl erheblicher Nebenwirkungen führen können (siehe Kapitel 10.2 und Tabelle 67 im Anhang).

Dennoch konnte in der Vergangenheit für keine andere Substanz ein dem Steroid überlegenes Ansprechen gezeigt werden. In einer großen Phase-II-Studie wurde untersucht, ob der Zusatz von Etanercept, Mycophenolat-Mofetil, Denileukin difitox oder Pentostatin zu einer Steroidtherapie einen Vorteil bieten kann, was zunächst für die Verwendung von MMF der Fall zu sein schien (Alousi et al. 2009). Dies ließ sich jedoch in einer darauf folgenden Phase-III-Studie nicht belegen (Bolanos-Meade et al. 2014).

Ebenso zeigte sich kein Vorteil für die Verwendung anderer Substanzen wie Infliximab (Couriel et al. 2009), ATG (Cragg et al. 2000), Daclizumab (Lee et al. 2004) oder Basiliximab (Cahn et al. 1995). Der Einsatz von Sirolimus ohne zusätzliche Steroidtherapie zeigte in einem kleinen Kollektiv von 32 Patienten ein vielversprechendes Ansprechen, sollte jedoch nur für Patienten erwogen werden,

welche ein hohes Risiko besitzen, schwere Toxizitäten im Rahmen der Steroidtherapie zu erleben. Diesbezüglich mangelt es an prospektiven Erhebungen (Pidala et al. 2009a, Pidala et al. 2011b). In einem Kollektiv von 32 Patienten zeigte der Zusatz von Methotrexat dem alleinigen Steroideinsatz vergleichbare Ergebnisse (Wang et al. 2011a).

Ebenfalls weiterer Evaluation bedarf der von einigen Autoren postulierte Vorschlag, eine extracorporale Photopherese bereits in der Erstlinientherapie anzuwenden. Dies wird auf vielversprechende Ergebnisse zurückgeführt, welche andeuten, dass ein Ansprechen in der ECP einen selbst einem Steroidansprechen überlegenen Überlebensvorteil bietet (Kanold et al. 2007, Abu-Dalle et al. 2014, Castagna et al. 2014). Hierauf wird erneut in Kapitel 4.3.1 eingegangen.

4.2.1.2 Steroidrefraktäre Verläufe

Anhand der hier vorgestellten Daten ergab sich eine kumulative Inzidenz der steroidrefraktären aGvHD von etwa 10 %, wobei der Anteil steroidrefraktärer Verläufe bei Patienten mit zweit- bis viertgradiger GvHD bei 36 % lag (siehe Tabelle 24, Kapitel 3.4.1.1). Bei einem Drittel der Patienten existiert somit bislang keine eindeutig vorzuziehende weitere Therapie. Der Anteil steroidrefraktärer Verläufe nahm erwartungsgemäß massiv mit steigendem Grad der GvHD zu, beginnend bei Werten von 5 % für Grad I bis hin zu Werten von 80 % für Grad IV. Insbesondere letztgenannter Wert ist aufgrund des lebensbedrohlichen Verlaufs besorgniserregend. Anhand der somit niedrigen Steroidansprechrates von nur 20 % stellt sich die Frage, ob nicht in diesen schweren Fällen das initiale Hinzufügen anderer Immunsuppressiva oder gar der Ersatz des Steroids offensiver in Studien untersucht werden sollte.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle zudem die Tatsache, dass im untersuchten Kollektiv die Steroidtherapie bereits für Hautgrade von II eingeleitet wurde, was einem Gesamtgrad von I entspricht. Dieses Vorgehen entspricht nicht den generellen Empfehlungen, wonach eine Therapieeinleitung ab Gesamtgrad II angeraten wird (Ruutu et al. 2014). Das Ansprechen der Steroidtherapie für erstgradige Verläufe lag bei 95 %. Hier wird deutlich, dass trotz des niedrigen Gesamtgrades bereits bei mindestens 5 % kein Abklingen unter Steroidtherapie

und somit ebenso wenig ein spontanes Abklingen zu erwarten ist und eine Intensivierung der Therapie notwendig wird. Mindestens 5 % der Patienten erhielten somit eine frühzeitigere Therapie bei einem niedrigeren Gesamtgrad, die sie im Verlauf mit großer Wahrscheinlichkeit ohnehin gebraucht hätten, was gegenüber einer späteren Therapie im Falle des Voranschreitens zu höheren Graden von Vorteil für den weiteren Verlauf der GvHD ist.

Demgegenüber steht jedoch der mit nicht irrelevanten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 67 im Anhang) behaftete Gebrauch von Steroiden in einer Patientengruppe, die zu einem großen Anteil auch ohne diese Therapie ein Abklingen gezeigt hätte. Letztlich basiert die Entscheidung zur Einleitung der Therapie auf klinischen Zeichen und der Erfahrung des behandelnden Zentrums. Da der Schwerpunkt der hier durchgeführten Analysen nicht auf der Betrachtung des Zeitpunktes der Therapieeinleitung lag, ist eine Empfehlung diesbezüglich hier nicht abzugeben.

Die beschriebenen Werte bezüglich der Rate steroidrefraktärer Verläufe sind mit den Ergebnissen anderer Studien dieser Thematik vergleichbar, bei denen die kumulative Inzidenz um 10 % und der Anteil steroidrefraktärer Verläufe in Abhängigkeit von der Kollektivzusammensetzung im Bereich von 35 % bis 45 % lag (MacMillan et al. 2002b, MacMillan et al. 2012, Martin et al. 2012b, Saliba et al. 2012, Calmettes et al. 2015). Das massive Ansteigen des Anteils steroidrefraktärer Verläufe mit zunehmendem Gesamtgrad deckt sich ebenso mit Angaben der Literatur (MacMillan et al. 2012, Jamani et al. 2013).

4.2.2 Chronische GvHD

4.2.2.1 Erstlinientherapie

Eine Steroidtherapie in Kombination mit einem Calcineurininhibitor ist ebenso wie im Fall der aGvHD das gängige Vorgehen bei Auftreten einer moderaten oder schweren chronischen GvHD (Pavletic und Fowler 2012). Im Falle einer milden cGvHD ist der Einsatz von Steroiden optional.

So wurde im hier betrachteten Kollektiv ein großer Anteil an Patienten mit milder cGvHD mit Steroiden therapiert. Ebenso zeigte sich, dass nicht alle Patienten mit

moderater cGvHD eine Steroidtherapie erhielten (siehe Tabelle 39, Kapitel 3.4.2.1). Dieser Umstand basiert auf der individuellen Entscheidungskompetenz der Zentren in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, bestehenden Infektionen, durch die cGvHD erfahrenen Einschränkungen und weiteren risikoerhöhenden Faktoren des einzelnen Patienten (Wolff et al. 2010).

Obwohl ein Einsatz von Calcineurininhibitoren allein nicht empfohlen ist (Wolff et al. 2010), ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine auffällig hohe Ansprechrate von 100 % der 24 nicht auf Steroidbasis therapierten Patienten, welche überwiegend milde und moderate Verläufe der cGvHD zeigten. Dies macht deutlich, dass es sich in einigen Fällen durchaus lohnen kann, beispielsweise eine Calcineurin-inhibitor-basierte Erstlinientherapie zu erwägen (siehe Tabelle 40, Kapitel 3.4.2.1). Auf diese Weise könnte die cGvHD erfolgreich kontrolliert werden, ohne negative Effekte einer Steroidtherapie in Kauf nehmen zu müssen. Aufgrund der häufig deutlich lang dauernden Therapie einer cGvHD von im Mittel zwei bis drei Jahren (Stewart et al. 2004), ist dies ein hier noch bedeutsamerer Faktor als in der aGvHD-Therapie.

Aus diesem Grund wurde auch im Falle der cGvHD in der Vergangenheit versucht, den Steroidbedarf durch Kombinationstherapie mit anderen Substanzen wie MMF (Martin et al. 2009), Thalidomid (Koc et al. 2000, Arora et al. 2001) oder Azathioprin (Sullivan et al. 1988) zu senken. Aufgrund ungünstiger Ergebnisse dieser Studien ist jedoch vom Einsatz der genannten Substanzen abzuraten (Wolff et al. 2010). Lediglich Bortezomib, welches in Kombination mit Steroiden ein günstiges Profil zeigte (Herrera et al. 2014) und der Einsatz von niedrig dosiertem Methotrexat (Wang et al. 2009b) zeigten positive Ergebnisse, welche einer weiteren Evaluation bedürfen. Ein Verfahren, das möglicherweise eine verringerte Morbidität und Mortalität im Rahmen einer cGvHD bieten könnte, ist der alleinige Einsatz von Rituximab in der Erstlinientherapie, was mit der Vermeidung einer Steroidtherapie in einem Großteil der Fälle einherging (Solomon et al. 2015). Diesbezüglich bleiben weitere Ergebnisse zur Unterstützung oder Widerlegung dieser Vorgehensweise abzuwarten

4.2.2.2 Steroidrefraktäre Verläufe

Der in der vorgelegten Arbeit ermittelte Anteil von etwa 30 % steroidrefraktärer Verläufe liegt verhältnismäßig niedrig (siehe Tabelle 41, Kapitel 3.4.2.1). Die Studienlage bezüglich der Raten steroidrefraktärer chronischer GvHD-Verläufe ist im Vergleich zur akuten GvHD eingeschränkt.

In der Literatur wurden Anteile zwischen 40 und 60 % angegeben (Akpek et al. 2001, Arora et al. 2003, Stewart et al. 2004, Martin et al. 2009). Die Unterschiede basieren vermutlich auf unterschiedlichen Definitionen der Steroidrefraktarität und der sich hieraus ergebenden Beobachtungsdauer der Patienten bis zur Beurteilung des Therapieansprechens (siehe Kapitel 2.2.3.2), sowie einer abweichenden Kollektivzusammensetzung mit verschiedenen Anteilen der einzelnen cGvHD-Grade, was letztlich in unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten des Therapieansprechens mündet. Auch könnte eine Rolle spielen, dass im hier untersuchten Kollektiv ein großer Anteil der Patienten bereits bei milder cGvHD mit Steroiden behandelt wurde, was nachweislich mit einem besseren Ansprechen einhergeht (siehe Kapitel 4.6.3.2).

4.3 Therapie steroidrefraktärer Verläufe

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit der Frage nach der Vorgehensweise im Falle steroidrefraktärer Verläufe der akuten und chronischen GvHD. Eine Übersicht über die Wirkmechanismen und Nebenwirkungen der in den folgenden Kapiteln angesprochenen Substanzen und Verfahren zeigt Tabelle 67 im Anhang.

4.3.1 Akute GvHD

Aktuell existieren bezüglich des Vorgehens bei steroidrefraktären Verläufen Empfehlungen zweier großer Gesellschaften, der American Society of Blood and Marrow Transplantation (Martin et al. 2012b) und der European Group for Blood and Marrow Transplantation in Zusammenarbeit mit dem European Leukemia Net (Ruutu et al. 2014).

Beide Gesellschaften kommen nach Auswertung der Überlebensraten sowie der Ansprechraten der infrage kommenden Substanzen zu dem Schluss, dass nach wie vor keiner Substanz der Vorzug gegeben und ebenso keine klare Empfehlung zur Vermeidung bestimmter Substanzen ausgesprochen werden kann (Martin et al. 2012b, Ruutu et al. 2014). Dementsprechend wird die Wahl der geeigneten Substanz von anderen Faktoren wie vorangegangener Wirksamkeit, potentieller Toxizität, Interaktionen mit anderen Substanzen, Kosten, Verfügbarkeit, Erfahrungen sowie Präferenzen des jeweiligen behandelnden Arztes abhängig gemacht. Bei Verwendung von Substanzen, welche die T-Zell-Funktion unterdrücken, sollte eine intensivierete Überwachung der Patienten und eine geeignete Prophylaxe opportunistischer Infektionen durchgeführt werden. Zudem wird empfohlen, eine begonnene Steroidtherapie auch während einer Zweitlinientherapie weiterzuführen, sofern das Risiko opportunistischer Infektionen und potentielle Toxizitäten dies zulassen (Martin et al. 2012b).

Aufgrund dieser weiterhin fehlenden einheitlichen Vorgehensweise sollen im Folgenden die einzelnen zur Wahl stehenden Substanzen und Verfahren mit ihren hier ermittelten Ergebnissen beleuchtet und in Bezug zu Daten der Literatur gesetzt werden. Die für die akute und chronische GvHD beschriebenen Ansprechraten beziehen sich dabei stets auf das Gesamtansprechen, zusammengesetzt aus vollständigem sowie partiellem Ansprechen, wie es in retrospektiven Erhebungen üblich ist.

Das durchschnittliche Ansprechen aller Substanzen zur Zweitlinientherapie lag in der vorgelegten Arbeit bei 29,7 % (siehe Tabelle 27, Kapitel 3.4.1.2). Dieser Wert liegt auffallend niedrig und unterstreicht erneut den dringenden Bedarf nach wirkungsvolleren Therapiealternativen. Auffällig ist, dass das Ansprechen über alle höheren Therapielinien hier bei 27,4 % und somit im Bereich des Wertes der Zweitlinientherapie liegt (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Aus diesem Grund scheint die Notwendigkeit einer über die zweite Linie hinausgehenden Therapie das mögliche Ansprechen nicht wesentlich negativ zu beeinflussen.

Martin et al. beschrieben in einer älteren Studie eine generelle Ansprechrate der Zweitliniensubstanzen von 40 %. Dieser im Vergleich zu den hier vorgestellten

Daten geringfügig höhere Wert lässt sich unter Umständen darauf zurückführen, dass eine erneute Steroidaufdosierung nach Beginn der Steroidreduktion in dieser Studie bereits als Zweitlinientherapie gewertet wurde, während in der vorgelegten Studie lediglich nichtsteroidale Substanzen analysiert wurden (Martin et al. 1991). Eine generelle Ansprechrate der Zweitlinientherapie von 45 % beschrieben Xhaard et al., wobei dort nur MMF, Etanercept und der monoklonale Antikörper Inolimomab verwendet wurden, was die Vergleichbarkeit mit der vorgelegten Studie einschränkt (Xhaard et al. 2012).

4.3.1.1 Calcineurininhibitoren

Die Zahl der Patienten, welche im Falle der steroidrefraktären aGvHD einen Calcineurininhibitor erhielten, ist in der vorgelegten Arbeit sehr beschränkt (n=6), wobei nur zwei der Patienten ein Ansprechen zeigten (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Die niedrige Patientenzahl liegt in der Empfehlung begründet, Calcineurininhibitoren bereits in der Erstlinientherapie auszuschöpfen, was am hier untersuchten Kollektiv auch meist der Fall war. In der Zweitlinientherapie hingegen haben sie offenbar aufgrund der häufig bereits fortgeschrittenen Erkrankung eine nicht suffiziente Wirksamkeit.

Insgesamt haben sich wenige Studien in der Vergangenheit mit dem Einsatz der Calcineurininhibitoren außerhalb der Erstlinientherapie beschäftigt. In einer älteren Studie, in der Tacrolimus als Zweitlinientherapie an 13 Patienten getestet wurde, zeigte sich ein Gesamtansprechen von 54 %, jedoch mit einem hohen Anteil an erheblicher renaler und gastrointestinaler Toxizität (Kanamaru et al. 1995, Carnevale-Schianca et al. 2000). Die Überwachung und Einhaltung der optimalen Serumkonzentrationen sowie die Kontrolle der Nierenfunktion sind somit unumgänglich (Kanamaru et al. 1995).

Insgesamt scheint es plausibel, den aktuellen Empfehlungen entsprechend, Calcineurininhibitoren konsequent in der Erstlinientherapie zu verwenden. Sofern dies nicht der Fall sein sollte, ist der Einsatz der Calcineurininhibitoren bei insgesamt sehr geringer Evidenz anderen Alternativen offenbar unterlegen.

4.3.1.2 Mycophenolat-Mofetil

Deutlich höher ist der Stellenwert des Mycophenolat-Mofetils in der Zweitlinientherapie der aGvHD. Die im hier untersuchten Kollektiv ermittelte Rate von 50 % bei zehn behandelten Patienten liegt im Vergleich zur durchschnittlichen Ansprechrate aller Substanzen von etwa 30 % deutlich höher (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Somit kann der Einsatz dieser seit vielen Jahren bekannten Substanz eine durchaus vielversprechende Option darstellen.

In der Literatur zeigten sich sowohl in retrospektiven als auch prospektiven Erhebungen Ansprechraten zwischen 50 und 70 % (Baudard et al. 2002, Krejci et al. 2005, Takami et al. 2006, Furlong et al. 2009, Pidala et al. 2010a, Xhaard et al. 2012). Hier fügt sich die in der vorgelegten Arbeit ermittelte Ansprechrate gut ein. Einzelne Autoren berichteten jedoch auch von geringeren Ansprechraten im Bereich von 30 % (Kim et al. 2004).

In einem Teil der Studien wird jedoch auch von hohen Raten an Dosisreduktionen erfordernden Toxizitäten berichtet, wobei insbesondere infektiöse und gastrointestinale Komplikationen sowie Zytopenien hervorzuheben sind (Baudard et al. 2002, Krejci et al. 2005, Takami et al. 2006, Furlong et al. 2009, Onishi et al. 2010). Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können dabei eine progrediente oder neu auftretende aGvHD imitieren und auch histopathologisch schwer von ihr unterscheidbar sein (Martin et al. 2009, Wolff et al. 2011). Aufgrund der geringen Patientenzahlen existiert wenig Erfahrung bezüglich der Rezidivrate nach MMF-Therapie, wobei einzelne Autoren auf ein möglicherweise erhöhtes Rezidivrisiko hinweisen (Martin et al. 2009).

Zusammenfassend scheint eine Zweitlinientherapie mit MMF aufgrund vielversprechender Ansprechraten empfehlenswert zu sein, sofern dieses noch nicht zuvor in der Erstlinientherapie zum Einsatz gekommen ist. Infektiöse Komplikationen sind dabei besonders zu überwachen und eine optimale antiinfektive Therapie und Prophylaxe ist unerlässlich.

4.3.1.3 mTOR-Inhibitoren

Im hier untersuchten Kollektiv lag das Ansprechen der mTOR-Inhibitoren über alle Linien bei knapp über 50 %, wobei 12 der 15 behandelten Patienten mindestens drittgradig betroffen waren (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). In der Zweitlinientherapie lag bei sieben auf diese Weise behandelten Patienten das Ansprechen bei über 70 %, was somit deutlich über der durchschnittlichen Ansprechrate aller Substanzen liegt (siehe Tabelle 27, Kapitel 3.4.1.2). Diese Beobachtungen zeigen, dass der Einsatz von Sirolimus insbesondere als Zweitlinientherapie empfehlenswert ist.

Der mTOR-Inhibitor Sirolimus ist auch Gegenstand einiger Studien bezüglich der Zweitlinientherapie der aGvHD (Benito et al. 2001, Ghez et al. 2009, Hoda et al. 2010). Die Ansprechraten liegen dort zwischen knapp 60 und 90 %. Diese große Spanne ist zum Teil auf unterschiedlich hohe Anteile hochgradig betroffener Patienten zurückzuführen, aber auch auf unterschiedliche angestrebte Serumkonzentrationen und die Tatsache, dass Sirolimus bei einigen Patienten erst in höheren Therapielinien zum Einsatz kam (Ghez et al. 2009, Pidala und Anasetti 2010). Die Ursache für den in der vorliegenden Arbeit niedrigere Ansprechrate lässt sich in der Tatsache vermuten, dass der Anteil mindestens drittgradig betroffener Patienten deutlich höher lag als in den anderen betrachteten Studien. Das Ansprechen der Sirolimus-Therapie war in verschiedenen Studien direkter Prädiktor für das Gesamtüberleben (Ghez et al. 2009, Hoda et al. 2010).

Alle genannten Studien beschrieben hohe Raten an durch Sirolimus ausgelöster Toxizität, was bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch führte (Benito et al. 2001). Haupttodesursachen waren Infektionen im Rahmen der massiven Immunsuppression (Ghez et al. 2009, Hoda et al. 2010, Abouelnasr et al. 2013). Hervorzuheben sind des Weiteren die vor allem in Kombination mit CNIs auftretende transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie und Nierenfunktionseinschränkungen (Couriel et al. 2005, Johnston et al. 2005, Jurado et al. 2007, Ghez et al. 2009, Hoda et al. 2010, Abouelnasr et al. 2013, Garcia-Martin et al. 2015). Hinzu kommen Toxizitäten wie Hyperlipidämien, Thrombosen, Zytopenien und Krampfanfälle, welche zumeist mit den Serumkonzentrationen der mTOR-Inhibitoren korrelieren und eine intensive Überwachung des

Blutbildes, der Blutfette, der Gerinnung, der Nierenfunktion und der Spiegel der Substanz erforderlich machen (Benito et al. 2001, Jamil und Mineishi 2015). Randomisiert kontrollierte Studien werden zur endgültigen Klärung der Wirksamkeit benötigt (Cutler und Antin 2010).

Zusammenfassend liefert der Einsatz von Sirolimus insbesondere bei frühem Einsatz in der zweiten Linie vielversprechende Ergebnisse. Dennoch limitieren hohe Raten an Therapietoxizität den Einsatz, was jedoch in der Praxis durch Bestimmung der Serumlevel begrenzt, wenn auch nicht vermieden werden kann.

4.3.1.4 Extracorporale Photopherese

Die Rolle der extracorporalen Photopherese in der Therapie der akuten GvHD ist in den vergangenen Jahren zunehmend untersucht worden. Die größte Erfahrung mit diesem Verfahren stammt aus der Therapie der chronischen GvHD (Couriel et al. 2006a, Jamil und Mineishi 2015). Im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich bei 13 auf diese Weise therapierten Patienten ein Ansprechen von lediglich 15 % (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Dieser Wert erscheint sehr niedrig. Fraglich ist jedoch, ob an dieser Stelle nicht die Limitation einer retrospektiven Erhebung deutlich wird, da eine ECP in der Regel kein sofortiges Ansprechen bei weiterhin fortschreitender aGvHD zeigt (Greinix et al. 2006, Merlin et al. 2010). Häufig kam es zum Einsatz weiterer Therapiestrategien bei zeitgleicher Fortführung der ECP. Somit konnte retrospektiv nicht eindeutig geklärt werden, inwieweit eine Besserung der aGvHD nach einem längeren Zeitraum tatsächlich auf den Einsatz der ECP zurückzuführen war.

Im Gegensatz zu den hier ermittelten Daten zeigten sich in der Literatur vielversprechende Ergebnisse bei Anwendung der ECP, mit der sich eine große Menge an pro- und retrospektiven Studien in den vergangenen Jahren beschäftigte. Bislang existiert keine große randomisiert kontrolliert durchgeführte Studie zu diesem Thema (Zhang et al. 2015).

In den meisten Fällen lag das Ansprechen in vergleichsweise großen Kollektiven im Bereich von 60 % bis 85 % (Greinix et al. 2000, Salvaneschi et al. 2001, Messina et al. 2003, Garban et al. 2005, Greinix et al. 2006, Berger et al. 2007, Kanold et al. 2007, Merlin et al. 2010, Perotti et al. 2010, Berger et al. 2014b).

Zu erwähnen ist außerdem die mit 0,003 % sehr geringe Rate unerwünschter Ereignisse nach ECP (Pierelli et al. 2013). Zunahmen der Infektions- oder Rezidivrate wurden aufgrund des weniger immunsuppressiven, sondern vielmehr immunmodulierenden Charakters der ECP bei erhaltenem Graft-versus-Malignancy-Effekt im Gegensatz zu vielen anderen Verfahren nicht beobachtet (Couriel et al. 2006a, Couriel et al. 2006b, Kanold et al. 2007, Merlin et al. 2010, Abu-Dalle et al. 2014, Das-Gupta et al. 2014, Kitko und Levine 2015, Radojicic et al. 2015). Eine nachfolgende cGvHD kann eine durchgeführte ECP offenbar jedoch nicht verhindern (Rubegni et al. 2013).

Patienten, die auf eine ECP ansprechen, zeigten in vielen Studien eine hohe Rate an kompletten Remissionen der GvHD und ein deutlich überlegenes Gesamtüberleben (Greinix et al. 2000, Messina et al. 2003, Greinix et al. 2006, Calore et al. 2008, Merlin et al. 2010, Hautmann et al. 2013, Berger et al. 2014b). Einzelne Studien wiesen für Patienten mit ECP-Ansprechen sogar höhere Überlebensraten nach als für Patienten mit Steroidansprechen in der Erstlinientherapie (Calore et al. 2008, Merlin et al. 2010). Daher stellt sich die Frage, inwieweit eine ECP bereits als Erstlinientherapie - insbesondere viertgradiger Verläufe - geeignet ist und in diesem Rahmen empfohlen werden sollte (Kanold et al. 2007, Abu-Dalle et al. 2014, Castagna et al. 2014).

Zusammenfassend scheint die ECP als nichtpharmakologisches Verfahren trotz der in der vorgelegten Arbeit gezeigten geringen Ansprechrate im Vergleich zu anderen Substanzen der Zweilinientherapie eine sehr gute Wirksamkeit über alle Organe hinweg - insbesondere der Haut - zu besitzen. Im Gegensatz zu den meisten übrigen Therapiealternativen konnte für die ECP ein deutlicher Überlebensvorteil für Erwachsene und Kinder im Falle eines Ansprechens bei sehr guter Toleranz. Dennoch bedarf die ECP weiterer Evaluation in multizentrischen, randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien an großen Kollektiven mit einheitlichen Kriterien für ihren Einsatz, insbesondere zur Ermittlung des optimalen Therapieprotokolls (Greinix et al. 2010, Zhang et al. 2015) sowie zur Klärung der Frage nach ihrem Nutzen in der Erstlinientherapie der aGvHD.

4.3.1.5 Pentostatin

Im hier untersuchten Kollektiv lag die Ansprechrate des Pentostatin mit 30 % sowohl in Zweitlinientherapie als auch in höheren Therapielinien im Bereich des durchschnittlichen Ansprechens aller Substanzen (siehe Tabellen 27 und 36, Kapitel 3.4.1). Dies legt nahe, dass der Einsatz des Pentostatin zwar vertretbar, anderen Verfahren mit deutlich höheren Ansprechraten jedoch unterlegen erscheint. Das Ausschöpfen von Alternativen ist vermutlich somit vor Einsatz des Pentostatin sinnvoll.

Die Studienlage zu diesem Thema ist inhomogen. Drei Studien zeigen ähnliche Ansprechraten zwischen 30 % und maximal 50 % (Pidala et al. 2010b, Schmitt et al. 2011, Alam et al. 2013). In diesen Studien fiel zudem auf, dass annähernd alle Patienten im Verlauf der Therapie an Infektionen oder GvHD-assoziierten Ursachen verstarben. Aus diesem Grund beschrieben die Autoren den Effekt des Pentostatin als moderat (Schmitt et al. 2011) oder gar limitiert (Alam et al. 2013). Demgegenüber stehen zwei Studien mit einer deutlich höheren Ansprechrate von etwa 80 % (Bolanos-Meade et al. 2005, Klein et al. 2011). Trotz des überdurchschnittlichen Ansprechens beschrieben Bolanos-Meade et al. auch in ihrer Studie das Überleben mit nur 26 % nach einem Jahr als niedrig (Bolanos-Meade et al. 2005). Klein et al. hingegen ermittelten in einer auf die gastrointestinale aGvHD beschränkten Studie nach einem Zeitraum von zwei Jahren ein Überleben annähernd aller Patienten mit Pentostatin-Ansprechen und empfahlen Pentostatin aufgrund seiner geringen Toxizität für Patienten mit schwerer steroidrefraktärer aGvHD (Klein et al. 2011).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Mehrzahl der Studien in Einklang mit den hier vorgestellten Daten ein maximal durchschnittliches Ansprechen für Pentostatin zeigte und das Gesamtüberleben der behandelten Patienten niedrig lag. Somit ist der generelle Einsatz von Pentostatin erst in höheren Linien nach Ausschöpfen anderer Alternativen oder im Falle von Kontraindikationen gegen andere Substanzen empfehlenswert.

4.3.1.6 Target-Therapien

Der Einsatz von Target-Therapien mit verschiedenen zellulären Zielstrukturen ist in der Zweitlinientherapie der aGvHD inzwischen sehr verbreitet. So wurden auch im hier untersuchten Kollektiv insgesamt 50 Patienten mit einer dieser Substanzen therapiert, 31 davon bereits in der zweiten Linie (siehe Tabellen 25 und 36, Kapitel 3.4.1). Anzumerken ist, dass die Fallzahlen innerhalb der einzelnen Gruppen insbesondere für Alemtuzumab, OKT3 und Tocilizumab sehr gering waren. Außerdem wurden Substanzen mit derselben molekularen Zielstruktur (Daclizumab/Basiliximab sowie Etanercept/Infliximab) nicht einzeln, sondern nur zusammengefasst betrachtet, wodurch die Fallzahlen zwischen 10 und 20 Patienten lagen. Die Ansprechraten waren hier mit etwa 15 % für alle Target-Therapien deutlich unterdurchschnittlich. Lediglich die beiden CD25- beziehungsweise IL-2-Antikörper Daclizumab und Basiliximab zeigten im Falle der 12 damit behandelten Patienten durchschnittliche Ansprechraten um 30 % (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Somit scheint der Einsatz entsprechenden Substanzen mit Ausnahme der beiden genannten IL-2-Antikörper nicht zu empfehlen zu sein.

Im Falle des Anti-CD3-Antikörpers OKT 3 sprach keiner der sechs damit behandelten Patienten an (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Aufgrund der geringen Studienzahl ist es generell schwierig, Empfehlungen für den Gebrauch des OKT3 abzugeben. Das Ausschöpfen besser untersuchter und etablierter Verfahren präsentiert sich auch infolge der hohen Rate an Infusionsreaktionen und lediglich vorübergehenden Besserungen vor einem Therapieversuch mit OKT 3 als sinnvoll (Hebart et al. 1995, Knop et al. 2005).

Ebenso zeigte sich kein Ansprechen unter den hier untersuchten vier drittgradig betroffenen und zum Teil ausgeprägt vortherapierten Patienten für den Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Dies lässt einen Einsatz trotz der geringen Patientenzahl nicht empfehlenswert erscheinen. In der Literatur wurden relativ hohe Ansprechraten zwischen 50 % und 70 % bei dennoch aufgrund dosislimitierender Nebenwirkungen geringen Überlebensraten beschrieben (Gomez-Almaguer et al. 2008, Martinez et al. 2009, Schnitzler et al. 2009, Jackson et al. 2011, Schub et al. 2011, Meunier et al. 2014).

Wie bereits erwähnt erzielten die beiden CD25- beziehungsweise IL-2-Antikörper Daclizumab und Basiliximab in der vorliegenden Erhebung im Vergleich zu allen anderen betrachteten Target-Therapien ein vielversprechenderes Ergebnis mit 33 % Ansprechen bei den zwölf behandelten Patienten (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Dies ist jedoch im Vergleich zu anderen Therapiestrategien außerhalb der Gruppe der Target-Therapien ein maximal durchschnittliches Ergebnis. Der Einsatz einer der beiden Substanzen erscheint somit erst nach Ausschöpfen anderer Alternativen oder bei Kontraindikationen dieser sinnvoll.

In einigen pro- und retrospektiven Studien konnten Ansprechraten für Daclizumab zwischen 40 und 65 % gezeigt werden (Anasetti et al. 1994, Przepiorka et al. 2000, Willenbacher et al. 2001, Teachey et al. 2006, Perales et al. 2007). Insbesondere die hohe Zahl an Infektionen und eine hohe Rate folgender cGvHDs trug zu einer hohen Mortalität der auf diese Weise therapierten Patienten bei (Bordigoni et al. 2006, Pidala und Anasetti 2010).

Die Ansprechraten des kürzer wirksamen CD25- beziehungsweise IL-2-Antikörpers Basiliximab lagen mit Werten zwischen 70 und 95 % in der Literatur höher als die des Daclizumab (Massenkeil et al. 2002, Schmidt-Hieber et al. 2005, Funke et al. 2006, Wang et al. 2011b, Chakupurakal et al. 2015). Einschränkung bleibt anzumerken, dass einerseits der Anteil eines kompletten Ansprechens niedrig lag (Schmidt-Hieber et al. 2005) und andererseits über die Hälfte der Patienten ein Wiederauftreten der GvHD-Symptomatik erlebte (Chakupurakal et al. 2015).

Die beiden beschriebenen Antikörper Daclizumab und Basiliximab zeigen somit zwar relativ vielversprechende Ansprechraten, sind aber aufgrund der infektiösen Komplikationen und der fraglichen Unterdrückung regulatorischer T-Zellen mit nicht vollständig abschätzbaren Folgen für das Überleben der Patienten nicht uneingeschränkt zu empfehlen (Lee et al. 2004, Pidala und Anasetti 2010, Chakupurakal et al. 2015).

Das Ansprechen der beiden Substanzen Infliximab und Etanercept zur Blockade des TNF α , welches eine wichtige Rolle in der Pathogenese der aGvHD spielt

(siehe Kapitel 1.2.2.1), lag im hier untersuchten Kollektiv mit 15 % bei 20 behandelten Patienten relativ niedrig (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Ein Einsatz scheint anhand dieser Daten wenig empfehlenswert.

In der Literatur sind demgegenüber in überwiegend retrospektiven Erhebungen Ansprechraten zwischen 50 % und 75 % angegeben (Herve et al. 1992, Kobbe et al. 2001, Couriel et al. 2004a, Patriarca et al. 2004, Pidala et al. 2009b, Motllo et al. 2011), wobei eine kleinere Studie mit elf Patienten vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit nur 18 % Ansprechen zeigte (Jacobsohn et al. 2003). Es existieren Hinweise darauf, dass insbesondere eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes gut auf eine Therapie mit Infliximab anspricht (Herve et al. 1992, Jacobsohn et al. 2003, Couriel et al. 2004a, Patriarca et al. 2004). In annähernd allen aufgeführten Studien wurde auf das große Infektionsrisiko und die Gefahr einer Verschlechterung einer bestehenden Infektion infolge der Infliximabtherapie hingewiesen (Jacobsohn et al. 2003, Couriel et al. 2004a, Motllo et al. 2011). Für Etanercept wird diese Gefahr als geringer eingeschätzt (Ehlers 2005, Jamil und Mineishi 2015). Die Spanne der angegebenen Ansprechraten in überwiegend retrospektiven Erhebungen reicht von knapp 30 % bis 50 % (Busca et al. 2007, Xhaard et al. 2012, Park et al. 2014). Anzumerken bleibt, dass, wie bereits erwähnt, sowohl die IL-2- als auch die TNF α -Inhibitoren der ECP (siehe unter „Extracorporale Photopherese“) unterlegen waren (Jagasia et al. 2013).

Wenig Erfahrung existiert bezüglich des erst seit kurzer Zeit zur Verfügung stehenden IL-6-Inhibitors Tocilizumab, dessen Wirksamkeit und Wirkmechanismus zunächst in anderen autoinflammatorischen Erkrankungen bekannt wurde (Paul-Pletzer 2006). In zwei hier untersuchten Fällen zeigte sich kein Ansprechen, was bei der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig ist (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Zwei in der Vergangenheit durchgeführte Erhebungen an sechs beziehungsweise neun Patienten mit steroidrefraktärer schwerer aGvHD ergaben Ansprechraten von 66 % beziehungsweise 44 % (Drobyski et al. 2011, Roddy et al. 2015). Die Autoren wiesen auf eine Erhöhung der Infektionsgefahr, auf ansteigende Leberwerte sowie die Gefahr eines Wiederkehrens der GvHD-Symptomatik in Zusammenhang mit einer Tocilizumabtherapie hin. Weitere Studien an

größeren Kollektiven zur Wirksamkeitsprüfung, Festlegung eines optimalen Therapieregimes sowie zur Evaluation von Nebenwirkungen sind notwendig. In der Vergangenheit zeigten auch Kombinationen der vorgestellten Substanzen Wirksamkeit, wobei man sich eine Summation der positiven Wirkungen bei zeitgleicher Reduktion der Toxizität der Einzelsubstanzen infolge einer Dosisreduktion erhoffte (Pidala und Anasetti 2010). In erster Linie wurden dabei ein CD25- beziehungsweise IL-2-Antikörper mit einem TNF α -Inhibitor kombiniert. Dies erfolgte auch in fünf Fällen im hier untersuchten Kollektiv, wobei nur ein Patient ein Ansprechen zeigte (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5).

Insgesamt liefert bezüglich dieser beiden Substanzklassen lediglich die Kombination aus Daclizumab und Infliximab vielversprechende Ergebnisse. Zur Beurteilung, inwieweit diese jedoch anderen Regimen oder den jeweiligen Monotherapien überlegen sind und welche Toxizitäten damit verbunden sind, bedarf es weiterer Untersuchungen (Srinivasan et al. 2004, Rao et al. 2009, Rager et al. 2011). Andere Kombinationstherapien wie beispielsweise ATG und Etanercept (Kennedy et al. 2006) wurden insgesamt selten evaluiert und Erfahrungen hierzu beruhen auf kleinen Kollektiven.

4.3.1.7 Antithymozytenglobulin

Bezüglich des Einsatzes von ATG zeigte nur einer der vier hier mit ATG behandelten Patienten Ansprechen (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5). Aufgrund dieser sehr geringen Fallzahl ist es schwer, eine Empfehlung auszusprechen.

In der Literatur ergaben sich Ansprechraten im Bereich von 30 % bis 60 % bei insgesamt relativ großen Kollektiven (Martin et al. 1991, Dugan et al. 1997, Khoury et al. 2001, Arai et al. 2002, MacMillan et al. 2002a, Van Lint et al. 2006, Macmillan et al. 2007, Nishimoto et al. 2015). Besonders ausgeprägt ist das Ansprechen dabei im Falle einer Hautbeteiligung (Khoury et al. 2001, Arai et al. 2002, MacMillan et al. 2002a, Nishimoto et al. 2015) und bei frühem Therapiebeginn (MacMillan et al. 2002a).

Keine der Studien konnte einen Überlebensvorteil zeigen (Jamil und Mineishi 2015), während eine einzelne Studie sogar ein unterdurchschnittliches Gesamt-

überleben nach ATG-Therapie zeigte (Khoury et al. 2001). Als Haupttodesursachen wurden Infektionen, die refraktäre GvHD oder lymphoproliferative Erkrankungen infolge der T-Zell-Depletion angegeben (Pidala und Anasetti 2010). Zusammenfassend scheint die Gabe von ATG in der Therapie der steroidrefraktären aGvHD aufgrund des fehlenden positiven Effekts auf das Gesamtüberleben sowie der ausgeprägten T-Zell-Depletion (siehe Kapitel 4.6.2) im Einklang mit der in der vorgelegten Arbeit niedrigen Ansprechrate erst nach Ausschöpfen anderer Alternativen empfehlenswert.

4.3.1.8 Mesenchymale Stammzellen

Der Gebrauch multipotenter mesenchymaler Stammzellen, für welche immunmodulierende Eigenschaften nachgewiesen werden konnten, ist ein relativ junges Verfahren zur Therapie der aGvHD. Diese Stammzellen drosseln dabei offenbar die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine (McGuirk und Weiss 2011) und fördern auf diese Weise ein Gleichgewicht zwischen Immunaktivierung und -inhibition (Amorin et al. 2014). Erstmals beschrieben wurde es im Jahr 2004 an einem 9-jährigen Jungen mit viertgradiger gastrointestinaler und Leber-aGvHD, welcher haploidente mesenchymale Stammzellen erhielt und ein Jahr nach Transplantation noch am Leben war (Le Blanc et al. 2004). Von den hier betrachteten vier Patienten nach MSZ-Therapie zeigten zwei ein Ansprechen, was aufgrund der geringen Patientenzahl zwar nur begrenzt Aussagen zulässt, jedoch durchaus auf eine positive Tendenz hinweist (siehe Tabelle 36, Kapitel 3.4.1.5).

Eine Meta-Analyse mit Einschluss von 13 klinischen Studien ergab eine Ansprechrate von etwa 70 % (Chen et al. 2015). Einige Autoren beschrieben für Patienten mit Ansprechen ein signifikant besseres Überleben als für Patienten ohne Ansprechen (Ringden et al. 2006, Herrmann et al. 2012, Ball et al. 2013, Kurtzberg et al. 2014, Muroi et al. 2015, Te Boome et al. 2015). Unter anderem könnte dies in der von vielen Autoren berichteten geringen Anzahl an unerwünschten Ereignissen und der damit einhergehenden guten Toleranz der Therapie begründet sein (Herrmann et al. 2012, Ball et al. 2013, Muroi et al. 2013, Introna et al. 2014, Kurtzberg et al. 2014, Sanchez-Guijo et al. 2014, Muroi et al.

2015). Die Rate chronischer GvHDs, die sich an MSZ-therapierte aGvHD-Verläufe anschlossen schien sich signifikant gegenüber anderweitig therapierten Patienten zu reduzieren (Zhao et al. 2015). Eine daraus folgende erhöhte Rezidivhäufigkeit oder das Auftreten vermehrter lymphoproliferativer Erkrankungen wurde bislang nicht nachgewiesen (McGuirk und Weiss 2011, Wernicke et al. 2011). Anzumerken bleibt, dass die Studien insgesamt sehr heterogen waren und große Unterschiede bezüglich verschiedener Faktoren aufwiesen, wie der Konditionierung im Vorfeld der Transplantation, der Quelle der mesenchymalen Stammzellen, der Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, der Kultivierung, Aufbereitung und Lagerung der Zellen, dem Zeitpunkt der Anwendung oder der Verteilung der GvHD-Schweregrade (Amorin et al. 2014).

Zusammenfassend kann die Nutzung mesenchymaler Stammzellen der im hier untersuchten Kollektiv ermittelten Tendenz entsprechend eine vielversprechende Alternative in der Zweitlinientherapie der aGvHD sein. Es ist nach aktuellen Erkenntnissen kein Matching des Spenders notwendig, die Gewinnung und Kultivierung der Zellen ist relativ einfach und aufgrund der Möglichkeit der Kryokonservierung ergibt sich eine gute Verfügbarkeit. In Zukunft muss allerdings der Wirkmechanismus in vivo und in vitro weiter entschlüsselt, die klinische Tauglichkeit in großen randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien untersucht und die Erforschung alternativer Gewinnungswege vorangetrieben werden (Amorin et al. 2014).

Auf die Beschreibung der Ergebnisse weiterer hier nicht untersuchter Substanzen soll an dieser Stelle verzichtet werden. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass neben den vorgestellten Alternativen eine Vielzahl weiterer Substanzen wie Methotrexat, Denileukin difitox, Thalidomid, Ruxolitinib und eine große Menge anderer als die hier genannten monoklonalen Antikörper mit verschiedenen molekularen Zielstrukturen in der Therapie der aGvHD evaluiert wurden und werden (Pidala und Anasetti 2010, Martin et al. 2012b).

4.3.2 Chronische GvHD

Bezüglich der Vorgehensweise im Falle einer steroidrefraktären chronischen GvHD liegen Empfehlungen vor, welche auf der Regensburger Konsensuskonferenz aus dem Jahre 2009 basieren (Wolff et al. 2011). Eine tabellarische Übersicht über die Empfehlungen bezüglich der einzelnen Substanzen und Verfahren gibt Tabelle 64. Erläuterungen zu den dort genannten Evidenz- und Empfehlungsgraden finden sich im Anhang (siehe Tabellen 69 und 70).

Demnach herrscht breiter Konsens den Einsatz von Steroiden betreffend. Weniger deutlich hingegen fielen die Empfehlungen bezüglich der Substanzen zur Zweitlinientherapie aus. Für die Zweitlinientherapie selbst sind demnach die extracorporale Photopherese, m-Tor-Inhibitoren, Calcineurininhibitoren und Mycophenolat-Mofetil geeignet. Ab der Drittlinientherapie hingegen werden die Substanzen Pentostatin, Methotrexat, Imatinib, Rituximab, Hydroxychloroquin und Clofazimin sowie die thorakoabdominelle Irradiation und der Einsatz eines Steroidstoßes empfohlen. Der Einsatz weiterer Substanzen ist entsprechend der Konsensuskonferenz nur unter besonderen Umständen beziehungsweise lediglich im Rahmen klinischer Studien gerechtfertigt (Wolff et al. 2011).

Tabelle 64: Empfehlungen zur Zweitlinientherapie der cGvHD. Ergebnisse der Regensburger Konsensuskonferenz zur klinischen Handhabung der cGvHD im Jahre 2009; Erläuterungen zu den genannten Evidenz- und Empfehlungsgraden finden sich im Anhang. Modifiziert nach Wolff et al., 2011

Medikament	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Kommentar
Steroide	B	III-1	Essentiell, aber Ersparnis aufgrund der Nebenwirkungen erforderlich
Extrakorporale Photopherese (ECP)	C-1	II	Steroidsparend, hohe Sicherheit
mTOR¹-Inhibitoren	C-1	III-1	In Kombination mit CNI erhöhtes Risiko einer transplantationsassoziierten Mikroangiopathie, geringere Wirksamkeit bei Thrombozytopenie, regelmäßiges Monitoring erforderlich
Calcineurininhibitoren (CNI)	C-1	III-1	Steroidsparend, bei Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	C-1	III-1	Erhöhtes Risiko viraler Reaktivierungen, steroidsparend, gastrointestinale Toxizität kann GvHD imitieren (klinisch und histologisch)
Pentostatin	C-2	II	Beste Ergebnisse bei Kindern, Vorsicht bei Knochenmarksinsuffizienz, dauerhafte Immunsuppression
Methotrexat (MTX; low dose)	C-2	III-1	Bestes Ansprechen bei mukokutaner GvHD, steroidsparend
Imatinib	C-2	III-1	Beste Ergebnisse bei sklerodermiformer Haut-GvHD, potentiell wirksam bei milder/moderater BO ²
Rituximab	C-2	II	Wirksam bei Autoantikörper-vermittelten Manifestationen sowie kutaner und muskuloskelettaler GvHD
Hydroxychloroquin (HCQ)	C-2	III-2	Beste Ergebnisse bei mukokutaner und Leber-GvHD
Clofazimin	C-2	III-2	Beste Ergebnisse bei mukokutaner GvHD
Thoracoabdominal irradiation	C-2	III-2	Beste Ergebnisse bei Faszitis oder steroidabhängiger mukokutaner GvHD, Vorsicht bei Knochenmarksinsuffizienz
Steroidstoß	C-2	III-2	Schnelle Symptomkontrolle, Identifizierung von Steroidresistenz
Thalidomid	C-3	II	Einsatz bei zeitgleichem Wiederauftreten eines Multiplen Myeloms möglich
Azathioprin	C-3	III-1	Erhöhtes Risiko für Mundhöhlenmalignome
Retinoide	C-3	III-2	Wirksam bei sklerodermiformer Haut-GvHD
Alemtuzumab	C-4	III-3	Ultima Ratio
Alefacept	C-4	III-3	Ultima Ratio
Etanercept	C-4	III-3	Einsatz bei Overlap-Syndromen mit gastrointestinaler Manifestation möglich

¹ Mammalian target of Rapamycin

² Bronchiolitis obliterans

Das generelle Ansprechen der Substanzen zur Zweitlinientherapie der cGvHD lag im hier untersuchten Kollektiv bei 49 % in der zweiten Linie und bei 44 % über alle Linien hinweg (siehe Tabellen 44 und 49, Kapitel 3.4.2). Dies zeigt, dass ein Ansprechen auch nach Einsatz verschiedener Alternativen verhältnismäßig wahrscheinlich ist. Zudem scheint eine steroidrefraktäre cGvHD besser auf weiterführende Therapien zu reagieren als dies für die akute GvHD mit Werten im Bereich von 30 % der Fall ist.

Der hier beschriebene Durchschnittswert über eine Vielzahl von Substanzen lässt sich kaum mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichen, da in der Regel keine Ansprechraten verschiedener im selben Kollektiv angewandter Substanzen angegeben wurden, sondern lediglich Einzelsubstanzen untersucht wurden. Somit fehlt es bislang an Durchschnittswerten, an welchen sich jede getestete Substanz messen lassen muss und an die der Anspruch gestellt werden muss, diesen Durchschnitt von etwa 50 % in einem nicht zuvor selektierten Kollektiv zu übertreffen. Diese fehlende Selektion unterscheidet die hier vorgelegten Ergebnisse von anderen Studien, die häufig nur spezifische Charakteristika der Patienten, der Transplantation oder der cGvHD zuließen.

4.3.2.1 Calcineurininhibitoren

Die beiden Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin A sind häufig verwendete und gut wirksame Substanzen als Kombination mit Steroiden in der Erstlinientherapie der cGvHD. Sofern sie dort noch nicht zum Einsatz kamen, existiert bezüglich ihrer Rolle in der Zweitlinientherapie - ebenso wie in der akuten GvHD - wenig Erfahrung (Wolff et al. 2011). Im hier untersuchten Kollektiv dienten Calcineurininhibitoren in fünf Fällen als Substanzen der zweiten Linie mit einem Ansprechen von 40 %. In sechs weiteren Fällen kamen sie in höheren Linien zum Einsatz. Das Gesamtansprechen aller elf Patienten mit überwiegend moderaten und schweren Verläufen der cGvHD lag bei 46 %. Das Ansprechen in der zweiten Linie lag somit geringfügig unter der durchschnittlichen Rate von 49%, das Gesamtansprechen über alle Linien hinweg hingegen lag über dem Durchschnitt von 44 % (siehe Tabellen 44 und 49, Kapitel 3.4.2). Dies legt nahe, dass der

Einsatz von CNIs insbesondere in höheren Linien nach Testung anderer Alternativen in der zweiten Linie eine lohnenswerte Alternative sein kann, falls sie in der ersten Linie noch nicht zum Einsatz kamen.

Ebenso wie in der Therapie der aGvHD ist der Einsatz von CNIs vergleichsweise selten Inhalt von Studien gewesen. Kleinere Studien aus den 1990er Jahren wiesen ein Gesamtansprechen zwischen etwa 35 und 45 % nach, was sich gut mit den hier ermittelten Ergebnissen deckt (Tzakis et al. 1991, Kanamaru et al. 1995). Zusammenfassend scheint der Gebrauch gängiger Substanzen wie der Calcineurininhibitoren unter bestimmten Bedingungen in höheren Linien trotz weniger diesbezüglicher Studien eine lohnenswerte Option zu sein.

4.3.2.2 Mycophenolat-Mofetil

Im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich ein Ansprechen des MMF von 60 % bei 15 in der zweiten Linie therapierten Patienten. Über alle Linien hinweg wurden 18 überwiegend moderat und schwer betroffene Patienten mit einem Gesamtansprechen von 50 % therapiert (siehe Tabellen 44 und 49, Kapitel 3.4.2). Somit erscheint der Einsatz des etablierten Immunsuppressivums MMF insbesondere in der zweiten Linie, aber auch im späteren Verlauf lohnenswert.

Die Verwendung von MMF in der Zweitlinientherapie der cGvHD war in der Vergangenheit Inhalt einer Vielzahl von Studien und wird häufig praktiziert. Es existiert jedoch keine randomisiert kontrolliert durchgeführte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit (Wolff et al. 2011).

Die Ansprechrate von 60 % in der zweiten Linie deckt sich mit den aus der Literatur bekannten Werten zwischen 60 und 80 % (Busca et al. 2000, Baudard et al. 2002, Busca et al. 2003, Kim et al. 2004, Krejci et al. 2005, Lopez et al. 2005, Onishi et al. 2010). Das Ansprechen betraf dabei alle Organe und Multiorganbeteiligungen gleichermaßen (Baudard et al. 2002). Ein Überlebensvorteil für MMF-Patienten konnte von einzelnen Autoren nachgewiesen werden (Lopez et al. 2005, Furlong et al. 2009). Auf mögliche Toxizitäten und insbesondere infektiöse Komplikationen des MMF sowie Folgen für die Rezidivrate nach dessen Einsatz wurde bereits in Kapitel 4.3.1.2 eingegangen.

Zusammenfassend zeigte MMF im hier untersuchten Kollektiv ebenso wie in der Literatur überdurchschnittliche Ansprechraten und ist entsprechend der beschriebenen Empfehlungen als Substanz zur Zweitlinientherapie offenbar gut geeignet (Wolff et al. 2011). Auf eine optimale antiinfektive Prophylaxe sowie eine Überwachung möglicher infektiöser, gastrointestinaler und hämatologischer Komplikationen ist dabei besonders zu achten.

4.3.2.3 mTOR-Inhibitoren

Der Einsatz einer der beiden mTOR-Inhibitoren Sirolimus oder Everolimus zeigte im hier untersuchten Kollektiv eine überdurchschnittliche Wirksamkeit von 60 % bei zehn auf diese Weise behandelten Patienten. Bei sechs Patienten, welche Sirolimus bereits in der zweiten Linie erhielten, lag diese Rate sogar bei 67 % (siehe Tabellen 44 und 49, Kapitel 3.4.2). Folglich erscheint der Einsatz von mTOR-Inhibitoren in der Therapie der steroidrefraktären cGvHD empfehlenswert über alle Linien hinweg.

Dies deckt sich mit Daten der Literatur, in welchen mTOR-Inhibitoren in der Regel in Kombination mit CNIs eingesetzt wurden, allerdings existieren verhältnismäßig wenige Studien und es fehlt an randomisiert kontrolliert durchgeführten Erhebungen (Cutler und Antin 2010). Die Ansprechraten liegen im Bereich von 60 % bis 80 % (Couriel et al. 2005, Jurado et al. 2007, Jedlickova et al. 2011), ein einzelner Autor gab eine Rate von 94 % an (Johnston et al. 2005). Besonders wirksam waren mTOR-Inhibitoren dabei in der sklerodermiformen Haut-GvHD (Couriel et al. 2005, Jedlickova et al. 2011), was auf antifibrotische Eigenschaften der mTOR-Inhibitoren zurückzuführen ist (Abouelnasr et al. 2013). Bereits in Kapitel 4.3.1.3 wurde ausführlich auf die hohen Raten an therapieassoziierten Toxizitäten eingegangen. Bei bis zu einem Drittel der cGvHD-Patienten führten die beschriebenen Nebenwirkungen zum Absetzen der Therapie (Wolff et al. 2011). Aktuell wird eine randomisiert kontrollierte Studie (BMT CTN 0801) mit Evaluation der Kombination aus Sirolimus und Steroiden im Vergleich zu einer Dreierkombination mit CNIs durchgeführt, deren Fertigstellung 2019 erwartet wird. Man erhofft sich Erkenntnisse bezüglich der antifibrotischen Wirksamkeit in einzelnen Organen, insbesondere der Haut und der Lunge (Abouelnasr et al. 2013).

Zusammenfassend scheinen mTOR-Inhibitoren anhand der im hier untersuchten Kollektiv gezeigten Ansprechraten und der Daten der Literatur unter bestimmten Bedingungen eine gute Option zu Therapie insbesondere der sklerodermiformen steroidrefraktären cGvHD zu sein. Die Kombination mit Calcineurininhibitoren und hohe Serumkonzentrationen sind dabei unbedingt zu vermeiden. Essentiell sind hierfür eine langsame Aufdosierung des Medikaments sowie ein intensives Monitoring möglicher Toxizitäten und Medikamenteninteraktionen.

4.3.2.4 Extracorporale Photopherese

Der Einsatz der extracorporalen Photopherese ist in etwa der Hälfte der europäischen Zentren Zweitlinientherapie der Wahl (Ruutu et al. 2012, de Waure et al. 2015). Dies liegt in den im Allgemeinen vergleichsweise hohen Ansprechraten und der niedrigen Toxizität begründet und führt zu einer verhältnismäßig hohen Anzahl an Studien zu diesem Thema.

Im hier untersuchten Kollektiv lag das Ansprechen in der zweiten Linie in zehn Fällen bei 70 % und über alle Linien hinweg in 16 Fällen bei 56 % (siehe Tabellen 44 und 49, Kapitel 3.4.2). Dies ist insbesondere in der zweiten Linie ein deutlich überdurchschnittliches Ergebnis, die ECP ist jedoch auch bei späterem Einsatz eine ausgesprochen gute Alternative. Die hier ermittelten Ergebnisse für die ECP lagen in der Behandlung der cGvHD somit deutlich höher als in der der aGvHD, wo lediglich 15 % der Patienten ein Ansprechen zeigten. Dies könnte in der Schwere und der Geschwindigkeit des Fortschreitens der akuten GvHD begründet sein, was häufig einen frühzeitigen Therapiewechsel ohne erreichtes Ansprechen erforderlich machte.

Zwei große Metaanalysen über 554 beziehungsweise 586 Patienten ergaben ein Ansprechen von 64 % (Malik et al. 2014, de Waure et al. 2015). Mit Raten von durchschnittlich 70 % bis 80 % ist dabei ein Ansprechen bei Beteiligung der Haut besonders ausgeprägt (Wolff et al. 2011, Abu-Dalle et al. 2014, Malik et al. 2014), wobei selbst sklerodermiforme Verläufe Besserung zeigten (Couriel et al. 2006b, Tsirigotis et al. 2012). Selbst für die gefürchtete Lungenbeteiligung - insbeson-

dere mit Bronchiolitis obliterans - scheint die ECP anderen Verfahren mit Ansprechraten von bis zu 50 % überlegen zu sein (Garban et al. 2005, Couriel et al. 2006b, Lucid et al. 2011, Malik et al. 2014).

In der einzigen bislang durchgeführten randomisiert kontrollierten Studie mit überwiegend kutanen Verläufen zeigte die ECP eine Verbesserung des Hautscores und eine deutliche Steroidreduktion gegenüber Patienten, welche ohne ECP therapiert wurden (Flowers et al. 2008a). Das Ansprechen auf eine ECP ist darüber hinaus mit einer höheren Überlebensrate der Patienten assoziiert (Messina et al. 2003, Flowers et al. 2008a, Del Fante et al. 2012, Tsigiotis et al. 2012, Bykova et al. 2013, Berger et al. 2014b). Auf die niedrige Rate therapie-assoziiierter Toxizität und die gute Toleranz gegenüber dem Verfahren wurde bereits in Kapitel 4.3.1.4 eingegangen. Die Frage, inwieweit eine ECP in Kombination mit Steroiden und Sirolimus in der Erstlinientherapie der cGvHD geeignet ist, sollte in der bereits genannten randomisiert kontrollierten Studie geprüft werden (siehe Kapitel 4.3.2.3). Der ECP-Arm musste jedoch frühzeitig aufgrund zu langsam steigender Patientenzahlen geschlossen werden (BMT CTN 0801).

In Zusammenschau der in dieser Erhebung ermittelten Ergebnisse und der beschriebenen Erkenntnisse der Literatur erscheint die Extracorporale Photopherese eine der besten Alternativen in der Zweitlinientherapie der cGvHD zu sein. Dies gilt für alle Organbeteiligungen.

4.3.2.5 Pentostatin

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich bei Einsatz von Pentostatin im Gegensatz zu den durchschnittlichen Ergebnissen der aGvHD höhere Ansprechraten für die cGvHD. Allerdings beziehen sich diese lediglich auf drei behandelte Patienten, von denen zwei ein Ansprechen zeigten (siehe Tabelle 49, Kapitel 3.4.2.5). Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der hier ermittelten Ansprechraten zwar eingeschränkt, ein positiver Trend lässt sich jedoch durchaus ableiten. Auch in der Literatur existieren insgesamt wenige Studien zu diesem Thema. Das Ansprechen lag dabei im Bereich von 55 % (Jacobsohn et al. 2007, Jacobsohn et al. 2009, Pidala et al. 2010b), wobei insbesondere sklerodermiforme und

lichenoiden Hautbeteiligungen gut ansprechen (Jacobsohn et al. 2007, Jacobsohn et al. 2009). Unklar ist die Auswirkung einer Pentostatintherapie auf das Überleben ansprechender cGvHD-Patienten (Jacobsohn et al. 2007, Jacobsohn et al. 2009, Pidala et al. 2010b).

Zusammenfassend erscheint der Einsatz von Pentostatin in höheren Linien dem in der vorgelegten Arbeit beobachteten Trend entsprechend als lohnenswerte Alternative, insbesondere bei Beteiligungen der Haut. Ausgenommen sind dabei Patienten mit langfristiger Immundefizienz, bestehender Infektion und pulmonaler cGvHD (Wolff et al. 2011).

4.3.2.6 Cyclophosphamid

Bezüglich des Einsatzes von Cyclophosphamid in der Therapie der cGvHD, welches in der Konditionierung vor Stammzelltransplantation eine gängige Substanz ist, existiert kaum Literatur. Lediglich für andere Autoimmunerkrankungen ist eine Wirksamkeit belegt (Wolff et al. 2011).

Der hier auf diese Weise in der zweiten Linie therapierte Patient litt an einer auf eine cGvHD zurückgeführte Enzephalopathie, was kein klassisches Erscheinungsbild darstellt. Aus diesem Grund ist dieser Einzelfall nicht mit anderen cGvHD-Patienten vergleichbar. Generell ist Cyclophosphamid keine gängige Substanz in der Therapie der cGvHD. Der Einsatz etablierterer Verfahren ist vorzuziehen, besondere Einzelfälle ausgenommen, die stets individueller interdisziplinärer Abwägung bedürfen.

4.3.2.7 Target-Therapien

Auch in der Therapie der cGvHD wurden verschiedene Target-Therapeutika verwendet. Insbesondere waren dies im hier untersuchten Kollektiv der Anti-CD20-Antikörper Rituximab und der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib sowie in geringem Ausmaß die bereits in der Therapie der aGvHD beschriebenen CD25/IL-2-Antikörper Basiliximab und Daclizumab und die TNF-Inhibitoren Infliximab und Etanercept. Insgesamt zeigten die in 13 Fällen verwendeten Target-Therapien eine unterdurchschnittliche Wirksamkeit mit einem Ansprechen in nur einem Fall

bei Verwendung von Rituximab (siehe Tabelle 49, Kapitel 3.4.2.5). Anhand dieser Ergebnisse erscheinen die betrachteten Substanzen als eher riskante Alternative in der Therapie der cGvHD, wobei jedoch jede Gruppe für sich betrachtet sehr klein war und vor allem die Rituximab-Patienten dieses häufig erst in höheren Linien nach mehrfachem Therapieversagen erhielten.

Der monoklonale Antikörper Rituximab, welcher sich gegen das auf B-Zellen vorkommende Oberflächenantigen CD20 richtet, ist insbesondere aus der Therapie anderer hämatologischer Erkrankungen bekannt. Von den sechs im hier betrachteten Kollektiv mit Rituximab behandelten Patienten sprach nur ein Patient mit Leber- und muskulofaszialer Beteiligung im Rahmen einer schweren cGvHD auf die Therapie an, was den Einsatz von Rituximab als anderen Alternativen unterlegen erscheinen lässt (siehe Tabelle 49, Kapitel 3.4.2.5).

In einer Metaanalyse ermittelten Kharfan-Dabaja et al. eine mittlere Ansprechrate von 66 % bei 108 betrachteten Patienten (Kharfan-Dabaja et al. 2009). Am besten war das Ansprechen bei Patienten mit lichenoider oder sklerodermiformer Hautbeteiligung - mit deutlicher Abnahme der betroffenen Körperoberfläche und histologischer Besserung -, bei muskulofaszialen Verläufen oder autoantikörpervermittelten Zytopenien (Cutler et al. 2006, Okamoto et al. 2006, Wolff et al. 2011). Es ist unklar, weshalb im hier untersuchten Kollektiv das Ansprechen so eingeschränkt war, jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass alle Patienten moderat oder schwer von der cGvHD betroffen waren und das Rituximab zum Großteil erst nach Versagen anderer Optionen herangezogen wurde. Die Nebenwirkungen des Rituximab werden als relativ mild beschrieben (Koreth und Antin 2008, Clavert et al. 2013).

Eine andere in der Therapie der cGvHD in jüngerer Zeit erprobte Substanz ist der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Beide in der vorliegenden Studie mit Imatinib therapierte Patienten zeigten kein Ansprechen (siehe Tabelle 49, Kapitel 3.4.2.5), was aufgrund der geringen Patientenzahl nur sehr begrenzt Aussagekraft besitzt. Das fehlende Ansprechen wird nachvollziehbar, da ein Patient mit schwerer sklerotischer Hautbeteiligung bereits massiv vortherapiert wurde und eine Patientin unter einem schweren fibrotischen Umbau mesenterialer Strukturen litt. Es

zeigte sich auch hier in der Literatur eine breite Spanne der Ansprechraten zwischen 22 % und maximal 79 % (Magro et al. 2009, Olivieri et al. 2009, Stadler et al. 2009, Chen et al. 2011, de Masson et al. 2012, Olivieri et al. 2013, Baird et al. 2015, Arai et al. 2016). Der Einsatz des Imatinib erfolgt hauptsächlich aufgrund seiner nachgewiesenen antifibrotischen Eigenschaften (Akhmetshina et al. 2009) und eignet sich daher besonders für sklerodermiforme Verläufe einer Haut-GvHD (Wolff et al. 2011). Arai et al. hingegen beschrieben in ihrer randomisierten Studie das Imatinib als dem Rituximab in sklerotischer Haut-GvHD unterlegen (Arai et al. 2016). Es existieren allerdings Hinweise darauf, dass Imatinib in der Therapie der Lungen-GvHD Wirksamkeit zeigt (Olivieri et al. 2009). Imatinib wird als gut tolerierbar beschrieben mit einem relativ milden Nebenwirkungsprofil (Olivieri et al. 2009, Inamoto und Flowers 2011).

Ausgesprochen wenig Erfahrung existiert bezüglich weiterer Target-Therapien wie der IL-2/CD25-Inhibitoren Basiliximab und Daclizumab oder der TNF α -Inhibitoren Infliximab und Etanercept, die allesamt in der akuten GvHD etabliert sind (siehe Kapitel 4.3.1.6). In der hier durchgeführten Studie kamen die genannten Substanzen in Einzelfällen zum Einsatz, zu einem Ansprechen kam es jedoch nicht (siehe Tabelle 49, Kapitel 3.4.2.5). Somit sind anhand dieser Ergebnisse kaum Aussagen möglich.

Insgesamt liefern die beiden oben diskutierten Substanzen Rituximab und Imatinib bei relativ mildem Toxizitätsprofil in jeweils spezifischen Manifestationen durchaus Ergebnisse, welche einer weiteren Evaluation in randomisiert kontrollierten Studien bedürfen. Andere hier selten verwendete Target-Therapien hingegen sind bislang lediglich an sehr kleinen Populationen getestet worden.

Auf weitere, in der vorgelegten Arbeit nicht geprüfte Substanzen und Verfahren in der Zweitlinientherapie soll an dieser Stelle nicht ausführlich eingegangen werden. Dennoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass einige von ihnen durchaus vielversprechende Ergebnisse lieferten. Dies gilt beispielsweise für niedrigdosiertes Methotrexat oder Hydroxychloroquin (Wolff et al. 2011) sowie den Einsatz mesenchymaler Stammzellen, deren Verwendung im Bereich der aGvHD bereits deutlich etabliert ist (siehe Kapitel 4.3.1.8). Einen neuen, bisher vielversprechenden Ansatz stellt zudem der JAK-Inhibitor Ruxolitinib dar (Zeiser et al. 2015).

4.4 Rezidive

Bei Betrachtung der dargestellten rezidiv-bezogenen Daten muss zunächst darauf hingewiesen werden, dass im betrachteten Kollektiv verschiedene maligne und benigne Erkrankungen nebeneinander betrachtet wurden. Dies kann zu einer Abweichung von in der Literatur beschriebenen Daten führen, in welchen zum Teil nur einzelne Diagnosen, andere Anteile oder andere Kombinationen der möglichen Diagnosen betrachtet wurden.

Im hier betrachteten Kollektiv, in welchem die akuten Leukämien mit knapp 60 % den größten Anteil stellten, lag die kumulative Relapse-Inzidenz nach einem halben Jahr bei 18 %, nach einem Jahr bei 25 %, nach zwei Jahren bei 30 %, nach drei Jahren bei 32 % und stieg auf etwa 35 % nach fünf Jahren (siehe Kapitel 3.5.2). Der Median des Auftretens lag bei fünf Monaten (siehe Tabelle 51, Kapitel 3.5.1). Hieraus lässt sich ableiten, dass ein Rezidiv insbesondere im ersten halben Jahr nach Transplantation am wahrscheinlichsten ist. Nach Abschluss des ersten Jahres sinkt diese Wahrscheinlichkeit deutlich. Somit erscheint es sinnvoll, Patienten im ersten Jahr - ebenso wie in Hinblick auf die Symptomatik der cGvHD - besonders intensiv zu überwachen.

Der 5-Jahres-Wert liegt im Bereich anderer Autoren, welche beispielsweise für eine Auswahl von CML-Patienten eine Relapse-Inzidenz von etwa 30 % und für Patienten mit einer Kombination verschiedener hämatologischer Erkrankungen von bis zu 45 % angaben (Gratwohl et al. 1995, Storb et al. 2013).

Der Einsatz von ATG in der Prophylaxe beeinflusst die Relapse-Inzidenz nicht signifikant (siehe Kapitel 4.6.2). Entsprechende 2- und 3-Jahres-Werte liegen für eine Kombination verschiedener Diagnosen bei etwa 30 %, was den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Daten sehr genau entspricht (Finke et al. 2009, Socie et al. 2011).

4.5 Überleben

Wie bereits bei Betrachtung des Rezidivrisikos erwähnt, ist auch bei der Frage des Überlebens wichtig, unter Umständen vom ausgewerteten Kollektiv abweichende Kombinationen der Diagnosen zu berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit sinkt das Gesamtüberleben von knapp 65 % nach einem Jahr auf 50 % nach 5 Jahren (siehe Tabelle 56 und Abbildung 15, Kapitel 3.6.1). Ebenso wie im Falle der Rezidivhäufigkeit scheint auch hier das Risiko des Versterbens im Verlauf des ersten Jahres mit Abstand am höchsten zu liegen. Dies kann mit unmittelbar transplantationsassoziierten Faktoren, Infektionen und dem Auftreten der aGvHD erklärt werden. Hinzu kommen die bereits diskutierten, im ersten Jahr hohen Raten an Rezidiven und cGvHD.

Daten anderer Autoren bezüglich des Überlebens liegen zwischen 50 und 65 % nach einem Jahr und zwischen 35 und 50 % nach fünf Jahren (Gratwohl et al. 1995, Remberger et al. 2005, Jagasia et al. 2012, Arai et al. 2015, Calmettes et al. 2015). Somit ist das Überleben der betrachteten Kohorte mit anderen Kohorten vergleichbar. Der in Abbildung 17 feststellbare Sprung in der berechneten Kurve bei etwa 120 Monaten lässt sich dadurch erklären, dass von den nur sieben zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Patienten einer ein Rezidiv erlitt, welches aufgrund der geringen Fallzahl einen sehr deutlichen statistischen Einfluss hatte (siehe Kapitel 3.6.2).

Auch im Falle der Non-Relapse-Mortalität zeigt sich das höchste Risiko innerhalb des ersten Jahres mit Werten von 21 % nach einem und 26 % nach fünf Jahren (siehe Kapitel 3.6.3). Dies entspricht den Wertebereichen anderer Autoren zwischen 15 und 25 % nach einem Jahr und zwischen 25 und 30 % nach fünf Jahren (Storb et al. 2013, Arai et al. 2015).

Wie bei anderen Autoren war die häufigste Todesursache mit einem Anteil von etwa 40 % das Andauern oder Wiederauftreten der Grunderkrankung (siehe Tabelle 57, Kapitel 3.6.1). Infektionsbedingte Todesfälle lagen mit etwa 20 % ebenfalls im Bereich anderer Autoren. Der Anteil direkt GvHD-bedingter Todesfälle wird in der Literatur zwischen 10 und 20 % angegeben, was dem hier errechneten Wert von 14 % entspricht (Storb et al. 2013, Pasquini und Zhu 2014, Arai et al.

2015). Betrachtet man auch infektionsbedingte Todesfälle im Rahmen der Immunsuppression bei bestehender GvHD, lässt sich festhalten, dass im hier untersuchten Kollektiv letztlich mindestens jeder fünfte Todesfall direkt oder indirekt auf die GvHD rückführbar ist.

Die Mortalität nach Graden der akuten GvHD steigt in der betrachteten Kohorte von 30 % für Grad I auf 85 % für Grad IV (siehe Tabelle 59, Kapitel 3.6.4). Gründe hierfür können neben der in der GvHD selbst begründeten zunehmenden Schwere der Organschädigung auch die steigende Rate der steroidrefraktären Verläufe und ansteigende Infektionsrisiken im Rahmen einer massiven immunsuppressiven Therapie sein.

Diese Werte der Mortalität nach Graden liegen nur gering unterhalb derer einer vergleichbaren, jedoch bereits 20 Jahre zurückliegenden Arbeit, was diese minimale Reduktion aufgrund optimierter Therapiestrategien und Transplantationsumstände durchaus erklären kann (Gratwohl et al. 1995). Eine zu diesem Thema herausgegebene Veröffentlichung von Jamani et al. besagt jedoch, dass sich die Prognose der schweren GvHD (Grad III/IV) trotz verbesserter immunsuppressiver Substanzen in den vergangenen Jahren nicht wesentlich verbessert hat. Zurückgeführt wird dies auf die Existenz von Zellen (z.B. endotheliale Zellen) in der Pathogenese der aGvHD, welche von immunsuppressiver Therapie nicht beeinflusst werden (Jamani et al. 2013).

Dieselbe deutliche Zunahme der Mortalität nach Graden zeigt sich im hier untersuchten Kollektiv für die chronische GvHD mit einem Anstieg von knapp 15 % auf knapp 45 % für erst- beziehungsweise drittgradige Verläufe (siehe Tabelle 59, Kapitel 3.6.4). Eine cGvHD scheint somit auch in schwerer Ausprägung eine geringere Mortalität zu besitzen als die aGvHD, was aufgrund der weniger fulminanten Organschädigung durchaus erklärlich ist. Aus diesem Grund stehen hier jedoch insbesondere Faktoren wie die Einschränkung der Lebensqualität im Vordergrund. Zusammenfassend bestätigt sich anhand der beschriebenen Erkenntnisse erneut die nach wie vor bestehende große Gefahr dieser Komplikation sowie der dringende Bedarf nach suffizienten Therapien, insbesondere bei schweren Verläufen.

4.6 Einflussfaktoren auf verschiedene Endpunkte

Eine Übersicht über die in den folgenden Kapiteln erwähnten und weitere Faktoren und ihren jeweiligen Einfluss auf die Endpunkte Inzidenz der akuten und chronischen GvHD, Steroidrefraktärität beider Formen, Rezidivrate und Mortalität gibt Tabelle 65 am Ende des Kapitels.

4.6.1 Patientencharakteristika

4.6.1.1 Patientenalter

Im hier untersuchten Kollektiv konnte eine Erhöhung der Mortalität in Abhängigkeit vom Patientenalter gezeigt werden (siehe Tabelle 60, Kapitel 3.6.5.1). Vermutlich liegt die Ursache hierfür in einer höheren Anzahl an Begleiterkrankungen bei älteren Patienten, einem im Durchschnitt schlechteren Allgemeinzustand sowie einem ungünstigeren Risikoprofil der zugrunde liegenden Erkrankung. Diese Zusammenhänge werden insbesondere in Zukunft in einer alternden Gesellschaft sowie aufgrund der zunehmenden Verwendung dosisreduzierter Konditionierungsprotokolle (siehe Kapitel 2.2.1) an Bedeutung gewinnen.

Einen altersbedingten Effekt auf das Überleben haben auch andere Autoren nachgewiesen (MacMillan et al. 2002b, Finke et al. 2012, Jagasia et al. 2012). Einzelne Studien konnten sogar nachweisen, dass das erhöhte Alter an sich keinen negativen Einfluss hat, sondern ein Einfluss nur für die oben benannten ursächlichen Faktoren zu zeigen ist (Sorrer et al. 2011, Federmann et al. 2015).

Bezüglich der GvHD-Raten ergaben sich in den hier durchgeführten Analysen keine Änderungen bei einem höheren Empfängeralter. Es existieren in der Literatur aber Hinweise darauf, dass ein höheres Empfängeralter die cGvHD-Rate erhöht (Flowers et al. 2011, Arai et al. 2015). Nicht eindeutig geklärt ist dieser Zusammenhang für die akute GvHD, das vereinzelt als Faktor beschrieben (Weisdorf et al. 1991), jedoch ebenso wie im vorliegenden Kollektiv von vielen Autoren nicht gezeigt werden konnte (Flowers et al. 2011, Finke et al. 2012).

4.6.1.2 Diagnose

Im hier untersuchten Kollektiv ergaben sich für einzelne Grunderkrankungen erhöhte Risiken, eine chronische GvHD zu entwickeln. Dies galt für das Non-Hodgkin-Lymphom sowie die Osteomyelofibrose (siehe Tabelle 20, Kapitel 3.3.4.2). Die Rate der akuten GvHD wurde im hier betrachteten Kollektiv nicht durch die Grunderkrankung des Patienten beeinflusst. Möglicherweise liegt der Grund für die höheren cGvHD-Raten zum Teil in den weniger toxischen Vortherapien bei geringer malignen Erkrankungen, was zu einer erhöhten Anzahl an funktionsfähigen antigenpräsentierenden Zellen führen könnte (Hahn et al. 2008). Andererseits könnte es sich im Falle der cGvHD auch lediglich um einen zeitabhängigen Effekt handeln, welcher aus der verkürzten Überlebensdauer von Patienten mit akuten Leukämien und der daraus resultierenden geringeren Wahrscheinlichkeit, überhaupt eine chronische GvHD zu erleben, folgen könnte.

Für die weniger malignen Erkrankungen OMF, CML und MDS ist eine Erhöhung der GvHD-Raten sowohl in Hinblick auf die akute als auch die chronische GvHD bereits aus der Literatur bekannt (Remberger et al. 2005, Wojnar et al. 2006, Socie et al. 2011, Finke et al. 2012, Jagasia et al. 2012, Arai et al. 2015). Weshalb im hier untersuchten Kollektiv kein Einfluss der Grunderkrankung auf die aGvHD-Rate gezeigt werden konnte, bleibt letztlich unklar.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass auf weniger maligne Diagnosen wie das MDS seltener ein Rezidiv folgte als auf die akuten Leukämien (siehe Tabelle 52, Kapitel 3.5.3.1), was letztlich auch in einem höheren Gesamtüberleben mündete (siehe Tabelle 60, Kapitel 3.6.5.1). Andere Studien wiesen die eine Verminderung des Rezidivrisikos auch für die CML nach (Remberger et al. 2005) und ermittelten einen Überlebensvorteil für das MDS oder die CML (Anasetti 2008, Jagasia et al. 2012).

4.6.1.3 Vortransplantationen

Der Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs sowie für die Gesamtmortalität war in der vorgelegten Arbeit die Durchführung einer oder mehrerer vorheriger Transplantationen. Dies zeigte sich in allen durchgeführten Analysen und

somit sowohl für das Gesamtkollektiv und Patienten ohne GvHD, als auch für Patienten mit akuter oder chronischer GvHD (siehe Tabellen 52 bis 55, 60 und 62; Kapitel 3.5.3). Hier wird deutlich, dass Patienten, welche bereits ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung erlitten hatten, ein erhöhtes Risiko haben, ein erneutes Rezidiv zu erleben. Grund hierfür ist unter Umständen die fortgeschrittene Grunderkrankung zum Zeitpunkt der erneuten Transplantation sowie ein niedrigerer Karnofsky-Index, was beides als eigenständiger Risikofaktor bereits ermittelt wurde (Remberger et al. 2005, Wagner et al. 2005, Finke et al. 2012). Aufgrund der erhöhten Risiken dieser Patientengruppe erscheint es sinnvoll, die Indikation einer zweiten Transplantation besonders kritisch zu prüfen sowie das Rezidivauf-treten entsprechender Patienten engmaschiger zu kontrollieren.

Die dargestellten, den Patienten betreffenden Faktoren können in aller Regel kaum beeinflusst oder vermieden werden. Sie geben jedoch einen Hinweis zur Identifizierung besonders gefährdeter Patienten und dienen somit der Risikoab-schätzung im Vorfeld einer Transplantation.

4.6.2 Spender- und Transplantationscharakteristika

4.6.2.1 Spenderalter

Im hier untersuchten Kollektiv ergab ein höheres Spenderalter nur unter Patien-ten mit aufgetretener aGvHD einen Überlebensnachteil (siehe Tabelle 62, Kapitel 3.6.5.3.1). Möglicherweise wird durch Transplantation älterer Zellen eine ver-stärkte Immunreaktion hervorgerufen mit der Konsequenz einer aGvHD mit schlechterem Verlauf.

In der Literatur wurde dieser Überlebensnachteil bei Transplantationen unter Be-teiligung von älteren Spendern auch in nicht auf aGvHD-Patienten beschränkten Kollektiven nachgewiesen (Finke et al. 2012, Jagasia et al. 2012). Diese Erhö-hung der Mortalität lässt sich unter Umständen auf die in der Literatur gezeigten erhöhten Raten sowohl der akuten (Wojnar et al. 2006, Finke et al. 2012) als auch der chronischen GvHD zurückführen (Flowers et al. 2011, Socie et al. 2011, Arai et al. 2015). Dennoch ist eine Vergleichbarkeit erschwert, da in der Literatur

in der Regel keine getrennten Analysen für einzelne Patientengruppen durchgeführt wurden. Es wäre möglich, dass die in der Literatur gezeigten Konsequenzen für die Mortalität sich auch dort aufgrund einer schlechter verlaufenden aGvHD ergaben, was jedoch nicht gesondert untersucht wurde.

4.6.2.2 Geschlechterkombination

Im hier untersuchten Kollektiv wirkte sich die Kombination eines weiblichen Spenders mit männlichem Empfänger negativ auf das Gesamtüberleben aus, auffälligerweise ohne zugleich die GvHD- oder Rezidivraten eindeutig zu beeinflussen. Das Überleben war dabei sowohl im Gesamtkollektiv aller Patienten als auch in der Analyse der vor GvHD-Auftreten relevanten Faktoren von dieser Geschlechterkombination abhängig (siehe Tabellen 60 und 61, Kapitel 3.6.5). Ein Einfluss auf den Verlauf einer bereits aufgetretenen GvHD jedoch zeigte sich nicht.

Eine Hypothese, die die Auswirkungen dieses Faktors auf das Gesamtüberleben erklären kann, besteht in der Exposition einer schwangeren Frau gegenüber fetalen Fremdanitigenen. Hieraus resultiert möglicherweise eine Alloimmunisation der Frau mit Bildung von Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen, welche sich nach Transplantation gegen Empfänger-Antigene, aber auch gegen Antigene maligner Zellen richten könnten. Es ist bekannt, dass insbesondere auf dem Y-Chromosom viele von T-Zellen erkennbare Antigene (vor allem minor histocompatibility antigens; miHAs) codiert sind, was eine Erklärung dafür liefern könnte, warum von den beschriebenen Effekten vor allem männliche Empfänger betroffen sind (Randolph et al. 2004, Loren et al. 2006, Westin et al. 2011). Dies scheint jedoch anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten nicht hinreichend zu sein, denn aus der beschriebenen Hypothese müssten aus pathophysiologischer Sicht ebenso erhöhte GvHD-Raten und im Rahmen eines selektiven Graft-versus-Malignancy Effektes erniedrigte Rezidivraten abgeleitet werden (siehe Kapitel 1.1.5 und 4.6.3.2). In der Literatur hingegen konnten ebendiese veränderten GvHD-Raten sowohl für die akute als auch die chronische Verlaufsform gezeigt werden (Flowers et al. 2011, Jagasia et al. 2012, Spierings et al. 2013, Arai et al. 2015). Zudem wurde beschrieben, dass männliche Empfänger mit weiblichen Spendern häufiger einen steroidrefraktären Verlauf einer akuten (Calmettes et al.

2015) oder chronischen GvHD (Flowers et al. 2008b) erlebten. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da insgesamt nur wenige vor Transplantation beeinflussbare Faktoren für einen steroidrefraktären Verlauf bekannt sind.

Auffälligerweise zeigte im Gegensatz zu den bis hierher beschriebenen Faktoren in der vorliegenden Arbeit auch eine Transplantation zwischen männlichem Spender und weiblichem Empfänger Einfluss auf die Rate der aGvHD (siehe Tabelle 19, Kapitel 3.4.1.6). Dieser gegensätzliche Effekt könnte möglicherweise eine Besonderheit des hier betrachteten Kollektivs darstellen und ist anhand bereits vorliegender Erkenntnisse auf diesem Themengebiet nicht zu erklären.

4.6.2.3 Histokompatibilität

Im hier untersuchten Kollektiv war der stärkste ermittelte Risikofaktor für das Auftreten einer aGvHD das Vorliegen einer HLA-Mismatch-Konstellation (siehe Tabelle 19, Kapitel 3.3.4.1), was zu einer aggravierten immunologischen Reaktion zwischen Transplantat und Empfänger mit konsekutiv erhöhten aGvHD-Raten führte. Nicht gezeigt wurde dieser Effekt hingegen für HLA-idente Fremdspenden, was sich mit der bereits beschriebenen Tatsache deckt, dass sich die Inzidenzen der aGvHD für HLA-idente Fremd- oder Familienspenden nicht unterscheiden (siehe Kapitel 4.1.1), was unter Umständen auf die häufige ATG-Nutzung im hier untersuchten Kollektiv zurückzuführen sein könnte.

In der Literatur lässt sich der Einfluss einer Mismatch-Situation auf die aGvHD-Raten bestätigen (Flowers et al. 2011, Jagasia et al. 2012). Teilweise konnte dies dort auch für die nicht verwandte HLA-idente Transplantation gezeigt werden (Wojnar et al. 2006, Flowers et al. 2011). Beide Konstellationen scheinen zudem auch die Rate an cGvHD zu erhöhen (Flowers et al. 2011, Arai et al. 2015).

Im Falle der cGvHD konnte für HLA-idente Fremdspenden in den hier durchgeführten Analysen gezeigt werden, dass sie die Wahrscheinlichkeit eines steroidrefraktären Verlaufs erhöhen (siehe Tabelle 50, Kapitel 3.4.2.6). Dies war bislang aus der Literatur sowohl für Mismatch- als auch HLA-idente Fremdspende nur für die aGvHD bekannt (MacMillan et al. 2012, Calmettes et al. 2015).

In der Konsequenz aus den erhöhten GvHD-Raten und dem schlechteren Steroidansprechen zeigten sowohl HLA-idente Fremd- als auch Mismatchspenden einen negativen Einfluss auf die Mortalität. So wurde in den hier durchgeführten Analysen sowohl das Gesamtkollektiv als auch der Verlauf einer akuten und chronischen GvHD negativ beeinflusst (siehe Tabellen 60, 62 und 63, Kapitel 3.5.3). Die GvHD scheint somit nicht nur häufiger aufzutreten, sondern auch aggressiver zu verlaufen. In der Literatur konnte bezüglich der Mortalität unter anderem eine Risikoerhöhung von 10 % pro Mismatch nachgewiesen werden (Lee et al. 2007). Die beschriebenen Erkenntnisse unterstützen die in der Praxis bereits gängige Empfehlung, HLA-idente Familienspender soweit möglich zu bevorzugen, und verdeutlichen zudem den Bedarf an einem Ausbau bestehender Spenderdatenbanken, was letztlich nur im Rahmen intensiver Öffentlichkeitsarbeit mit Typisierung neuer Spender gelingen kann.

4.6.2.4 **Konditionierung**

Eine myeloablative Konditionierung zeigte in der vorgelegten Arbeit eine Risikoerhöhung für die aGvHD (siehe Tabelle 19, Kapitel 3.3.4.1). Die Ursache hierfür könnte eine durch die Toxizität der Konditionierung ausgelöste Schädigung des Empfängergewebes sein, wodurch vermehrt in der Pathogenese der aGvHD (siehe Kapitel 1.2.2.1) relevante proinflammatorische Zytokine freigesetzt und alloreaktive Zellen aktiviert werden (Couriel et al. 2004b).

Der beschriebene Effekt deckt sich mit Erkenntnissen der Literatur (Couriel et al. 2004b, Jagasia et al. 2012). Infolge derselben Mechanismen führen auch Konditionierungsregime, welche eine Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation) enthalten, zu erhöhten Raten an aGvHD (Hahn et al. 2008, Flowers et al. 2011, Jagasia et al. 2012).

Die in der vorgelegten Arbeit nachgewiesene Minderung des Rezidivrisikos im Falle einer myeloablativen Konditionierung (siehe Tabelle 52, Kapitel 3.5.3.1) steht vermutlich in Zusammenhang mit den beschriebenen erhöhten GvHD-Raten sowie der mit einer Myeloablation verbundenen vollständigeren Eradikation der malignen Zellen des Empfängers vor Transplantation. Auffällig ist hierbei, dass die Minderung des Rezidivrisikos zwar der Gruppe der aGvHD-Patienten

ebenso nachweisbar war, jedoch unter cGvHD-Patienten nicht ermittelt wurde. Dies führte dazu, dass nur in der Gruppe der aGvHD-Patienten eine nachweisbare Senkung der Mortalität resultierte (siehe Tabellen 54 und 62, Kapitel 3.5.3 und 3.6.3). Möglicherweise lässt sich hieraus ableiten, dass myeloablative Regime insbesondere früh nach Transplantation eine Minderung des Rezidivrisikos und somit auch der Mortalität bewirken und sich das Risiko reduziert konditionierter Patienten (siehe Kapitel 1.1.1) im späteren Verlauf aufgrund des sich im Laufe der Zeit zunehmend ausprägenden Graft-versus-Malignancy Effekts wieder angleicht (siehe Kapitel 1.1.5). Es handelt sich somit unter Umständen bei den Einflüssen der Konditionierung um Effekte, deren Bedeutung im Verlauf der Posttransplantationsphase abnehmen.

Andere Autoren beschrieben im Gegensatz zu den bisher geschilderten und in den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnissen, dass Patienten nach myeloablativer Konditionierung eine erhöhte Mortalität erlebten, obwohl sie in dieser Kohorte nachweislich vor Transplantation weniger Komorbiditäten und weniger fortgeschrittene Erkrankungen hatten, jünger waren, weniger vorangegangene myeloablative Transplantationen und weniger zytotoxische Therapien erlebt hatten. Die entsprechenden Autoren führten dies auf eine höhere Rate an schweren auf die Myeloablation folgenden Gewebstoxizitäten und Phasen hochgradiger akuter GvHD zurück (Sorrer et al. 2004).

Letztlich ist die Rolle einer Myeloablation an dieser Stelle nicht eindeutig zu klären. Sowohl eine Erhöhung der Mortalität als auch deren Erniedrigung lassen sich plausibel erklären. Möglicherweise sind die konkurrierenden Ergebnisse auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der in den verschiedenen Studien untersuchten Kollektive oder aber auf unterschiedliche eingehende Faktoren in der Durchführung der multivariaten Analysen zurückzuführen.

4.6.2.5 Stammzellquelle

In der vorgelegten Arbeit ließen sich in Bezug auf die GvHD-Inzidenzen bei Verwendung verschiedener Stammzellquellen keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Dies liegt vermutlich an der sehr geringen Anzahl von mit Knochenmark transplantierten Patienten (siehe Tabelle 6, Kapitel 2.4.2).

In der Literatur, welche größere Kollektive mit Knochenmark transplantierten Patienten untersuchte, zeigte sich eine Risikominderung für die akute (Hahn et al. 2008, Jagasia et al. 2012) sowie die chronische GvHD (Remberger et al. 2005, Flowers et al. 2011, Arai et al. 2015) nach Einsatz von Knochenmark verglichen mit peripherem Blut. Die Ursache für diese niedrigeren GvHD-Inzidenzen liegt möglicherweise in einer höheren Anzahl von Stamm- oder T-Zellen im Transplantat bei Verwendung von peripherem Blut oder einer unterschiedlichen Zytokinproduktion (Champlin et al. 2000).

In der vorgelegten Arbeit zeigte sich eine positive Auswirkung auf das Überleben von mit Knochenmark transplantierten Patienten (siehe Tabelle 61, Kapitel 3.6.5.2), was aber aufgrund der bereits erwähnten geringen Patientenzahl nach Knochenmarkstransplantation knapp nicht signifikant war. Dennoch erscheint dieser Trend plausibel und infolge der niedrigeren GvHD-Raten und der kürzer notwendigen Immunsuppression nachvollziehbar. Dies konnte auch in der Vergangenheit gezeigt werden (Jagasia et al. 2012).

In Zusammenhang mit der Aufbereitung der aus einer der genannten Quellen gewonnenen Stammzellen ist die Rolle der ex vivo T-Zell-Depletion ein wichtiger Punkt, welcher im hier untersuchten Kollektiv aufgrund der in der Statistik notwendigen Beschränkung auf eine gewisse Anzahl von Faktoren nicht analysiert wurde. Eine T-Zell-Depletion führt zu einer nach Transplantation geringeren Zytokinausschüttung, einer somit reduzierten Gewebeschädigung und daraus resultierend zu niedrigeren Auftretensraten der akuten und chronischen GvHD (Wagner et al. 2005, Arai et al. 2015). Aus diesen Mechanismen folgt jedoch auch eine Unterdrückung des für den Erfolg einer Transplantation essentiellen Graft-versus-Malignancy Effekts (siehe Kapitel 1.1.5) mit daraus folgenden erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsraten (Ho und Soiffer 2001).

4.6.2.6 GvHD-Prophylaxe

Aufgrund der beschriebenen Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob eine T-Zell-Depletion in vivo dieselben negativen Konsequenzen für den Patienten haben würde wie dies ex vivo der Fall ist. Ein Medikament, das eine in vivo T-Zell-Depletion verursacht, ist das Antithymozytenglobulin ATG, das in den vergangenen Jahren einen zunehmenden Stellenwert in der GvHD-Prophylaxe erlangte.

In den hier durchgeführten Analysen konnte kein Vorteil zugunsten einer speziellen Prophylaxekombination auf die folgenden aGvHD-Raten gezeigt werden. Wie jedoch bereits in Kapitel 4.1.1 erwähnt, konnten einige Autoren in ihren Studien eine Risikoreduktion der aGvHD bei Verwendung von ATG in der Prophylaxe zeigen (Ayas et al. 2003, Finke et al. 2009, Flowers et al. 2011). Dies ist aufgrund derselben pathophysiologischen Vorgänge erklärbar wie bei der ex vivo T-Zell-Depletion. Andere Arbeiten hingegen konnten diesen positiven Effekt für die akute GvHD nicht nachweisen (Soiffer et al. 2011, Kroger et al. 2016), sondern wiesen einen Einfluss - ebenso wie in der hier untersuchten Kohorte - nur für die chronische GvHD nach (Finke et al. 2009, Flowers et al. 2011, Socie et al. 2011, Finke et al. 2012, Arai et al. 2015).

So ergaben sich im untersuchten Kollektiv signifikante Risikominderungen für die cGvHD bei Verwendung von ATG in allen betrachteten Kombinationen (siehe Tabelle 20, Kapitel 3.3.4.2). Der Grund hierfür ist bislang nicht vollständig verstanden, jedoch weiß man, dass die Wirkung des ATG nicht ausschließlich auf der T-Zell-Depletion beruht, sondern eine Vielzahl weiterer Modulationen des Immunsystems und seiner Bestandteile vornimmt (Mohty 2007).

Ambivalent ist der Einfluss des ATG auf das Rezidivrisiko und die Mortalität. Aufgrund der geringeren GvHD-Inzidenz im Rahmen der Verwendung von ATG könnte man eine der ex vivo T-Zell-Depletion ähnliche erhöhte Rezidivhäufigkeit erwarten (Ho und Soiffer 2001). In den hier durchgeführten Analysen jedoch zeigte keine der möglichen in vivo Prophylaxekombinationen einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit oder die Mortalität. Da gezeigt werden konnte, dass insbesondere die gefährliche extensive Form der cGvHD durch die Verwendung des ATG reduziert wird und die limitierte Form gleich häufig oder gar vermehrt auftritt, ist die nicht erhöhte Rezidivhäufigkeit durchaus plausibel (Mohty et al. 2010). Auf

diese Weise wird verständlich, dass der GvM-Effekt durch die Abnahme der cGvHD nicht zwingend negativ beeinflusst wird und im Rahmen der limitierten Verläufe durchaus weiterhin zu einer Reduktion des Rezidivrisikos auch im ATG-Setting beitragen kann. Auffällig war im hier untersuchten Kollektiv lediglich die signifikante Mortalitätserhöhung bei Verwendung anderer, weniger typischer ATG-Kombinationen (siehe Tabelle 60, Kapitel 3.6.5.1), was nahelegt, in Zukunft ausschließlich auf die etablierten Kombinationen mit einem Calcineurininhibitor und MTX oder MMF zurückzugreifen.

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass im myeloablativen Setting den hier gewonnenen Erkenntnissen entsprechend keine Erhöhung der Rezidivrate und der Mortalität resultiert (Finke et al. 2009, Kroger et al. 2016). Dies scheint jedoch nicht für reduziert konditionierte Patienten, für welche der GvM-Effekt eine noch bedeutendere Rolle spielt, zu gelten (Soiffer et al. 2011). Hieraus lässt sich schließen, dass die Verwendung von ATG für HLA-idente unverwandte Transplantationen nach myeloablativer Konditionierung sicher und empfehlenswert für die Prävention der GvHD ist, auch wenn dies nicht in einem Überlebensvorteil der Patienten mündet (Finke et al. 2009, Mohty et al. 2010). Dennoch muss eine generelle Verwendung des ATG kritisch betrachtet werden (Soiffer et al. 2011). Bezüglich anderer die Prophylaxemedikation betreffender Faktoren zeigte sich im hier untersuchten Kollektiv auch für den monoklonalen Antikörper OKT3 eine Senkung der cGvHD- und bedingt auch der aGvHD-Rate (siehe Tabellen 19 und 20, Kapitel 3.3.4). Dennoch führte die Verwendung des OKT3 zu einer massiven Erhöhung der Mortalität (siehe Tabelle 60, Kapitel 3.6.5.1). Daher ist die Verwendung des OKT3 in der Prophylaxe nicht empfehlenswert. Dies geht mit der Tatsache einher, dass der Gebrauch des OKT3 in der GvHD-Prophylaxe aufgrund seines Nebenwirkungsprofils insgesamt selten geworden ist (Sgro 1995).

Die Betrachtung der Spender- und Transplantationsfaktoren ist insbesondere bedeutend, da es sich im Gegensatz zu den Patientencharakteristika im überwiegenden Anteil der Fälle um vor Transplantation beeinflussbare oder gar vermeidbare Faktoren handelt. Dies gilt beispielweise für die Wahl einer geeigneten Prophylaxe mit oder ohne ATG oder für die Auswahl eines möglichst vollständig histokompatiblen Spenders.

4.6.3 Komplikationen nach Transplantation

4.6.3.1 CMV-Reaktivierung

Aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren sind ein positiver CMV-Status des Empfängers und des Spenders vor Transplantation, was sich offenbar negativ auf die Gesamtmortalität auswirkt (Jagasia et al. 2012). Dies lässt sich aus dem Wissen heraus erklären, dass ein CMV-positiver Empfänger der wichtigste Prädiktor einer CMV-Reaktivierung nach Transplantation ist (Cantoni et al. 2010, Tong und Worswick 2015), was sich anhand der in Kapitel 3.2 dargestellten Daten durchaus auch in der vorgelegten Arbeit eindeutig nachvollziehen lässt.

Eine CMV-Reaktivierung ist eine häufige Komplikation nach Transplantation. Sie zeigte im untersuchten Kollektiv ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer aGvHD (siehe Tabelle 19, Kapitel 3.3.4.1). Da die Analyse jedoch nicht zeitabhängig durchgeführt wurde, geht aus den entsprechenden Daten nicht hervor, ob die CMV-Reaktivierung in einer erhöhten aGvHD-Rate resultierte oder ob entgegengesetzt eine aGvHD häufiger zu einer CMV-Reaktivierung führte.

In der Vergangenheit konnte nachgewiesen werden, dass vermutlich beide beschriebenen Effekte nebeneinander zum Tragen kommen. So ist einerseits die benötigte Immunsuppression im Rahmen der akuten GvHD ein entscheidender Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung und andererseits die CMV-Infektion selbst ein Risikofaktor für die Entwicklung der akuten GvHD (Cantoni et al. 2010, Tong und Worswick 2015).

Des Weiteren fiel auf, dass eine CMV-Reaktivierung zu einem erhöhten Rezidivrisiko bei Patienten mit cGvHD führte (siehe Tabelle 63, Kapitel 3.5.3.3.2). Unter Umständen ist dies Folge der durch die Infektion bedingten weiteren Immunsuppression der Patienten vor dem Hintergrund einer häufig bereits bestehenden und langdauernden medikamentösen Immunsuppression im Rahmen der cGvHD. Hier könnte der Grund liegen, weshalb der Einfluss auf das Rezidivrisiko bei Patienten mit aGvHD nicht gezeigt wurde.

Aus der Erhöhung des Rezidivrisikos und der erhöhten aGvHD-Rate ergab sich in der Vergangenheit eine Erhöhung der Gesamtmortalität (Walker et al. 2007). Dies konnte im hier untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden und könnte möglicherweise Ausdruck einer frühen und konsequenten Therapie sein.

4.6.3.2 Akute und chronische GvHD

Ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der aufgetretenen GvHD sowie der aus einer GvHD hervorgehenden Chancen und Risiken. So zeigte sich bei Betrachtung des Einflusses der akuten und chronischen GvHD für beide Verlaufsformen eine hochsignifikante Reduktion des Rezidivrisikos (siehe Tabelle 52, Kapitel 3.5.3.1). Hier lässt sich das Auftreten eines Graft-versus-Malignancy Effekts, welcher essentiell für die Kontrolle einer minimalen Resterkrankung und eng mit dem Auftreten einer GvHD gekoppelt ist, nachvollziehen (siehe Kapitel 1.1.5). Letztlich sorgen ähnliche immunologische Vorgänge zwischen Empfänger und Transplantat für die Entstehung sowohl der GvHD als auch des GvM-Effekts (Storb et al. 2013).

Diese grundlegende Erkenntnis steht im Einklang mit einer Vielzahl anderer Autoren, welche diesen Effekt ebenso sowohl für die akute (Gratwohl et al. 1995, Weisdorf et al. 2012) als auch die chronische GvHD nachwies (Lee et al. 2002, Remberger et al. 2005, Socie et al. 2011, Weisdorf et al. 2012, Storb et al. 2013). Eine vorangegangene aGvHD führte im hier betrachteten Kollektiv bei cGvHD-Patienten zu einer weiteren Rezidivrisikoreduktion (siehe Tabelle 55, Kapitel 3.5.3.3.2), sodass sich offenbar der protektive Effekt beider Formen addiert und als Zeichen einer intakten Transplantatfunktion betrachtet werden kann.

Im hier untersuchten Kollektiv konnte die Erhöhung der Rate an chronischer GvHD im Falle einer vorangegangenen klinisch relevanten aGvHD (ab Grad II) nicht gezeigt werden, wie dies andere Autoren beschrieben (Atkinson et al. 1990, Remberger et al. 2005, Flowers et al. 2011). Mögliche Ursachen für die Diskrepanz zur vorliegenden Analyse könnten in der insgesamt niedrigen aGvHD-Inzidenz liegen (siehe Kapitel 4.1.1) oder aber darauf zurückzuführen sein, dass hier aGvHD-Verläufe aller Grade in die Analyse eingingen. Dies deutet darauf hin, dass klinisch zwar manifeste, aber milde Verläufe (Grad I), welche knapp die Hälfte der aGvHD-Verläufe ausmachten, möglicherweise nicht zur vorherbeschriebenen Risikoerhöhung der cGvHD beitragen, sondern dies nur für höhergradige Verläufe der Fall ist. Auffallend ist, dass im hier untersuchten Kollektiv im Falle des Auftretens einer aGvHD auf höhere Grade mehr Rezidive folgten als auf

niedrigere Grade (siehe Tabelle 54, Kapitel 3.5.3.3.1). Diese Beobachtung erscheint zunächst paradox, da man erwarten könnte, dass eine höhergradige GvHD auch mit einem verstärkten GvM-Effekt einhergeht. Da jedoch nachweislich höhergradige Verläufe häufiger eine intensiviertere Therapie im Rahmen steroidrefraktärer Verläufe benötigen (siehe Kapitel 4.2.1.2), lässt sich das erhöhte Rezidivrisiko durch die massive Immunsuppression entsprechender Patienten durchaus erklären. Hier wird deutlich, dass zwar die GvHD und der GvM-Effekt eng zusammenhängen, es jedoch andererseits die GvHD selbst ist, welche den GvM-Effekt limitiert.

Trotz der nachgewiesenen Senkung der Rezidivrate im Rahmen einer GvHD resultiert diese nicht in einer Reduktion der Mortalität, was anhand der erwähnten insbesondere durch hohe Grade der GvHD ausgelösten Limitation des GvM-Effektes und der möglichen schweren Organschädigungen erklärbar ist. Daher wurde in der Vergangenheit vielfach sogar eine erhöhte Mortalität nach Auftreten sowohl einer akuten (Weisdorf et al. 2012) als auch einer chronischen GvHD (Lee et al. 2002, Weisdorf et al. 2012, Boyiadzis et al. 2015) beobachtet. Diese Risikoerhöhung konnte nicht im Gesamtkollektiv gezeigt werden. Dies wiederum lässt unter Umständen den Schluss zu, dass sich niedriggradige Verläufe, welche hier annähernd die Hälfte aller Fälle ausmachten, bei anderen Autoren jedoch in der Regel nicht in die Analyse eingingen, in Hinblick auf einen protektiven GvM-Effekt bei geringer Organtoxizität nicht negativ auf das Überleben auswirken. Hierzu passend zeigte sich in der vorgelegten Arbeit bei Analyse der Patienten mit aGvHD eine durchaus deutliche Erhöhung der Mortalität innerhalb dieser Gruppe für schwere Verläufe der aGvHD (Grad III/IV; siehe Tabelle 62, Kapitel 3.6.5.3.1), was sich aus der Literatur bestätigen ließ (Gratwohl et al. 1995, MacMillan et al. 2002b, Remberger et al. 2005, Xhaard et al. 2012, Jamani et al. 2013, Storb et al. 2013).

Eine Ursache für die genannte deutliche Erhöhung der Mortalität infolge dritt- oder viertgradiger Verläufe liegt möglicherweise in der im untersuchten Kollektiv ebenfalls gezeigten, stark erhöhten Rate an steroidrefraktären Verläufen (siehe Tabelle 37, Kapitel 3.4.1.6). Somit sinkt die Wirksamkeit der Erstlinientherapie deutlich mit zunehmendem Grad, was klinisch ein großes Problem darstellt, da

insbesondere diese Patienten auf ein rasches und deutliches Therapieansprechen angewiesen sind. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Autoren (Westin et al. 2011).

Insgesamt fielen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Risikoerhöhungen für das Auftreten einer steroidrefraktären akuten GvHD (Grad III/IV, Leberbeteiligung, Darmbeteiligung) im Vergleich zu den anderen durchgeführten multivariaten Analysen sehr deutlich aus (siehe Tabelle 37, Kapitel 3.4.1.6). Es wurde dabei jedoch kein vor oder nach Transplantation beeinflussbarer Parameter ermittelt. Da somit das Auftreten eines steroidrefraktären Verlaufs im Vorfeld wenig vermeidbar erscheint, ergibt sich erneut ein Argument für die große Bedeutung der Etablierung neuer und die Weiterentwicklung bekannter Therapiestrategien der akuten GvHD.

Die hier beschriebenen Erkenntnisse bezüglich des häufigeren Auftretens eines steroidrefraktären Verlaufs im Falle einer Leber- oder Darmbeteiligung sind bisher bei insgesamt wenigen Studien zu diesem Thema noch nicht bekannt. Dennoch erscheinen sie als Risikofaktoren plausibel, da insbesondere die Leberbeteiligung als Risikofaktor für ein vermindertes Gesamtüberleben durchaus bekannt ist und das Gesamtüberleben selbst wiederum von einem steroidrefraktären Verlauf negativ beeinflusst wird (Robin et al. 2009, Xhaard et al. 2012). Zudem ergibt sich aus der gängigen Klassifikation der aGvHD, dass eine Darm- oder Leberbeteiligung grundsätzlich mindestens einer zweitgradigen aGvHD entspricht, was dazu führt, dass diese Patienten schneller höhere Gesamtgrade erreichen als Patienten mit reiner Hautbeteiligung (Przepiorka et al. 1995).

Der Verlauf beider GvHD-Formen wurde im untersuchten Kollektiv im Falle eines Nichtansprechens der Steroidtherapie negativ beeinflusst, sodass die Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie die Überlebensraten deutlich senkte (siehe Tabellen 62 und 63, Kapitel 3.6.5.3). Diese Tatsache wurde sowohl für die akute (MacMillan et al. 2010, Westin et al. 2011, Calmettes et al. 2015) als auch die chronische Form (Flowers et al. 2008b, Palmer et al. 2015) bereits gezeigt.

Bezüglich der cGvHD zeigte ein drittgradiger und somit schwerer Verlauf äquivalent zur akuten GvHD ein deutlich schlechteres Ansprechen auf Steroide als geringgradigere Verläufe (siehe Tabelle 50, Kapitel 3.4.2.6). Dies ist aufgrund der

zu diesem Zeitpunkt bereits stark fortgeschrittenen Organschädigung plausibel. Unklar ist, inwieweit fibrotische Gewebsveränderungen insbesondere der Lunge im Rahmen einer cGvHD überhaupt reversibel sind (Stadler et al. 2009).

In den hier durchgeführten Analysen wurden bezüglich der Mortalität im Falle einer chronischen GvHD die Faktoren HLA-Mismatch, HLA-idente Fremdspende sowie ein steroidrefraktärer Verlauf der cGvHD ermittelt, was anhand der bislang beschriebenen Erkenntnisse vollständig plausibel erscheint (siehe Tabelle 63, Kapitel 3.6.5.3.2). Der Einfluss der Histokompatibilität wurde bereits in Kapitel 4.6.2.3 ausführlich diskutiert.

Alle drei Faktoren sind auch in der Literatur belegbar (Arora et al. 2003, Arora et al. 2011). Hinzu kommen aus der Literatur bekannte Faktoren, wie ein erhöhtes Empfängeralter, ein niedriger Karnofsky-Index, eine fortgeschrittene Grunderkrankung oder eine Spende zwischen weiblichem Spender und männlichem Empfänger (Arora et al. 2003, Arora et al. 2011). Ein schlechterer Verlauf der cGvHD ist des Weiteren zu erwarten, wenn eine akute GvHD, insbesondere schwere Verläufe, voranging. Dies ist vermutlich Ausdruck einer schweren Immundysregulation, vor allem in unverwandten Spenden (Lee et al. 2003).

Für die Anzahl der betroffenen Organe konnte im untersuchten Kollektiv eine Senkung des Rezidivrisikos für ≥ 2 betroffene Organe gezeigt werden (siehe Tabelle 55, Kapitel 3.5.3.3.2), was unter Umständen wiederum Ausdruck eines GvM-Effektes ist. Jedoch zeigten Stewart et al., dass eine erhöhte Anzahl betroffener Organe eine längere immunsuppressive Therapie notwendig macht (Stewart et al. 2004).

Die folgende Tabelle 65 enthält eine Zusammenstellung der in den vorangegangenen Kapiteln diskutierten sowie weiteren Faktoren mit ihrem jeweiligen Einfluss auf die betrachteten Endpunkte.

Tabelle 65: Übersicht über Einflussfaktoren auf die einzelnen Endpunkte.

Dick markierte Pfeile entsprechen Daten aus der vorliegenden Arbeit. Dünne Pfeile stehen für Daten der Literatur. Ein Pfeil nach oben steht für ein erhöhtes, ein Pfeil nach unten für ein vermindertes Risiko.

Faktor	Auftreten aGvHD	Auftreten cGvHD	steroidrefraktäre aGvHD	steroidrefraktäre cGvHD	Rezidiv	Gesamtmortalität
Patientencharakteristika						
Patientenalter		↑			↓	↑ und ↑
Komorbiditäten						↑
Non-Hodgkin-Lymphom		↑				↓
Osteomyelofibrose	↑	↑ und ↑				↓
Myelodysplastisches Syndrom	↑	↑			↓	↓
Multiples Myelom						↓
Chronisch myeloische Leukämie	↑	↑			↓	↑
fortgeschrittene Grunderkrankung	↑	↓			↑	↑
vorangegangene Transplantation					↑ und ↑	↑ und ↑
weiße/schwarze Hautfarbe	↑					
niedriger Karnofsky-Index	↑	↓			↑	↑
CMV-Status positiv						↑
Spendercharakteristika						
Spenderalter	↑	↑				↑ und ↑
CMV-Status positiv						↑
Transplantationscharakteristika						
weiblich→männlich	↑	↑	↑	↑	↓	↑ und ↑
männlich→weiblich	↑					
zurückliegende Schwangerschaft der Spenderin		↑				
HLA-Mismatch	↑ und ↑	↑	↑			↑ und ↑
HLA-ident unverwandt	↑	↑	↑	↑		↑ und ↑
ABO-Mismatch						↑
Myeloablation	↑ und ↑	↑			↓	↓ und ↑/↓
Total body irradiation	↑	↓				
Knochenmark	↓	↓				↓
Nabelschnurblut		↓				
T-Zell-Depletion	↓	↓			↑	↑

Tabelle 65: Fortsetzung

Faktor	Auftreten aGvHD	Auftreten cGvHD	steroidrefraktäre aGvHD	steroidrefraktäre cGvHD	Rezidiv	Gesamtmortalität
erhöhte T-Zell-Dosis	↑					
Antithymozytenglobulin (ATG) in Prophylaxe	↓	↓ und ↓	↓		(↑)	(↑ und ↑)
Muromonab-CD3 (OKT3) in Prophylaxe		↓				↑
Methotrexat in Prophylaxe			↑			
Transplantation spät nach Diagnose						↑
Komplikationen						
CMV-Reaktivierung	↑ und ↑				↑	↑
Infektion						↑
Vorliegen akuter und chronischer GvHD						↑
Akute GvHD						
Auftreten akuter GvHD		↑			↓ und ↓	↑
Grad III/IV		↑	↑ und ↑		↑	↑ und ↑
Leberbeteiligung			↑			↑
Darmbeteiligung			↑			
hyperakuter Beginn		↑	↑			
steroidrefraktärer Verlauf						↑ und ↑
Chronische GvHD						
Auftreten chronischer GvHD					↓ und ↓	↑
cGvHD Grad 3				↑		↑
≥2 betroffene Organe					↓	
Leberbeteiligung				↑		
Darmbeteiligung				↑		↑
Hautbeteiligung				↑		↑
Lungenbeteiligung						↑
Mundbeteiligung						↓
Thrombopenie						↑
hohes Bilirubin/ alkalische Phosphatase						↑
progressiver Beginn						↑
früher Beginn						↑
steroidrefraktärer Verlauf						↑ und ↑

4.7 Ausblick und neue Entwicklungen

Im Folgenden soll auf einige ausgewählte Fragen bezüglich der Stammzelltransplantation sowie der GvHD eingegangen werden. Diese werden aktuell verstärkt erforscht oder können in Zukunft an Bedeutung zunehmen.

4.7.1 Diagnose der GvHD

Zur Diagnosestellung einer GvHD sollen in Zukunft zunehmend Biomarker zum Einsatz kommen. Spezifischer Proteine oder Zellpopulationen, welche im Rahmen der Pathogenese einer GvHD Schwankungen unterworfen sind, könnten hierbei vermehrt als Hinweise auf eine sich entwickelnde GvHD, Unterstützung ihrer Diagnostik, Abschätzung der Prognose und Ermöglichung einer frühzeitigeren Therapie genutzt werden. Aufgrund der Vielzahl bekannter Faktoren und diesbezüglicher Studien scheint eine Etablierung von Biomarkern im klinischen Alltag nur noch eine Frage der Zeit zu sein (Levine et al. 2012).

Auch die Möglichkeit einer besseren Vorhersagbarkeit eines zu erwartenden Steroidansprechens anhand von Untersuchungen zur Genexpression mononukleärer Zellen von Patienten mit und ohne Steroidansprechen, wie sie für andere Krankheitsbilder gezeigt wurde, wird erwogen (Hakonarson et al. 2005, Pidala und Anasetti 2010). Auf diese Weise könnte es anhand genetischer Untersuchungen möglich werden, das Risiko eines steroidrefraktären Verlaufs im Vorfeld abzuschätzen und mit einer dementsprechend intensivierten Therapie darauf zu reagieren (Pidala und Anasetti 2010).

4.7.2 Prophylaxe und Therapie der GvHD

Aufgrund der schwierigen Therapie der steroidrefraktären GvHD besteht ein dringender Bedarf an neuen Substanzen und Verfahren. Aktuelle Forschungsergebnisse deuten auf die Wirksamkeit neuer Ansätze zur GvHD-Prophylaxe und -Therapie hin.

Vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Therapie der akuten und chronischen steroidrefraktären GvHD lieferte im Jahre 2015 der JAK-Inhibitor Ruxolitinib. Da jedoch nur präklinische und retrospektive Daten vorliegen, besteht hier noch Bedarf an prospektiven Erhebungen (Zeiser et al. 2015). Gleiches gilt für den CD20-Antikörper Ofatumumab, welcher aktuell in einer Phase-II-Studie in Hinblick auf seine Eignung in der Erstlinientherapie der cGvHD untersucht wird (Pidala et al. 2015).

Außerdem richtet sich die Aufmerksamkeit der experimentellen Therapiefor- schung aktuell auf andere Ansatzpunkte der GvHD-Pathogenese. So zeigte sich in vitro beispielsweise für Substanzen zur IL-21- oder IL-6-Blockade (Bucher et al. 2009, Chen et al. 2009, Hanash et al. 2011), für Histon-Deacetylase-Inhibitoren wie Vorinostat (Wang et al. 2009a, Choi und Reddy 2011) sowie für Substanzen, welche den Adenosin-Rezeptor A2A zum Ziel haben (Jones und Kang 2015) eine verbesserte Immuntoleranz mit reduzierten GvHD-Raten (Sung und Chao 2013). Die meisten hier beschriebenen Vorgehensweisen befinden sich noch in einem frühen Stadium und bedürfen weiterer präklinischer und klinischer Studien zur Prüfung ihrer Tauglichkeit in der GvHD-Prophylaxe und -Therapie.

4.8 Studiendesign, Vergleichbarkeit, Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine retrospektive, nicht randomisiert und kontrolliert durchgeführte Studie. In diesem Kontext muss die Evidenz der vorgelegten Ergebnisse betrachtet werden. Insbesondere stark von der Literatur abweichende Ergebnisse können möglicherweise auf den retrospektiven Charakter zurückgeführt werden, da eine rückblickende Beurteilung anhand der zur Verfügung stehenden Daten insbesondere bei längerfristigen Beobachtungszeiträumen oftmals schwierig ist. Dies kann beispielsweise niedrige Ansprechraten bei Verfahren erklären, welche mehrere Wochen bis zum Ansprechen benötigen. Transiente Besserungen sind retrospektiv schwer zu berücksichtigen (z.B. ECP bei aGvHD; siehe Kapitel 4.3.1.4).

Demgegenüber steht die im Vergleich zu vielen randomisierten Studien große Fallzahl von $n=721$ Patienten. Positiv ist weiterhin, dass in der vorliegenden Arbeit die Nachbeobachtungszeit von maximal 130 Monaten und einem Median von 19 Monaten im Vergleich zu anderen Arbeiten relativ lang war und somit auch späte Auswirkungen der HSZT in die Ergebnisse mit eingingen (siehe Tabelle 7, Kapitel 2.4.3). Bemerkenswert an der vorgelegten Arbeit ist zudem die Tatsache, dass wenige andere Studien eine so große Anzahl an Analysen am selben Kollektiv durchgeführt haben. Auch die getrennte Untersuchung der Endpunkte „Rezidiv“ und „Überleben“ für Patienten mit oder ohne GvHD wurde bislang kaum praktiziert, lässt jedoch zusätzliche Schlüsse auf Risikofaktoren zu, welche unabhängig von oder in Zusammenhang mit einer GvHD auftreten.

Dennoch weisen die durchgeführten Analysen einige Limitationen auf. So waren beispielsweise die Patientengruppen für einzelne Substanzgruppen zum Teil sehr klein, was eine Übertragbarkeit auf ein größeres Kollektiv erschwert. Ebenso wiesen einzelne Faktoren, welche in die multivariaten Analysen eingingen, nur eine geringe Fallzahl auf. Hier ist allen voran die kleine Gruppe der mit Knochenmark transplantierten Patienten zu nennen, was nur begrenzt Aussagen die Stammzellquelle betreffend zulässt.

Für die linearen Regressionen wurden zur Bestimmung der Vorhersagekraft des Modells die Bestimmtheitsmaße R^2 angegeben (siehe Kapitel 3.4.1.6 und 3.4.2.6). Sie lagen für die aGvHD bei 0,456 und für die cGvHD bei 0,227. Ein Wert von 1 entspricht einer Vorhersagekraft anhand der in das Modell eingegangenen Faktoren von 100 %. Für die aGvHD ergibt sich also eine Vorhersagekraft von knapp 46 %. Somit ist das Modell in der Lage einen Teil der zu erwartenden steroidrefraktären Verläufe zu erklären, wobei jedoch offensichtlich nicht alle entscheidenden Faktoren eingegangen sind. Aufgrund der Schwierigkeit, überhaupt Faktoren mit Einfluss zu ermitteln und der Tatsache, dass bei menschlichen Kollektiven sehr viele individuelle „zufällige“ Faktoren eine Rolle spielen, ist dieser Wert dennoch als positiv zu werten. Das Modell der cGvHD scheint eine geringere Vorhersagekraft zu besitzen als das der aGvHD. Somit ist hier offenbar eine noch größere Heterogenität der individuellen Einflussfaktoren von Bedeutung, was letztlich beispielsweise auf die längeren Zeiträume der Erkrankung und ihrer

größeren klinischen Variabilität beruhen könnte. Es bedarf offensichtlich weiterer Untersuchungen, um aktuell noch unbekannte Faktoren einzuschließen, die zur höheren Güte einer Vorhersage beitragen.

Des Weiteren war das untersuchte Kollektiv sehr heterogen und enthielt eine Mischung verschiedener Histokompatibilitäten, Diagnosen und Therapieregime, was eine Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Literatur, welche teilweise spezielle Patienten- oder Transplantationscharakteristika gesondert betrachtet hat, zum Teil einschränkt. Außerdem ist die hier im Vergleich zu anderen Studien niedrige Inzidenz der akuten GvHD zu erwähnen (siehe Kapitel 4.1.1), welche anhand bekannter Erkenntnisse der Literatur nicht vollständig erklärbar ist. Dies legt nahe, dass die hier vorgestellten Daten unter Umständen nicht uneingeschränkt auf andere Zentren mit abweichenden aGvHD-Inzidenzen übertragen werden können.

Wie bereits in den entsprechenden Kapiteln erwähnt, waren die Kriterien zur Beurteilung eines Therapieansprechens zwischen den einzelnen Studien sehr heterogen, was in vielen Fällen erneut auf den retrospektiven Charakter der meisten Studien zurückzuführen ist. Daher ist der Bedarf an randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien mit Festlegung einheitlicher Kriterien für beinahe alle Therapieoptionen ausgesprochen groß.

4.9 Schlussfolgerung

Die vorgelegte retrospektive Arbeit verfolgte das primäre Ziel, untersuchte Optionen der Therapie insbesondere steroidrefraktärer Verläufe der akuten und chronischen GvHD zu bewerten und hieraus Schlüsse für ihre Verwendung in der Praxis zu ziehen. Im Falle der akuten GvHD ist bemerkenswert, dass ein über die zweite Linie hinausgehender Therapiebedarf nicht zwingend mit schlechteren Ansprechraten einhergeht. Diese Erkenntnis eröffnet das Potential, bis dato überlebende Patienten mit einer durchaus realen Chance auf Erfolg auch bei mehrfachem Therapieversagen zu therapieren.

Bezüglich der Therapieoptionen der aGvHD zeigten insbesondere die verwendeten Target-Therapien im hier untersuchten Kollektiv ein ausgesprochen niedriges Ansprechen. Die beiden gängigen Substanzen MMF und Sirolimus erschienen hingegen aufgrund der dargestellten Ergebnisse als lohnenswerte Option insbesondere der zweiten Linie bei günstigem Nebenwirkungsspektrum. Bemerkenswert scheinen nach aktuellen Erkenntnissen die beiden nicht-pharmakologischen Verfahren der ECP und der Gabe mesenchymaler Stammzellen zu sein. Eine systematische Analyse der Literatur zu allen Einzelsubstanzen mit Herausgabe einer Konsensus-Empfehlung - wie sie für die cGvHD bereits existiert (Wolff et al. 2011) - wäre auch für die aGvHD zur Schaffung einer einheitlichen Vorgehensweise wünschenswert.

In Bezug auf die Zweitlinientherapie der cGvHD zeigten sich mit generellen Ansprechraten im Bereich von 50 % etwas bessere Ergebnisse als für die aGvHD. Auch hier war ein Ansprechen in höheren Linien noch relativ wahrscheinlich. Hervorzuheben sind die ausgesprochen vielversprechenden Ergebnisse der ECP sowohl im hier betrachteten Kollektiv als auch in der Literatur in Hinblick auf ihr Nutzen-Risiko-Profil. Als lohnenswerte Option stellte sich außerdem der Einsatz von Calcineurininhibitoren, Mycophenolat-Mofetil und Sirolimus dar. Auffallend niedrig hingegen lagen im hier untersuchten Kollektiv die Ansprechraten der medikamentösen Target-Therapien. Es wurde sowohl für die akute als auch die chronische GvHD mehrfach darauf hingewiesen, dass vor jeder Therapie insbe-

sondere die Lokalisation der GvHD-Manifestation zu berücksichtigen ist, da einige Substanzen bevorzugte Wirkorte besitzen. Generell bleibt jedoch festzuhalten, dass es in weiten Teilen an großen randomisiert kontrollierten Studien fehlt und häufig uneinheitliche Kriterien der Therapiedurchführung beispielweise in Hinblick auf Dosisschemata und Bewertung des Therapieansprechens angelegt wurden, was in Zukunft Handlungsbedarf erfordern wird.

In Hinblick auf die hier nur am Rande betrachtete Erstlinientherapie stellt sich im Falle der aGvHD aufgrund der generell niedrigen Steroidansprechraten von 20 % bei viertgradigen Verläufen die Frage, ob nicht in diesen speziellen Fällen das initiale Hinzufügen anderer Immunsuppressiva vor Eintreten einer Steroidresistenz oder gar der Ersatz des Steroids offensiver in Studien untersucht werden sollte. Ebenso machen die hier gezeigten hohen Ansprechraten von 100 % bei Einsatz von Calcineurininhibitoren in der Erstlinientherapie der cGvHD deutlich, dass es sich durchaus lohnen kann, milde und moderate Verläufe auf diese Weise ohne Steroideinsatz zu therapieren.

Ein weiteres Ziel der vorgelegten Arbeit war die Ermittlung von risikomodifizierenden Faktoren für das Auftreten einer GvHD, der Wahrscheinlichkeit eines Steroidversagens sowie die Untersuchung von Rezidivhäufigkeit und Überleben. Hervorzuheben ist dabei die in der vorgelegten Arbeit getrennt durchgeführte Analyse der Rezidiv- und Überlebensfaktoren für Patienten mit beziehungsweise ohne GvHD, was zur Einschätzung der tatsächlichen Rolle der GvHD beiträgt. Die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der in der Regel nicht modifizierbaren Patientencharakteristika ermöglichen dennoch eine Einschätzung der Prognose und zu erwartender Komplikationen vor Transplantation, was eine optimalere Versorgung gefährdeter Patienten ermöglicht. Demgegenüber können die ermittelten Spender- und Transplantationscharakteristika zum Teil modifiziert oder gar vermieden werden, sodass die Kenntnis dieser Faktoren ein besseres Ergebnis der Transplantation ermöglichen kann.

Die Vorhersage eines zu erwartenden Therapieansprechens ist ein insbesondere für die cGvHD noch nicht abschließend untersuchtes, jedoch entscheidendes Mittel für die Wahl einer optimalen individuellen Therapie und sollte wie in der

vorgelegten Arbeit mit Analyse der Einflussfaktoren, aber auch auf Gen- und Biomarkerebene vorangetrieben werden. Unter Umständen gelingt auf diese Weise eine Risikostratifizierung mit Wichtung der Einzelfaktoren der von einer GvHD betroffenen Patienten zur Identifizierung derer, für die kein Therapieansprechen zu erwarten ist und die eine intensiviertere Therapie und Überwachung benötigen. Intensiv untersucht wurde zudem der weitere Verlauf nach Auftreten einer GvHD. Eine GvHD führt im Rahmen des damit verknüpften GvM-Effekts zu einer Senkung des Rezidivrisikos der Grunderkrankung, was jedoch insbesondere für hohe Grade nicht in einer Erhöhung, sondern aufgrund der schweren Gewebsschädigungen und intensiven Immunsuppression gar in einer Reduktion der Überlebensraten münden kann. Bemerkenswert war hierbei, dass im hier untersuchten Kollektiv eine GvHD per se nicht zu einer Erhöhung der Mortalität beitrug, was einen durchaus protektiven Effekt niedriggradiger GvHD-Verläufe mit geringer Organtoxizität vermuten lässt.

Deutlich fiel für beide Verlaufsformen die Erhöhung der Mortalität im Falle eines steroidrefraktären Verlaufs aus, was erneut auf die große Problematik der nach wie vor nicht optimalen Zweitlinientherapie hinweist. Alle beschriebenen Erkenntnisse müssen vor dem Hintergrund der in Kapitel 4.8 beschriebenen Limitationen der Arbeit betrachtet werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die vorgelegte Arbeit in Bezug auf die Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD versucht hat, zur Vertiefung des Wissens über die klinische Wirksamkeit einzelner Substanzen an großen Patientenkollektiven beizutragen. Die systematische Analyse der diskutierten Einflussfaktoren gibt zusätzlich eine Übersicht über vermeidbare oder einer intensivierten Überwachung bedürftiger Umstände.

5 Zusammenfassung

Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, bei der Stammzellen eines gesunden Spenders auf einen erkrankten Empfänger übertragen werden, ist für viele insbesondere maligne Knochenmarkserkrankungen die einzige potentiell kurative Therapieoption. Eine häufige und gefürchtete Komplikation ist dabei das Auftreten einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host Disease, bei der infolge einer immunologischen Reaktion zwischen Spender-Immunsystem und Empfängergewebe schwere Organschäden auftreten können. Breiter Konsens herrscht für eine steroidbasierte Erstlinientherapie beider Verlaufsformen. Im Falle eines steroidrefraktären Verlaufs hingegen existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen und Verfahren, deren Anwendung bislang jedoch wenig Evidenz besitzt.

Aus diesem Grund ist das Ziel der vorgelegten Arbeit die retrospektive Analyse in Tübingen verwendeter Therapieoptionen für die akute und chronische GvHD an einem großen Patientenkollektiv in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ihres Ansprechens in der klinischen Praxis. Zudem sollten mit dem Ziel einer optimalen Spenderwahl, Transplantationsvorbereitung und –nachsorge, Faktoren ermittelt werden, welche Einfluss auf verschiedene klinische Endpunkte hatten.

Für die vorliegende Arbeit wurden daher Daten von n=721 Patienten, welche im Zeitraum zwischen Januar 2004 und Dezember 2013 im Zentrum für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Tübingen stammzelltransplantiert wurden, retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei 49,8 (18-76) Jahren. Die häufigsten zur Transplantation führenden Diagnosen waren mit einem Anteil von etwa 60 % die akuten Leukämien. Es wurden HLA-idente verwandte und unverwandte sowie haploidente und Mismatch-Spenden betrachtet.

Es ergab sich eine kumulative Inzidenz der akuten GvHD der Grade II-IV von 23,6 % nach 100 Tagen und der chronischen GvHD von 39,1 % nach fünf Jahren. Die Erstlinientherapie basierte für beide Verlaufsformen in einem Großteil der Fälle auf einem Steroid. Jeweils ein Drittel der von einer aGvHD (Grade II-IV) oder cGvHD betroffenen Patienten zeigte einen steroidrefraktären Verlauf, welcher mit einer Vielzahl verschiedener Therapieoptionen behandelt wurde. Das

durchschnittliche Ansprechen der Therapien aller höheren Linien lag bei 27 % für die aGvHD und 44 % für die cGvHD. Das Risiko eines steroidrefraktären Verlaufs wurde dabei von der Schwere der GvHD und dem Vorliegen einer Darm- oder Leberbeteiligung (aGvHD) oder der Durchführung einer HLA-identen Fremdspende (cGvHD) beeinflusst.

Die kumulative Relapse-Inzidenz lag bei 35 % nach fünf Jahren, wodurch Rezidive die häufigste Todesursache (40 %) darstellten. Das 5-Jahres-Überleben lag bei etwa 50 %, wobei für etwa jeden fünften nach Transplantation verstorbenen Patienten eine GvHD-assoziierte Todesursache angegeben wurde. In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit erschien nach Analyse der in der vorgelegten Arbeit ermittelten Ergebnisse im Kontext der Literatur insbesondere das Verfahren der extracorporalen Photopherese für beide GvHD-Verlaufsformen vielversprechende Ansprechraten bei günstigem Nebenwirkungsprofil zu bieten. Target-Therapien ergaben in der vorgelegten Arbeit unterdurchschnittliche Ergebnisse und lagen dabei niedriger als in der Literatur. Gängige Substanzen wie Mycophenolat-Mofetil oder Sirolimus scheinen hingegen lohnenswerte Alternativen in der Therapie der aGvHD zu sein. Ein Verfahren mit möglicherweise großem Potential könnte die Verwendung mesenchymaler Stammzellen sein.

Die jedoch erwartungsgemäß niedrigen Ansprechraten der Zweitlinientherapien sowie die Tatsache, dass das Nichtansprechen der Steroide im hier untersuchten Kollektiv zu einer ausgeprägten Mortalitätserhöhung führte, verdeutlichen den dringenden Forschungsbedarf sowohl bezüglich etablierter als auch neuer Therapieverfahren. Die Kenntnis hier ermittelter, vor und nach Transplantation relevanter Einflussfaktoren auf Endpunkte wie das Therapieansprechen oder die Mortalität ermöglichen eine verbesserte Prävention von Komplikationen und eine Optimierung der Versorgung besonders gefährdeter Patienten. In Zukunft können Erkenntnisse beispielsweise in Hinblick auf Biomarker und die Erprobung neuer Therapieverfahren bezüglich der GvHD-Diagnostik und -Therapie zu einem erweiterten Verständnis des Krankheitsbildes beitragen.

6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten GvHD.....	12
Abbildung 2: Makulopapulöses Exanthem im Rahmen einer akuten GvHD.	15
Abbildung 3: Sklerodermiforme Hautveränderungen bei cGvHD.	17
Abbildung 4: Wickham-Zeichnung der Mundschleimhaut bei cGvHD.	17
Abbildung 5: Zeitpunkt der n=721 Transplantationen.....	37
Abbildung 6: Zeit bis zum Auftreten des Engraftments (in Tagen).	44
Abbildung 7: Auftreten der einzelnen GvHD-Verlaufsformen (in %).	46
Abbildung 8: Zeit bis Auftreten der aGvHD nach Transplantation (in Tagen)...	48
Abbildung 9: Zeit bis cGvHD-Auftreten nach Transplantation (in Monaten).	49
Abbildung 10: Häufigkeit der Gesamtgrade der aGvHD (in %).	50
Abbildung 11: Häufigkeit der cGvHD-Schweregrade (in %).	52
Abbildung 12: Kumulative Inzidenz der akuten GvHD (durchgezogene Linie).	56
Abbildung 13: Kumulative Inzidenz der cGvHD (durchgezogene Linie).	58
Abbildung 14: Kumulative Relapse-Inzidenz (durchgezogene Linie).....	81
Abbildung 15: Gesamtüberleben der n=721 Patienten.....	88
Abbildung 16: Häufigkeit der Todesursachen bei n=332 Todesfällen (in %). ...	89
Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben bei n=721 Patienten.	90
Abbildung 18: Non-Relapse-Mortalität (durchgezogene Linie).	91

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NIH-Klassifikation: Formen der akuten und chronischen GvHD	27
Tabelle 2: Die modifizierten Glucksberg Kriterien zur Einteilung der aGvHD ...	28
Tabelle 3: NIH-Klassifikation: Organbeteiligungen bei cGvHD	29
Tabelle 4: NIH-Klassifikation: Gesamtausprägung der cGvHD	31
Tabelle 5: Patientencharakteristika bei n=721 Transplantationen.	36
Tabelle 6: Spender- und Transplantationscharakteristika.	38
Tabelle 7: Nachbeobachtungszeit der n=721 Fälle.	41
Tabelle 8: Prophylaxemedikation aufgeschlüsselt nach Histokompatibilität.	42
Tabelle 9: Engraftmenthäufigkeit und Dauer bis zum Engraftment.	43
Tabelle 10: CMV-Status des Empfängers nach Transplantation.	45
Tabelle 11: Auftretenshäufigkeit von aGvHD und cGvHD (in %).	46
Tabelle 12: Zeit bis Auftreten der aGvHD nach Transplantation (in Tagen).	47
Tabelle 13: Zeit bis cGvHD nach Transplantation (in Tagen und Monaten).	49
Tabelle 14: Häufigkeit der aGvHD nach verschiedenen Kriterien (in %).	51
Tabelle 15: Häufigkeit der cGvHD nach verschiedenen Kriterien (in %).	53
Tabelle 16: Kumulative Inzidenzen der akuten GvHD (in %).	56
Tabelle 17: Kumulative Inzidenzen der aGvHD nach Histokompatibilität.	57
Tabelle 18: Kumulative Inzidenzen der chronischen GvHD (in %).	57
Tabelle 19: Einflussfaktoren auf das Auftreten einer aGvHD.	59

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Auftreten einer cGvHD.....	60
Tabelle 21: Anteil behandelter aGvHD aufgeschlüsselt nach Gesamtgrad.	61
Tabelle 22: Medikamente zur Erstlinientherapie der aGvHD.....	62
Tabelle 23: Ansprechraten der einzelnen Erstliniensubstanzen (in %).	63
Tabelle 24: Anteil steroidrefraktärer Verläufe abhängig vom Grad (in %).	63
Tabelle 25: Zusatzsubstanzen zur Zweitlinientherapie der aGvHD.	64
Tabelle 26: Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie (in Tagen).	65
Tabelle 27: Ansprechraten der Zweitliniensubstanzen bei aGvHD (in %).	65
Tabelle 28: Zusatzsubstanzen zur Drittlinientherapie der aGvHD.	66
Tabelle 29: Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie (in Tagen).	67
Tabelle 30: Ansprechraten der Substanzen zur Drittlinientherapie (in %).	67
Tabelle 31: Zusatzsubstanzen zur Viertlinientherapie der aGvHD.	68
Tabelle 32: Ansprechraten der Viertlinientherapien bei aGvHD (in %).	68
Tabelle 33: Zusatzsubstanzen zur Fünftlinientherapie der aGvHD.	69
Tabelle 34: Ansprechraten der Fünflinientherapien bei aGvHD (in %).	69
Tabelle 35: Zeit bis Beginn der Viert- bis Sechstlinientherapie (in Tagen).	69
Tabelle 36: Gesamtansprechen der Substanzen zur aGvHD-Therapie (in %).	70
Tabelle 37: Einflussfaktoren auf einen steroidrefraktären Verlauf der aGvHD.	71
Tabelle 38: Anteil behandelter cGvHD abhängig vom Gesamtgrad (in %).	72
Tabelle 39: Kombinationen zur Erstlinientherapie der cGvHD.	73
Tabelle 40: Ansprechen der Erstlinientherapie bei cGvHD (in %).	74

Tabelle 41: Anteil steroidrefraktärer Verläufe bei der cGvHD-Therapie (in %).	74
Tabelle 42: Zusatzsubstanzen zur Zweitlinientherapie der cGvHD.	75
Tabelle 43: Zeit bis Einleitung der Zweitlinientherapie (in Tagen).	76
Tabelle 44: Ansprechraten der Substanzen zur Zweitlinientherapie (in %).	76
Tabelle 45: Zusatzsubstanzen zur Drittlinientherapie der cGvHD.	77
Tabelle 46: Zeit bis Einleitung der Drittlinientherapie der cGvHD (in Tagen). ..	77
Tabelle 47: Ansprechen der Substanzen zur Drittlinientherapie (in %).	77
Tabelle 48: Zeit bis Einleitung der Viert- bis Siebtlinientherapie (in Tagen).	78
Tabelle 49: Gesamtansprechen aller Substanzen zur cGvHD-Therapie (in %).	79
Tabelle 50: Einflussfaktoren auf einen steroidrefraktären Verlauf der cGvHD.	80
Tabelle 51: Übersicht über das Rezidivaufreten und Rezidivzeitpunkt.	80
Tabelle 52: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko.	83
Tabelle 53: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko (ohne GvHD).	84
Tabelle 54: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko nach Beginn der aGvHD.	85
Tabelle 55: Einflussfaktoren auf das Rezidivrisiko nach Beginn der cGvHD.	86
Tabelle 56: Überlebensraten der n=721 Patienten sowie Todeszeitpunkt.	87
Tabelle 57: Todesursachen der n=332 verstorbenen Patienten (in %).	89
Tabelle 58: Ereignisfreies Überleben nach 1-10 Jahren (in %).	90
Tabelle 59: Mortalität aufgeschlüsselt nach Gesamtgrad der GvHD.	92
Tabelle 60: Einflussfaktoren auf die Mortalität.	94
Tabelle 61: Einflussfaktoren auf die Mortalität (ohne GvHD).	96

Tabelle 62: Einflussfaktoren auf die Mortalität nach aufgetretener aGvHD.	98
Tabelle 63: Einflussfaktoren auf die Mortalität nach aufgetretener cGvHD.	99
Tabelle 64: Empfehlungen zur Zweitlinientherapie der cGvHD.	122
Tabelle 65: Übersicht über Einflussfaktoren auf die einzelnen Endpunkte.	149
Tabelle 66: Einzelsymptome der cGvHD für die verschiedenen Organe.	204
Tabelle 67: Substanzen zur GvHD-Therapie und -Prophylaxe.	206
Tabelle 68: Der Karnofsky-Index	209
Tabelle 69: Evidenzgrade	210
Tabelle 70: Empfehlungsgrade	211

8 Literaturverzeichnis

- 1) Abouelnasr, A., Roy, J., Cohen, S., Kiss, T., Lachance, S. (2013) Defining the role of sirolimus in the management of graft-versus-host disease: from prophylaxis to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(1): 12-21.
- 2) Abu-Dalle, I., Reljic, T., Nishihori, T., Antar, A., Bazarbachi, A., Djulbegovic, B., Kumar, A., Kharfan-Dabaja, M.A. (2014) Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(11): 1677-1686.
- 3) Akhmetshina, A., Venalis, P., Dees, C., Busch, N., Zwerina, J., Schett, G., Distler, O., Distler, J.H. (2009) Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum* 60(1): 219-224.
- 4) 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. *Blood* 97(5): 1219-1226.
- 5) Al-Hazzouri, A., Cao, Q., Burns, L.J., Weisdorf, D.J., Majhail, N.S. (2008) Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(6): 658-663.
- 6) Alam, N., Atenafu, E.G., Tse, G., Viswabandya, A., Gupta, V., Kim, D., Lipton, J.H., Messner, H.A., Kuruvilla, J. (2013) Limited benefit of pentostatin salvage therapy for steroid-refractory grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Clin Transplant* 27(6): 930-937.
- 7) Alousi, A.M., Weisdorf, D.J., Logan, B.R., Bolanos-Meade, J., Carter, S., Difronzo, N., Pasquini, M., Goldstein, S.C., Ho, V.T., Hayes-Lattin, B., Wingard, J.R., Horowitz, M.M., Levine, J.E., Blood, Marrow Transplant Clinical Trials, N. (2009) Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 114(3): 511-517.
- 8) Amorin, B., Alegretti, A.P., Valim, V., Pezzi, A., Laureano, A.M., da Silva, M.A., Wieck, A., Silla, L. (2014) Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell* 27(4): 137-150.
- 9) Anasetti, C. (2008) What are the most important donor and recipient factors affecting the outcome of related and unrelated allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol* 21(4): 691-697.
- 10) Anasetti, C., Hansen, J.A., Waldmann, T.A., Appelbaum, F.R., Davis, J., Deeg, H.J., Doney, K., Martin, P.J., Nash, R., Storb, R., et al. (1994)

Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: an antibody that binds to the interleukin-2 receptor. *Blood* 84(4): 1320-1327.

- 11) Anasetti, C., Logan, B.R., Lee, S.J., Waller, E.K., Weisdorf, D.J., Wingard, J.R., Cutler, C.S., Westervelt, P., Woolfrey, A., Couban, S., Ehninger, G., Johnston, L., Maziarz, R.T., Pulsipher, M.A., Porter, D.L., Mineishi, S., McCarty, J.M., Khan, S.P., Anderlini, P., Bensinger, W.I., Leitman, S.F., Rowley, S.D., Bredeson, C., Carter, S.L., Horowitz, M.M., Confer, D.L., Blood, Marrow Transplant Clinical Trials, N. (2012) Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 367(16): 1487-1496.
- 12) Antin, J.H. (2011) T-cell depletion in GVHD: less is more? *Blood* 117(23): 6061-6062.
- 13) Aractingi, S., Chosidow, O. (1998) Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 134(5): 602-612.
- 14) Arai, S., Arora, M., Wang, T., Spellman, S.R., He, W., Couriel, D.R., Urbano-Ispizua, A., Cutler, C.S., Bacigalupo, A.A., Battiwalla, M., Flowers, M.E., Juckett, M.B., Lee, S.J., Loren, A.W., Klumpp, T.R., Prockup, S.E., Ringden, O.T., Savani, B.N., Socie, G., Schultz, K.R., Spitzer, T., Teshima, T., Bredeson, C.N., Jacobsohn, D.A., Hayashi, R.J., Drobyski, W.R., Frangoul, H.A., Akpek, G., Ho, V.T., Lewis, V.A., Gale, R.P., Koreth, J., Chao, N.J., Aljurf, M.D., Cooper, B.W., Laughlin, M.J., Hsu, J.W., Hematti, P., Verdonck, L.F., Solh, M.M., Norkin, M., Reddy, V., Martino, R., Gadalla, S., Goldberg, J.D., McCarthy, P.L., Perez-Simon, J.A., Khera, N., Lewis, I.D., Atsuta, Y., Olsson, R.F., Saber, W., Waller, E.K., Blaise, D., Pidala, J.A., Martin, P.J., Satwani, P., Bornhauser, M., Inamoto, Y., Weisdorf, D.J., Horowitz, M.M., Pavletic, S.Z., Graft-vs-Host Disease Working Committee of the, C. (2015) Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(2): 266-274.
- 15) Arai, S., Margolis, J., Zahurak, M., Anders, V., Vogelsang, G.B. (2002) Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 8(3): 155-160.
- 16) Arai, S., Pidala, J., Pusic, I., Chai, X., Jaglowski, S., Khera, N., Palmer, J., Chen, G.L., Jagasia, M.H., Mayer, S.A., Wood, W.A., Green, M., Hyun, T.S., Inamoto, Y., Storer, B.E., Miklos, D.B., Shulman, H.M., Martin, P.J., Sarantopoulos, S., Lee, S.J., Flowers, M.E. (2016) A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res* 22(2): 319-327.
- 17) Armitage, J.O. (1994) Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 330(12): 827-838.

- 18) Arnaout, K., Patel, N., Jain, M., El-Amm, J., Amro, F., Tabbara, I.A. (2014) Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 32(7): 349-362.
- 19) Arora, M., Burns, L.J., Davies, S.M., Macmillan, M.L., Defor, T.E., Miller, W.J., Weisdorf, D.J. (2003) Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* 9(1): 38-45.
- 20) Arora, M., Klein, J.P., Weisdorf, D.J., Hassebroek, A., Flowers, M.E., Cutler, C.S., Urbano-Ispizua, A., Antin, J.H., Bolwell, B.J., Boyiadzis, M., Cahn, J.Y., Cairo, M.S., Isola, L., Jacobsohn, D.A., Jagasia, M., Klumpp, T.R., Lee, S.J., Petersdorf, E.W., Santarone, S., Gale, R.P., Schouten, H.C., Spellman, S., Wingard, J.R., Horowitz, M.M., Pavletic, S.Z. (2011) Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood* 117(24): 6714-6720.
- 21) Arora, M., Wagner, J.E., Davies, S.M., Blazar, B.R., Defor, T., Enright, H., Miller, W.J., Weisdorf, D.F. (2001) Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 7(5): 265-273.
- 22) Atkinson, K., Horowitz, M.M., Gale, R.P., van Bekkum, D.W., Gluckman, E., Good, R.A., Jacobsen, N., Kolb, H.J., Rimm, A.A., Ringden, O., et al. (1990) Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 75(12): 2459-2464.
- 23) Ayas, M., Al-Mahr, M., Al-Jefri, A., Rifai, S., Solh, H. (2003) Does adding ATG to the GVHD prophylaxis regimen help reduce its incidence? *Bone Marrow Transplant* 31(4): 311; author reply 313.
- 24) Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralto, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B.M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R., Horowitz, M. (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(12): 1628-1633.
- 25) Bacigalupo, A., Chien, J., Barisione, G., Pavletic, S. (2012) Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol* 49(1): 15-24.
- 26) Bacigalupo, A., Lamparelli, T., Barisione, G., Bruzzi, P., Guidi, S., Alessandrino, P.E., di Bartolomeo, P., Oneto, R., Bruno, B., Sacchi, N., van Lint, M.T., Bosi, A., Gruppo Italiano Trapianti Midollo, O. (2006) Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12(5): 560-565.

- 27) Baird, K., Comis, L.E., Joe, G.O., Steinberg, S.M., Hakim, F.T., Rose, J.J., Mitchell, S.A., Pavletic, S.Z., Figg, W.D., Yao, L., Flanders, K.C., Takebe, N., Sarantopoulos, S., Booher, S., Cowen, E.W. (2015) Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(6): 1083-1090.
- 28) Baker, K.S., Ness, K.K., Steinberger, J., Carter, A., Francisco, L., Burns, L.J., Sklar, C., Forman, S., Weisdorf, D., Gurney, J.G., Bhatia, S. (2007) Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 109(4): 1765-1772.
- 29) Ball, L.M., Bernardo, M.E., Roelofs, H., van Tol, M.J., Contoli, B., Zwaginga, J.J., Avanzini, M.A., Conforti, A., Bertaina, A., Giorgiani, G., Jolvan van der Zijde, C.M., Zecca, M., Le Blanc, K., Frassoni, F., Egeler, R.M., Fibbe, W.E., Lankester, A.C., Locatelli, F. (2013) Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 163(4): 501-509.
- 30) Barnes, D.W., Corp, M.J., Loutit, J.F., Neal, F.E. (1956) Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 2(4993): 626-627.
- 31) Baron, F., Maris, M.B., Sandmaier, B.M., Storer, B.E., Sorrow, M., Diaconescu, R., Woolfrey, A.E., Chauncey, T.R., Flowers, M.E., Mielcarek, M., Maloney, D.G., Storb, R. (2005) Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 23(9): 1993-2003.
- 32) Baudard, M., Vincent, A., Moreau, P., Kergueris, M.F., Harousseau, J.L., Milpied, N. (2002) Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 30(5): 287-295.
- 33) Belkacemi, Y., Labopin, M., Vernant, J.P., Prentice, H.G., Tichelli, A., Schattenberg, A., Boogaerts, M.A., Ernst, P., Della Volpe, A., Goldstone, A.H., Jouet, J.P., Verdonck, L.F., Locasciulli, A., Rio, B., Ozsahin, M., Gorin, N.C. (1998) Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(3): 659-668.
- 34) Benito, A.I., Furlong, T., Martin, P.J., Anasetti, C., Appelbaum, F.R., Doney, K., Nash, R.A., Papayannopoulou, T., Storb, R., Sullivan, K.M., Witherspoon, R., Deeg, H.J. (2001) Sirolimus (rapamycin) for the

treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 72(12): 1924-1929.

- 35) Berger, D.P. (2014) Allgemeinzustand von Tumorpatienten ("Performance Status Scales"). In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 53.
- 36) Berger, D.P., Scheele, J., Henß, H. (2014a) Charakterisierung klinisch eingesetzter Zytostatika. In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 129-199.
- 37) Berger, M., Albiani, R., Sini, B., Fagioli, F. (2014b) Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion*.
- 38) Berger, M., Pessolano, R., Albiani, R., Asaftei, S., Barat, V., Carraro, F., Biasin, E., Madon, E., Fagioli, F. (2007) Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol* 29(10): 678-687.
- 39) Bhatia, S., Francisco, L., Carter, A., Sun, C.L., Baker, K.S., Gurney, J.G., McGlave, P.B., Nademanee, A., O'Donnell, M., Ramsay, N.K., Robison, L.L., Snyder, D., Stein, A., Forman, S.J., Weisdorf, D.J. (2007) Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 110(10): 3784-3792.
- 40) Bielec, B., Stojko, R. (2015) Stem cells of umbilical blood cord - therapeutic use. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 69(0): 853-863.
- 41) Billingham, R.E. (1966) The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 62: 21-78.
- 42) Binkert, L., Medinger, M., Halter, J.P., Heim, D., Gerull, S., Holbro, A., Lengerke, C., Weisser, M., Passweg, J.R. (2015) Lower dose anti-thymocyte globulin for GvHD prophylaxis results in improved survival after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*.
- 43) Blazar, B.R., Murphy, W.J., Abedi, M. (2012) Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 12(6): 443-458.
- 44) Bolanos-Meade, J., Jacobsohn, D.A., Margolis, J., Ogden, A., Wientjes, M.G., Byrd, J.C., Lucas, D.M., Anders, V., Phelps, M., Grever, M.R., Vogelsang, G.B. (2005) Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 23(12): 2661-2668.

- 45) Bolanos-Meade, J., Logan, B.R., Alousi, A.M., Antin, J.H., Barowski, K., Carter, S.L., Goldstein, S.C., Hexner, E.O., Horowitz, M.M., Lee, S.J., Levine, J.E., MacMillan, M.L., Martin, P.J., Mendizabal, A.M., Nakamura, R., Pasquini, M.C., Weisdorf, D.J., Westervelt, P., Ho, V.T. (2014) Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood* 124(22): 3221-3227; quiz 3335.
- 46) Bonifazi, F., Bandini, G., Rondelli, D., Falcioni, S., Stanzani, M., Bontadini, A., Tazzari, P.L., Arpinati, M., Giannini, B., Conte, R., Baccharani, M. (2003) Reduced incidence of GVHD without increase in relapse with low-dose rabbit ATG in the preparative regimen for unrelated bone marrow transplants in CML. *Bone Marrow Transplant* 32(3): 237-242.
- 47) Bordigoni, P., Dimicoli, S., Clement, L., Baumann, C., Salmon, A., Witz, F., Feugier, P. (2006) Daclizumab, an efficient treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 135(3): 382-385.
- 48) Boyiadzis, M., Arora, M., Klein, J.P., Hassebroek, A., Hemmer, M., Urbano-Ispizua, A., Antin, J.H., Bolwell, B.J., Cahn, J.Y., Cairo, M.S., Cutler, C.S., Flowers, M.E., Gale, R.P., Herzig, R., Isola, L.M., Jacobsohn, D.A., Jagasia, M.H., Klumpp, T.R., Lee, S.J., Petersdorf, E.W., Santarone, S., Spellman, S.R., Schouten, H.C., Verdonck, L.F., Wingard, J.R., Weisdorf, D.J., Horowitz, M.M., Pavletic, S.Z. (2015) Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res* 21(9): 2020-2028.
- 49) Broxmeyer, H.E., Gluckman, E., Auerbach, A., Douglas, G.W., Friedman, H., Cooper, S., Hangoc, G., Kurtzberg, J., Bard, J., Boyse, E.A. (1990) Human umbilical cord blood: a clinically useful source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Int J Cell Cloning* 8: 76-91.
- 50) Bucher, C., Koch, L., Vogtenhuber, C., Goren, E., Munger, M., Panoskaltzis-Mortari, A., Sivakumar, P., Blazar, B.R. (2009) IL-21 blockade reduces graft-versus-host disease mortality by supporting inducible T regulatory cell generation. *Blood* 114(26): 5375-5384.
- 51) Busca, A., Locatelli, F., Flonta, S.E., Ciccone, G., Baldi, I., D'Ardia, S., Allione, B., Falda, M. (2011) In vivo T-cell depletion with pretransplant low-dose antithymocyte globulin is associated with reduced transplant-related mortality and improved clinical outcome in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated and partially matched related donors. *Am J Hematol* 86(2): 214-217.
- 52) Busca, A., Locatelli, F., Marmont, F., Audisio, E., Falda, M. (2003) Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 88(7): 837-839.

- 53) Busca, A., Locatelli, F., Marmont, F., Ceretto, C., Falda, M. (2007) Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 82(1): 45-52.
- 54) Busca, A., Saroglia, E.M., Lanino, E., Manfredini, L., Uderzo, C., Nicolini, B., Messina, C., Rabusin, M., Miniero, R. (2000) Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25(10): 1067-1071.
- 55) Bykova, T.A., Kozlov, A.V., Stancheva, N.V., Semenova, E.V., Kulagina, I.I., Bondarenko, S.N., Vavilov, V.N., Morozova, E.V., Zubarovskaia, L.S., Afanas'ev, B.V. (2013) [Extracorporeal photopheresis in the treatment of patients with refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation]. *Ter Arkh* 85(8): 60-68.
- 56) Cahn, J.Y., Bordigoni, P., Tiberghien, P., Milpied, N., Brion, A., Widjenes, J., Lioure, B., Michel, G., Burdach, S., Kolb, H.J., et al. (1995) Treatment of acute graft-versus-host disease with methylprednisolone and cyclosporine with or without an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. A multicenter phase III study. *Transplantation* 60(9): 939-942.
- 57) Calmettes, C., Vigouroux, S., Labopin, M., Tabrizi, R., Turlure, P., Lafarge, X., Marit, G., Pigneux, A., Leguay, T., Bouabdallah, K., Dilhuydy, M.S., Duclos, C., Mohr, C., Lascaux, A., Dumas, P.Y., Dimicoli-Salazar, S., Saint-Lezer, A., Milpied, N. (2015) Risk Factors for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Matched Related or Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(5): 860-865.
- 58) Calore, E., Calo, A., Tridello, G., Cesaro, S., Pillon, M., Varotto, S., Gazzola, M.V., Destro, R., Marson, P., Trentin, L., Carli, M., Messina, C. (2008) Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 42(6): 421-425.
- 59) Cantoni, N., Hirsch, H.H., Khanna, N., Gerull, S., Buser, A., Bucher, C., Halter, J., Heim, D., Tichelli, A., Gratwohl, A., Stern, M. (2010) Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(9): 1309-1314.
- 60) Carnevale-Schianca, F., Martin, P., Sullivan, K., Flowers, M., Gooley, T., Anasetti, C., Deeg, J., Furlong, T., McSweeney, P., Storb, R., Nash, R.A. (2000) Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 6(6): 613-620.

- 61) Castagna, L., Morabito, L., Mauro, E., Perotti, C., Bramanti, S., Sarina, B., Giordano, L., Crocchiolo, R., Santoro, A. (2014) First-line extracorporeal photochemotherapy for acute GVHD after unmanipulated haploidentical BMT following nonmyeloablative conditioning and post transplantation CY. *Bone Marrow Transplant* 49(2): 317-318.
- 62) Chakupurakal, G., Garcia-Marquez, M.A., Shimabukuro-Vornhagen, A., Theurich, S., Holtick, U., Hallek, M., Scheid, C., von Bergwelt-Baildon, M. (2015) Immunological effects in patients with steroid refractory GvHD following treatment with Basiliximab, a CD25 monoclonal antibody. *Eur J Haematol*.
- 63) Champlin, R.E., Schmitz, N., Horowitz, M.M., Chapuis, B., Chopra, R., Cornelissen, J.J., Gale, R.P., Goldman, J.M., Loberiza, F.R., Jr., Hertenstein, B., Klein, J.P., Montserrat, E., Zhang, M.J., Ringden, O., Tomany, S.C., Rowlings, P.A., Van Hoef, M.E., Gratwohl, A. (2000) Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95(12): 3702-3709.
- 64) Chen, G.L., Arai, S., Flowers, M.E., Otani, J.M., Qiu, J., Cheng, E.C., McMillan, A., Johnston, L.J., Shizuru, J.A., Miklos, D.B. (2011) A phase 1 study of imatinib for corticosteroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease: response does not correlate with anti-PDGFR α antibodies. *Blood* 118(15): 4070-4078.
- 65) Chen, X., Das, R., Komorowski, R., Beres, A., Hessner, M.J., Mihara, M., Drobyski, W.R. (2009) Blockade of interleukin-6 signaling augments regulatory T-cell reconstitution and attenuates the severity of graft-versus-host disease. *Blood* 114(4): 891-900.
- 66) Chen, X., Wang, C., Yin, J., Xu, J., Wei, J., Zhang, Y. (2015) Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10(8): e0136991.
- 67) Choi, S., Reddy, P. (2011) HDAC inhibition and graft versus host disease. *Mol Med* 17(5-6): 404-416.
- 68) Clavert, A., Chevallier, P., Guillaume, T., Delaunay, J., Le Gouill, S., Mahe, B., Dubruille, V., Gastinne, T., Blin, N., Moreau, P., Mohty, M. (2013) Safety and efficacy of rituximab in steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 48(5): 734-736.
- 69) Couriel, D., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E.J., Andelini, P., Popat, U., Donato, M., Champlin, R. (2006a) Extracorporeal photopheresis for acute

and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 12(1 Suppl 2): 37-40.

- 70) Couriel, D., Saliba, R., Hicks, K., Ippoliti, C., de Lima, M., Hosing, C., Khouri, I., Andersson, B., Gajewski, J., Donato, M., Anderlini, P., Kontoyiannis, D.P., Cohen, A., Martin, T., Giralt, S., Champlin, R. (2004a) Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 104(3): 649-654.
- 71) Couriel, D.R., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rhodes, B., Smith, V., Khouri, I., Giralt, S., de Lima, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Neumann, J., Andersson, B., Qazilbash, M., Hymes, S., Kim, S., Champlin, R., Donato, M. (2006b) Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 107(8): 3074-3080.
- 72) Couriel, D.R., Saliba, R., de Lima, M., Giralt, S., Andersson, B., Khouri, I., Hosing, C., Ippoliti, C., Shpall, E.J., Champlin, R., Alousi, A. (2009) A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(12): 1555-1562.
- 73) Couriel, D.R., Saliba, R., Escalon, M.P., Hsu, Y., Ghosh, S., Ippoliti, C., Hicks, K., Donato, M., Giralt, S., Khouri, I.F., Hosing, C., de Lima, M.J., Andersson, B., Neumann, J., Champlin, R. (2005) Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 130(3): 409-417.
- 74) Couriel, D.R., Saliba, R.M., Giralt, S., Khouri, I., Andersson, B., de Lima, M., Hosing, C., Anderlini, P., Donato, M., Cleary, K., Gajewski, J., Neumann, J., Ippoliti, C., Rondon, G., Cohen, A., Champlin, R. (2004b) Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10(3): 178-185.
- 75) Cox, D.R. (1972) Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 34(2): 187-220.
- 76) Cragg, L., Blazar, B.R., Defor, T., Kolatker, N., Miller, W., Kersey, J., Ramsay, M., McGlave, P., Filipovich, A., Weisdorf, D. (2000) A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 6(4A): 441-447.
- 77) Cutler, C., Antin, J.H. (2010) Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: an update. *Curr Opin Hematol* 17(6): 500-504.

- 78) Cutler, C., Miklos, D., Kim, H.T., Treister, N., Woo, S.B., Bienfang, D., Klickstein, L.B., Levin, J., Miller, K., Reynolds, C., Macdonell, R., Pasek, M., Lee, S.J., Ho, V., Soiffer, R., Antin, J.H., Ritz, J., Alyea, E. (2006) Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 108(2): 756-762.
- 79) Das-Gupta, E., Dignan, F., Shaw, B., Raj, K., Malladi, R., Gennery, A., Bonney, D., Taylor, P., Scarisbrick, J. (2014) Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant* 49(10): 1251-1258.
- 80) de Masson, A., Bouaziz, J.D., Peffault de Latour, R., Wittnebel, S., Ribaud, P., Rubio, M.T., Micol, J.B., Suarez, F., Nguyen, S., Dalle, J.H., Yakouben, K., Robin, M., Xhaard, A., Ades, L., Bourhis, J.H., Rybojad, M., Bagot, M., Socie, G. (2012) Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood* 120(25): 5089-5090.
- 81) de Waure, C., Capri, S., Veneziano, M.A., Specchia, M.L., Cadeddu, C., Di Nardo, F., Ferriero, A.M., Gennari, F., Hamilton, C., Mancuso, A., Quaranta, G., Raponi, M., Valerio, L., Gensini, G., Ricciardi, W. (2015) Extracorporeal Photopheresis for Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Diseases: Results from a Health Technology Assessment in Italy. *Value Health* 18(4): 457-466.
- 82) Deeg, H.J., Storb, R. (1984) Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects. *Annu Rev Med* 35: 11-24.
- 83) Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Bernasconi, P., Perotti, C. (2012) Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion* 52(9): 2007-2015.
- 84) den Haan, J.M., Sherman, N.E., Blokland, E., Huczko, E., Koning, F., Drijfhout, J.W., Skipper, J., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., Engelhard, V.H., et al. (1995) Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 268(5216): 1476-1480.
- 85) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (2014) Indikationsliste DAG-KBT e.V. Zugriff 01.08.2015 von <http://www.dag-kbt.de/content/public/Indikationsliste-DAG.pdf>.
- 86) Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2015) Jahresbericht 2014. Zugriff 06.08.2015 von <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf>.

- 87) Dickinson, A.M., Charron, D. (2005) Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol* 17(5): 517-525.
- 88) Drobyski, W.R., Pasquini, M., Kovatovic, K., Palmer, J., Douglas Rizzo, J., Saad, A., Saber, W., Hari, P. (2011) Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(12): 1862-1868.
- 89) Dugan, M.J., DeFor, T.E., Steinbuch, M., Filipovich, A.H., Weisdorf, D.J. (1997) ATG plus corticosteroid therapy for acute graft-versus-host disease: predictors of response and survival. *Ann Hematol* 75(1-2): 41-46.
- 90) Ehlers, S. (2005) Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 41 Suppl 3: S199-203.
- 91) Federmann, B., Faul, C., Meisner, C., Vogel, W., Kanz, L., Bethge, W.A. (2015) Influence of age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center study in patients aged 60. *Bone Marrow Transplant* 50(3): 427-431.
- 92) Ferrara, J.L., Reddy, P. (2006) Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 43(1): 3-10.
- 93) Ferrara, J.L., Yanik, G. (2005) Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 3(5): 415-419, 428.
- 94) Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E.W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J.D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G., Flowers, M.E. (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. *Biol Blood Marrow Transplant* 11(12): 945-956.
- 95) Finke, J., Bethge, W.A., Schmoor, C., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhauser, M., Einsele, H., Kolb, H.J., Bertz, H., Egger, M., Grishina, O., Socie, G., Group, A.T.-F.T. (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. *Lancet Oncol* 10(9): 855-864.
- 96) Finke, J., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J.,

- Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhauser, M., Einsele, H., Bertz, H., Grishina, O., Socie, G., Group, A.T.-F.T. (2012) Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(11): 1716-1726.
- 97) Flowers, M.E., Apperley, J.F., van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., Prince, H.M., Knobler, R., Parenti, D., Gallo, J., Greinix, H.T. (2008a) A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 112(7): 2667-2674.
- 98) Flowers, M.E., Inamoto, Y., Carpenter, P.A., Lee, S.J., Kiem, H.P., Petersdorf, E.W., Pereira, S.E., Nash, R.A., Mielcarek, M., Fero, M.L., Warren, E.H., Sanders, J.E., Storb, R.F., Appelbaum, F.R., Storer, B.E., Martin, P.J. (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. *Blood* 117(11): 3214-3219.
- 99) Flowers, M.E., Storer, B., Carpenter, P., Rezvani, A.R., Vigorito, A.C., Campregher, P.V., Moravec, C., Kiem, H.P., Fero, M., Georges, G., Warren, E., Lee, S., Sanders, J.E., Appelbaum, F., Martin, P.J. (2008b) Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(12): 1380-1384.
- 100) Fujii, S., Kanda, J., Kato, S., Ikegame, K., Morishima, S., Miyamoto, T., Hidaka, M., Kubo, K., Miyamura, K., Ohashi, K., Kobayashi, H., Maesako, Y., Adachi, S., Ichinohe, T., Atsuta, Y., Kanda, Y., Transplantation, H.L.A.W.G.o.J.S.f.H.C. (2014) Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 49(9): 1187-1192.
- 101) Funke, V.A., de Medeiros, C.R., Setubal, D.C., Ruiz, J., Bitencourt, M.A., Bonfim, C.M., Neto, J.Z., Pasquini, R. (2006) Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* 37(10): 961-965.
- 102) Furlong, T., Martin, P., Flowers, M.E., Carnevale-Schianca, F., Yatscoff, R., Chauncey, T., Appelbaum, F.R., Deeg, H.J., Doney, K., Witherspoon, R., Storer, B., Sullivan, K.M., Storb, R., Nash, R.A. (2009) Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 44(11): 739-748.
- 103) Garban, F., Drillat, P., Makowski, C., Jacob, M.C., Richard, M.J., Favrot, M., Sotto, J.J., Bensa, J.C., Cahn, J.Y. (2005) Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease:

- hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 90(8): 1096-1101.
- 104) Garcia-Martin, P., Alarcon-Payer, C., Lopez-Fernandez, E., Moratalla, L., Romero, A., Sainz, J., Rios, R., Jurado, M. (2015) Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy in Patients Treated With Sirolimus and Cyclosporine as Salvage Therapy for Graft-Versus-Host Disease. *Ann Pharmacother* 49(9): 986-994.
 - 105) Ghez, D., Rubio, M.T., Maillard, N., Suarez, F., Chandesris, M.O., Delarue, R., Deau-Fischer, B., Varet, B., Hermine, O., Buzyn, A. (2009) Rapamycin for refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 88(9): 1081-1087.
 - 106) Gluckman, E., Ruggeri, A., Volt, F., Cunha, R., Boudjedir, K., Rocha, V. (2011) Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 154(4): 441-447.
 - 107) Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., Thomas, E.D. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18(4): 295-304.
 - 108) Gomez-Almaguer, D., Ruiz-Arguelles, G.J., del Carmen Tarin-Arzaga, L., Gonzalez-Llano, O., Gutierrez-Aguirre, H., Cantu-Rodriguez, O., Jaime-Perez, J., Carrasco-Yalan, A., Giralt, S. (2008) Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(1): 10-15.
 - 109) Gooley, T.A., Chien, J.W., Pergam, S.A., Hingorani, S., Sorrow, M.L., Boeckh, M., Martin, P.J., Sandmaier, B.M., Marr, K.A., Appelbaum, F.R., Storb, R., McDonald, G.B. (2010) Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 363(22): 2091-2101.
 - 110) Goulmy, E. (2006) Minor histocompatibility antigens: from transplantation problems to therapy of cancer. *Hum Immunol* 67(6): 433-438.
 - 111) Gratwohl, A., Baldomero, H., Aljurf, M., Pasquini, M.C., Bouzas, L.F., Yoshimi, A., Szer, J., Lipton, J., Schwendener, A., Gratwohl, M., Frauendorfer, K., Niederwieser, D., Horowitz, M., Koder, Y., Worldwide Network of, B., Marrow, T. (2010) Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 303(16): 1617-1624.
 - 112) Gratwohl, A., Brand, R., Frassoni, F., Rocha, V., Niederwieser, D., Reusser, P., Einsele, H., Cordonnier, C., Acute, Chronic Leukemia Working, P., Infectious Diseases Working Party of the European Group for, B., Marrow, T. (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. *Bone Marrow Transplant* 36(9): 757-769.

- 113) Gratwohl, A., Hermans, J., Apperley, J., Arcese, W., Bacigalupo, A., Bandini, G., di Bartolomeo, P., Boogaerts, M., Bosi, A., Carreras, E., et al. (1995) Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 86(2): 813-818.
- 114) Greinix, H.T., Knobler, R.M., Worel, N., Schneider, B., Schneeberger, A., Hoecker, P., Mitterbauer, M., Rabitsch, W., Schulenburg, A., Kalhs, P. (2006) The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 91(3): 405-408.
- 115) Greinix, H.T., Volc-Platzer, B., Kalhs, P., Fischer, G., Rosenmayr, A., Keil, F., Honigsmann, H., Knobler, R.M. (2000) Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 96(7): 2426-2431.
- 116) Greinix, H.T., Worel, N., Knobler, R. (2010) Role of extracorporeal photopheresis (ECP) in treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(12): 1747-1748; author reply 1749.
- 117) Hahn, T., McCarthy, P.L., Jr., Zhang, M.J., Wang, D., Arora, M., Frangoul, H., Gale, R.P., Hale, G.A., Horan, J., Isola, L., Maziarz, R.T., van Rood, J.J., Gupta, V., Halter, J., Reddy, V., Tiberghien, P., Litzow, M., Anasetti, C., Pavletic, S., Ringden, O. (2008) Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 26(35): 5728-5734.
- 118) Hakonarson, H., Bjornsdottir, U.S., Halapi, E., Bradfield, J., Zink, F., Mouy, M., Helgadottir, H., Gudmundsdottir, A.S., Andrason, H., Adalsteinsdottir, A.E., Kristjansson, K., Birkisson, I., Arnason, T., Andresdottir, M., Gislason, D., Gislason, T., Gulcher, J.R., Stefansson, K. (2005) Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(41): 14789-14794.
- 119) Halter, J., Passweg, J., Hausermann, P. (2012) Future trends in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Probl Dermatol* 43: 165-170.
- 120) Hanash, A.M., Kappel, L.W., Yim, N.L., Nejat, R.A., Goldberg, G.L., Smith, O.M., Rao, U.K., Dykstra, L., Na, I.K., Holland, A.M., Dudakov, J.A., Liu, C., Murphy, G.F., Leonard, W.J., Heller, G., van den Brink, M.R. (2011) Abrogation of donor T-cell IL-21 signaling leads to tissue-specific

modulation of immunity and separation of GVHD from GVL. *Blood* 118(2): 446-455.

- 121) Hautmann, A.H., Wolff, D., Hahn, J., Edinger, M., Schirmer, N., Ammer, J., Holler, B., Landfried, K., Hautmann, M.G., Ahrens, N., Ugocsai, P., Andreesen, R., Holler, E. (2013) Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone Marrow Transplant* 48(3): 439-445.
- 122) Hebart, H., Ehninger, G., Schmidt, H., Berner, B., Reuss-Borst, M., Waller, H.D., Muller, C.A., Einsele, H. (1995) Treatment of steroid-resistant graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation with anti-CD3/TCR monoclonal antibodies. *Bone Marrow Transplant* 15(6): 891-894.
- 123) Heilmeier, B., Stowasser, N., Socie, G., van Limit, M.T., Tichelli, A., Salooja, N., Nekolla, E., Ljungman, P., Jacobsen, N., van Weel, M., Tischer, J., Ledderose, G., Fliedner, T.M., Kolb, H.J. (2008) Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation - Follow up. *ASH Annu Meet Abstr.* 112: 453.
- 124) Herrera, A.F., Kim, H.T., Bindra, B., Jones, K.T., Alyea, E.P., 3rd, Armand, P., Cutler, C.S., Ho, V.T., Nikiforow, S., Blazar, B.R., Ritz, J., Antin, J.H., Soiffer, R.J., Koreth, J. (2014) A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(11): 1737-1743.
- 125) Herrmann, R., Sturm, M., Shaw, K., Purtill, D., Cooney, J., Wright, M., Phillips, M., Cannell, P. (2012) Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: a phase 1 study. *Int J Hematol* 95(2): 182-188.
- 126) Herve, P., Flesch, M., Tiberghien, P., Wijdenes, J., Racadot, E., Bordigoni, P., Plouvier, E., Stephan, J.L., Bourdeau, H., Holler, E., et al. (1992) Phase I-II trial of a monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody for the treatment of refractory severe acute graft-versus-host disease. *Blood* 79(12): 3362-3368.
- 127) Hess, A., Thoburn, C., Bright, E., Horwitz, L. (1997) Specificity of effector mechanisms in syngeneic graft-vs-host disease: recognition of the MHC class II invariant chain peptide (CLIP). *Transplant Proc* 29(1-2): 725-727.
- 128) Hess, A.D., Horwitz, L., Beschorner, W.E., Santos, G.W. (1985) Development of graft-vs.-host disease-like syndrome in cyclosporine-treated rats after syngeneic bone marrow transplantation. I. Development of cytotoxic T lymphocytes with apparent polyclonal anti-Ia specificity, including autoreactivity. *J Exp Med* 161(4): 718-730.

- 129) 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. *Blood* 95(9): 2754-2759.
- 130) Ho, V.T., Soiffer, R.J. (2001) The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 98(12): 3192-3204.
- 131) Hoda, D., Pidala, J., Salgado-Vila, N., Kim, J., Perkins, J., Bookout, R., Field, T., Perez, L., Ayala, E., Ochoa-Bayona, J.L., Raychaudhuri, J., Alsina, M., Greene, J., Janssen, W., Fernandez, H.F., Anasetti, C., Kharfan-Dabaja, M.A. (2010) Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 45(8): 1347-1351.
- 132) Hollander, G.A., Widmer, B., Burakoff, S.J. (1994) Loss of normal thymic repertoire selection and persistence of autoreactive T cells in graft vs host disease. *J Immunol* 152(4): 1609-1617.
- 133) Holler, E. (2007) Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 20(2): 281-294.
- 134) Horowitz, M.M., Gale, R.P., Sondel, P.M., Goldman, J.M., Kersey, J., Kolb, H.J., Rimm, A.A., Ringden, O., Rozman, C., Speck, B., et al. (1990) Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75(3): 555-562.
- 135) Inamoto, Y., Flowers, M.E. (2011) Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 18(6): 414-420.
- 136) Introna, M., Lucchini, G., Dander, E., Galimberti, S., Rovelli, A., Balduzzi, A., Longoni, D., Pavan, F., Masciocchi, F., Algarotti, A., Mico, C., Grassi, A., Deola, S., Cavattoni, I., Gaipa, G., Belotti, D., Perseghin, P., Parma, M., Pogliani, E., Golay, J., Pedrini, O., Capelli, C., Cortelazzo, S., D'Amico, G., Biondi, A., Rambaldi, A., Biagi, E. (2014) Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(3): 375-381.
- 137) Jackson, K., Curley, C., Leach, J., McLean, A., Nakagaki, M., Durrant, S., Kennedy, G.A. (2011) Alemtuzumab as salvage therapy for steroid and ATG/etanercept-refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 46(12): 1579-1580.
- 138) Jacobsohn, D.A., Chen, A.R., Zahurak, M., Piantadosi, S., Anders, V., Bolanos-Meade, J., Higman, M., Margolis, J., Kaup, M., Vogelsang, G.B. (2007) Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-

- refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 25(27): 4255-4261.
- 139) Jacobsohn, D.A., Hallick, J., Anders, V., McMillan, S., Morris, L., Vogelsang, G.B. (2003) Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol* 74(2): 119-124.
- 140) Jacobsohn, D.A., Rademaker, A., Kaup, M., Vogelsang, G.B. (2009) Skin response using NIH consensus criteria vs Hopkins scale in a phase II study for steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 44(12): 813-819.
- 141) Jacobsohn, D.A., Vogelsang, G.B. (2007) Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2: 35.
- 142) Jagasia, M., Arora, M., Flowers, M.E., Chao, N.J., McCarthy, P.L., Cutler, C.S., Urbano-Ispizua, A., Pavletic, S.Z., Haagenson, M.D., Zhang, M.J., Antin, J.H., Bolwell, B.J., Bredeson, C., Cahn, J.Y., Cairo, M., Gale, R.P., Gupta, V., Lee, S.J., Litzow, M., Weisdorf, D.J., Horowitz, M.M., Hahn, T. (2012) Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 119(1): 296-307.
- 143) Jagasia, M., Greinix, H., Robin, M., Das-Gupta, E., Jacobs, R., Savani, B.N., Engelhardt, B.G., Kassim, A., Worel, N., Knobler, R., Russell, N., Socie, G. (2013) Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(7): 1129-1133.
- 144) Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R.F., McDonald, G.B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datiles, M.B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C.L., Mitchell, S.A., Martin, P.J., Shulman, H., Wu, R.S., Cutler, C.S., Vogelsang, G.B., Lee, S.J., Pavletic, S.Z., Flowers, M.E. (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(3): 389-401 e381.
- 145) Jamani, K., Russell, J.A., Daly, A., Stewart, D., Savoie, L., Duggan, P., Storek, J. (2013) Prognosis of grade 3-4 acute GVHD continues to be dismal. *Bone Marrow Transplant* 48(10): 1359-1361.
- 146) Jamil, M.O., Mineishi, S. (2015) State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol* 101(5): 452-466.
- 147) Jedlickova, Z., Burlakova, I., Bug, G., Baurmann, H., Schwerdtfeger, R., Schleuning, M. (2011) Therapy of sclerodermatous chronic graft-versus-

- host disease with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(5): 657-663.
- 148) Johnston, L.J., Brown, J., Shizuru, J.A., Stockerl-Goldstein, K.E., Stuart, M.J., Blume, K.G., Negrin, R.S., Chao, N.J. (2005) Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11(1): 47-55.
 - 149) Jones, K.R., Kang, E.M. (2015) Graft versus host disease: New insights into A2A receptor agonist therapy. *Comput Struct Biotechnol J* 13: 101-105.
 - 150) Jurado, M., Vallejo, C., Perez-Simon, J.A., Brunet, S., Ferra, C., Balsalobre, P., Perez-Oteyza, J., Espigado, I., Romero, A., Caballero, D., Sierra, J., Ribera, J.M., Diez, J.L. (2007) Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(6): 701-706.
 - 151) Kanamaru, A., Takemoto, Y., Kakishita, E., Dohy, H., Kodera, Y., Moriyama, Y., Shibata, A., Kasai, M., Katoh, S., Saitoh, H., et al. (1995) FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant* 15(6): 885-889.
 - 152) Kanda, J. (2013) Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 98(3): 300-308.
 - 153) Kanda, J., Ichinohe, T., Shimazaki, C., Hamaguchi, M., Watanabe, A., Ishida, H., Yoshihara, T., Morimoto, A., Uoshima, N., Adachi, S., Inukai, T., Sawada, A., Oka, K., Itoh, M., Hino, M., Maruya, E., Saji, H., Uchiyama, T., Kodera, Y. (2009) Long-term survival after HLA-haploidentical SCT from noninherited maternal antigen-mismatched family donors: impact of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 44(5): 327-329.
 - 154) Kanold, J., Merlin, E., Halle, P., Paillard, C., Marabelle, A., Rapatel, C., Evrard, B., Berger, C., Stephan, J.L., Galambrun, C., Pigué, C., D'Incan, M., Bordigoni, P., Demeocq, F. (2007) Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 47(12): 2276-2289.
 - 155) Kaplan, D.H., Anderson, B.E., McNiff, J.M., Jain, D., Shlomchik, M.J., Shlomchik, W.D. (2004) Target antigens determine graft-versus-host disease phenotype. *J Immunol* 173(9): 5467-5475.
 - 156) Kaplan, E.L., Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53(282): 457-481.

- 157) Karow, T., Lang-Roth, R. (2008) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln, Thomas Karow. 856-865.
- 158) Karrer, S. (2003) [Cutaneous graft-versus-host disease]. *Hautarzt* 54(5): 465-480; quiz 481-462.
- 159) Kennedy, G.A., Butler, J., Western, R., Morton, J., Durrant, S., Hill, G.R. (2006) Combination antithymocyte globulin and soluble TNFalpha inhibitor (etanercept) +/- mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 37(12): 1143-1147.
- 160) Kharfan-Dabaja, M.A., Mhaskar, A.R., Djulbegovic, B., Cutler, C., Mohty, M., Kumar, A. (2009) Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(9): 1005-1013.
- 161) Khoury, H., Kashyap, A., Adkins, D.R., Brown, R.A., Miller, G., Vij, R., Westervelt, P., Trinkaus, K., Goodnough, L.T., Hayashi, R.J., Parker, P., Forman, S.J., DiPersio, J.F. (2001) Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 27(10): 1059-1064.
- 162) Kim, J.G., Sohn, S.K., Kim, D.H., Lee, N.Y., Suh, J.S., Lee, K.S., Lee, K.B. (2004) Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 73(1): 56-61.
- 163) Kitko, C.L., Levine, J.E. (2015) Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD. *Transfus Apher Sci* 52(2): 151-156.
- 164) Klein, S.A., Bug, G., Mousset, S., Hofmann, W.K., Hoelzer, D., Martin, H. (2011) Long term outcome of patients with steroid-refractory acute intestinal graft versus host disease after treatment with pentostatin. *Br J Haematol* 154(1): 143-146.
- 165) Knop, S., Hebart, H., Gscheidle, H., Holler, E., Kolb, H.J., Niederwieser, D., Einsele, H. (2005) OKT3 muromonab as second-line and subsequent treatment in recipients of stem cell allografts with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 36(9): 831-837.
- 166) Kobbe, G., Schneider, P., Rohr, U., Fenk, R., Neumann, F., Aivado, M., Dietze, L., Kronenwett, R., Hunerliturkoglu, A., Haas, R. (2001) Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse antiTNFalpha antibody. *Bone Marrow Transplant* 28(1): 47-49.
- 167) Koc, S., Leisenring, W., Flowers, M.E., Anasetti, C., Deeg, H.J., Nash, R.A., Sanders, J.E., Witherspoon, R.P., Appelbaum, F.R., Storb, R.,

- Martin, P.J. (2000) Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 96(12): 3995-3996.
- 168) Kolb, H.J. (2008) Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112(12): 4371-4383.
- 169) Korbling, M., Freireich, E.J. (2011) Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 117(24): 6411-6416.
- 170) Koreth, J., Antin, J.H. (2008) Current and future approaches for control of graft-versus-host disease. *Expert Rev Hematol* 1(1): 111.
- 171) Kosmoliaptsis, V., Joris, M.M., Mallon, D.H., Lankester, A.C., von dem Borne, P.A., Kuball, J., Bierings, M., Cornelissen, J.J., Groenendijk-Sijne, M.E., van der Holt, B., Bradley, J.A., Oudshoorn, M., van Rood, J.J., Taylor, C.J., Claas, F.H. (2015) Physiochemical disparity of mismatched HLA class I alloantigens and risk of acute GVHD following HSCT. *Bone Marrow Transplant* 50(4): 540-544.
- 172) Krejci, M., Doubek, M., Buchler, T., Brychtova, Y., Vorlicek, J., Mayer, J. (2005) Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 84(10): 681-685.
- 173) Kroger, N., Solano, C., Wolschke, C., Bandini, G., Patriarca, F., Pini, M., Nagler, A., Selleri, C., Risitano, A., Messina, G., Bethge, W., Perez de Oteiza, J., Duarte, R., Carella, A.M., Cimminiello, M., Guidi, S., Finke, J., Mordini, N., Ferra, C., Sierra, J., Russo, D., Petrini, M., Milone, G., Benedetti, F., Heinzelmann, M., Pastore, D., Jurado, M., Terruzzi, E., Narni, F., Volp, A., Ayuk, F., Ruutu, T., Bonifazi, F. (2016) Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 374(1): 43-53.
- 174) Kurtzberg, J., Prockop, S., Teira, P., Bittencourt, H., Lewis, V., Chan, K.W., Horn, B., Yu, L., Talano, J.A., Nemecek, E., Mills, C.R., Chaudhury, S. (2014) Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(2): 229-235.
- 175) Labopin, M., Latouche, A., Suci, S., Santucci, A., Canals, C., Iacobelli, S., Szydlo, R., Brand, R. (2009) Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation - Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT).
- 176) Le Blanc, K., Rasmusson, I., Sundberg, B., Gotherstrom, C., Hassan, M., Uzunel, M., Ringden, O. (2004) Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 363(9419): 1439-1441.

- 177) Lee, J.H., Lee, J.H., Choi, S.J., Kim, S., Seol, M., Lee, Y.S., Lee, J.S., Kim, W.K., Lee, K.H. (2003) Graft-versus-host disease (GVHD)-specific survival and duration of systemic immunosuppressive treatment in patients who developed chronic GVHD following allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 122(4): 637-644.
- 178) Lee, S.J., Klein, J., Haagenson, M., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D.L., Eapen, M., Fernandez-Vina, M., Flomenberg, N., Horowitz, M., Hurley, C.K., Noreen, H., Oudshoorn, M., Petersdorf, E., Setterholm, M., Spellman, S., Weisdorf, D., Williams, T.M., Anasetti, C. (2007) High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110(13): 4576-4583.
- 179) Lee, S.J., Klein, J.P., Barrett, A.J., Ringden, O., Antin, J.H., Cahn, J.Y., Carabasi, M.H., Gale, R.P., Giral, S., Hale, G.A., Ilhan, O., McCarthy, P.L., Socie, G., Verdonck, L.F., Weisdorf, D.J., Horowitz, M.M. (2002) Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 100(2): 406-414.
- 180) Lee, S.J., Zahrieh, D., Agura, E., MacMillan, M.L., Maziarz, R.T., McCarthy, P.L., Jr., Ho, V.T., Cutler, C., Alyea, E.P., Antin, J.H., Soiffer, R.J. (2004) Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood* 104(5): 1559-1564.
- 181) Levine, J.E., Paczesny, S., Mineishi, S., Braun, T., Choi, S.W., Hutchinson, R.J., Jones, D., Khaled, Y., Kitko, C.L., Bickley, D., Krijanovski, O., Reddy, P., Yanik, G., Ferrara, J.L. (2008) Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood* 111(4): 2470-2475.
- 182) Levine, J.E., Paczesny, S., Sarantopoulos, S. (2012) Clinical applications for biomarkers of acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(1 Suppl): S116-124.
- 183) Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., Cornelissen, J., de Witte, T., Dini, G., Einsele, H., Gaspar, H.B., Gratwohl, A., Passweg, J., Peters, C., Rocha, V., Saccardi, R., Schouten, H., Sureda, A., Tichelli, A., Velardi, A., Niederwieser, D., European Group for, B., Marrow, T. (2010) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 45(2): 219-234.
- 184) Lopez, F., Parker, P., Nademane, A., Rodriguez, R., Al-Kadhimi, Z., Bhatia, R., Cohen, S., Falk, P., Fung, H., Kirschbaum, M., Krishnan, A., Kogut, N., Molina, A., Nakamura, R., O'Donnell, M., Popplewell, L., Pullarkat, V., Rosenthal, J., Sahebi, F., Smith, E., Snyder, D., Somlo, G., Spielberger, R., Stein, A., Sweetman, R., Zain, J., Forman, S. (2005)

- Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 11(4): 307-313.
- 185) Loren, A.W., Bunin, G.R., Boudreau, C., Champlin, R.E., Cnaan, A., Horowitz, M.M., Loberiza, F.R., Porter, D.L. (2006) Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12(7): 758-769.
- 186) Lucid, C.E., Savani, B.N., Engelhardt, B.G., Shah, P., Clifton, C., Greenhut, S.L., Vaughan, L.A., Kassim, A., Schuening, F., Jagasia, M. (2011) Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 46(3): 426-429.
- 187) Macmillan, M.L., Couriel, D., Weisdorf, D.J., Schwab, G., Havrilla, N., Fleming, T.R., Huang, S., Roskos, L., Slavin, S., Shadduck, R.K., Dipersio, J., Territo, M., Pavletic, S., Linker, C., Heslop, H.E., Deeg, H.J., Blazar, B.R. (2007) A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 109(6): 2657-2662.
- 188) MacMillan, M.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. (2010) The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood* 115(26): 5412-5417.
- 189) MacMillan, M.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. (2012) What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 157(6): 732-741.
- 190) MacMillan, M.L., Weisdorf, D.J., Davies, S.M., DeFor, T.E., Burns, L.J., Ramsay, N.K., Wagner, J.E., Blazar, B.R. (2002a) Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 8(1): 40-46.
- 191) MacMillan, M.L., Weisdorf, D.J., Wagner, J.E., DeFor, T.E., Burns, L.J., Ramsay, N.K., Davies, S.M., Blazar, B.R. (2002b) Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant* 8(7): 387-394.
- 192) Magro, L., Mohty, M., Catteau, B., Coiteux, V., Chevallier, P., Terriou, L., Jouet, J.P., Yakoub-Agha, I. (2009) Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 114(3): 719-722.
- 193) Malik, M.I., Litzow, M., Hogan, W., Patnaik, M., Murad, M.H., Prokop, L.J., Winters, J.L., Hashmi, S. (2014) Extracorporeal photopheresis for chronic

- graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 49(2): 100-106.
- 194) Martin, P.J., Counts, G.W., Jr., Appelbaum, F.R., Lee, S.J., Sanders, J.E., Deeg, H.J., Flowers, M.E., Syrjala, K.L., Hansen, J.A., Storb, R.F., Storer, B.E. (2010) Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 28(6): 1011-1016.
 - 195) Martin, P.J., Inamoto, Y., Flowers, M.E., Carpenter, P.A. (2012a) Secondary treatment of acute graft-versus-host disease: a critical review. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(7): 982-988.
 - 196) Martin, P.J., Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Ballen, K., Curtin, P.T., Cutler, C., Litzow, M.R., Nieto, Y., Savani, B.N., Schriber, J.R., Shaughnessy, P.J., Wall, D.A., Carpenter, P.A. (2012b) First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(8): 1150-1163.
 - 197) Martin, P.J., Schoch, G., Fisher, L., Byers, V., Appelbaum, F.R., McDonald, G.B., Storb, R., Hansen, J.A. (1991) A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 77(8): 1821-1828.
 - 198) Martin, P.J., Storer, B.E., Rowley, S.D., Flowers, M.E., Lee, S.J., Carpenter, P.A., Wingard, J.R., Shaughnessy, P.J., DeVetten, M.P., Jagasia, M., Fay, J.W., van Besien, K., Gupta, V., Kitko, C., Johnston, L.J., Maziarz, R.T., Arora, M., Jacobson, P.A., Weisdorf, D. (2009) Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 113(21): 5074-5082.
 - 199) Martinez, C., Solano, C., Ferrá, C., Sampol, A., Valcarcel, D., Perez-Simon, J.A., Spanish Group for Stem Cell, T. (2009) Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(5): 639-642.
 - 200) Massenkeil, G., Rackwitz, S., Genvresse, I., Rosen, O., Dorken, B., Arnold, R. (2002) Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30(12): 899-903.
 - 201) Mayr, W.R. (1994) [The HLA gene complex]. *Infusionsther Transfusionsmed* 21(3): 185-191.
 - 202) McDonald, G.B. (2006) Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Aliment Pharmacol Ther* 24(3): 441-452.

- 203) McGuirk, J.P., Weiss, M.L. (2011) Promising cellular therapeutics for prevention or management of graft-versus-host disease (a review). *Placenta* 32 Suppl 4: S304-310.
- 204) Medd, P.G., Peniket, A.J., Littlewood, T.J., Pearce, R., Perry, J., Kirkland, K.E., Shaw, B.E., Potter, M.N., Craddock, C.F., Milligan, D.W., Fielding, A.K., Marks, D.I., Cook, G., British Society of B., Marrow, T. (2013) Evidence for a GVL effect following reduced-intensity allo-SCT in ALL: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 48(7): 982-987.
- 205) Merlin, E., Paillard, C., Rochette, E., David, A., Isfan, F., Dore, E., Demeocq, F., Kanold, J. (2010) Extracorporeal photochemotherapy as second- or first-line therapy of acute GVHD? *Bone Marrow Transplant* 45(5): 963-965.
- 206) Messina, C., Locatelli, F., Lanino, E., Uderzo, C., Zacchello, G., Cesaro, S., Pillon, M., Perotti, C., Del Fante, C., Faraci, M., Rivabella, L., Calore, E., De Stefano, P., Zecca, M., Giorgiani, G., Brugiolo, A., Balduzzi, A., Dini, G., Zanesco, L., Dall'Amico, R. (2003) Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 122(1): 118-127.
- 207) Meunier, M., Bulabois, C.E., Thiebaut-Bertrand, A., Itzykson, R., Carre, M., Carras, S., Garban, F., Cahn, J.Y. (2014) Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(9): 1451-1454.
- 208) Miklos, D.B., Kim, H.T., Miller, K.H., Guo, L., Zorn, E., Lee, S.J., Hochberg, E.P., Wu, C.J., Alyea, E.P., Cutler, C., Ho, V., Soiffer, R.J., Antin, J.H., Ritz, J. (2005) Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 105(7): 2973-2978.
- 209) Mohty, B., Mohty, M. (2011) Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J* 1(4): e16.
- 210) Mohty, M. (2007) Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 21(7): 1387-1394.
- 211) Mohty, M., Labopin, M., Balere, M.L., Socie, G., Milpied, N., Tabrizi, R., Ifrah, N., Hicheri, Y., Dhedin, N., Michallet, M., Buzyn, A., Cahn, J.Y., Bourhis, J.H., Blaise, D., Raffoux, C., Esperou, H., Yakoub-Agha, I. (2010) Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia* 24(11): 1867-1874.

- 212) Mor, V., Laliberte, L., Morris, J.N., Wiemann, M. (1984) The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 53(9): 2002-2007.
- 213) Motllo, C., Ferrà, C., Lopez, L., Morgades, M., Batlle, M., Ribera, J.M. (2011) [Salvage treatment with infliximab of steroid-resistant graft-versus-host disease in allogeneic transplanted patients]. *Med Clin (Barc)* 137(3): 115-118.
- 214) Müller L. P., Müller-Tidow C. (2015) The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int* 112: 262-270.
- 215) Muroi, K., Miyamura, K., Ohashi, K., Murata, M., Eto, T., Kobayashi, N., Taniguchi, S., Imamura, M., Ando, K., Kato, S., Mori, T., Teshima, T., Mori, M., Ozawa, K. (2013) Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol* 98(2): 206-213.
- 216) Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., Taniguchi, S., Ikeda, T., Eto, T., Mori, M., Yamaoka, M., Ozawa, K. (2015) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int J Hematol*.
- 217) Nagelkerke, N.J.D. (1991) A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination. *Biometrika* 78: 691-692.
- 218) Nash, R.A., Storb, R. (1996) Graft-versus-host effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: GVHD and GVL. *Curr Opin Immunol* 8(5): 674-680.
- 219) Nishimoto, M., Nakamae, H., Koh, H., Nakamae, M., Hirose, A., Hayashi, Y., Nakashima, Y., Nakane, T., Hino, M. (2015) Response-guided therapy for steroid-refractory acute GVHD starting with very-low-dose antithymocyte globulin. *Exp Hematol* 43(3): 177-179.
- 220) Okamoto, M., Okano, A., Akamatsu, S., Ashihara, E., Inaba, T., Takenaka, H., Katoh, N., Kishimoto, S., Shimazaki, C. (2006) Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 20(1): 172-173.
- 221) Olivieri, A., Cimminiello, M., Corradini, P., Mordini, N., Fedele, R., Selleri, C., Onida, F., Patriarca, F., Pavone, E., Svegliati, S., Gabrielli, A., Bresciani, P., Nuccorini, R., Pascale, S., Coluzzi, S., Pane, F., Poloni, A., Olivieri, J., Leoni, P., Bacigalupo, A. (2013) Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 122(25): 4111-4118.

- 222) Olivieri, A., Locatelli, F., Zecca, M., Sanna, A., Cimminiello, M., Raimondi, R., Gini, G., Mordini, N., Balduzzi, A., Leoni, P., Gabrielli, A., Bacigalupo, A. (2009) Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 114(3): 709-718.
- 223) Onishi, C., Ohashi, K., Sawada, T., Nakano, M., Kobayashi, T., Yamashita, T., Akiyama, H., Sakamaki, H. (2010) A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 91(3): 464-470.
- 224) Paczesny, S., Hakim, F.T., Pidala, J., Cooke, K.R., Lathrop, J., Griffith, L.M., Hansen, J., Jagasia, M., Miklos, D., Pavletic, S., Parkman, R., Russek-Cohen, E., Flowers, M.E., Lee, S., Martin, P., Vogelsang, G., Walton, M., Schultz, K.R. (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(5): 780-792.
- 225) Palmer, J., Chai, X., Martin, P.J., Weisdorf, D., Inamoto, Y., Pidala, J., Jagasia, M., Pavletic, S., Cutler, C., Vogelsang, G., Arai, S., Flowers, M.E., Lee, S.J. (2015) Failure-free survival in a prospective cohort of patients with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 100(5): 690-695.
- 226) Park, J.H., Lee, H.J., Kim, S.R., Song, G.W., Lee, S.K., Park, S.Y., Kim, K.C., Hwang, S.H., Park, J.S. (2014) Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Intern Med* 29(5): 630-636.
- 227) Pasquini, M.C., Zhu, X. (2014) Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides. Zugriff 09.08.2015 von <http://www.cibmtr.org>.
- 228) Patriarca, F., Skert, C., Bonifazi, F., Sperotto, A., Fili, C., Stanzani, M., Zaja, F., Cerno, M., Geromin, A., Bandini, G., Baccharani, M., Fanin, R. (2006) Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 91(9): 1268-1272.
- 229) Patriarca, F., Sperotto, A., Damiani, D., Morreale, G., Bonifazi, F., Olivieri, A., Ciceri, F., Milone, G., Cesaro, S., Bandini, G., Dini, G., Corradini, P., Fanin, R. (2004) Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 89(11): 1352-1359.
- 230) Paul-Pletzer, K. (2006) Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc)* 42(9): 559-576.

- 231) Pavletic, S.Z., Fowler, D.H. (2012) Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 251-264.
- 232) Perales, M.A., Ishill, N., Lomazow, W.A., Weinstock, D.M., Papadopoulos, E.B., Dastagir, H., Chiu, M., Boulad, F., Castro-Malaspina, H.R., Heller, G., Jakubowski, A.A., O'Reilly, R.J., Small, T.N., Young, J.W., Kernan, N.A. (2007) Long-term follow-up of patients treated with daclizumab for steroid-refractory acute graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant* 40(5): 481-486.
- 233) Perotti, C., Del Fante, C., Tinelli, C., Viarengo, G., Scudeller, L., Zecca, M., Locatelli, F., Salvaneschi, L. (2010) Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 50(6): 1359-1369.
- 234) Perumbeti, A., Sacher, R.A. (2014) Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Zugriff 01.08.2015 von <http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview#a1>.
- 235) Pidala, J., Anasetti, C. (2010) Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(11): 1504-1518.
- 236) Pidala, J., Kim, J., Anasetti, C. (2009a) Sirolimus as primary treatment of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(7): 881-885.
- 237) Pidala, J., Kim, J., Betts, B.C., Alsina, M., Ayala, E., Fernandez, H.F., Field, T., Kharfan-Dabaja, M.A., Locke, F.L., Mishra, A., Nishihori, T., Ochoa-Bayona, L., Perez, L., Riches, M., Anasetti, C. (2015) Ofatumumab in combination with glucocorticoids for primary therapy of chronic graft-versus-host disease: phase I trial results. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(6): 1074-1082.
- 238) Pidala, J., Kim, J., Field, T., McBride, A., Kharfan-Dabaja, M., Perkins, J., Fernandez, H., Perez, L., Ayala, E., Anasetti, C. (2009b) Infliximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(9): 1116-1121.
- 239) Pidala, J., Kim, J., Perkins, J., Field, T., Fernandez, H., Perez, L., Ayala, E., Kharfan-Dabaja, M., Anasetti, C. (2010a) Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 45(5): 919-924.
- 240) Pidala, J., Kim, J., Roman-Diaz, J., Shapiro, J., Nishihori, T., Bookout, R., Anasetti, C., Kharfan-Dabaja, M.A. (2010b) Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Ann Transplant* 15(4): 21-29.

- 241) Pidala, J., Tomblyn, M., Nishihori, T., Ayala, E., Field, T., Fernandez, H., Perez, L., Locke, F., Alsina, M., Ochoa, J.L., Perkins, J., Tate, C., Shapiro, J., Conwell, M., Bookout, R., Anasetti, C. (2011a) ATG prevents severe acute graft-versus-host disease in mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(8): 1237-1244.
- 242) Pidala, J., Tomblyn, M., Nishihori, T., Field, T., Ayala, E., Perkins, J., Fernandez, H., Locke, F., Perez, L., Ochoa, J.L., Alsina, M., Anasetti, C. (2011b) Sirolimus demonstrates activity in the primary therapy of acute graft-versus-host disease without systemic glucocorticoids. *Haematologica* 96(9): 1351-1356.
- 243) Pierelli, L., Perseghin, P., Marchetti, M., Messina, C., Perotti, C., Mazzoni, A., Bacigalupo, A., Locatelli, F., Carlier, P., Bosi, A., Societa Italiana di, E., Manipolazione, C., Gruppo Italiano Trapianto Midollo, O. (2013) Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 53(10): 2340-2352.
- 244) Przepiorka, D., Kernan, N.A., Ippoliti, C., Papadopoulos, E.B., Giral, S., Khouri, I., Lu, J.G., Gajewski, J., Durett, A., Cleary, K., Champlin, R., Andersson, B.S., Light, S. (2000) Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 95(1): 83-89.
- 245) Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.-G., Beatty, P., Hows, J., Thomas, E.D. (1995) Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 15: 825-828.
- 246) Radojicic, V., Pletneva, M.A., Couriel, D.R. (2015) The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 52(2): 157-161.
- 247) Rager, A., Frey, N., Goldstein, S.C., Reshef, R., Hexner, E.O., Loren, A., Luger, S.M., Perl, A., Tsai, D., Davis, J., Vozniak, M., Smith, J., Stadtmauer, E.A., Porter, D.L. (2011) Inflammatory cytokine inhibition with combination daclizumab and infliximab for steroid-refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 46(3): 430-435.
- 248) Ram, R., Gafter-Gvili, A., Yeshurun, M., Paul, M., Raanani, P., Shpilberg, O. (2009) Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 43(8): 643-653.
- 249) Randolph, S.S., Gooley, T.A., Warren, E.H., Appelbaum, F.R., Riddell, S.R. (2004) Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia

effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 103(1): 347-352.

- 250) Rao, K., Rao, A., Karlsson, H., Jagani, M., Veys, P., Amrolia, P.J. (2009) Improved survival and preserved antiviral responses after combination therapy with daclizumab and infliximab in steroid-refractory graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 31(6): 456-461.
- 251) Rawluk, J., Marks, R. (2014) Monoklonale Antikörper und Antikörper-Konjugate. In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 227-244.
- 252) Redding, S.W., Callander, N.S., Haveman, C.W., Leonard, D.L. (1998) Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86(2): 183-187.
- 253) Reddy, P. (2003) Pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Hematol Oncol* 21(4): 149-161.
- 254) Remberger, M., Beelen, D.W., Fauser, A., Basara, N., Basu, O., Ringden, O. (2005) Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood* 105(2): 548-551.
- 255) Remberger, M., Mattsson, J., Olsson, R., Ringden, O. (2011) Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transplant* 25(1): E68-76.
- 256) Renz-Polster, H., Krautzig, S. (2008) *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Elsevier GmbH. 313, 382-383.
- 257) Ringden, O., Shrestha, S., da Silva, G.T., Zhang, M.J., Dispenzieri, A., Remberger, M., Kamble, R., Freytes, C.O., Gale, R.P., Gibson, J., Gupta, V., Holmberg, L., Lazarus, H., McCarthy, P., Meehan, K., Schouten, H., Milone, G.A., Lonial, S., Hari, P.N. (2012) Effect of acute and chronic GVHD on relapse and survival after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 47(6): 831-837.
- 258) Ringden, O., Uzunel, M., Rasmusson, I., Remberger, M., Sundberg, B., Lonnie, H., Marschall, H.U., Dlugosz, A., Szakos, A., Hassan, Z., Omazic, B., Aschan, J., Barkholt, L., Le Blanc, K. (2006) Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 81(10): 1390-1397.
- 259) Rizzo, J.D., Curtis, R.E., Socie, G., Sobocinski, K.A., Gilbert, E., Landgren, O., Travis, L.B., Travis, W.D., Flowers, M.E., Friedman, D.L., Horowitz,

- M.M., Wingard, J.R., Deeg, H.J. (2009) Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113(5): 1175-1183.
- 260) Robin, M., Porcher, R., de Castro, R., Fisher, G., de Latour, R.P., Ribaud, P., Petropoulou, A.D., Rocha, V., Devergie, A., Mary, J.Y., Socie, G. (2009) Initial liver involvement in acute GVHD is predictive for nonrelapse mortality. *Transplantation* 88(9): 1131-1136.
- 261) Roddy, J.V., Haverkos, B.M., McBride, A., Leininger, K.M., Jaglowski, S., Penza, S., Klisovic, R., Blum, W., Vasu, S., Hofmeister, C.C., Benson, D.M., Andritsos, L.A., Devine, S.M., Efebera, Y.A. (2015) Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma*: 1-5.
- 262) Rovo, A., Tichelli, A., Passweg, J.R., Heim, D., Meyer-Monard, S., Holzgreve, W., Gratwohl, A., De Geyter, C. (2006) Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 108(3): 1100-1105.
- 263) Rowe, J.M. (2008) Graft-versus-disease effect following allogeneic transplantation for acute leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 21(3): 485-502.
- 264) Rowlings, P.A., Przepiorka, D., Klein, J.P., Gale, R.P., Passweg, J.R., Henslee-Downey, P.J., Cahn, J.Y., Calderwood, S., Gratwohl, A., Socie, G., Abecasis, M.M., Sobocinski, K.A., Zhang, M.J., Horowitz, M.M. (1997) IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 97(4): 855-864.
- 265) Rubegni, P., Feci, L., Poggiali, S., Marotta, G., D'Ascenzo, G., Murdaca, F., Fimiani, M. (2013) Extracorporeal photopheresis: a useful therapy for patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease but not for the prevention of the chronic form. *Br J Dermatol* 169(2): 450-457.
- 266) Rupec, R.A., Plewig, G. (2004) [Graft-versus-host disease: a dermatologic view of an interdisciplinary problem]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2(4): 249-259.
- 267) Ruutu, T., Gratwohl, A., de Witte, T., Afanasyev, B., Apperley, J., Bacigalupo, A., Dazzi, F., Dreger, P., Duarte, R., Finke, J., Garderet, L., Greinix, H., Holler, E., Kroger, N., Lawitschka, A., Mohty, M., Nagler, A., Passweg, J., Ringden, O., Socie, G., Sierra, J., Sureda, A., Wiktor-Jedrzejczak, W., Madrigal, A., Niederwieser, D. (2014) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 49(2): 168-173.
- 268) Ruutu, T., van Biezen, A., Hertenstein, B., Henseler, A., Garderet, L., Passweg, J., Mohty, M., Sureda, A., Niederwieser, D., Gratwohl, A., de Witte, T. (2012) Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic

- haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47(11): 1459-1464.
- 269) Sakoda, Y., Hashimoto, D., Asakura, S., Takeuchi, K., Harada, M., Tanimoto, M., Teshima, T. (2007) Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 109(4): 1756-1764.
- 270) Saliba, R.M., Couriel, D.R., Giralt, S., Rondon, G., Okoroji, G.J., Rashid, A., Champlin, R.E., Alousi, A.M. (2012) Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 47(1): 125-131.
- 271) Salvaneschi, L., Perotti, C., Zecca, M., Bernuzzi, S., Viarengo, G., Giorgiani, G., Del Fante, C., Bergamaschi, P., Maccario, R., Pession, A., Locatelli, F. (2001) Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion* 41(10): 1299-1305.
- 272) Sanchez-Guijo, F., Caballero-Velazquez, T., Lopez-Villar, O., Redondo, A., Parody, R., Martinez, C., Olavarria, E., Andreu, E., Prosper, F., Diez-Campelo, M., Regidor, C., Villaron, E., Lopez-Corral, L., Caballero, D., Canizo, M.C., Perez-Simon, J.A. (2014) Sequential third-party mesenchymal stromal cell therapy for refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(10): 1580-1585.
- 273) Santos, G.W. (1983) History of bone marrow transplantation. *Clin Haematol* 12(3): 611-639.
- 274) Schmidt-Hieber, M., Fietz, T., Knauf, W., Uharek, L., Hopfenmuller, W., Thiel, E., Blau, I.W. (2005) Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 130(4): 568-574.
- 275) Schmitt, T., Luft, T., Hegenbart, U., Tran, T.H., Ho, A.D., Dreger, P. (2011) Pentostatin for treatment of steroid-refractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 46(4): 580-585.
- 276) Schnerch, D., Neubauer, C., Berger, D.P., Wäsch, R. (2014a) Targeted Therapies. In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 245-278.
- 277) Schnerch, D., Wäsch, R., Engelhardt, M. (2014b) Hämatologische Stammzellen und Stammzelltechnologie. In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 484-488.
- 278) Schnitzler, M., Hasskarl, J., Egger, M., Bertz, H., Finke, J. (2009) Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant

- to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(8): 910-918.
- 279) Schub, N., Gunther, A., Schrauder, A., Claviez, A., Ehlert, C., Gramatzki, M., Repp, R. (2011) Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant* 46(1): 143-147.
- 280) Scrucca, L., Santucci, A., Aversa, F. (2007) Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 40(4): 381-387.
- 281) Sgro, C. (1995) Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology* 105(1): 23-29.
- 282) Shulman, H.M., Cardona, D.M., Greenson, J.K., Hingorani, S., Horn, T., Huber, E., Kreft, A., Longerich, T., Morton, T., Myerson, D., Prieto, V.G., Rosenberg, A., Treister, N., Washington, K., Ziemer, M., Pavletic, S.Z., Lee, S.J., Flowers, M.E., Schultz, K.R., Jagasia, M., Martin, P.J., Vogelsang, G.B., Kleiner, D.E. (2015) NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(4): 589-603.
- 283) Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R., Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 69(2): 204-217.
- 284) Socie, G., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhauser, M., Einsele, H., Kolb, H.J., Bertz, H., Egger, M., Grishina, O., Finke, J., Group, A.T.-F.T. (2011) Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 117(23): 6375-6382.
- 285) Soiffer, R.J., Lerademacher, J., Ho, V., Kan, F., Artz, A., Champlin, R.E., Devine, S., Isola, L., Lazarus, H.M., Marks, D.I., Porter, D.L., Waller, E.K., Horowitz, M.M., Eapen, M. (2011) Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 117(25): 6963-6970.
- 286) Solomon, S.R., Sizemore, C.A., Ridgeway, M., Zhang, X., Smith, J., Brown, S., Holland, H.K., Morris, L.E., Bashey, A. (2015) Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(9): 1576-1582.

- 287) Sorror, M.L., Maris, M.B., Storer, B., Sandmaier, B.M., Diaconescu, R., Flowers, C., Maloney, D.G., Storb, R. (2004) Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 104(4): 961-968.
- 288) Sorror, M.L., Sandmaier, B.M., Storer, B.E., Franke, G.N., Laport, G.G., Chauncey, T.R., Agura, E., Maziarz, R.T., Langston, A., Hari, P., Pulsipher, M.A., Bethge, W., Sahebi, F., Bruno, B., Maris, M.B., Yeager, A., Petersen, F.B., Vindelov, L., McSweeney, P.A., Hubel, K., Mielcarek, M., Georges, G.E., Niederwieser, D., Blume, K.G., Maloney, D.G., Storb, R. (2011) Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* 306(17): 1874-1883.
- 289) Sorror, M.L., Storer, B.E., Maloney, D.G., Sandmaier, B.M., Martin, P.J., Storb, R. (2008) Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 111(1): 446-452.
- 290) Spierings, E., Kim, Y.H., Hendriks, M., Borst, E., Sergeant, R., Canossi, A., Oudshoorn, M., Loiseau, P., Dolstra, H., Markiewicz, M., Leffell, M.S., Pereira, N., Kircher, B., Turpeinen, H., Eliaou, J.F., Gervais, T., Laurin, D., Enczmann, J., Martinetti, M., Thomson, J., Oguz, F., Santarone, S., Partanen, J., Siekiera, U., Alessandrino, E.P., Kalayoglu, S., Brand, R., Goulmy, E. (2013) Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(8): 1244-1253.
- 291) Srinivasan, R., Chakrabarti, S., Walsh, T., Igarashi, T., Takahashi, Y., Kleiner, D., Donohue, T., Shalabi, R., Carvallo, C., Barrett, A.J., Geller, N., Childs, R. (2004) Improved survival in steroid-refractory acute graft versus host disease after non-myeloablative allogeneic transplantation using a daclizumab-based strategy with comprehensive infection prophylaxis. *Br J Haematol* 124(6): 777-786.
- 292) Stadler, M., Ahlborn, R., Kamal, H., Diedrich, H., Buchholz, S., Eder, M., Ganser, A. (2009) Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood* 114(17): 3718-3719; author reply 3719-3720.
- 293) Stewart, B.L., Storer, B., Storek, J., Deeg, H.J., Storb, R., Hansen, J.A., Appelbaum, F.R., Carpenter, P.A., Sanders, J.E., Kiem, H.P., Nash, R.A., Petersdorf, E.W., Moravec, C., Morton, A.J., Anasetti, C., Flowers, M.E., Martin, P.J. (2004) Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 104(12): 3501-3506.

- 294) Storb, R., Gyurkocza, B., Storer, B.E., Sorrow, M.L., Blume, K., Niederwieser, D., Chauncey, T.R., Pulsipher, M.A., Petersen, F.B., Sahebi, F., Agura, E.D., Hari, P., Bruno, B., McSweeney, P.A., Maris, M.B., Maziarz, R.T., Langston, A.A., Bethge, W., Vindelov, L., Franke, G.N., Laport, G.G., Yeager, A.M., Hubel, K., Deeg, H.J., Georges, G.E., Flowers, M.E., Martin, P.J., Mielcarek, M., Woolfrey, A.E., Maloney, D.G., Sandmaier, B.M. (2013) Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 31(12): 1530-1538.
- 295) Sullivan, K.M. (2004) Graft-versus-host disease. In: Blume, K. G., Forman, S. J., Apfelbaum, F. R. (Hrsg.) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Oxford, Blackwell Publishing. 637-640.
- 296) Sullivan, K.M., Parkman, R. (1983) The pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Clin Haematol* 12(3): 775-789.
- 297) Sullivan, K.M., Witherspoon, R.P., Storb, R., Weiden, P., Flournoy, N., Dahlberg, S., Deeg, H.J., Sanders, J.E., Doney, K.C., Appelbaum, F.R., 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. *Blood* 72(2): 546-554.
- 298) Sun, Y., Tawara, I., Toubai, T., Reddy, P. (2007) Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res* 150(4): 197-214.
- 299) Sung, A.D., Chao, N.J. (2013) Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med* 2(1): 25-32.
- 300) Takami, A., Mochizuki, K., Okumura, H., Ito, S., Suga, Y., Yamazaki, H., Yamazaki, M., Kondo, Y., Asakura, H., Nakao, S. (2006) Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 83(1): 80-85.
- 301) Te Boome, L.C., Mansilla, C., van der Wagen, L.E., Lindemans, C.A., Petersen, E.J., Spierings, E., Thus, K.A., Westinga, K., Plantinga, M., Bierings, M., Broers, A.E., Cuijpers, M.L., van Imhoff, G.W., Janssen, J.J., Huisman, C., Zeerleder, S., Huls, G., Boelens, J.J., Wulffraat, N.M., Slaper-Cortenbach, I.C., Kuball, J. (2015) Biomarker profiling of steroid-resistant acute GVHD in patients after infusion of mesenchymal stromal cells. *Leukemia* 29(9): 1839-1846.
- 302) Teachey, D.T., Bickert, B., Bunin, N. (2006) Daclizumab for children with corticosteroid refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 37(1): 95-99.

- 303) Teshima, T., Reddy, P., Liu, C., Williams, D., Cooke, K.R., Ferrara, J.L. (2003) Impaired thymic negative selection causes autoimmune graft-versus-host disease. *Blood* 102(2): 429-435.
- 304) Thomas, E.D., Blume, K.G. (1999) Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 5(6): 341-346.
- 305) Tong, L.X., Worswick, S.D. (2015) Viral infections in acute graft-versus-host disease: a review of diagnostic and therapeutic approaches. *J Am Acad Dermatol* 72(4): 696-702.
- 306) Toubai, T., Sun, Y., Reddy, P. (2008) GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol* 21(2): 101-117.
- 307) Toubai, T., Tanaka, J., Paczesny, S., Shono, Y., Reddy, P., Imamura, M. (2012) Role of cytokines in the pathophysiology of acute graft-versus-host disease (GVHD): are serum/plasma cytokines potential biomarkers for diagnosis of acute GVHD following allogeneic hematopoietic cell transplantation (Allo-HCT)? *Curr Stem Cell Res Ther* 7(3): 229-239.
- 308) Townley, J.R., Dana, R., Jacobs, D.S. (2011) Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft versus host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol* 26(4-5): 251-260.
- 309) Travnik, R., Beckers, M., Wolff, D., Holler, E., Landthaler, M., Karrer, S. (2011a) [Graft-versus-Host Disease (GvHD) - an update : Part 1: Pathophysiology, clinical features and classification of GvHD]. *Hautarzt* 62(2): 139-154; quiz 155.
- 310) Travnik, R., Beckers, M., Wolff, D., Holler, E., Landthaler, M., Karrer, S. (2011b) [Graft-versus-host disease (GvHD) - an update. Part 2: prognosis and therapy of GvHD]. *Hautarzt* 62(3): 229-237; quiz 238-229.
- 311) Tsirigotis, P., Kaloyannidis, P., Papalexandri, A., Baltadakis, I., Karakasis, D., Batsis, I., Sakellari, I., Kitra, V., Goussetis, E., Papageorgiou, S., Spyridonidis, A., Graphakos, S., Harhalakis, N., Dervenoulas, I., Anagnostopoulos, A. (2012) Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. The Hellenic experience: a study by the Hellenic association of hematology. *Transfus Apher Sci* 46(2): 173-180.
- 312) Tzakis, A.G., Abu-Elmagd, K., Fung, J.J., Bloom, E.J., Nour, B., Greif, F., Starzl, T.E. (1991) FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 23(6): 3225-3227.
- 313) Van Lint, M.T., Milone, G., Leotta, S., Uderzo, C., Scime, R., Dallorso, S., Locasciulli, A., Guidi, S., Mordini, N., Sica, S., Cudillo, L., Fagioli, F.,

- Selleri, C., Bruno, B., Arcese, W., Bacigalupo, A. (2006) Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 107(10): 4177-4181.
- 314) Vandenberghe, P., Boogaerts, M.A. (1995) Graft-versus-leukemia and graft-versus-lymphoma effects of allogeneic bone marrow transplantation and of allogeneic donor leukocyte transfusions. *Ann Hematol* 71(5): 209-217.
- 315) Verneris, M.R., Lee, S.J., Ahn, K.W., Wang, H.L., Battiwalla, M., Inamoto, Y., Fernandez-Vina, M.A., Gajewski, J., Pidala, J., Munker, R., Aljurf, M., Saber, W., Spellman, S., Koreth, J. (2015) HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*.
- 316) Wagner, J.E., Thompson, J.S., Carter, S.L., Kernan, N.A., Unrelated Donor Marrow Transplantation, T. (2005) Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 366(9487): 733-741.
- 317) Walker, C.M., van Burik, J.A., De For, T.E., Weisdorf, D.J. (2007) Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(9): 1106-1115.
- 318) Wang, J., Xu, L.P., Liu, D.H., Liu, K.Y., Chen, H., Chen, Y.H., Han, W., Wang, Y., Huang, X.J. (2011a) [Comparison study on treatment of acute graft-versus-host disease with low-dose methotrexate in combination with low-dose methylprednisolone or standard-dose methylprednisolone]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 32(8): 512-515.
- 319) Wang, J.Z., Liu, K.Y., Xu, L.P., Liu, D.H., Han, W., Chen, H., Chen, Y.H., Zhang, X.H., Zhao, T., Wang, Y., Huang, X.J. (2011b) Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 43(5): 1928-1933.
- 320) Wang, L., Tao, R., Hancock, W.W. (2009a) Using histone deacetylase inhibitors to enhance Foxp3(+) regulatory T-cell function and induce allograft tolerance. *Immunol Cell Biol* 87(3): 195-202.
- 321) Wang, Y., Xu, L.P., Liu, D.H., Chen, H., Chen, Y.H., Han, W., Liu, K.Y., Huang, X.J. (2009b) First-line therapy for chronic graft-versus-host disease that includes low-dose methotrexate is associated with a high response rate. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(4): 505-511.

- 322) Weisdorf, D., Hakke, R., Blazar, B., Miller, W., McGlave, P., Ramsay, N., Kersey, J., Filipovich, A. (1991) Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 51(6): 1197-1203.
- 323) Weisdorf, D., Zhang, M.J., Arora, M., Horowitz, M.M., Rizzo, J.D., Eapen, M. (2012) Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(11): 1727-1733.
- 324) Wernicke, C.M., Grunewald, T.G., Juenger, H., Kuci, S., Kuci, Z., Koehl, U., Mueller, I., Doering, M., Peters, C., Lawitschka, A., Kolb, H.J., Bader, P., Burdach, S., von Luetlichau, I. (2011) Mesenchymal stromal cells for treatment of steroid-refractory GvHD: a review of the literature and two pediatric cases. *Int Arch Med* 4(1): 27.
- 325) Westin, J.R., Saliba, R.M., De Lima, M., Alousi, A., Hosing, C., Qazilbash, M.H., Khouri, I.F., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rondon, G., Andersson, B.S., Champlin, R., Couriel, D.R. (2011) Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol* 2011: 601953.
- 326) Willenbacher, W., Basara, N., Blau, I.W., Fauser, A.A., Kiehl, M.G. (2001) Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab. *Br J Haematol* 112(3): 820-823.
- 327) Williams, K.M., Chien, J.W., Gladwin, M.T., Pavletic, S.Z. (2009) Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 302(3): 306-314.
- 328) Wingard, J.R., Majhail, N.S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K.A., Jacobsohn, D., Sorrow, M.L., Horowitz, M.M., Bolwell, B., Rizzo, J.D., Socie, G. (2011) Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 29(16): 2230-2239.
- 329) Wojnar, J., Giebel, S., Krawczyk-Kulis, M., Markiewicz, M., Kruzel, T., Wylezol, I., Czerw, T., Seweryn, M., Holowiecki, J. (2006) Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant* 11(1): 16-23.
- 330) Wolf, D., von Lilienfeld-Toal, M., Wolf, A.M., Schleuning, M., von Bergwelt-Baildon, M., Held, S.A., Brossart, P. (2012) Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood* 119(1): 16-25.
- 331) Wolff, D., Gerbitz, A., Ayuk, F., Kiani, A., Hildebrandt, G.C., Vogelsang, G.B., Elad, S., Lawitschka, A., Socie, G., Pavletic, S.Z., Holler, E., Greinix, H. (2010) Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(12): 1611-1628.

- 332) Wolff, D., Schleuning, M., von Harsdorf, S., Bacher, U., Gerbitz, A., Stadler, M., Ayuk, F., Kiani, A., Schwerdtfeger, R., Vogelsang, G.B., Kobbe, G., Gramatzki, M., Lawitschka, A., Mohty, M., Pavletic, S.Z., Greinix, H., Holler, E. (2011) Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(1): 1-17.
- 333) Wolff, S.N. (2002) Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29(7): 545-552.
- 334) Xhaard, A., Rocha, V., Bueno, B., de Latour, R.P., Lenglet, J., Petropoulou, A., Rodriguez-Otero, P., Ribaud, P., Porcher, R., Socie, G., Robin, M. (2012) Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(3): 406-413.
- 335) Zeiser, R., Burchert, A., Lengerke, C., Verbeek, M., Maas-Bauer, K., Metzelder, S.K., Spoerl, S., Ditschkowski, M., Ecsedi, M., Sockel, K., Ayuk, F., Ajib, S., de Fontbrune, F.S., Na, I.K., Penter, L., Holtick, U., Wolf, D., Schuler, E., Meyer, E., Apostolova, P., Bertz, H., Marks, R., Lubbert, M., Wasch, R., Scheid, C., Stolzel, F., Ordemann, R., Bug, G., Kobbe, G., Negrin, R., Brune, M., Spyridonidis, A., Schmitt-Graff, A., van der Velden, W., Huls, G., Mielke, S., Grigoleit, G.U., Kuball, J., Flynn, R., Ihorst, G., Du, J., Blazar, B.R., Arnold, R., Kroger, N., Passweg, J., Halter, J., Socie, G., Beelen, D., Peschel, C., Neubauer, A., Finke, J., Duyster, J., von Bubnoff, N. (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29(10): 2062-2068.
- 336) Zeiser, R., Marks, R., Bertz, H., Finke, J. (2014) Allogene Stammzelltransplantation. In: Berger, D. P., Duyster, J., Engelhardt, M. et al. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, ecomed MEDIZIN. 484-502.
- 337) Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland (2015) Zugriff 09.08.2015 von <http://www.zkrd.de/de/spenderzahlen>.
- 338) Zhang, H., Chen, R., Cheng, J., Jin, N., Chen, B. (2015) Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 9: 105-111.
- 339) Zhao, K., Lou, R., Huang, F., Peng, Y., Jiang, Z., Huang, K., Wu, X., Zhang, Y., Fan, Z., Zhou, H., Liu, C., Xiao, Y., Sun, J., Li, Y., Xiang, P., Liu, Q. (2015) Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(1): 97-104.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Retrospektive Analyse der Therapiestrategien bei akuter und chronischer Graft-versus-Host Disease nach allogener Stammzelltransplantation unter besonderer Berücksichtigung steroidrefraktärer Verläufe“ wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II unter Betreuung von Herrn Professor Wolfgang Bethge durchgeführt. Ich, Lena Spanier, geboren am 16.06.1992 in Tübingen, versichere hiermit, auf die unzulässige Hilfe Dritter und auf Kopien anderer Arbeiten verzichtet zu haben. Die Datenerhebung in Hinblick auf die Therapiekonzepte der GvHD wurde dabei von mir persönlich auf Basis einer Abfrage aus der klinikeigenen Datenbank bezüglich allgemeiner Patientendaten durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde von mir persönlich nach methodischer Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch Frau Aline Naumann vorgenommen. Das vorgelegte Manuskript habe ich selbständig verfasst. Hierzu habe ich keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet. Die Grundsätze der Deutschen Forschungsgesellschaft zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis habe ich zur Kenntnis genommen und bei der Fertigung der Dissertation beachtet.

Tübingen, den 13.12.2016

10 Anhang

10.1 Einzelsymptome der cGvHD

Die Vielzahl der Manifestationen einer cGvHD (siehe Kapitel 1.2.3.2) sind für die verschiedenen möglicherweise betroffenen Gewebe in Tabelle 66 aufgeführt. Zu beachten ist dabei, dass einige Symptome als diagnosesichernd angesehen werden können, eine zweite Gruppe umfasst für die Erkrankung charakteristische Merkmale, welche jedoch allein nicht für die Diagnosestellung ausreichend sind, und eine dritte Symptomengruppe beschreibt diejenigen Merkmale, welche bei gestellter Diagnose als zur cGvHD gehörig betrachtet werden können. Daneben gibt es Symptome, welche sowohl bei der chronischen als auch der akuten GvHD auftreten können (Filipovich et al. 2005).

*Tabelle 66: Einzelsymptome der cGvHD für die verschiedenen Organe
Modifiziert nach Filipovich et al., 2005*

Organ/Gewebe	Diagnostisch (für die Diagnose ausreichend)	Charakteristisch (für die Diagnose nicht ausreichend)	Andere Merkmale*	Bei akuter und chronischer GvHD möglich
Haut	Poikilodermie, Lichen planus-ähnliche Merkmale, skleroder- miforme Merkmale, Morphea-ähnliche Merkmale, Lichen sclerosus-ähnliche Merkmale	Depigmentation	Einschränkung der Schweißsekretion, Ichthyosis, Keratosis pilaris, Hypo- oder Hyperpigmentation	Erythem, Makulopa- pulöses Exanthem, Juckreiz
Nägel		Dystrophie, longitu- dinale Furchung, Brüchigkeit oder Sprödigkeit, Ony- cholyse, Pterygium unguis, Nagelverlust (symmetrisch, fast alle Nägel betref- fend)**		
Haare		Neu auftretende nicht-narbige/ nar- bige Alopezie (nach Erholung von Radio- chemotherapie), schuppige, pa- pulo-squamöse Läsio- nen	Dünnerwerdendes Haar (typischer- weise fleckig, nicht endokrinologisch er- klärbar), vorzeitiges Ergrauen der Haare	
Mund	Lichen-typische Merk- male, hyperkeratoti- sche Plaques, sklerosebedingte Einschränkung der Mundöffnung	Xerostomie, Muko- zele, mukosale Atro- phie, Pseudome- mbranen**, Ulzera**		Gingivitis, Mukositis, Erythem, Schmer- zen

Augen		Neu auftretende Augentrockenheit oder -schmerz ^{***} , Vernarbende Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca ^{***} , konfluierende Areale punktförmiger Keratopathie	Photophobie, periorbitale Hyperpigmentation, Blepharitis (Erythem der Augenlider mit Ödembildung)
Genitalien	Lichen planus-ähnliche Merkmale, vaginale Narbenbildung oder Stenosierung	Erosionen ^{**} , Fissuren ^{**} , Ulzera ^{**}	
Gastrointestinaltrakt	Ösophageale Membranen, Strikturen oder Stenosen im oberen/mittleren Ösophagusdrittel ^{**}		Exokrine Pankreasinsuffizienz Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Gedeihstörungen (Kinder)
Leber			Bilirubin, GOT ³ , GPT ⁴ , AP ⁵ >2x oberer Normwert ^{**}
Lunge	Bronchiolitis obliterans (bioptisch diagnostiziert)	Bronchiolitis obliterans (radiologisch und mittels Lungenfunktionsstestung diagnostiziert) ^{***}	BOOP ⁶
Muskeln/ Faszien	Fasziitis, Steifigkeit der Gelenke, sklerosebedingte Gelenkkontrakturen	Myositis ^{***} , Polymyositis ^{***}	Ödeme, Muskelkrämpfe, Arthralgien, Arthritis
Hämatopoese/ Immunsystem			Thrombozytopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Hypo- oder Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper (AIHA ¹ und ITP ²)
Andere			Perikard- oder Pleuraerguss, Aszites, periphere Neuropathie, nephrotisches Syndrom, Myasthenia gravis, kardiale Reizleitungsstörungen, Kardiomyopathie

¹ Autoimmunhämolytische Anämie

² Idiopathische thrombozytopenische Purpura

³ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

⁴ Glutamat-Pyruvat-Transaminase

⁵ Alkalische Phosphatase

⁶ Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie

* Kann bei gestellter Diagnose als zur cGvHD gehörig betrachtet werden

** Nach Ausschluss von Infektionen, Malignomen, Substanznebenwirkungen und anderen Ursachen

*** Bioptische oder radiologische Sicherung notwendig (oder Schirmer-test für Augen)

10.2 Substanzen und Verfahren zur GvHD-Therapie

Die folgende Tabelle 67 soll einen Überblick über im Rahmen dieser Arbeit aufgeführte Substanzen und Verfahren zur GvHD-Therapie und -Prophylaxe geben. Neben einer kurzen Beschreibung des Wirkmechanismus sind mögliche auf die GvHD bezogene Indikationen und eine Auswahl typischer oder gefürchteter Nebenwirkungen dargestellt (Karow und Lang-Roth 2008, Wolff et al. 2011, Martin et al. 2012b, Berger et al. 2014a, Rawluk und Marks 2014, Schnerch et al. 2014a, Schnerch et al. 2014b, Zeiser et al. 2015).

Tabelle 67: Substanzen zur GvHD-Therapie und -Prophylaxe.

Medikament	Indikation	Wirkmechanismus	Typische oder schwerwiegende Nebenwirkungen
Alefacept	Zweitlinientherapie der cGvHD	Fusionsprotein gegen CD2 ¹ mit folgender Hemmung der T-Zell-Aktivierung	Infusionsreaktionen, Lymphopenie, Infektanfälligkeit, Übelkeit, Erbrechen, hepatische Toxizität, Malignomrisiko
Alemtuzumab	Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Monoklonaler Antikörper gegen CD52 ¹ auf B-/T-/NK-Zellen ⁷ , Monozyten, Makrophagen mit 3-6 Monate anhaltender peripherer T-Zell-Depletion	Infusionsreaktionen (insb. Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen), Übelkeit, schwere Myelosuppression, Infektanfälligkeit (insb. Atemwegsinfekte), Hypotonie, Kopfschmerz, ITP ² , hämolytische Anämie, kardiale Arrhythmien, Rezidivrisiko
Antithymozytenglobulin (ATG)	Prophylaxe, Zweitlinientherapie der aGvHD	Polyklonale Antikörper gegen Lymphozyten mit folgender T-Zell-Unterdrückung	Thrombopenie, Leukopenie, Infusionsreaktionen (insb. Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Arthralgien, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen
Azathioprin	Zweitlinientherapie der cGvHD	DNA/RNA-Synthese-Hemmung mit nachfolgender Hemmung der T-/B-Zell-Aktivität	Infektanfälligkeit, Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Malignomrisiko (insb. Mundhöhlenmalignome)
Basiliximab	Zweitlinientherapie der aGvHD	Monoklonaler Antikörper gegen den T-Zell-IL-2 ³ -Rezeptor/CD25 ¹ mit folgender Hemmung aktivierter T-Zellen	Infusionsreaktionen, Übelkeit, Obstipation, Harnwegsinfekte, Hypertonie, Kopfschmerz
Ciclosporin A (CSA)	Prophylaxe, Erst- und Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Calcineurininhibition mit Hemmung der IL-2 ³ -Produktion und T-Zell-Aktivierung	Nephrotoxizität, Hypertonie, Alopezie, Tremor, Kopfschmerz, Krampfanfälle, Depression, Parästhesien, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, Leberfunktionsstörungen, Hyperglykämie, Malignomrisiko, Ödemneigung, Thromboserisiko, Infektanfälligkeit
Clofazimin	Zweitlinientherapie der cGvHD (insb. mukokutane Manifestationen)	Antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkung	Hyperpigmentation der Haut, Photosensibilisierung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Methämoglobinämie

Cyclophosphamid	Gelegentlich Prophylaxe, gelegentlich Zweitlinientherapie der cGvHD	DNA-/RNA-Alkylierung mit Hemmung der DNA-Synthese	Myelosuppression, akute Myo- und Perikarditis, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Transaminasenanstieg, hämorrhagische Zystitis, Nierenfunktionsstörungen, Alopezie, Enzephalopathie, Infektanfälligkeit, Infertilität, Rezidivrisiko
Daclizumab	Zweitlinientherapie der aGvHD	Monoklonaler Antikörper gegen den T-Zell-IL-2 ³ -Rezeptor/CD25 ¹ mit folgender Hemmung aktivierter T-Zellen	Infusionsreaktionen, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Tremor, Kopfschmerz, Ödeme
Denileukin diftitox	Zweitlinientherapie der aGvHD	Fusionsprotein gegen den IL-2 ³ -Rezeptor mit nachfolgender Apoptose aktivierter T-Zellen	Transaminasenanstieg
Etanercept	Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Fusionsprotein zur TNFα ⁶ -Inhibition	Infektanfälligkeit, Sepsis, Autoantikörperbildung, Verschlechterung Herzinsuffizienz
Everolimus	Gelegentlich Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	mTOR ⁴ -Inhibition mit folgender Hemmung von Proteinbiosynthese, Zellzyklus, Angiogenese, Glykolyse und T-Zell-Aktivierung	Myelosuppression, Infektanfälligkeit, transplantationsassoziierte Mikroangiopathie, Wundheilungsstörung, Hyperlipidämie, Hypertonie, interstitielle Pneumonitis, Übelkeit, Transaminasenanstieg, Nierenfunktionsstörung
Extrakorporale Photophorese (ECP)	Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Apoptoseinduktion aller Leukozytenpopulationen, Inhibition proinflammatorischer Zytokine, Förderung antiinflammatorischer Zytokine, Förderung regulatorischer T-Zellen	Invasivität durch venösen Zugang mit Infektions- und Thromboserisiko, Blutverlust, Hypercalcämie infolge Antikoagulation, Zytopenie
Hydroxychloroquin (HCQ)	Zweitlinientherapie der cGvHD (insb. mukokutane, hepatische Manifestationen)	Antimalariamedikament mit Einfluss auf Antigenprozessierung und Antigenpräsentation sowie Zytokinproduktion	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, retinale Toxizität mit Sehverschlechterung, Neuropathie
Imatinib	Zweitlinientherapie der cGvHD (insb. sklerodermiforme Manifestationen, BO ⁸)	Tyrosinkinaseinhibition mit Proliferationshemmung, Apoptoseinduktion sowie antifibrotischen Effekten	Ödeme, Myelosuppression, Panzytopenie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerz, Transaminasenanstieg, Dermatitis, Myalgien, Arthralgien, Teratogenität
Infliximab	Zweitlinientherapie der aGvHD	Monoklonaler Antikörper gegen TNFα ⁶	Infektanfälligkeit, Sepsis, Autoantikörperbildung, Verschlechterung Herzinsuffizienz
Mesenchymale Stammzellen (MSZ)	Zweitlinientherapie der aGvHD	Immunmodulation mittels Suppression alloreaktiver T-Zellen mit multipotenten, nicht-hämatopoetischen Zellen	evtl. ektope Gewebsformation
Methotrexat (MTX)	Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD (insb. mukokutane Manifestationen)	Antimetabolit der Folsäuresynthese mit nachfolgender DNA-Synthesehemmung	Myelosuppression, Infektanfälligkeit, Mukositis, Lungenfibrose, Übelkeit, Diarrhoe, gastrointestinale Blutungen, Transaminasenanstieg, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung, Dermatitis, allergische Reaktionen

Muromonab-CD3 (OKT3)	Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Monoklonaler Antikörper gegen CD3 ¹ auf T-Zellen mit nachfolgender T-Zell-Inhibition (nach anfänglicher Aktivierung mit Zytokinfreisetzung)	Infusionsreaktionen (insb. Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen), Zytokinfreisetzungssyndrom, Enzephalopathie, HAMA ⁵ -Bildung, Infektanfälligkeit, Malignomrisiko
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase der Purinsynthese mit nachfolgender selektiver Hemmung von B- und T-Zellen	Leukopenie, Thrombopenie, Myelosuppression, Sepsis, Infektanfälligkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, gastrointestinale Blutungen, Rezidivrisiko
Pentostatin	Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Antimetabolit der Purinsynthese mit folgender DNA-Synthesehemmung und T-Zell-Depletion	Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Transaminasenanstieg, Nierenfunktionsstörung, Neurotoxizität, Erythem, Exanthem, Photosensibilisierung, Kopfschmerzen, Infektanfälligkeit, Fieber
Retinoide	Zweitlinientherapie der cGvHD (insb. sklerodermiforme Manifestationen)	Reduktion der Kollagensynthese in Fibroblasten und Förderung regulatorischer T-Zellen	Hauttoxizität, Ulzera, Hyperlipidämie, Transaminasenanstieg, Teratogenität
Rituximab	Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD (insb. Autoantikörper-vermittelte, kutane, muskuloskeletale Manifestationen)	Monoklonaler Antikörper gegen CD20 ¹ auf B-Zellen mit Depletion CD20 ¹ -positiver B-Zellen	Infusionsreaktionen (insb. Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen), Tumor-Lyse-Syndrom, leichte Myelosuppression (insb. Lymphopenie), Infektanfälligkeit, Übelkeit, Kopfschmerz, Leistungsminderung, progressive multifokale Leukenzephalopathie
Ruxolitinib	Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Tyrosinkinaseinhibition der Januskinasen 1/2	Kopfschmerz, Schwindel, Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Infektionen, Hypertonie
Sirolimus/Rapamycin	Gelegentlich Prophylaxe, Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	mTOR ⁴ -Inhibition mit folgender Hemmung von Proteinbiosynthese, Zellzyklus, Angiogenese, T-Zell-Aktivierung, B-Zell-Aktivität und Antigenpräsentation	Hyperlipidämie, Myelosuppression, Nephrotoxizität, transplantationsassoziierte Mikroangiopathie, Ödeme, Infektanfälligkeit, Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerz, Transaminasenanstieg, Arthralgien, Krampfanfälle
Steroid	Erstlinientherapie der aGvHD ≥Grad 2 und der cGvHD	IL1 ³ -Blockade mit nachfolgender breiter Hemmung der zellulären und humoralen Immunantwort	Gastrointestinale Ulcera und Blutungen, Gastritis, Infektanfälligkeit, Cushingsyndrom, Stiernacken, Stammfettsucht, Myopathie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Ödeme, Osteoporose, avaskuläre Knochennekrosen, Hypertonie, Hautatrophie, Wundheilungsstörungen, Akne Hämatome, Glaukom, Katarakt, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Amenorrhoe Impotenz, Nebenniereninsuffizienz
Tacrolimus (FK506)	Prophylaxe, Erst- und Zweitlinientherapie der akuten und chronischen GvHD	Calcineurininhibition mit Hemmung der IL-2 ³ -Produktion und T-Zell-Aktivierung	Nephrotoxizität, Hypertonie, Tremor, Kopfschmerz, Krampfanfälle, Depression, Parästhesien, Schwindel, Hyperglykämie, Thromboserisiko, Infektanfälligkeit, Malignomrisiko

Thalidomid	Zweitlinientherapie der cGvHD (bei zeitgleichem Wiederauftreten eines Multiplen Myeloms)	Inhibition von Angiogenese, Expression von Adhäsionsmolekülen und verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen	Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation, Neuropathie, Hauterythem, Neutropenie, Thrombopenie, Thromboserisiko, Teratogenität
Thoracoabdominal irradiation	Zweitlinientherapie der cGvHD (insb. Fasziiitis, mukokutane Manifestationen)	Immunmodulation mittels Niedrig-Dosis-Bestrahlung (1 Gray)	Myelosuppression, Panzytopenie
Tocilizumab	Zweitlinientherapie der aGvHD	Monoklonaler Antikörper gegen IL-6 ³ mit anti-inflammatorischer Wirkung	Infektanfälligkeit, Myelosuppression, Gastritis, Mukositis, Schwindel, Kopfschmerz, Hypertonie, Transaminasenanstieg
T-Zell-Depletion (ex vivo)	Prophylaxe	Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat vor Verabreichung	Rezidivrisiko, Infektanfälligkeit

¹ Cluster of differentiation

² Idiopathische thrombozytopenische Purpura

³ Interleukin

⁴ Mammalian target of Rapamycin

⁵ Humane Anti-Maus-Antikörper

⁶ Tumornekrosefaktor

⁷ Natürliche Killerzelle

⁸ Bronchiolitis obliterans

10.3 Der Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status, KPS; siehe Tabelle 68) beschreibt eine von mehreren möglichen Skalen zur Erfassung des Allgemeinzustands von Tumorpatienten (Mor et al. 1984, Berger 2014).

Tabelle 68: Der Karnofsky-Index

Index	Definition
100 %	Keine Krankheitszeichen, normale Aktivität
90 %	Geringe Krankheitszeichen, normale Aktivität möglich
80 %	Deutliche Krankheitszeichen, normale Aktivität nur mit Anstrengung
70 %	Normale Aktivität und Arbeit nicht möglich. Selbstversorgung
60 %	Überwiegend Selbstversorgung, gelegentliche Unterstützung notwendig
50 %	Erhebliche Unterstützung und ärztliche Versorgung notwendig
40 %	Behinderung, überwiegende Bettlägerigkeit
30 %	Schwerbehinderung, geschulte Pflegekraft oder Hospitalisierung notwendig
20 %	Schwerstkranker Patient, Hospitalisierung/intensive Therapie notwendig
10 %	Moribunder Patient, rasche Progredienz
0 %	Tod

10.4 Evidenz- und Empfehlungsgrade

Um zu beschreiben, wie deutlich evidenzbasiert eine Substanz oder ein Verfahren ist, werden die in Tabelle 69 aufgeführten Grade der Evidenz zwischen I und III angegeben (siehe Kapitel 4.3.2). So zeigt ein Evidenzgrad von I an, dass die Wirksamkeit einer Substanz in mindestens einer hochwertigen randomisiert-kontrollierten Studie belegt wurde, während ein Grad von III auf eine niedrige Evidenz basierend auf Expertenmeinungen, klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien oder Berichten aus Expertenkomitees hinweist (Wolff et al. 2011).

Tabelle 69: Evidenzgrade
Nach: Wolff et al., 2011

Evidenzgrad	Definition
I	Evidenz aus mindestens einer methodisch hochwertigen kontrollierten randomisierten Studie
II	Evidenz aus mehr als einer methodisch hochwertigen klinischen Studie ohne Randomisierung, aus Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien (bestenfalls aus mehr als einem Zentrum) oder aus multiplen Zeitreihen oder aus einschneidenden Ergebnissen nicht-kontrollierter Experimente
III	Evidenz aus Expertenmeinungen basiert auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien und Berichten von Expertenkomitees
III-1	Mehrere Berichte aus retrospektiven Erhebungen oder nicht-kontrollierten klinischen Studien
III-2	Einzelner Bericht aus einer retrospektiven Erhebung oder einer nicht-kontrollierten klinischen Studie
III-3	Nur Fallberichte verfügbar

Die in Tabelle 70 dargestellten Empfehlungsgrade zeigen an, wie deutlich eine Substanz oder ein Verfahren auf Basis wissenschaftlicher Ergebnisse zur Therapie empfohlen oder abgelehnt wird (siehe Kapitel 4.3.2). Der Empfehlungsgrad A gibt hierbei an, dass die Verwendung immer empfohlen wird, ein Empfehlungsgrad B deutet auf eine im Allgemeinen geltende Empfehlung hin. Der Grad C zeigt an, dass es sich bei der Substanz oder dem Verfahren um eine optionale Therapie handelt, für die es nicht ausreichend Evidenz gibt. Ist von der Anwendung einer Therapiemöglichkeit aufgrund von Hinweisen auf fehlende Wirksamkeit oder gar nachteiligen Effekte abzuraten, erhält sie den Empfehlungsgrad D (Wolff et al. 2011).

Tabelle 70: Empfehlungsgrade
Nach: Wolff et al., 2011

Empfehlungsgrad	Definition
A	Anwendung immer empfohlen
B	Anwendung im Allgemeinen empfohlen
C	Optional, keine ausreichende Evidenz
C-1	Anwendung in der Zweitlinientherapie gerechtfertigt
C-2	Anwendung ab der Drittlinientherapie gerechtfertigt
C-3	Anwendung aufgrund eines hohen Risikoprofils nur unter bestimmten Umständen gerechtfertigt
C-4	Experimenteller Ansatz, Anwendung nur in klinischen Studien oder Einzelfällen
D	Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen; Hinweise auf fehlende Wirksamkeit oder nachteilige Effekte

11 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Professor Wolfgang Bethge für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Über die gesamte Zeit der Datenerhebung, Auswertung und Verfassung meiner Dissertation hatte ich in ihm einen ausgesprochen hilfsbereiten und zuverlässigen Ansprechpartner, der auf all meine Fragen stets die passende Antwort hatte. Hierfür bin ich überaus dankbar!

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Kanz als Leiter der Inneren Medizin II für die Möglichkeit bedanken, in seiner Abteilung meine Doktorarbeit zu erstellen.

Für ihre Einarbeitung, ihr offenes Ohr bei Fragen und die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung möchte ich mich bei Petra Braun, Anja Junker und Diana Kilian bedanken. Auch danke ich Jannick Tönnies für ihre Ergänzungen und den hilfreichen fachlichen Austausch.

Mein herzlicher Dank gilt zudem Frau Aline Naumann aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die durch sie vorgenommene statistische Beratung.

Ich danke außerdem meinen langjährigen Kommilitoninnen Sabina, Josephine, Larissa, Monja und Sarah für die Möglichkeit zum Austausch und ihre große menschliche Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich bei Steffen Axt dafür bedanken, dass er mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, viele hilfreiche Vorschläge einbrachte und jederzeit die richtigen aufbauenden Worte fand.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich bis heute in jeder erdenklichen Art und Weise unterstützen und ohne die ein Studium der Medizin nicht möglich gewesen wäre. Sie hatten jederzeit ein offenes Ohr und schafften es, mich immer wieder aufs Neue zu motivieren. Für ihre stets konstruktive Kritik und ihre Korrekturen meiner Arbeit möchte ich mich ebenso bedanken.