

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
ehem. Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann
Direktor: Prof. Dr. rer.nat. Dr. med. Michael von Bergwelt

**Die chronische Graft-versus-Host-Disease nach allogener hämatopoetischer
Stammzelltransplantation: Klinische Aspekte, Behandlungsergebnisse und
prognostische Faktoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Yasmin Hajal

aus

Starnberg

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Klein

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2018

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Graft versus Host Disease	6
1.2	Zielsetzung	8
1.3	Definition der GvHD.....	8
1.4	Pathophysiologie der GvHD	8
1.5	Graft versus Malignancy Effect	10
1.6	Akute GvHD	10
1.7	Chronische GvHD	12
1.7.1	Erstmanifestation der cGvHD	12
1.7.2	Symptome der cGvHD	13
1.7.3	Klassifikation der Symptome der cGvHD nach NIH Konsensuskonferenz.....	16
1.7.4	Therapie der cGvHD	18
1.7.4.1	Prophylaxe der cGvHD.....	18
1.7.4.2	Medikamentöse Therapie der chronischen GvHD.....	19
1.7.4.3	Extrakorporale Photopherese	20
1.7.4.4	Symptomatische Therapie.....	21
1.7.4.5	Infektionsprophylaxe	21
1.8	Prognosefaktoren bei Patienten mit cGvHD	22
1.8.1	Geschlecht von Spender und Patient.....	22
1.8.2	Stammzellspender	22
1.8.3	Stammzellquelle	23
1.8.4	Akute GvHD	23
1.8.5	Beginn der cGvHD.....	23
1.8.6	Corticosteroiddosis bei Erstdiagnose der cGvHD.....	24
1.8.7	Thrombozytopenie	24
1.8.8	Klassifikation der cGvHD	24
1.8.8.1	"Klassische" Klassifikation der cGvHD	24
1.8.8.2	Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz	26
1.8.9	Klassisch chronische und Overlap GvHD.....	27
2	PATIENTEN UND METHODEN	29
2.1.1	Statistische Auswertung	29
2.1.2	Definitionen.....	30
2.1.3	Patientenkollektiv	31

3	ERGEBNISSE	35
3.1	Behandlungsergebnisse	35
3.1.1	Gesamtüberleben	35
3.1.2	Mortalität	36
3.1.3	Rezidivrate	36
3.2	Häufigkeit der GvHD	37
3.2.1	Akute GvHD	37
3.2.2	"Klassische" Klassifikation der cGvHD.....	37
3.2.3	cGvHD nach NIH-Risikogruppen.....	38
3.3	Klinische Symptome der cGvHD nach NIH-Klassifikation	38
3.4	Corticosteroidtherapie	43
3.5	Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Univariate Analyse.....	45
3.5.1	Grunderkrankung	46
3.5.2	Stadium der Grunderkrankung bei Transplantation	48
3.5.3	Konditionierungsschema	49
3.5.4	Geschlecht von Spender und Patient	50
3.5.5	Stammzellspender	51
3.5.6	Stammzellquelle	52
3.5.7	Grad der akuten GvHD	53
3.5.8	Corticosteroiddosis bei Erstdiagnose der cGvHD.....	55
3.5.9	Thrombozytopenie bei Erstdiagnose der cGvHD	56
3.5.10	Anzahl betroffener Organsysteme.....	58
3.5.11	"Klassische" Klassifikation der cGvHD.....	59
3.5.12	Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz	60
3.5.13	Beginn der cGvHD.....	62
3.5.14	"Klassisch chronische" und "Overlap" cGvHD	63
3.6	Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Multivariate Analyse.....	65
3.7	Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Zusammenfassung.....	66
4	DISKUSSION.....	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	77

6	ANHANG	79
6.1	Abkürzungsverzeichnis	79
6.2	Abbildungsverzeichnis	82
6.3	Tabellenverzeichnis.....	83
6.4	Literaturverzeichnis.....	85
6.5	Eidesstattliche Versicherung	94
6.6	Curriculum Vitae.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 EINLEITUNG

1.1 Graft versus Host Disease

Die Graft versus Host Disease (GvHD; deutsch: Transplantat gegen Wirt Reaktion) ist eine schwerwiegende Komplikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). Die HSZT stellt für viele Patienten mit malignen und nicht malignen hämatologischen Systemerkrankungen eine kurative Behandlungsoption dar. Bei der GvHD handelt es sich um eine immunologische Reaktion, bei welcher die im Stammzelltransplantat enthaltenen immunkompetenten Zellen des Spenders, insbesondere die T-Lymphozyten, den Organismus des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Diese Komplikation kann prinzipiell alle Organe des Empfängers betreffen. (Lee et al., 2003)

Traditionell unterschied man zwei Formen der GvHD: Die akute GvHD (aGvHD), die sich während der ersten hundert Tage nach Transplantation manifestiert, und die chronische GvHD (cGvHD), die ab Tag 100 auftritt. Inzwischen hat man erkannt, dass die akute GvHD auch länger anhalten und die chronische GvHD früher auftreten kann, wobei gleichzeitig auch Mischformen zu beobachten sind. Daher erfolgt die Einteilung in akute und chronische GvHD aktuell nicht mehr anhand des Zeitpunkts des Auftretens der Symptome, sondern anhand von Symptomen, die für die jeweilige Form typisch sind. Die Diagnosestellung der GvHD wird insbesondere bei Unsicherheit bezüglich der kausalen Einordnung der diagnostischen Symptome um eine histologische Gewebeuntersuchung ergänzt. (Ferrara et al., 2009)

Die akute Verlaufsform der GvHD äußert sich häufig an Haut, Darm und Leber. Weiteres Zielorgan kann jedoch auch die Hämatopoese bzw. das Immunsystem des Empfängers sein.

Im Gegensatz dazu ist die chronische Verlaufsform der GvHD vielgestaltiger und kann nahezu jedes Organsystem des Patienten betreffen. Chronisch entzündliche, fibrosierende Prozesse der Haut und der inneren Organe stehen im Vordergrund.

Insgesamt stellen die cGVHD und ihre Folgeerkrankungen die Hauptlangzeitkomplikation nach allogener HSZT dar. Sie tragen signifikant zur Morbidität und Mortalität der Patienten bei.

Abhängig von verschiedenen patienten- und transplantationspezifischen Faktoren wie z.B. dem Alter, der Konditionierung und des Stammzellpräparates ist eine cGvHD bei ca. 40-70% der Patienten in unterschiedlichem klinischen Ausmaß zu beobachten (Lee et al., 2003); ca.

25% der Patienten mit cGvHD versterben an dieser Komplikation nach allogener HSZT (Kuzmina et al., 2012).

Im Lauf der Zeit haben sich verschiedene Faktoren herauskristallisiert, die es ermöglichen, sowohl das Risiko für das Auftreten einer cGvHD als auch den Schweregrad dieser Erkrankung und die Prognose des Patienten zu beurteilen. Dazu gehören patienteneigene Faktoren wie Geschlecht, Alter, Grunderkrankung und Krankheitsphase, transplantationsabhängige Faktoren wie HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger und Art der Stammzellquelle, sowie Verlaufsfaktoren, die nach der Transplantation auftreten, wie z.B. der Corticosteroidbedarf während der Therapie der cGvHD oder die Entwicklung einer Thrombozytopenie.

Eine große Diversität der klinischen Symptome, Unterschiede im Ausmaß und in der klinischen Beurteilung der Krankheitserscheinungen sowie der Mangel an zuverlässigen Biomarkern erschweren sowohl die Diagnose als auch die Klassifikation der chronischen GvHD.

So war über einen langen Zeitraum hinweg die cGvHD nur grob in „limited disease“ - charakterisiert durch eine lokalisierte Haut- und Schleimhautbeteiligung mit allenfalls geringer Leberbeteiligung - und in „extensive disease“ mit ausgedehntem Haut- und Schleimhautbefall und Beteiligung weiterer Organe unterschieden worden. Dieser einfachen, „klassischen“ Klassifikation wurde jedoch nur eine bedingte prognostische Wertigkeit zugesprochen. Die Diagnosestellung und Schweregradbeurteilung der cGvHD wurde von einigen Experten als zu uneinheitlich, lückenhaft in der Dokumentation des Organbefalls und „untersucherabhängig“ in der Beurteilung des Ansprechens angesehen.

Daher unternahmen im Jahr 2005 internationale Experten für die Behandlung der GvHD im Rahmen der *Konsensuskonferenz der cGvHD des National Institute of Health (NIH)* den Versuch, ein weltweit einheitliches Modell für die Diagnostik der chronischen GvHD und die Klassifikation ihrer Symptome sowie der sich daraus ergebenden Schweregradbeurteilung zu etablieren. (Filipovich et al., 2005)

Durch die Anwendung dieser diagnostischen Kriterien sollte im klinischen Alltag und in Studien eine Verbesserung der Dokumentation unter Einbeziehung aller befallenen Organsysteme und eine objektivere Beurteilung des Therapieansprechens erreicht werden. Gleichzeitig sollte dadurch auch prospektiv eine aussagekräftigere prognostische Einordnung der Inzidenz und des Schweregrads dieser komplexen Erkrankung ermöglicht werden.

Es wurde ein neues, dreistufiges Modell entwickelt, im Rahmen dessen die Patienten in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt werden. Außerdem wurde das

klassische Modell der akuten GvHD und chronischen GvHD um die Diagnose der "Overlap GvHD" ergänzt, bei der die Patienten sowohl Symptome der aGvHD als auch der cGvHD zeigen. (Filipovich et al., 2005)

1.2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden die Behandlungsergebnisse von 201 Patienten dargelegt, die in den Jahren von 1997 bis 2008 am Klinikum der Universität München-Großhadern in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III bei hämatologischer Grunderkrankung mittels einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt worden waren und eine cGvHD entwickelten, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden erforderte.

Patienten, die bisher ausschließlich nach der „klassischen“ Klassifikation der cGvHD in die Kategorien "limited" und "extensive" cGvHD eingeordnet worden waren, wurden retrospektiv nach den neueren Kriterien der „NIH-Klassifikation“ kategorisiert. Neben der Darstellung klinischer Aspekte der cGvHD nach der NIH-Klassifikation werden sowohl „klassische“ als auch „neuere“ Prognosefaktoren aufgeführt, analysiert und hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit als Prädiktoren des Überlebens in unserem Patientenkollektiv evaluiert und im Literaturvergleich diskutiert.

Der Analyse vorangestellt ist eine ausführliche Literaturübersicht zum Themenkomplex der GvHD.

1.3 Definition der GvHD

Die GvHD ist eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion, die nach einer Transplantation immunkompetenter Zellen auftreten kann, wenn der Empfänger Oberflächenantigene präsentiert, die im Gewebe des Spenders nicht vorkommen (Billingham, 1966).

Billingham definierte 1966 drei Kriterien, die nötig sind, damit eine GvHD entstehen kann:

- Transplantation immunkompetenter Zellen
- Histoinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- Immunsupprimierter Spender, der die transplantierten Zellen nicht zerstören kann

1.4 Pathophysiologie der GvHD

Die Pathophysiologie der GvHD ist komplex und noch nicht abschließend erforscht. Sie entsteht durch ein Zusammenspiel zwischen verschiedenen Zellen der Immunabwehr, Zytokinen, und proinflammatorischen Faktoren wie dem Tumor-Nekrose-Faktor TNF-alpha.

Zytotoxische T-Zellen gelten als Haupteffektorzellen der GvHD, aber auch B-Lymphozyten und andere Faktoren sind an der Reaktion beteiligt.

Nach dem derzeitigen Verständnis läuft die Entstehung der GvHD in drei Schritten ab (Pavletic et al., 2009):

I. Durch die Konditionierungstherapie, vorangegangene Therapien und Infektionen treten Schäden an endothelialen und epithelialen Zellen auf. Es kommt zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (TNF-alpha und Interleukin-1) und zur vermehrten Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APCs) des Empfängers, welche verstärkt Major-Histokompatibilitäts-Komplex-Antigene (MHC) und Minor-Histokompatibilitäts-Antigene an ihrer Oberfläche präsentieren. Besonders die Schädigung der gastrointestinalen Mucosa scheint durch systemische Translokation immunstimulierender Moleküle und Aktivierung von APCs eine entscheidende Rolle zu spielen. Unterschiedliche dendritische Zellen tragen zur Entstehung und Modulation der GvHD bei. (Koreth et al., 2008).

II. Es kommt zur Aktivierung der T-Zellen des Spenders, vor allem der T-Helfer-1-Zellen (Th1), welche unter anderem Interferon-gamma und TNF-alpha ausschütten, resultierend in einer T-Zell-Expansion und Aktivierung.

III. Zelluläre und inflammatorische Effektorphase: Aktivierte Makrophagen und zytotoxische T-Zellen (CTC) scheiden Zytokine aus, die Apoptose in den Zielzellen auslösen. Außerdem können CTC ihre Zielzellen auch direkt lysieren. Durch diese Vorgänge wird unter anderem die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes weiter geschädigt, was zu verstärktem Ausstoß von LPS und dem sogenannten "Zytokinsturm" führen kann (Koreth et al., 2008).

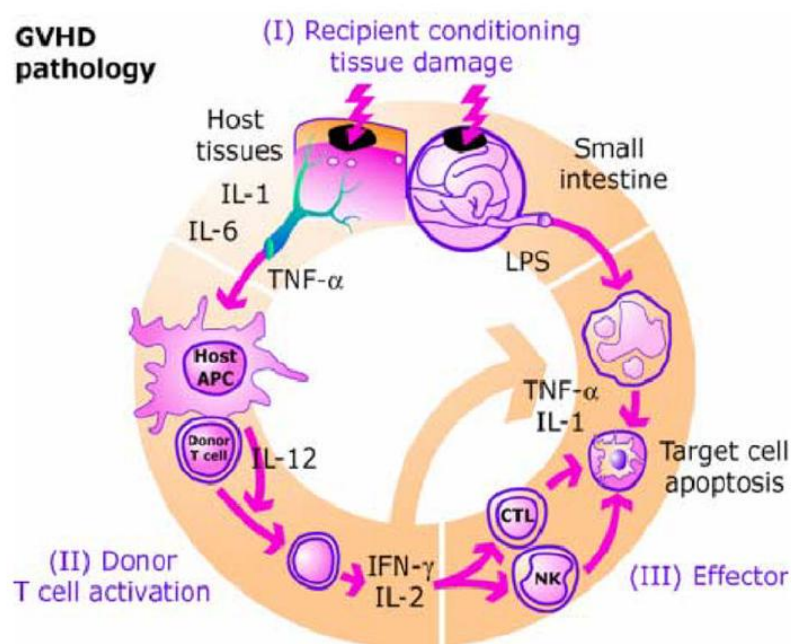


Abbildung 1: Entstehung der GvHD nach allogener Stammzelltransplantation. (Hill et al, 1997)

1.5 Graft versus Malignancy Effect

Der Graft versus Malignancy (GvM) Effekt beschreibt die Beobachtung, dass nach Transplantation von immunkompetenten Zellen des allogenen Spenders die maligne Grunderkrankung des Empfängers kontrolliert und eine längerfristige Remission induziert werden kann. Angenommen wird, dass gewisse Spenderimmunzellen in der Lage sind, residuelle Leukämie- bzw. Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren oder zu kontrollieren (Kolb et al., 2008).

Das Auftreten einer cGvHD scheint mit dem protektiven GvM-Effekt zu korrelieren, d.h. bei Patienten mit cGvHD zeigt sich ein geringeres Auftreten von Rezidiven (Koh et al., 2011; Baron et al., 2005, Hilgendorf et al., 2012).

Baron et al. konnten zeigen, dass Patienten mit extensiver cGvHD ein niedrigeres Risiko für Rezidive und Krankheitsfortschritt und eine bessere Chance auf progressionsfreies Überleben haben (Baron et al., 2005).

Ob auch die akute GvHD einen solchen protektiven Effekt zeigt, ist umstritten. So konnten Baron et al. keinen aGvHD-vermittelten GvM-Effekt zeigen (Baron et al., 2005), wohingegen Horowitz et al. Hinweise auf einen T-Zell vermittelten GvM-Effekt fanden, der bemerkenswerterweise hier unabhängig vom Auftreten einer cGvHD war (Horowitz et al., 1990).

Der GvM-Effekt erklärt möglicherweise, warum Patienten mit milder cGvHD in einigen Studien ein besseres Langzeitüberleben zeigen als Patienten, die keine GvHD entwickeln. So zeigte sich in einer Studie von Jagasia et al. nach 3 Jahren bei Patienten, die keine cGvHD entwickelt hatten, eine Gesamtüberlebenschance von 44%, 60% bei Patienten mit cGvHD (Jagasia et al. 2007).

Die schwere cGvHD ist dagegen mit hoher Mortalität und Morbidität assoziiert, so dass diese Patienten trotz einer häufig noch geringeren Rezidivrate im Allgemeinen kein besseres Langzeitüberleben aufweisen (Horowitz et al., 1990; Pereira et al., 2011).

1.6 Akute GvHD

Es wurden traditionell zwei Formen der GvHD unterschieden: Die akute GvHD, die sich während der ersten hundert Tage nach Transplantation abspielt, und die chronische GvHD, die ab Tag 100 auftritt. Diese Einteilung stammt noch aus den ersten Tagen der Stammzelltherapie und wird dem aktuellen Stand der Forschung und der Komplexität der

Erkrankung nicht mehr gerecht, obwohl sie im Klinikalltag weiterhin eine nützliche Richtschnur darstellt.

Die akute GvHD tritt meist innerhalb der ersten hundert Tage nach Transplantation auf. Sie kann aber auch später beginnen (delayed aGvHD), über längere Zeit persistieren (persistent aGvHD) oder nach einem erkrankungsfreien Intervall erneut auftreten (recurrent aGvHD). Die aGvHD manifestiert sich vor allem an der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und der Leber. Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ. So fand sich in bisherigen Studien bei ca. 70 - 80% der Patienten, die eine akute GvHD entwickelten, eine Hautbeteiligung. 50 – 80% der Patienten mit aGvHD entwickelten gastrointestinale Symptome, und bei 30 – 60% war die Leber mitbetroffen (Weisdorf et al., 1990; Martin et al., 2011).

Patienten mit Haut-aGvHD zeigen oft einen juckenden, makulopapulösen Ausschlag, der häufig stammbetont auftritt und sich über den gesamten Körper ausbreiten kann, die Kopfhaut aber meist ausspart. Es können sich Blasen und Geschwüre bilden (Vogelsang et al., 2003). In sehr schweren Fällen kann es zu einer blasigen Ablösung der Epidermis an der ganzen Hautoberfläche kommen, ähnlich wie beim Lyell-Syndrom (Wingard et al., 2011).

Das häufigste Symptom bei Beteiligung des Gastrointestinaltraktes ist ein voluminöser, wässriger Durchfall, oft von mehr als zwei Litern am Tag. Durch Geschwüre in der Mukosa kann es auch zu blutigen Durchfällen kommen, die mit einer schlechten Prognose einhergehen (Nevo et al., 1999). Viele Patienten leiden an Übelkeit, Gewichtsverlust oder abdominalen Schmerzen (Ferrara et al., 2009). In schweren Fällen kann sich durch die Schädigung des Gastrointestinaltraktes ein Ileus ausbilden.

Die aGvHD der Leber ist meist eine Ausschlussdiagnose. Die klinischen Symptome ermöglichen oft keine eindeutige Unterscheidung von anderen möglichen Ursachen einer Leberschädigung, wie pharmakologische Toxizität, Infektionen oder Veno-Occlusive Disease (VOD). Eine Biopsie ist durch die Thrombozytopenie in den ersten Wochen nach der Transplantation oft zu riskant, und selbst wenn eine Biopsie möglich ist, sind die Resultate nicht immer eindeutig (Ferrara et al., 2009).

Häufig wird eine Einteilung der aGvHD in vier Stadien verwendet, die von der „Consensus Conference on Acute GVHD Grading 1994“ erarbeitet wurde (Przepiorka et al., 1995) und auf den "Glucksberg Seattle" Kriterien aus dem Jahr 1974 basiert (Glucksberg et al., 1974). In dieser Einteilung hängt der Grad der aGvHD davon ab, welcher Anteil der Körperoberfläche betroffen ist, wie hoch der Bilirubinwert steigt, welches Volumen an Diarrhö abgesetzt wird, und in welchem Allgemeinzustand sich der Patient befindet.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der aGvHD (Glucksberg et al., 1974)

Stadium	Haut	Leber (Bilirubin)	Darm (Durchfälle)	Klinischer Zustand
1	< 25% der Körperoberfläche	2,0 - 3,0 mg/dl	500 – 1000 ml	normal
2	25-50% der Körperoberfläche	3,1 - 6,0 mg/dl	1000 - 1500 ml	leichte Einschränkung
3	generalisierte Hautrötung	6,1 - 15,0 mg/dl	> 1500 ml	mäßige Einschränkung
4	generalisierte Hautrötung mit Blasenbildung, Desquamation	> 15 mg/dl	starke abdominelle Schmerzen mit / ohne Ileus	schwere Einschränkung

Tabelle 2: Graduierung der akuten GvHD nach der Consensus Conference on Acute GVHD Grading 1994 (Przepiorka et al., 1995)

Grad	Haut	Leber	Darm
I	Stadium 1-2	0	0
II	Stadium 3	Stadium 1	Stadium 1
III	----	Stadium 2-3	Stadium 2-4
IV	Stadium 4	Stadium 4	----

Die akute GvHD Grad 3 und 4 ist mit einem schlechten Langzeitüberleben verbunden. So zeigte sich z.B. in einer Studie von Cahn et al. eine 3-Jahres-Überlebensrate von 25% für Patienten mit aGvHD Grad 3 und nur 3% für Patienten mit aGvHD Grad 4 (Cahn et al., 2005).

1.7 Chronische GvHD

Die chronische GvHD tritt im Allgemeinen erst mindestens hundert Tage nach Transplantation auf. Sie kann alle Organe des Körpers betreffen und über Jahre oder sogar Jahrzehnte anhalten.

Die Inzidenz der cGvHD variiert stark. Je nach Therapiezentrum und Studie sind zwischen 30% und 70% der Patienten nach Stammzelltransplantation betroffen. (Arora et al., 2003; Wingard et al., 2011; Goerner et al., 2002)

1.7.1 Erstmanifestation der cGvHD

Die chronische GvHD kann auf drei Arten auftreten: "Progressiv", d.h. im direkten Übergang aus einer akuten GvHD, "quiescent", d.h. mit einer Pause zwischen dem Abklingen der aGvHD und dem Auftreten der cGvHD, und "de novo", wenn der Patient keine aGvHD

erlitten hat. Ein progressiver Krankheitsbeginn gilt als prognostisch ungünstig (Arora et al., 2003; Kuzmina et al., 2011).

1.7.2 Symptome der cGvHD

Die Symptome der cGvHD sind sehr vielfältig, was die Klassifikation und Diagnose der Krankheit erschwert. Bei den meisten Patienten sind mehrere Organe betroffen. Die Symptome ähneln Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom oder den Kollagenosen (Lee 2010).

Wie bei der aGvHD ist auch bei der cGvHD die Haut das am häufigsten betroffene Organ (Lee et al., 2002). Die cGvHD kann sich auf viele verschiedene Arten manifestieren. Die Symptome sind häufig primär lichenoidale Hautveränderungen, die in sklerodermiforme Erscheinungen übergehen (Lee 2010).

Die Sklerodermie kann große Hautareale betreffen, kann aber auch auf kleine Flecken begrenzt bleiben (Morphea). Die verdickte, gespannte Haut bei Sklerodermie ist verletzlich, zeigt schlechte Wundheilung, die leicht zu Ulzerationen führen kann, und kann den Lymphabfluss behindern (Pavletic et al., 2009).

Durch sklerotische Veränderungen im Bereich der Gelenke kann es zu Kontrakturen kommen. Schwere Sklerodermie im Brustbereich kann durch die Versteifung der Gewebe zu Atembehinderung führen. Sowohl Depigmentation als auch Hyperpigmentation der Haut kommen vor. Manche Patienten zeigen eine Hautatrophie, einen Lichen sklerosus oder einen Lichen planus.

Lichenoidale Veränderungen treten oft auch an der Mundschleimhaut auf. Sklerodermie im Mundbereich kann die Mundöffnung und orale Beweglichkeit einschränken, und damit die Nahrungsaufnahme und Sprache beeinträchtigen. Verminderte Speichelproduktion kann zu vermehrten Infektionen und Gingivitiden führen. Weitere häufige Symptome im Mundbereich sind hyperkeratotische Plaques, Schleimhautatrophie, Pseudomembranen, Ulzerationen, Rötungen und Schmerzen (Pavletic et al., 2009). Bei schwerer GvHD im Mundbereich ist die Nahrungsaufnahme teilweise so schmerzhaft, dass die Patienten parenteral ernährt werden müssen.

Auch an den Genitalien kann ein Lichen planus auftreten. Bei manchen Patientinnen entstehen vaginale Stenosen oder Vernarbungen durch sklerotische Veränderungen oder verheilende Ulzerationen der Schleimhäute.

Typisch für die cGvHD der Nägel sind Nageldystrophien oder Nagelverlust. Eine Alopezie oder schuppende, papulosquamöse Läsionen der Kopfhaut kommen ebenso vor wie ein Ausdünnen der Kopfbehaarung oder frühzeitiges Ergrauen.

Sowohl Alopezie als auch sichtbare Veränderungen der Haut können zu einer Stigmatisierung der Patienten führen, und tragen damit auch zur psychischen Belastung bei Patienten mit cGvHD bei.

An den Augen führt die cGvHD häufig zu einem Verlust des schützenden Tränenfilms. Die Patienten leiden an trockenen oder schmerzenden Augen oder an einem konstanten Fremdkörpergefühl. Es kann zu einer Keratokonjunktivitis sicca kommen. Auch Photophobie, periorbitale Hyperpigmentation und Blepharitis können auftreten (Pavletic et al., 2009).

An der Lunge äußert sich die cGvHD typischerweise in obstruktiven Veränderungen, welche als Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS) bezeichnet werden.

Die klinische Diagnose eines BOS nach NIH-Kriterien setzt voraus (Filipovich et al., 2005):

- $FEV/FVC < 0,7$
- FEV_1s (FEV in der ersten Sekunde) $< 75\%$ des Sollwertes
- Residualvolumen $> 120\%$ des Sollwerts
- Anzeichen von Bronchiektasen und Verdickung der kleinen Atemwege in der Computertomographie des Thorax bei fehlendem Infiltrat- und Erregernachweis.

Das BOS tritt im Vergleich zu anderen Organkomplikationen häufig relativ spät im Krankheitsverlauf auf. Im Frühstadium ist es bei oft fehlender Klinik schwierig zu diagnostizieren. Die Diagnose wird daher in vielen Fällen erst bei fortgeschrittener Erkrankung gestellt. Aus diesem Grund gestaltet sich die Therapie schwierig, mit mäßigem Ansprechen auf Steroide. Das BOS trägt daher stark zur Morbidität und Mortalität der betroffenen cGvHD-Patienten bei (Arai et al., 2011).

Gastrointestinale Symptome der cGvHD können gerade bei Patienten mit einer progressiven chronischen GvHD oft nur schwer von den Symptomen einer späten akuten GvHD abgegrenzt werden. Viele Patienten leiden an Schluckstörungen, Übelkeit oder Gewichtsverlust. Auch Strikturen oder Stenosen im Ösophagus kommen vor.

In Verbindung mit den ebenfalls häufigen Veränderungen der Mundschleimhaut, die sehr schmerzhaft sein können, ist eine suffiziente Ernährung der Patienten oft schwierig. Manche Patienten können nur Breikost zu sich nehmen. Teilweise ist die orale Nahrungsaufnahme gar nicht mehr möglich. Dazu kommt häufig eine Malabsorption durch chronische Diarrhö. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ein höherer Grundenergiebedarf und erhöhte Werte von

Tumornekrosefaktor α zu einem Gewichtsverlust bei cGvHD-Patienten beitragen können (Jacobson et al., 2002). Gewichtsabnahme ist daher ein sehr häufiges Symptom.

In schweren Fällen kann es zu einem Wasting-Syndrom mit Verlust von mehr als 10% des Körpergewichtes kommen. So berichteten z.B. Lee et al., dass in einer Analyse von 1827 Patienten aus der Datenbank der *International Bone Marrow Transplant Registry* und 553 Patienten des *National Marrow Donor Program* jeweils ca. ein Viertel der Patienten einen signifikanten Gewichtsverlust erlitten hatten (Lee et al., 2002). In einer Studie von Jacobson et al. hatten 43% von 93 Patienten einen BMI < 21,9 und 14% einen BMI < 18,5 (Jacobson et al., 2002).

Gastrointestinale Symptome tragen stark zu Morbidität und Mortalität bei GvHD-Patienten bei. Mangelernährung schwächt das Immunsystem und verzögert den Heilungsprozess. Darüber hinaus führt eine Kachexie zu Komplikationen wie einem erhöhten Dekubitusrisiko (Pichcofsky-Devin et al., 1986; Haydock et al., 1987).

Bei Leberschädigung durch die cGvHD zeigt sich häufig eine Cholestase. Bilirubin, alkalische Phosphatase und die Transaminasenwerte sind meist erhöht.

Es ist häufig nicht möglich, die durch die cGvHD verursachte Leberschädigung abzugrenzen von einer Leberschädigung durch pharmakologische Toxizität, von der ebenfalls viele Patienten betroffen sind. Zusätzlich stellt sich das Problem einer Abgrenzung von einer späten akuten GvHD, die sich ebenfalls in einer Leberschädigung äußern kann.

Die sichere Diagnose einer cGvHD der Leber erfordert eine Biopsie, aber auch diese ermöglicht nicht immer den endgültigen Ausschluss einer anderen Ursache. Viele Patienten erhalten eine Corticosteroidtherapie, welche die Aussagekraft der Biopsien einschränkt und die Diagnose weiter erschwert.

1.7.3 Klassifikation der Symptome der cGvHD nach NIH Konsensuskonferenz

2005 entwickelten die Experten der Konsensuskonferenz für cGvHD eine neue Klassifikation, nach der die Symptome der cGvHD an den verschiedenen Organsystemen in vier Gruppen eingeteilt werden (Filipovich et al., 2005):

- **Diagnostisch:** Ein diagnostisches Symptom reicht zur Diagnose einer cGvHD aus.
- **Typisch:** Ein typisches Symptom reicht zur Diagnose der cGvHD, wenn es durch Biopsie gesichert wurde und andere wahrscheinliche Ursachen ausgeschlossen werden können.
- **Gemeinsam:** Gemeinsame Symptome treten sowohl bei cGvHD als auch bei aGvHD auf.
- **Andere:** Diese Symptome sind nicht diagnostisch für die chronische oder akute GvHD.

Tabelle 3: Klassifikation der Symptome der cGvHD nach NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Organ	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam
Haut	Poikiloderma, Lichen planus-Symptome, Scleroderma-Symptome, Morphea-Symptome, Lichen sclerosus-Symptome	Depigmentation	Schweißdrüsenverlust, Ichthyosis, Keratosis pilaris, Hypo-/Hyperpigmentation	Erythem, Maculopapulöses Exanthem, Pruritus
Nägel		Dystrophie, longitudinale Riefen, Einreißen der Nägel, Onycholysis, Pterygium unguis, Nagelverlust		
Kopfhaar und Körperbehaarung		Alopezie, schuppige papulosquamöse Läsionen	Ausdünnung der Kopfhaare, brüchiges oder stumpfes Haar, frühzeitiges Ergrauen	
Mund	Lichenoide Symptome, hyperkeratotische Plaques, Einschränkung der Mundöffnung durch Sklerose	Xerostomie, Mucocelen, Mucosale Atrophie, Pseudomembranen, Ulzerationen		Gingivitis, Mucositis, Erythem, Schmerzen

Organ	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam
Augen		Trockenheitsgefühl, Schmerzen, symmetrische Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca, konfluierende Areale einer punktförmigen Keratopathie	Photophobie, Periorbitale Hyperpigmentation, Blepharitis	
Genitalien	Lichen planus Symptome, vaginale Vernarbung oder Stenosen	Erosionen, Fissuren, Ulzerationen		
GI-Trakt	Ösophageales Netz, Strikturen oder Stenose im oberen oder mittleren Drittel des Ösophagus		Exokrine pankreatische Insuffizienz	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gewichtsverlust, Wachstumsstörung (Kinder)
Leber				Gesamt-Bilirubin oder AP > 2x oberer Normwert, ALT od. AST > 2x oberer Normwert
Lunge	Bronchiolitis Obliterans (BO), diagnostiziert in Lungenbiopsie	Bronchiolitis Obliterans, diagnostiziert mit Lungenfunktionstest und HR-CT		
Muskeln, Fascien, Gelenke	Fasciitis, Gelenkversteifung oder Kontrakturen durch Sklerose	Myositis oder Polymyositis	Ödeme, Muskelkrämpfe, Arthralgien oder Arthritis	
Hämatopoese und Immunstatus			Thrombozytopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Hypo-od. Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper (AIHA, ITP)	
Andere			Perikard-od. Pleuraerguss, Aszites, periphere Neuropathie, nephrotisches Syndrom, Myasthenia gravis, kardiale Reizleitungsstörung, Myopathie	

Im Rahmen der NIH Konsensuskonferenz wurde eine Ergänzung der "klassischen" Klassifikation der GvHD in akute GvHD und chronische GvHD um die Kategorien "Overlap cGvHD" und "Recurrent, delayed oder persistent aGvHD" vorgeschlagen:

Tabelle 4: Klassifikation der GvHD nach NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Klassische aGvHD	Erstes Auftreten von Symptomen der aGvHD innerhalb von hundert Tagen nach Transplantation.
Klassische cGvHD	Auftreten von mindestens einem diagnostischen Merkmal der cGvHD (siehe Tabelle 3), oder von mindestens einem typischen Merkmal, das durch Biopsie bestätigt wurde, und für das andere wahrscheinliche Ursachen ausgeschlossen werden können. Keine Symptome der aGvHD.
Overlap cGvHD	Wie klassische cGvHD, aber zusätzlich Vorhandensein von Symptomen einer aGvHD.
Recurrent, delayed oder persistent aGvHD	Erstes Auftreten oder Wiederauftreten von Symptomen der aGvHD nach dem hundertsten Tag nach Transplantation.

Die Experten der Konsensuskonferenz gingen davon aus, dass es sich bei Patienten mit klassisch chronischer GvHD und Patienten mit Overlap-Syndrom um zwei Gruppen mit signifikant unterschiedlicher Morbidität und Mortalität handelt, wobei die Patienten mit Overlap-GvHD eine schlechtere Prognose haben. Dies konnte inzwischen in mehreren Studien bestätigt werden (Jagasia et al., 2007; Kim et al., 2010; Pidala et al., 2012).

1.7.4 Therapie der cGvHD

1.7.4.1 Prophylaxe der cGvHD

Trotz intensiver Forschung gibt es noch keine wissenschaftlich etablierte Strategie zur Prävention der cGvHD (Lee, 2010).

Prophylaktische Gabe von Corticosteroiden führt nicht zu einer geringeren Rate an chronischer GvHD (Ancín et al., 2001; Ram et al., 2009).

Ferrara et al. fassten 2009 verschiedene experimentelle Ansätze zur cGvHD-Prophylaxe in der Studie *Graft versus Host Disease* zusammen (Ferrara et al., 2009):

In den 1980er und 1990 Jahren wurden mehrere Studien mit T-Zell Depletion zur Prophylaxe der cGvHD durchgeführt. Es konnte eine signifikante Reduktion der akuten und chronischen GvHD erreicht werden, aber es kam zu einer erhöhten Rate an Rezidiven, Infektionen und Epstein Barr Virus assoziierten lymphoproliferativen Syndromen, so dass das Langzeitüberleben nicht verbessert werden konnte.

Auch die prophylaktische Therapie mit Alemtuzumab, einem monoklonalen Antikörper, reduzierte die Inzidenz von akuter und chronischer GvHD, aber auch dieser Ansatz führte zu vermehrten infektiösen Komplikationen und erhöhten Rezidivraten.

Die prophylaktische Gabe von Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) führt häufig zu Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerzen und Thrombozytopenie und kann anaphylaktische Reaktionen auslösen. In einer Studie mit allogener Blutstammzelltransplantation von Fremdspendern verhinderte ALG das Auftreten von schwerer GvHD, führte aufgrund des vermehrten Auftretens von Infektionen jedoch nicht zu verbessertem Überleben. (Ferrara et al., 2009)

1.7.4.2 Medikamentöse Therapie der chronischen GvHD

Die Erstlinientherapie der cGvHD besteht aus der Gabe von Corticosteroiden, die in topischer Form bei leichtgradiger und systemischer Form bei schwerer Verlaufsform appliziert werden. Häufig wird die systemische Cortikosteroidtherapie in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren wie z.B. Cyclosporin A durchgeführt. Insbesondere scheint diese initiale Kombinationstherapie bei Vorliegen einer Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100 G/l) gerechtfertigt zu sein. (Lee SJ, 2010). Bei den meisten Patienten ist eine Behandlungsdauer von mindestens zwei Jahren nötig (Stewart et al., 2004).

Bei Versagen der Erstlinien-Therapie können weitere Immunsuppressiva wie z.B. Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Methotrexat (MTX), aber auch mTOR Inhibitoren, Zytokinantagonisten, Antikörper und lymphozytoxische Chemotherapeutika eingesetzt werden. Der Einsatz von mehr als zwei Immunsuppressiva in der Kombinationstherapie der cGvHD hat sich allerdings im klinischen Alltag nicht bewährt. (Lee SJ, 2010)

Es konnte auch bisher kein Nachweis erbracht werden, dass eine dieser Substanzen in der Zweitlinientherapie klar überlegen ist, und es besteht kein allgemeiner Konsens zwischen den verschiedenen Therapiezentren, welche Zweitlinientherapie in welchen Fällen gewählt werden sollte (Garnett et al., 2013).

Ein neuerer, vielversprechender Therapieansatz in der Behandlung der steroidrefraktären cGvHD nützt die immunmodulatorische Eigenschaft des JAK1/2 Inhibitors Ruxilotinib. Zeiser et al. publizierten 2015 eine retrospektive Studie über 95 Patienten mit steroidrefraktärer akuter und chronischer GvHD, die Ruxilotinib als Salvage-Therapie erhalten hatten. Die Ansprechrate bei Patienten mit steroidrefraktärer cGvHD lag bei 85,4% (Zeiser et al., 2015).

Da die Behandlung mit Corticosteroiden mit schweren Nebenwirkungen wie Osteoporose, Infektionen, und einem erhöhten Rezidiv- und Malignomrisiko verbunden ist (Axelrod L, 1976) ist ein Therapieziel, die Corticosteroiddosis so gering wie möglich zu halten.

Durch die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva kann eine Senkung der Corticosteroiddosis jedoch meistens nicht erreicht werden. So hat sich z.B. in der initialen Therapiephase der Einsatz von Mycophenolate Mofetil (MMF) nicht bewährt: Eine Studie von Martin et al. zeigte keine verbesserte Effektivität der Behandlung, aber Hinweise auf eine höhere Todesrate in der MMF-Gruppe, hauptsächlich durch Infektionen und Rezidive der Grunderkrankungen (Martin et al., 2009). Eine Studie mit Prednisolon und Azathioprin als Initialtherapie zeigte ähnliche Probleme (Sullivan et al., 1988).

Zwei Therapieansätze, die nachweislich eine Senkung der Corticosteroiddosis erlauben, sind die Gabe des monoklonalen Anti-B-Zell-Antikörpers Rituximab (Lee et al., 2010; Cutler et al., 2006; Kharfan-Dabaja et al., 2009) und die extrakorporale Photopherese (ECP) (Couriel et al., 2006; Flowers et al., 2008).

1.7.4.3 Extrakorporale Photopherese

Die ECP zeigt besonders bei steroidrefraktären Patienten mit Hautmanifestationen eine gute Wirksamkeit. (Couriel et al., 2006; Flowers et al., 2009)

Bei der ECP-Therapie wird Blut über einen venösen Zugang abgenommen. 5-10% der mononukleären Zellen des Patienten werden mithilfe einer Zentrifuge von den restlichen Blutbestandteilen getrennt. Diese Zellen werden dann mit dem Photosensitizer 8-MOP behandelt und zur Photoaktivierung mit UVA Licht bestrahlt. Danach werden sie dem Patienten wieder infundiert (Hart et al., 2013).

Der genaue Wirkmechanismus der ECP ist noch nicht abschließend erforscht. Es wirken offensichtlich mehrere Faktoren zusammen, um den Behandlungserfolg zu erreichen: Die Apoptose der photoaktivierten Zellen (Truitt et al., 1999) eine selektive Wirkung auf T-Zellen, die an der GvHD-Entstehung beteiligt sind (Maeda et al., 2005; Suchin et al., 1999) und eine Induktion von regulatorischen T-Zellen, die überschießende Immunreaktionen modulieren können (Maeda et al., 2005).

Die ECP ist mit einem extrakorporalen Flüssigkeitsverlust verbunden und ist daher kontraindiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Hypotonie. Auch verschiedene Gerinnungsstörungen und eine Thrombozytenzahl unter 30,000/ μ l stellen eine Kontraindikation dar.

Die häufigste Nebenwirkung der Prozedur ist Hypotonie. Es kann zu Müdigkeit, Pruritus und Fieber kommen. Mögliche langfristige Nebenwirkungen der ECP und besonders der Injektion des Photosensitizers MOP-8 in den Buffy Coat sind bisher nicht beobachtet worden, wobei durch die extrakorporeale Gabe von MOP-8 und dessen kurzer Halbwertszeit die Exposition des Patienten sehr gering ist, v.a. im Vergleich zur oralen Gabe von MOP-8 bei PUVA-Therapie (Hart et al., 2013).

Die Anwendung der ECP bei Patienten mit cGvHD ist schon relativ lange etabliert. Erste Studien liegen bereits aus den Jahren 1994 und 1996 vor (Owsianowski et al., 1994; Rossetti et al., 1996). Insgesamt ist die ECP sehr gut verträglich und hat eine geringe Rate an Nebenwirkungen bei hoher Effektivität. Die ECP scheint im Gegensatz zu anderen immunmodifizierenden Therapien nicht mit einem erhöhten Risiko von Rezidiven, Infektionen oder malignen Erkrankungen verbunden zu sein (Dall'Amico et al., 2002; Bisaccia et al., 2003).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die ECP eine Reduktion der Corticosteroiddosis ermöglicht. Hautmanifestationen sprechen besonders gut auf die Therapie an, und steroidrefraktäre Patienten scheinen besonders zu profitieren (Courier et al., 2006; Flowers et al., 2009).

1.7.4.4 Symptomatische Therapie

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie der GvHD sollten Patienten eine symptomatische Behandlung erhalten. Diese beinhaltet z.B. Krankengymnastik bei Kontrakturen, Lymphdrainage und Tränenersatztropfen bei Keratokonjunktivitis sicca. Patienten mit Übelkeit, schmerzhaften Läsionen der Mundschleimhaut oder Wasting Syndrom benötigen oft eine zusätzliche Gabe von hochkalorischer Trinknahrung oder sogar eine parenterale Ernährung (Lee et. al, 2003).

1.7.4.5 Infektionsprophylaxe

Bis zum Erreichen von mindestens 200 T-Helferzellen/ μ l wird eine Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim–Sulfamethoxazol gegen Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Aciclovir gegen virale Infektionen durchgeführt (Flowers et al., 2009). Die Patienten sollten alle von der European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) empfohlenen Impfungen erhalten (Ljungman et al., 2009).

Um die Ansteckungsgefahr möglichst gering zu halten, sollten die Patienten öffentliche Transportmittel und größere Menschenmengen meiden und bei unvermeidbaren Kontakten mit potentiell infektiösen Mitmenschen einen Mundschutz tragen.

1.8 Prognosefaktoren bei Patienten mit cGvHD

Es gibt mehrere Faktoren, die in Studien wiederholt prognostische Aussagekraft über den Verlauf der Erkrankung bewiesen haben.

1.8.1 Geschlecht von Spender und Patient

Weibliche Spender für männliche Patienten wurden bereits in vielen Studien als prognostisch signifikanter Faktor für das Auftreten einer GvHD identifiziert (Vogt et al., 2000; Gratwohl et al., 2001; Vigorito et al., 2009; Remberger et al., 2002), insbesondere bei Transplantation von Spenderinnen, die schon eine Schwangerschaft hinter sich haben. Die genaue Ursache für diesen Effekt ist noch nicht bekannt. Er erklärt sich aber vermutlich durch eine Immunreaktion der weiblichen Spenderzellen gegen das männliche H-Y Antigen, verstärkt durch eine stärkere Alloimmunisierung bei Frauen nach Schwangerschaft (Vogt, 2006, Gratwohl et al., 2001).

Diese verstärkte Immunreaktion trägt aber wohl auch zu einem verstärkten Graft versus Malignancy Effekt bei. Gratwohl et al. analysierten 782 Patienten, die aufgrund einer CML ein Transplantat von HLA-identischen weiblichen Spendern erhalten hatten. Die Männer hatten ein signifikant höheres Risiko transplantationsbedingter Mortalität nach fünf Jahren, allerdings auch eine signifikant reduzierte Rezidivrate (Gratwohl et al., 2001).

1.8.2 Stammzellspender

Ziel bei der Suche nach einem geeigneten Stammzellspender ist die möglichst genaue Übereinstimmung des HLA-Musters von Spender und Empfänger, um das Risiko für das Auftreten einer GvHD zu minimieren. Idealerweise kann im Familienbereich ein HLA-identischer Geschwisterspender identifiziert werden. Für Patienten ohne solche Spender im Familienbereich wird eine Suche nach einem HLA-kompatiblen Fremdspender durchgeführt. Die Kriterien für die HLA-Kompatibilität im Bereich von Fremdspendern wurden 2007 geändert. Bis 2007 wurde nach Spendern mit Übereinstimmung an sechs von sechs HLA-Loci gesucht. Inzwischen untersucht man zehn Loci (HLA A, -B, -C, DQB1, DRB1) und versucht, einen Spender mit Übereinstimmung in allen zehn Merkmalen, also einem 10/10 HLA-match,

zu finden. Bei Übereinstimmung von nur neun Loci, einem 9/10 HLA-match, spricht man von einem Mismatch-Spender.

Die Transplantation von Blutstammzellen, die von einem Fremdspender stammen, gilt insbesondere bei Vorliegen eines Mismatches als Risikofaktor für die Entwicklung einer cGvHD und ist mit einer erhöhten transplantationsassoziierten Mortalität verbunden (Mohty et al., 2002; Lee et al., 2002).

1.8.3 Stammzellquelle

Blutstammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder nach Stimulation mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) aus dem peripheren Blut gewonnen werden. Die periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT) ist inzwischen die am häufigsten verwendete Methode, nicht zuletzt aufgrund der vergleichsweise einfachen und sicheren Gewinnung der Zellen. Zudem resultiert die PBSZT häufig in einem schnelleren Engraftment und einer besseren Erholung des Immunsystems (Gooley et al., 2010).

PBSZ-Präparate erhalten im Vergleich zu Knochenmarkpräparaten eine erhöhte T-Zell Dosis. Dies erklärt warum Patienten nach einer PBSZT ein höheres Risiko haben eine GvHD zu entwickeln als nach einer KMT. Die Überlebensrate nach PBSZT ist allerdings nicht schlechter als bei KMT (Bensinger et al., 2001; Remberger et al., 2005).

1.8.4 Akute GvHD

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten, bei denen eine aGvHD vorlag, ein höheres Risiko haben eine cGvHD zu entwickeln, und dass bei diesen Patienten eine höhere Rate an moderater und schwerer cGvHD zu beobachten ist (Sohn et al., 2006; Remberger et al., 2002). Es wird angenommen, dass die cGvHD durch die Gewebeschädigung begünstigt wird, die durch die vorangehende aGvHD verursacht wurde (Pavletic et al., 2009).

Es konnte allerdings noch kein kausaler Zusammenhang zwischen aGvHD und cGvHD nachgewiesen werden. Möglicherweise erklärt sich die Korrelation dadurch, dass aGvHD und cGvHD ähnliche Risikofaktoren haben. Diese Hypothese wird durch eine Studie unterstützt, die gezeigt hat, dass die Prävention einer aGvHD nicht unbedingt die Rate an cGvHD senkt (Cutler et al., 2007).

1.8.5 Beginn der cGvHD

Ein progressiver Übergang von aGvHD zu cGvHD ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, während Patienten, bei denen die cGvHD ohne vorheriges auftreten einer aGvHD (de novo

cGvHD) oder nach einem GvHD-freien Intervall (quiescent cGvHD) auftrat, in mehreren Studien eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (Kuzmina et al., 2011; Arora et al., 2003).

In einer prospektiven Studie von Kuzmina et al. mit 178 Patienten war die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit progressivem Krankheitsbeginn signifikant schlechter im Vergleich zu Patienten mit quiescent oder de novo cGvHD (54,5% versus 89,5% versus 84,0%; $P = 0.022$ und 0.001 ; Kuzmina et al., 2011).

1.8.6 Corticosteroiddosis bei Erstdiagnose der cGvHD

Eine Therapie mit hohen Corticosteroiddosen ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden (Axelrod et al., 1976), welche mit einer erhöhten Mortalität bei cGvHD-Patienten einhergehen. So fanden Stewart et al. in einer retrospektiven Analyse von 751 Patienten, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer cGvHD eine Prednisolon-Dosis von mehr als 1 mg/kg Körpergewicht (KG) erhielten, eine signifikant schlechtere Überlebensrate hatten (Stewart et al., 2004).

Eine hohe Prednisolon-Anfangsdosis korreliert mit einem schwereren Krankheitsverlauf und dem prognostisch ungünstigen progressiven Beginn der cGvHD.

1.8.7 Thrombozytopenie

Das Auftreten einer Thrombozytopenie mit < 100 G/l ist ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit cGvHD und mit einer signifikant erhöhten Mortalität sowie mit schwereren Krankheitsverläufen assoziiert. (Nash et al., 1996; Arora et al., 2003; Vigorito et al., 2009; Kuzmina et al., 2011).

1.8.8 Klassifikation der cGvHD

1.8.8.1 "Klassische" Klassifikation der cGvHD

Die Einteilung der cGvHD in "limited" und "extensive disease" wurde entwickelt, um die Entscheidung zu erleichtern, welche Patienten eine systemische Corticosteroidtherapie benötigen. Die Seattle Group entwickelte die folgenden Kriterien anhand einer retrospektiven klinischen und pathologischen Untersuchung von 20 Patienten (Glucksberg et al., 1974):

Tabelle 5: Klassifikation der cGvHD in "limited" und "extensive disease" nach Seattle Kriterien (Glucksberg et al., 1974)

Limited cGvHD	Extensive cGvHD
Lokalisierte Hautbeteiligung	Generalisierte Hautbeteiligung
Leberfunktionsstörung durch GvHD	Lokalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberfunktionsstörung durch cGvHD, plus: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leber Histologie, die chronisch aggressive Hepatitis, "Bridging necrosis" oder Zirrhose zeigt, oder: ➤ Beteiligung des Auges (Schirmer Test mit < 5 mm Befeuchtung), oder: ➤ Beteiligung von Speicheldrüsen oder Mundschleimhaut in der Lippenbiopsie, oder:
	Beteiligung jedes anderen Zielorganes

Eine retrospektive Auswertung von Daten des "Center for International Blood and Marrow Transplant Research" (CIBMTR) zeigte jedoch, dass Transplantationszentren Patienten nicht immer richtig klassifizierten (Lee SJ et al., 2002). Die Seattle Group entwickelte daher die revidierten Seattle Kriterien, um auf Unklarheiten in der Klassifikation einzugehen. Die cGvHD wird nach den revidierten Seattle Kriterien wie folgt in "klinisch limited" und "klinisch extensive" eingeteilt (Lee et al., 2003):

"Klinisch limited" cGvHD:

1. Orale Symptome, die mit chronischer GvHD vereinbar sind, positive Haut- oder Lippenbiopsie, und keine andere Manifestation chronischer GvHD
2. Milde Leberfunktionsstörung (Alkalische Phosphatase $\leq 2x$ der Obergrenze des Normalwertes, AST oder ALT $\leq 3x$ der Obergrenze des Normalwertes, und Gesamt-Bilirubinwert ≤ 1.6) mit positiver Haut-oder Lippenbiopsie, und keine andere Manifestation der chronischen GvHD
3. Weniger als 6 papulosquamöse Plaques, macular-papulärer oder lichenoider Hautausschlag, der < 20% der Körperoberfläche betrifft, Depigmentation < 20% der Körperoberfläche oder Erythema < 50% der Körperoberfläche, positive Hautbiopsie, und keine andere Manifestation der chronischen GvHD
4. Sicca-Syndrom der Augen (Schirmer-Test ≤ 5 mm), positive Haut-oder Lippenbiopsie, und keine andere Manifestation der chronischen GvHD
5. Veränderung an Vagina oder Vulva mit positiver Biopsie und keine andere Manifestation der chronischen GvHD

"Klinisch extensive" cGvHD:

1. Beteiligung von zwei oder mehr Organen mit Symptomen der cGvHD, mit Biopsie-Dokumentation von cGvHD in einem Organ
2. Karnofsky oder Lansky Clinical Performance Score $< 60\%$, Gewichtsverlust $\geq 15\%$, und rezidivierende Infektionen die nicht durch andere Ursachen bedingt sind, mit Biopsie-Dokumentation von cGvHD an mindestens einem Organ
3. Weiter ausgeprägte Hautbeteiligung als bei der limited cGvHD definiert, durch Biopsie bestätigt
4. Sclerodermie oder Morphea
5. Onycholyse oder Onychodystrophie als Ausdruck der cGvHD, mit Dokumentation von GvHD an mindestens einem Organ
6. Eingeschränktes Bewegungsausmaß an den Handgelenken oder Knöcheln durch Fasciitis, die von cGvHD verursacht ist
7. Kontrakturen, bei denen davon auszugehen ist, dass sie durch GvHD verursacht sind
8. Bronchiolitis obliterans, die nicht durch andere Ursachen bedingt ist
9. Positive Leberbiopsie, oder Leberfunktionsstörung, die nicht durch andere Ursachen begründet ist, mit alkalischer Phosphatase $> 2x$ der Obergrenze des Normalwertes, AST oder ALT $> 3x$ der Obergrenze des Normalwertes, und Gesamt-Bilirubinwert > 1.6 , und Dokumentation von GvHD an mindestens einem Organ
10. Positive Biopsie im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt
11. Fasziiitis oder Serositis, die nicht durch andere Ursachen erklärt ist

Systemische Immunsuppression wird empfohlen für Patienten mit klinisch extensiver cGvHD und für alle Patienten mit den Risikofaktoren Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100G/L$) oder progressiver Beginn der cGvHD (Lee et al., 2003).

1.8.8.2 Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz

Die NIH Konsensuskonferenz entwickelte 2005 eine neue Klassifikation, nach der cGvHD-Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt werden (Filipovich et al., 2005). Diese Einteilung soll eine genauere Klassifizierung der betroffenen Organsysteme ermöglichen und so helfen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und ihre Therapie entsprechend anzupassen.

Acht Organsysteme werden für diese Klassifikation beurteilt: Haut, Mund, Augen, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lungen, Gelenke und weibliche Genitalien. Den Veränderungen

in der Organfunktion wird jeweils ein Schweregrad von I bis III zugeteilt, der sich nach der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens richtet.

Tabelle 6: Schweregrad der Organbeteiligung nach Kriterien der NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Grad I	Keine signifikanten Einschränkungen in der Organfunktion oder den Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad II	Signifikante Einschränkungen der Organfunktion ohne schwerwiegende Behinderung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad III	Schwerwiegende Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Patienten werden dann nach Anzahl und Schweregrad der betroffenen Organsysteme einer Risikogruppe zugeordnet:

Tabelle 7: Risikogruppen der cGvHD nach der NIH Consensus Conference (Filipovich et al., 2005)

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
Zahl der betroffenen Organsysteme	1-2	≥ 3	≥ 3
Schwere der Organmanifestationen	Grad I (außer Lunge)	Grad II oder höher (oder Lunge Grad I)	Grad II oder höher (oder Lunge Grad II-III)
Risikoparameter Thrombozytopenie oder progressiver Beginn	Keiner	Einer	Beide
Karnofsky-Index	≥ 80%	< 80%	< 80%

1.8.9 Klassisch chronische und Overlap GvHD

Im Rahmen der NIH Konsensuskonferenz wurde eine neue Einteilung der cGvHD in zwei Gruppen vorgeschlagen: Klassisch chronische GvHD und Overlap-GvHD, d.h. GvHD, die Symptome sowohl der klassisch chronischen als auch der klassisch akuten GvHD zeigt.

Mehrere retrospektive Analysen wurden durchgeführt, um die Validität und prognostische Signifikanz dieser neuen Einteilung zu überprüfen. Kuzmina et al., werteten einige dieser Studien retrospektiv aus. Es zeigte sich, dass 9 – 37% der Patienten, die traditionell mit einer cGvHD diagnostiziert worden wären, nach den neuen Kriterien eine persistierende akute oder Overlap GvHD haben. (Kuzmina et al., 2011). In zwei Studien zeigte sich ein signifikanter

Unterschied in der Überlebensrate zwischen Patienten mit klassisch chronischer und Overlap GvHD (Jagasia et al., 2007; Cho et al., 2009; Kim et al., 2010).

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung dieser Studien, modifiziert nach Kuzmina et al:

Tabelle 8: Retrospektive Analysen der NIH Konsensuskonferenz Kriterien für klassisch chronische GvHD, modifiziert nach Kuzmina et al., 2011.

	Patientenzahl	LAGVHD (%)	OGVHD (%)	KCGVHD (%)	Gesamt-Überlebensrate KCGVHD vs. OGVHD
Jagasia (2007)	110	37	20	42	3-JÜR-67% vs. 57%, P = 0.0005
Vigorito (2009)	740	48	47	5	nicht signifikant
Arora (2009)	54	15	28	57	nicht signifikant
Cho (2009)	211	21	30	49	nicht signifikant
Kim (2009)	216	9	13	87	5-JÜR 87% vs. 70%, P = 0.0006
Thepot (2010)	177	3	21	79	nicht signifikant

Abkürzungen: JÜR: Jahres-Überlebensrate, LAGVHD: späte akute GvHD, OGVHD: Overlap GvHD, KGVHD: Klassisch chronische GvHD

Insgesamt ist somit dieser neuen Einteilung durchaus eine prognostische Wertigkeit zuzuschreiben.

2 PATIENTEN UND METHODEN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Eingeschlossen wurden 201 Patienten, die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2008 in der Stammzelltransplantationseinheit der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, eine allogene hämatopoetische Zelltransplantation erhielten und infolgedessen eine cGvHD entwickelten, die eine systemische Gabe von Corticosteroiden erforderte.

Die Analyse umfasste ausschließlich Patienten, die sich erstmalig einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen und mindestens 18 Jahre alt waren. Patienten, zu denen der Kontakt verloren ging, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert (Loss of follow-up).

Die Auswertung erfolgte retrospektiv anhand von Arztbriefen und patientenspezifischen Verlaufsbögen, die den klinischen Verlauf inklusive der verabreichten Medikation, der relevanten apparativen und Labordiagnostik sowie die Ausprägung bzw. Symptomatik der GvHD wiedergeben.

Bei allen Patienten wurden sowohl patienten- und krankheitsspezifische als auch transplantationsspezifische Daten erhoben. Patienten, die bereits anhand der klassischen cGvHD-Klassifikation eingeordnet waren, wurden im Folgenden entsprechend der neuen NIH-Kriterien klassifiziert. Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs wurde zu festgelegten Zeitpunkten im Nachbeobachtungszeitraum analysiert. Anschließend erfolgte eine Subgruppenanalyse bezüglich der in der Literatur beschriebenen Parameter, welche einen potentiellen Einfluss auf das Überleben haben können.

2.1.1 Statistische Auswertung

Deskriptive Daten wie Häufigkeiten, prozentuale Anteile, Median, Minimum und Maximum wurden anhand von Excel-Tabellen berechnet (Microsoft Office Excel 2007). Errechnete Prozentsätze wurden nach dem System der mathematischen Rundung auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Die Berechnung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in der univariaten Analyse sowie der Dauer der Corticosteroidtherapie wurde anhand der Kaplan Meier Methode durchgeführt (Kaplan et al., 1958). Um die Auswirkung eines untersuchten Faktors als statistisch signifikant anzunehmen musste ein p-Wert $< 0,05$ erreicht werden. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zu vorgegebenen Zeitpunkten wird jeweils mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Die multivariate Analyse zur Ermittlung unabhängiger Prognosefaktoren erfolgte mit dem Cox-Hazards-Regression-Modell nach Kalbfleisch und Prentice (Kalbfleisch et al., 2002). Faktoren wurden in die multivariate Analyse aufgenommen, wenn sie in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,05$ hatten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit *MedCalc for Windows, version 9.5.0.0* (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien).

2.1.2 Definitionen

Beginn der chronischen GvHD: Der Beginn der cGvHD wurde definiert als der Tag, an dem mit der Corticosteroidbehandlung begonnen wurde, oder, im Fall von progressiver cGvHD, der erste Tag ab Tag 100 nach Transplantation, an dem die Corticosteroiddosis erhöht werden musste.

Überleben und Todesursachen: Das Überleben wurde vom Tag der Transplantation aus in Tagen berechnet. Die Todesursachen wurden in die Subkategorien "GvHD und Infektion", "Rezidiv" und "Andere" unterteilt.

Loss of Follow-Up: Patienten, zu denen der Kontakt verloren ging, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert.

Art der Konditionierung:

Myeloablative: Bei einer myeloablative Konditionierung erhielten die Patienten zumeist eine Ganzkörperbestrahlung mit mindestens 8 Gy oder eine hochdosierte Busulfantherapie (16 Gaben), jeweils überwiegend in Kombination mit Antithymozytenglobulin (ATG) und Cyclophosphamid (Cy).

Reduzierte Intensität: Die Patienten erhielten zumeist eine Ganzkörperbestrahlung mit 4 Gy oder Busulfan in reduzierter Dosis (z.B. \leq Gaben), jeweils überwiegend in Kombination mit ATG und Cy.

Nicht-Myeloablative: Diese Patienten erhielten zumeist eine Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gy oder eine ausschließlich immunsuppressive Therapie, beispielsweise mit Fludarabin und Cy.

Thrombozytopenie: Die Patienten wurden in die Thrombozytopenie-Gruppe eingeteilt, wenn am Tag der Erstdiagnose der cGvHD die Thrombozytenzahl unter der in der Literatur üblichen Grenze von 100 G/l lag.

Lymphozytopenie: Bei den Patienten wurde eine Lymphozytopenie dokumentiert, wenn am Tag der Erstdiagnose der cGvHD eine Lymphozytenzahl von $< 1000/\mu\text{l}$ vorlag.

"Limited" und "extensive" cGvHD: Die Klassifikation der Patienten in "limited" GvHD und "extensive" GvHD erfolgte nach den revidierten "Glucksberg Seattle" Kriterien und

wurde vorgenommen durch die behandelnden Ärzte in der Stammzelltransplantationseinheit der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern. Eine Anpassung dieser Klassifikation, die in der sogenannten "KMT-Liste" oder den Patientenakten dokumentiert wird, erfolgte nur bei Patienten, bei denen sich in der retrospektiven Auswertung eindeutig feststellen ließ, dass mindestens eines der Kriterien für eine extensive cGvHD erfüllt wurde bzw. kein Kriterium für extensive cGvHD vorlag, wenn möglich in Rücksprache mit einem der behandelnden Ärzte. Bei Patienten, für die die Ausprägung der cGvHD nicht dokumentiert war, erfolgte die Klassifikation retrospektiv anhand der Patientenakten.

Symptome der cGvHD nach NIH-Klassifikation: Die Symptome der cGvHD an den einzelnen Organsystemen wurde zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung dokumentiert. Wenn zu einem Organsystem keine Symptome dokumentiert waren, wurde dies ebenfalls vermerkt.

Corticosteroiddosis bei Erstdiagnose der cGvHD: Die Prednisolondosis pro kg KG wurde berechnet aus der Prednisolondosis, mit der die Patienten am Tag der Erstdiagnose der cGvHD behandelt wurden, und dem in der Patientenakte dokumentierten Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt. Wenn das Gewicht am Tag der Erstdiagnose der cGvHD nicht dokumentiert war, wurde das Gewicht des nächstgelegenen Tages innerhalb zwei Wochen vor oder nach Transplantation verwendet. Patienten, bei denen innerhalb von zwei Wochen vor oder nach Erstdiagnose kein Gewicht dokumentiert wurde, wurden nicht in die Analyse der Corticosteroiddosis aufgenommen.

Dauer der Corticosteroidtherapie: Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt noch eine Corticosteroidtherapie erhielten, wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.

Medianes Überleben: Die Zeitdauer, nach der 50% der Patienten verstorben sind.

2.1.3 Patientenkollektiv

Patientenalter

Das Alter der behandelten Patienten lag zwischen 17 und 70 Jahren. Das mediane Alter betrug 43 Jahre.

Patientencharakteristika

Die folgende Tabelle zeigt die Geschlechtsverteilung, Grunderkrankungen und andere Charakteristika unseres Patientenkollektivs.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Geschlecht	Patientenzahl	Prozentualer Anteil
Männlich:	137	68,2%
Weiblich:	64	31,8%
Geschlecht Spender/Empfänger		
weiblich/weiblich	25	12,4%
weiblich/männlich	49	24,4%
männlich/männlich	88	43,8%
männlich/weiblich	39	19,4%
Grunderkrankung		
Akute myeloische Leukämie	67	33,3%
Akute lymphatische Leukämie	24	11,9%
Chronische lymphatische Leukämie:	6	3,0%
Chronische myeloische Leukämie:	52	25,9%
Myelodysplastisches Syndrom:	10	5,0%
Multipl. Myelom:	11	5,5%
Non-Hodgkin Lymphom:	11	5,5%
Osteomyelofibrose:	14	7,0%
Schwere aplastische Anämie:	4	2,0%
Andere (Hypereosinophiles Syndrom, Morbus Hodgkin):	2	1,0%
Stadium der Grunderkrankung		
Aktiv	127	63,2%
Komplette Remission	40	19,9%
Partielle Remission	11	5,5%
Unbekannt	23	11,4%
Verwandschaft mit Spender/HLA-Status		
verwandt/kompatibel	76	37,8%
verwandt/different	9	4,5%
nicht verwandt/kompatibel	99	49,3%
nicht verwandt/different	17	8,5%
Stammzellquelle		
Periphere Blutstammzellpräparate	107	53,2%
Knochenmarkpräparate	86	42,8%
Knochenmarkpräparate und CD-6-depletierte PBSZT	8	4,0%
GvHD-Prophylaxe		
Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil	86	42,8%
Cyclosporin A und Metothrexat	101	50,2%
Andere	14	7,0%
Konditionierung		
Myeloablative	103	51%
Reduzierte Intensität	78	39%
Nicht-Myeloablative	19	9%
Unbekannt	1	1%

Etwas mehr als zwei Drittel der Patienten waren männlich (68,2%).

Grunderkrankungen der Patienten waren in erster Linie akute (45,2%) und chronische (28,9%) Leukämien. Insgesamt fanden sich 11 verschiedene Grunderkrankungen im Patientenkollektiv.

Der größte Anteil der Patienten (63,2%) befand sich zum Zeitpunkt der allogenen HSZT im aktiven Stadium der Erkrankung, nur 40 von 201 Patienten (19,9%) waren in kompletter Remission.

Bei den meisten Patienten (87,1%) erfolgte eine HLA-kompatible Transplantation (37,8% von Verwandten, 49,3% von Fremdspendern).

Als Stammzellquelle wurden etwas häufiger G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellpräparate (53,2%) als Knochenmarkpräparate (42,8%) eingesetzt. 4,0% der Patienten erhielten sowohl ein Knochenmarkpräparat als auch CD-6-depletierte periphere Stammzellpräparate (haploidentisches Setting).

Alle Patienten erhielten eine GvHD-Prophylaxe ab dem Tag vor der Transplantation.

Die GvHD-Prophylaxe erfolgte abhängig von der Grunderkrankung und dem Konditionierungsprotokoll mit dem Calcineurin-Hemmer Cyclosporin A (CSA) in Kombination mit Mycophenolat Mofetile (MMF) oder CSA in Kombination mit Methotrexat. Eine kleine Anzahl an Patienten erhielt ein alternatives Prophylaxe-Schema (Nur CSA; CSA, MMF und MTX; CSA und Sirolimus; MMF und Sirolimus).

Das Konditionierungsregime variierte je nach Grunderkrankung.

103 Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) von 8 oder 12 Gy oder hochdosierter Busulfantherapie, jeweils in Kombination mit Antithymozytenglobulin (ATG) und zytoreduktiver Chemotherapie mit Cyclophosphamid (Cy).

78 Patienten erhielten eine Konditionierung in reduzierter Intensität mit 4 Gy TBI oder Busulfan in reduzierter Dosis in Kombination mit ATG und Cy.

19 Patienten erhielten eine Nicht-myeloablative Konditionierung, in der Mehrzahl mit einer Kombination von Melphalan (Mel), Fludarabin (Flu), ATG und Cy.

Als antivirale Prophylaxe erhielten alle Patienten Aciclovir in prophylaktischer Dosierung ab Beginn der Konditionierungstherapie sowie eine PCP-Prophylaxe mit Trimethoprim–Sulfamethoxazol bis Tag -1 vor und ab Tag 30 nach Transplantation nach erfolgter Regeneration des Blutbildes. Die Prophylaxe mit Aciclovir und Trimethoprim–Sulfamethoxazol wurde fortgeführt, bis die Patienten mehr als 200 T-Helferzellen pro Mikroliter (µl) erreicht hatten und die immunsuppressive Therapie beendet war.

Bei Auftreten einer chronischen GvHD erfolgte die Erstlinientherapie mit Prednisolon. Als medikamentöse Zweitlinientherapie wurden zumeist Mycophenolate Mofetil, MTX oder der m-TOR Inhibitor Sirolimus gegeben. Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin A und Tacrolimus kamen bevorzugt zum Einsatz, wenn diese in der Erstlinientherapie nicht angewandt worden waren. Die Auswahl des Zweitlinienmedikamentes erfolgte nach Organfunktion und Nebenwirkungsprofil des Medikamentes.

67 Patienten (33,3%) erhielten eine Therapie mit ECP. Diese wurde insbesondere bei steroidresistenten Patienten und Patienten mit ausgeprägter Hautsymptomatik eingesetzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Behandlungsergebnisse

3.1.1 Gesamtüberleben

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 1201 Tagen (3,3 Jahren) mit einem Minimum von 127 und einem Maximum von 4990 Tagen (13,7 Jahren). Das mediane Überleben betrug 2463 Tage (6,7 Jahre).

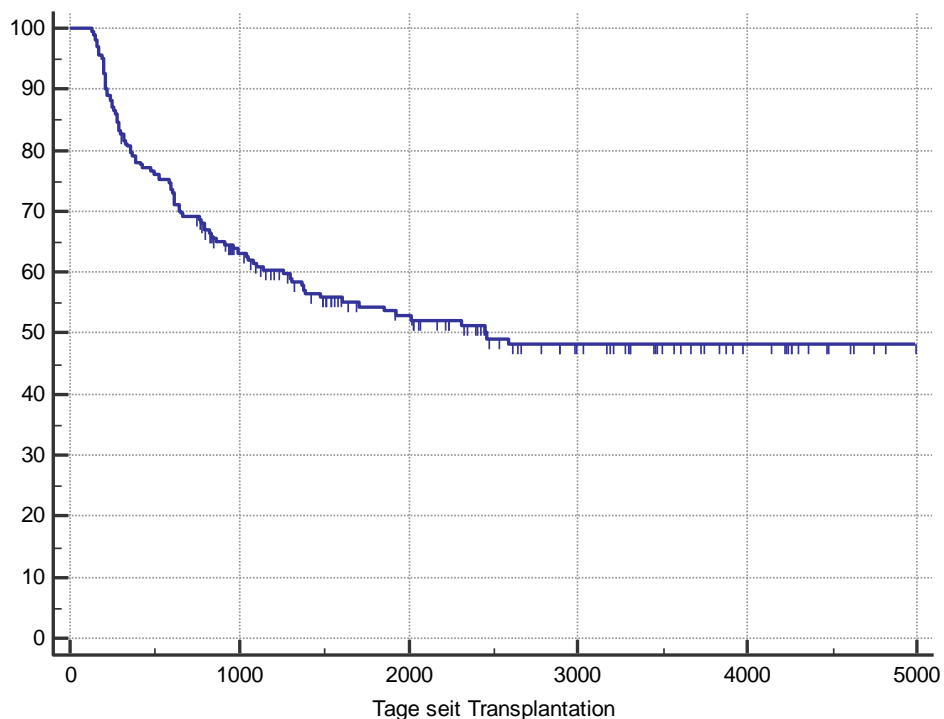


Abbildung 2: 10-Jahres-Überleben aller Patienten (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Nach einem Jahr betrug die Gesamtüberlebenschance 79,6%, nach drei Jahren 61,5%. Im längerfristigen Verlauf zeigte sie sich dann mit 53,6% nach 5 Jahren und 48,1% nach 10 Jahren relativ stabil. Die folgende Tabelle stellt die Gesamtüberlebenschance nach einem Jahr (1-JÜR), zwei, drei, fünf und zehn Jahren mit 95%-Konfidenzintervall (KI) dar:

Tabelle 10: 10-Jahres-Überleben

1-JÜR	79,6% (KI 75.0% – 84.2%)
2-JÜR	69,1% (KI 63.7% - 74.6%)
3-JÜR	61,5% (KI 55.7% - 67.3%)
5-JÜR	53,6% (KI 47.5% – 59.7%)
10-JÜR	48,1% (KI 41.5% - 54.7%)

3.1.2 Mortalität

Insgesamt verstarben 94 der 201 Patienten (46,8%) während des Beobachtungszeitraumes. GvHD und Infektionen waren ursächlich für 69,1% der Todesfälle und stellten damit die häufigste Todesursache dar, Rezidive verursachten 21,3% der Todesfälle. Andere Ursachen wie neu aufgetretene Malignome, Medikamententoxizität, Lungenembolien und Myokardinfarkte waren für 7,4% der Todesfälle verantwortlich. Für zwei Patienten ließ sich die Todesursache retrospektiv nicht feststellen.

Tabelle 11: Todesursachen

Todesursachen	Patientenzahl	Anteil an den verstorbenen Patienten:	Anteil am Gesamt-Patientenkollektiv:
GvHD und/oder Infektion	65	69,1%	32,3%
Rezidiv	20	21,3%	10,0%
Andere	7	7,4%	3,5%
Unbekannt	2	2,1%	1,0%
Gesamt	94		

3.1.3 Rezidivrate

38 Patienten (18,9%) entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv. Aufgeschlüsselt nach Grunderkrankungen ergeben sich die folgenden Rezidivraten:

Tabelle 12: Rezidivraten nach Grunderkrankung

Grunderkrankung	Patientenzahl	Anzahl Rezidive	Rezidivrate
ALL	24	5	20,8%
AML/MDS	77	9	11,7%
CML	52	11	21,2%
CLL/NHL	17	7	41,2%
OMF	14	1	7,1%
Andere Grunderkrankung	17	5	29,4%

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Non-Hodgkin Lymphom (NHL) zeigten mit 41,2% die höchste Rezidivrate, während bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und chronisch myeloischer Leukämie (CML) die Rezidivraten 20,8% und 21,2% betragen. In der Gruppe der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) zeigte sich eine im Vergleich mit den anderen Gruppen deutlich bessere Rezidivrate von 11,7%. Die beste Rezidivrate zeigte sich in der kleinen Gruppe der Patienten mit Osteomyelofibrose (OMF) mit 7,1%.

3.2 Häufigkeit der GvHD

3.2.1 Akute GvHD

74,2% unseres Patientenkollektivs entwickelten eine behandlungsbedürftige akute GvHD (Grad 2-4). Fast die Hälfte der Patienten zeigten eine aGvHD Grad 2 (47,3%), 18,4% eine aGvHD Grad 3. Eine aGvHD Grad 4 lag bei nur 8,5% der Patienten vor.

Tabelle 13: Schweregrad der aGvHD im Patientenkollektiv

	Patientenzahl	Anteil
Akute GvHD Grad 0-1	52	25,9%
Akute GvHD Grad 2	95	47,3%
Akute GvHD Grad 3	37	18,4%
Akute GvHD Grad 4	17	8,5%

3.2.2 "Klassische" Klassifikation der cGvHD

79,6% der Patienten in unserem Patientenkollektiv zeigten eine "extensive" cGvHD, während 20,4% der Patienten eine „limited“ GvHD aufwiesen.

Tabelle 14: Schweregrad der cGvHD im Patientenkollektiv

	Patientenzahl	Anteil
Limited GvHD	41	20,4%
Extensive GvHD	160	79,6%

In unsere Analyse wurden nur Patienten aufgenommen, die eine systemische Corticosteroidtherapie ihrer cGvHD erhielten. Nach den revidierten Glucksberg Seattle Kriterien wird eine systemische Immunsuppression empfohlen für Patienten mit limited GvHD bei Vorliegen der Risikofaktoren Thrombozytopenie (Thrombozyten <100G/L) oder progressiver Beginn der cGvHD. (Lee et al., 2003). 27 der 41 Patienten (65,9%) mit limited cGvHD in unserem Patientenkollektiv hatten mindestens einen dieser Risikofaktoren.

3.2.3 cGvHD nach NIH-Risikogruppen

60,2% der Patienten waren nach NIH-Klassifikation der Gruppe mit mittlerem Risiko zuzuordnen. Ein beträchtlicher Anteil (29,4%) war der Hochrisikogruppe zuzuordnen.

Tabelle 15: Risikogruppen nach NIH-Kriterien

Risikogruppe	Patientenzahl	Anteil
Niedrig	21	10,4%
Mittel	121	60,2%
Hoch	59	29,4%

3.3 Klinische Symptome der cGvHD nach NIH-Klassifikation

Nach der NIH Konsensuskonferenz werden die Symptome der cGvHD an den verschiedenen Organsystemen in vier Gruppen eingeteilt: "diagnostisch" (ausreichend zur Diagnose einer cGvHD), "typisch" (ausreichend zur Diagnose einer cGvHD, wenn es durch Biopsie gesichert wurde und andere wahrscheinliche Ursachen ausgeschlossen werden können), "andere" (nicht diagnostisch für die chronische oder akute GvHD) und "gemeinsam" (tritt sowohl bei cGvHD als auch bei aGvHD auf). (Filipovich et al., 2005) Im Folgenden soll das Auftreten der Symptome der cGvHD nach NIH-Klassifikation bei unseren Patienten dargestellt werden.

Symptome der cGvHD an der Haut

Als "diagnostische" Symptome der cGvHD an der Haut nach NIH Kriterien sind Poikiloderma, Lichen planus, Scleroderma, Morphea und Lichen sclerosus definiert. Ein "typisches" Symptom ist die Depigmentation. "Andere" Symptome sind Schweißdrüsenverlust, Ichthyosis, Keratosis pilaris und Hypo- oder Hyperpigmentation. "Gemeinsame" Symptome sind Erythem, maculopapulöses Exanthem und Pruritus. (Filipovich et al., 2005)

187 der Patienten (93,0%) zeigten Symptome an der Haut. 80 der Patienten (39,8%) zeigten "diagnostische" Symptome der cGvHD, während 70 Patienten (34,8%) "gemeinsame" Symptome zeigten. Bei 36 der Patienten (17,9%) traten "andere" Symptome auf, nur bei einem Patient wurde eine Depigmentation dokumentiert. Bei 14 Patienten (7,0%) wurde keine Hautsymptomatik dokumentiert.

Tabelle 16: Hautsymptomatik nach NIH-Klassifikation

Hautsymptomatik	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	80	1	36	70	14

Symptome der cGvHD an den Nägeln

"Typische" Symptome der cGvHD an den Nägeln sind Dystrophie, longitudinale Riefen, Einreißen der Nägel, Onycholysis, Pterygium unguis und Nagelverlust (Filipovich et al., 2005). Der Zustand der Nägel unserer Patienten wurde in den klinischen Verlaufsbögen jedoch nicht festgehalten und konnte retrospektiv nicht untersucht werden.

Symptome der cGvHD an Kopfhaar und Körperbehaarung

Der Zustand der Kopfbehaarung wurde nur bei 9 Patienten (4,5%) dokumentiert. Davon zeigten drei "typische" Symptome wie Alopezie oder schuppene, papulosquamöse Läsionen und 6 (3,0%) "andere" Symptome wie Ausdünnung der Kopfhaare, brüchiges oder stumpfes Haar und frühzeitiges Ergrauen. "Diagnostische" oder "gemeinsame" Symptome werden an Kopf- oder Körperbehaarung nach NIH-Klassifikation nicht definiert. (Filipovich et al., 2005)

Tabelle 17: Symptome der GvHD an Kopf- und Körperbehaarung nach NIH-Klassifikation

Symptome Kopf- und Körperbehaarung	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	nicht zutreffend	3	6	nicht zutreffend	192

Symptome der cGvHD am Mund

Bei 151 (75,1%) Patienten zeigten sich orale Symptome. "Diagnostische" Symptome der cGvHD am Mund sind lichenoidale Symptome, hyperkeratotische Plaques und Einschränkung der Mundöffnung durch Sklerose. (Filipovich et al., 2005) Diese traten bei 63 (31,3%) Patienten auf. "Typische" Symptome sind Xerostomie, Mucozellen, mucosale Atrophie,

Pseudomembranen oder Ulzerationen, die bei 14 Patienten (7,0%) dokumentiert wurden. "Gemeinsame" Symptome sind Gingivitis, Mucositis, Erythem und Schmerzen. Diese Symptome zeigten sich bei 74 Patienten (36,8%). Bei 50 Patienten (24,9%) wurde keine orale Symptomatik dokumentiert.

Tabelle 18: Symptome am Mund und der Mundschleimhaut nach NIH-Klassifikation

Orale Symptomatik	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	63	14	nicht zutreffend	74	50

Symptome der cGvHD an den Augen

"Typische" Symptome der cGvHD an den Augen sind Trockenheitsgefühl, Schmerzen, symmetrische Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca und konfluierende Areale einer punktförmigen Keratopathie. (Filipovich et al., 2005) Diese Symptome lagen bei 102 (50,7%) Patienten vor. "Andere" Symptome sind Photophobie, periorbitale Hyperpigmentation und Blepharitis. Diese wurden bei unserem Patientenkollektiv nicht dokumentiert.

Tabelle 19: Augensymptomatik nach NIH-Klassifikation

Augen-symptomatik	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	nicht zutreffend	102	0	nicht zutreffend	99

Symptome der cGvHD an den Genitalien

Nur bei wenigen Patienten wurden genitale Symptome dokumentiert. "Diagnostische" Symptome der cGvHD an den Genitalien sind Lichen planus, vaginale Vernarbung oder Stenosen. (Filipovich et al., 2005) Diese zeigten sich bei 3 Patienten (1,5%). Bei 7 Patienten (3,5%) traten die "typischen" Symptome Erosionen, Fissuren oder Ulzerationen auf.

Tabelle 20: Symptome an den Genitalien nach NIH-Klassifikation

Symptome an den Genitalien	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	3	7	nicht zutreffend	nicht zutreffend	191

Symptome der cGvHD am Gastrointestinaltrakt

"Diagnostische" Symptome der cGvHD nach NIH Kriterien sind die Ausbildung eines ösophagealen Netzes, Strikturen oder Stenose im oberen oder mittleren Drittel des Ösophagus, "andere" Symptome eine exokrine pankreatische Insuffizienz. Diese traten im Patientenkollektiv nicht auf. Bei 124 Patienten (62,7%) lagen "gemeinsame" Symptome vor (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Gewichtsverlust).

Tabelle 21: Symptome am Gastrointestinaltrakt nach NIH-Klassifikation

Symptome am GI-Trakt	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome Dokumentiert
Patientenzahl	0	nicht zutreffend	0	124	77

Symptome der cGvHD an der Leber

"Diagnostische", "typische" oder "andere" Symptome der cGvHD sind für die Leber nach NIH-Klassifikation nicht definiert. "Gemeinsame" Symptome sind Erhöhung des Gesamtbilirubins, der alkalischen Phosphatase, der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) um mehr als das Zweifache des Normalwertes. (Filipovich et al., 2005) Diese Symptome traten bei 94 der Patienten (46,8%) auf. Bei 107 Patienten (53,2%) lag nach Erstdiagnose der cGvHD kein Anstieg der definierten Leberwerte über das zweifache des Normwertes vor.

Tabelle 22: Lebersymptomatik nach NIH-Klassifikation

Leber-Symptomatik	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Leber-Symptomatik nach NIH
Patientenzahl	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	94	107

Symptome der cGvHD an der Lunge

Das Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS) wird als "diagnostisches" Symptom definiert, wenn es in einer Lungenbiopsie bestätigt wurde. Wenn das BOS mit Lungenfunktionstest ("pulmonary function test", PFT) und hochauflösendem CT (HR-CT) diagnostiziert wird, ist es ein "typisches" Symptom. (Filipovich et al., 2005)

Lungenbiopsien wurden nur selten durchgeführt. Bei insgesamt 35 Patienten (17,4%) wurde ein BOS diagnostiziert, anhand einer Lungenbiopsie konnte dies bei zwei Patienten (1,0%)

bestätigt werden. Bei den anderen 33 Patienten mit BOS wurde die Diagnose anhand PFT oder HR-CT gestellt.

Bei 166 Patienten (82,6%) lagen keine klinischen Symptome des BOS vor oder sie erfüllten in der Lungenfunktionsprüfung bzw. im HR-CT nicht die Kriterien des BOS.

Tabelle 23: Lungenbeteiligung nach NIH-Klassifikation

Lungen-Symptomatik	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Kein BOS dokumentiert
Patientenzahl	2	33	nicht zutreffend	nicht zutreffend	166

Symptome der cGvHD an Hämatopoese und Immunstatus

Thrombozytopenie, Eosinophilie, Lymphozytopenie, Hypo-oder Hypergammaglobulinämie und das Auftreten von Autoantikörpern (AIHA, ITP) werden von der NIH Konsensuskonferenz als "andere" Symptome der cGvHD klassifiziert. (Filipovich et al., 2005) Die Thrombozyten- und Lymphozytenzahl wurde am Tag der Erstdiagnose der cGvHD dokumentiert. Bei 127 Patienten (63,2%) lag zu diesem Zeitpunkt eine Thrombozytopenie oder Lymphozytopenie vor. Immunglobuline und Autoantikörper wurden bei unserem Patientenkollektiv nicht regelhaft erhoben.

Tabelle 24: Beeinträchtigung von Hämatopoese und Immunstatus nach NIH-Klassifikation

Symptome Hämatopoese und Immunstatus	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome nach NIH
Patientenzahl	nicht zutreffend	nicht zutreffend	127	nicht zutreffend	74

Andere betroffene Organsysteme

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Symptomen kann sich die cGvHD auch an anderen Organsystemen äußern. "Andere" Symptome nach NIH-Klassifikation sind Perikard- oder Pleuraerguss, Aszites, periphere Neuropathie, nephrotisches Syndrom, Myasthenia gravis, und kardiale Reizleitungsstörung oder Myopathie. (Filipovich et al., 2005) Diese Symptome traten bei 31 Patienten (15,4%) auf.

Tabelle 25: "Andere" Symptome der GvHD nach NIH-Klassifikation

"Andere" Symptome	Diagnostisch	Typisch	Andere	Gemeinsam	Keine Symptome dokumentiert
Patientenzahl	nicht zutreffend	nicht zutreffend	31	nicht zutreffend	170

3.4 Corticosteroidtherapie

123 Patienten (61,2%) erhielten bei Erstdiagnose der cGvHD eine Prednisolondosis von ≤ 1 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht, 65 Patienten (32,3%) eine Dosis von > 1 mg/kg KG. 18 dieser Patienten erhielten eine Stoßtherapie mit hohen Dosen Prednisolon, die über 1 bis 3 Tage gegeben wurde. Dabei wurde meist 300 mg Prednisolon verwendet, wobei 2 Patienten 1000 mg Prednisolon und 1 Patient 750 mg Prednisolon erhielten. Die mediane Prednisolondosis bei Erstdiagnose der cGvHD lag bei 0,82 mg/kg KG. Bei den Patienten, die keine Stoßtherapie erhielten, wurden Prednisolondosen zwischen 0,1 und 2,9 mg/kg KG gegeben. Bei der Stoßtherapie betrug die Dosis > 3 mg/kg KG.

Für 13 Patienten wurde das Körpergewicht innerhalb einer Woche vor und nach Erstdiagnose der cGvHD nicht dokumentiert, so dass die Berechnung der Corticosteroiddosis pro kg KG nicht erfolgen konnte. Diese 13 Patienten erhielten bei Erstdiagnose zwischen 15 und 100 mg Prednisolon.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient in unserem Patientenkollektiv eine systemische Corticosteroidtherapie benötigte, betrug 73% nach einem Jahr, 55% nach zwei Jahren und 22% nach zehn Jahren. Insgesamt konnte innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 97 Patienten (48,3%) die Corticosteroidtherapie beendet werden. Bei 3 Patienten konnte retrospektiv nicht festgestellt werden, wann die Corticosteroidtherapie beendet wurde.

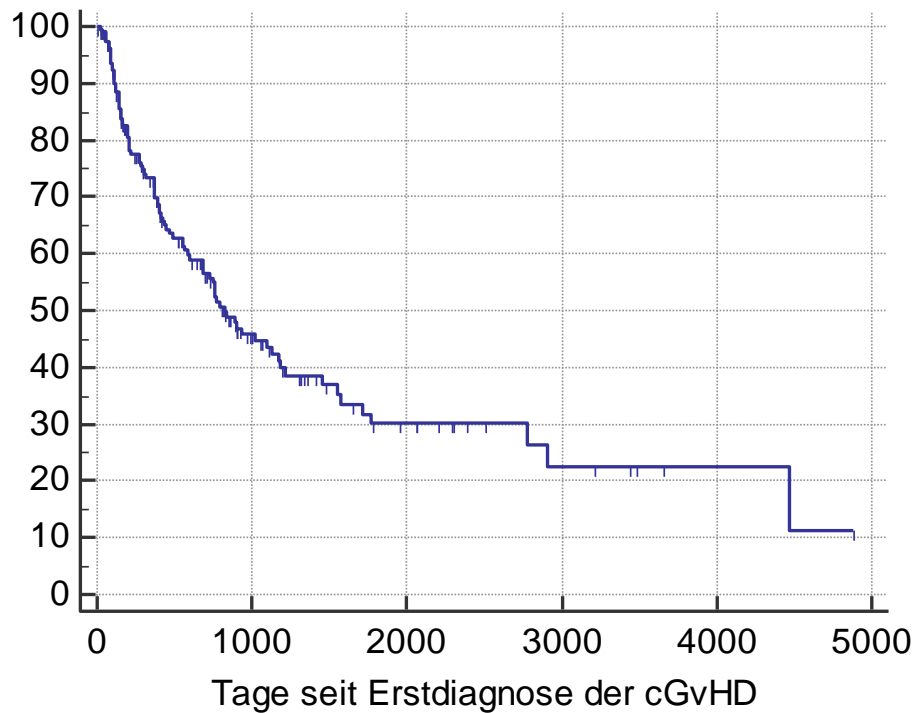


Abbildung 3: Dauer der Corticosteroidtherapie bei allen Patienten (Schätzung nach Kaplan-Meier), y-Achse: Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt noch eine systemische Corticosteroidtherapie benötigt

Tabelle 26: Corticosteroidtherapie

Wahrscheinlichkeit, systemische Corticosteroidtherapie zu erhalten	
nach 1 Jahr	72,7% (KI 66,9% - 78,5%)
nach 2 Jahren	55,7% (KI 49,1% - 62,3%)
nach 5 Jahren	30,0% (KI 21,9% - 38,1%)
nach 10 Jahren	22,5% (KI 12,7% - 32,2%)

3.5 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Univariate Analyse

Die folgenden Prognosefaktoren wurden univariat analysiert in ihrer Auswirkung auf die Gesamtüberlebenschwahrscheinlichkeit:

Tabelle 27: Prognosefaktoren für die Gesamtüberlebenschwahrscheinlichkeit: Zusammenfassung

Prognosefaktor	Signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenschwahrscheinlichkeit
Grunderkrankung (ALL vs. AML/MDS vs. CML vs. CLL/NHL vs. OMF vs. Andere)	Ja (p = 0,0372)
Stadium der Grunderkrankung bei Transplantation (aktiv vs. komplette vs. partielle Remission)	Nein (p = 0,1853)
Konditionierungsschema (myeloablativ vs. reduzierte Intensität vs. nicht-myeloablativ)	Nein (p = 0,1215)
Geschlecht von Spender und Patient (weiblich auf männlich vs. männlich auf männlich vs. weiblich auf weiblich vs. männlich auf weiblich)	Nein (p = 0,0650)
Stammzellspender (verwandter Spender/HLA-identisch vs. verwandter Spender/HLA-Mismatch vs. Fremdspender/HLA-identisch vs. Fremdspender/HLA-Mismatch)	Nein (p = 0,7416)
Stammzellquelle (PBSZT vs. KMT)	Nein (p = 0,5775)
Grad der akuten GvHD (Grad 0 – 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	Ja (p = 0,0355)
Corticosteroiddosis zu Therapiebeginn (≤ 1 mg/kg KG vs. > 1 mg/kg KG)	Ja (p = 0,0115)
Thrombozytopenie bei Erstdiagnose cGvHD	Ja (p < 0,0001)
Anzahl betroffener Organsysteme (1 – 3 vs. 4 – 7)	Ja (p = 0,0369)
"Klassische" Klassifikation der cGvHD ("limited" vs. "extensive cGvHD")	Ja (p = 0,003)
Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz ("niedrig" vs. "mittel" vs. "hoch")	Ja (p = 0,0006)
Beginn der cGvHD (progressive vs. quiescent/de novo)	Ja (p = 0,0395)
Klassisch chronische vs. Overlap GvHD	Ja (p = 0,0221)

Im Folgenden sollen die prognostischen Faktoren in ihrem Einfluss auf die Gesamtüberlebenschwahrscheinlichkeit näher dargestellt werden.

3.5.1 Grunderkrankung

Die Patienten wurden nach ihrer Grunderkrankung in sechs Gruppen eingeteilt:

"Akute lymphatische Leukämie", "akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom", "chronische myeloische Leukämie", "chronische lymphatische Leukämie und Non-Hodgkin Lymphom", "Osteomyelofibrose", und "Andere" (Multiples Myelom, schwere aplastische Anämie, Morbus Hodgkin, Hypereosinophiles Syndrom).

Im Gesamtvergleich der Gruppen ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,0372$.

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 620 Tage/1,7 Jahre (KI 383 – 1139 Tage) für Patienten mit ALL, 1851 Tage/5,1 Jahre (KI 860 – 2588) für AML oder MDS, 915 Tage/2,5 Jahre (KI 287 – 2463) für CLL oder NHL und 1703 Tage/4,7 Jahre (KI 822 – 2010) für andere Grunderkrankungen. Für Patienten mit CML und OMF wurde das mediane Überleben innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht.

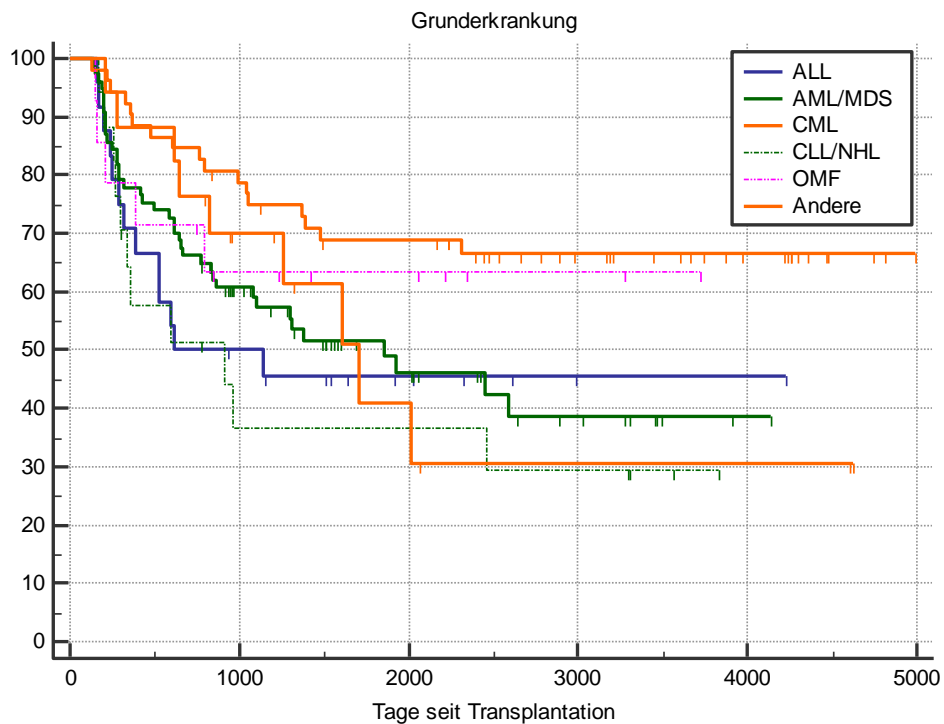


Abbildung 4: Grunderkrankung (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

In der folgenden Tabelle wird die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in den verschiedenen Subgruppen nach 2 und 5 Jahren dargestellt (2-JÜR und 5-JÜR).

Tabelle 28: Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Patientenzahl	2-JÜR	5-JÜR
ALL	24	50,0% (KI 33,1 – 66,9)	45,5% (KI 28,6 – 62,4)
AML/MDS	77	66,2% (KI 57,3 – 75,1)	51,6% (KI 41,2 – 61,7)
CML	52	84,6% (KI 76,3 – 92,9)	68,8% (KI 58,1 – 79,5)
CLL/NHL	17	51,3% (KI 30,8 – 71,8)	36,7% (KI 16,4 – 75,4)
OMF	14	71,4% (KI 51,4 – 91,4)	63,5% (KI 41,8 – 85,1)
Andere	17	76,5% (KI 59,5 – 93,5)	40,9% (KI 16,8 – 65,0)

Aufgrund der Vielzahl an Grunderkrankungen und der daraus resultierenden kleinen Patientenzahl in jeder Gruppe lassen sich aus dieser Kaplan-Meier-Schätzung nur begrenzt aussagekräftige Schlüsse ziehen. Bemerkenswert ist aber die gute Überlebenswahrscheinlichkeit der verhältnismäßig großen Untergruppe der Patienten mit CML (52 Patienten). Diese zeigt sich deutlich im Vergleich der CML-Gruppe mit allen anderen Subgruppen ($p = 0,0028$):

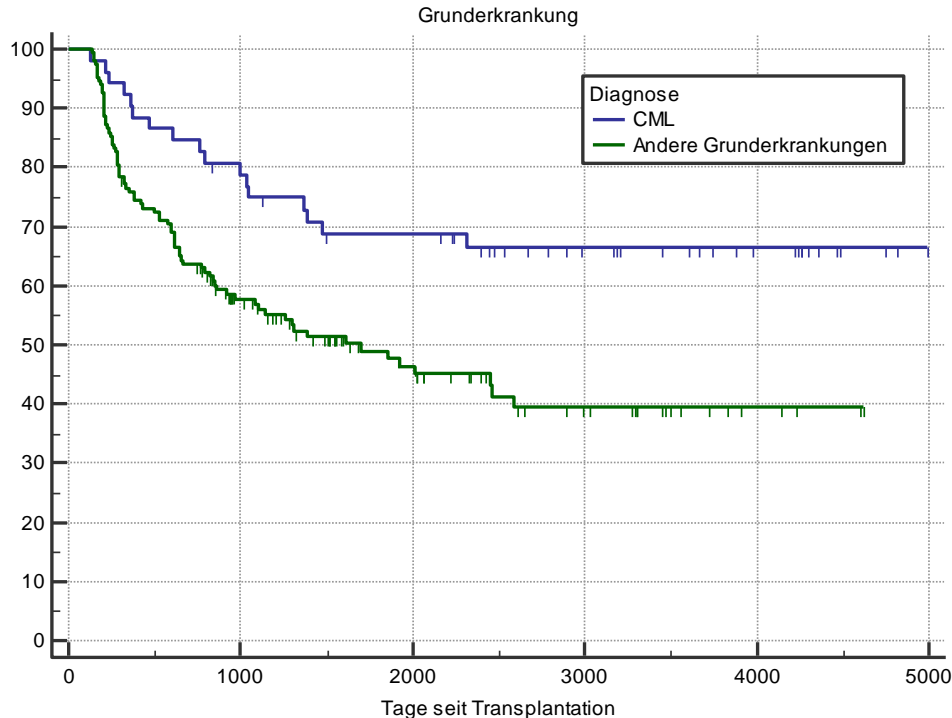


Abbildung 5: Grunderkrankung: CML vs. Andere (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

3.5.2 Stadium der Grunderkrankung bei Transplantation

Die Patienten wurden nach der Krankheitsphase bei Transplantation in drei Subgruppen eingeteilt: "aktiv", "komplette Remission" und "partielle Remission". Im Gesamtvergleich der Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,1853, es besteht hier also kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

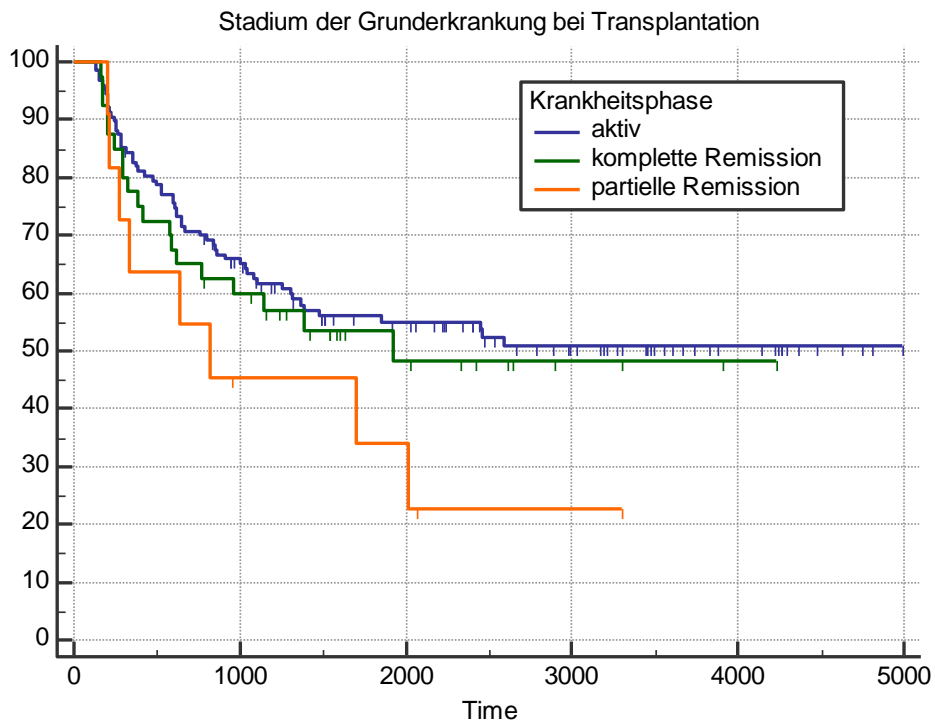


Abbildung 6: Stadium der Grunderkrankung (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

3.5.3 Konditionierungsschema

Die Patienten erhielten je nach Grunderkrankung entweder eine myeloablative Konditionierung, eine Konditionierung in reduzierter Intensität oder eine nicht-myeloablative Konditionierung. Im Gesamtvergleich dieser Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,1215, statistische Signifikanz wurde also nicht erreicht.

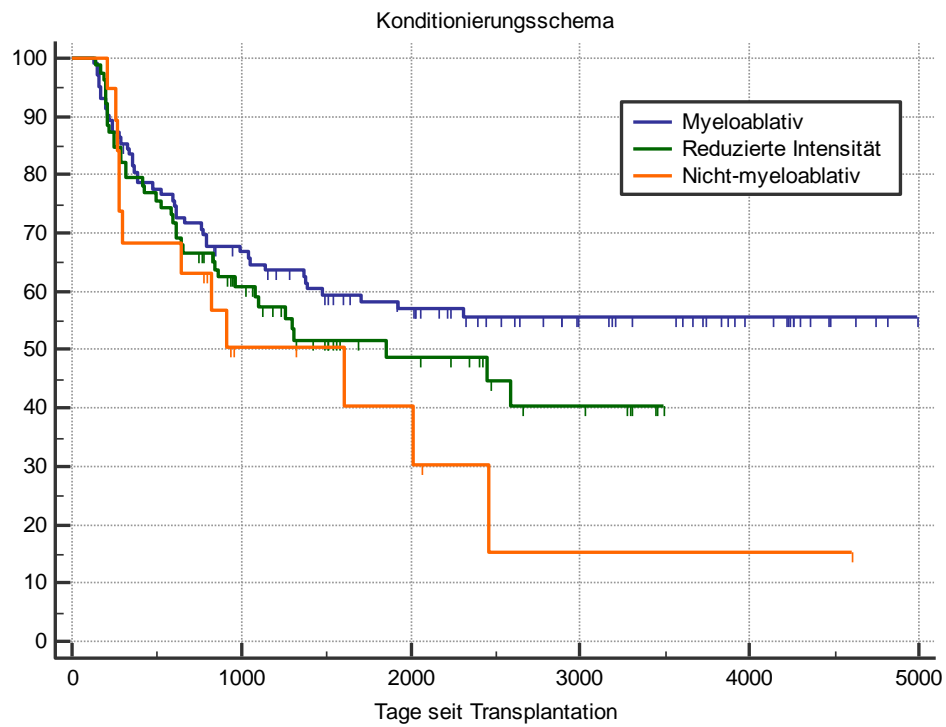


Abbildung 7: Konditionierungsschema (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

3.5.4 Geschlecht von Spender und Patient

Die Patienten wurden nach ihrem Geschlecht und dem ihres Spenders in vier Gruppen eingeteilt: Männliche Patienten mit männlichen Spendern ($M \rightarrow M$), männliche Patienten mit weiblichen Spendern ($F \rightarrow M$), weibliche Patienten mit weiblichen Spendern ($F \rightarrow F$) und weibliche Patienten mit männlichen Spendern ($M \rightarrow F$).

Im Gesamtvergleich der Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,0650, ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit besteht also nicht.

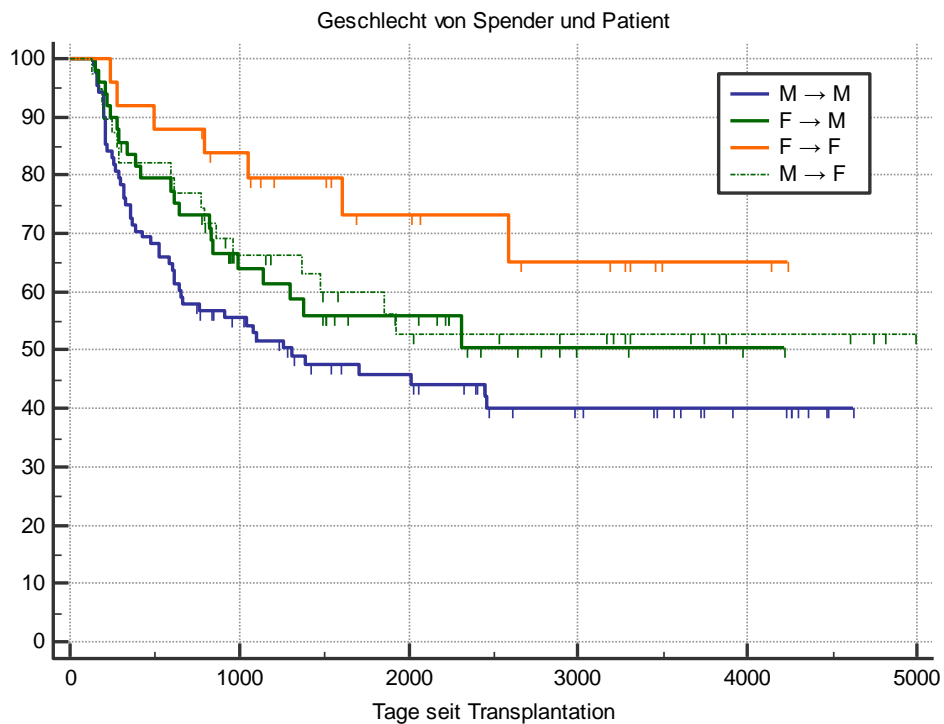


Abbildung 8: Geschlecht von Spender und Patient (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

3.5.5 Stammzellspender

Das Patientenkollektiv wurde in vier Gruppen unterteilt: Transplantation von einem HLA-identischen verwandten Spender, Transplantation von einem verwandten Spender mit HLA-Mismatch, Transplantation von einem HLA-identischen Fremdspender und Transplantation von einem Fremdspender mit HLA-Mismatch. Im Gesamtvergleich der Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,7416$).

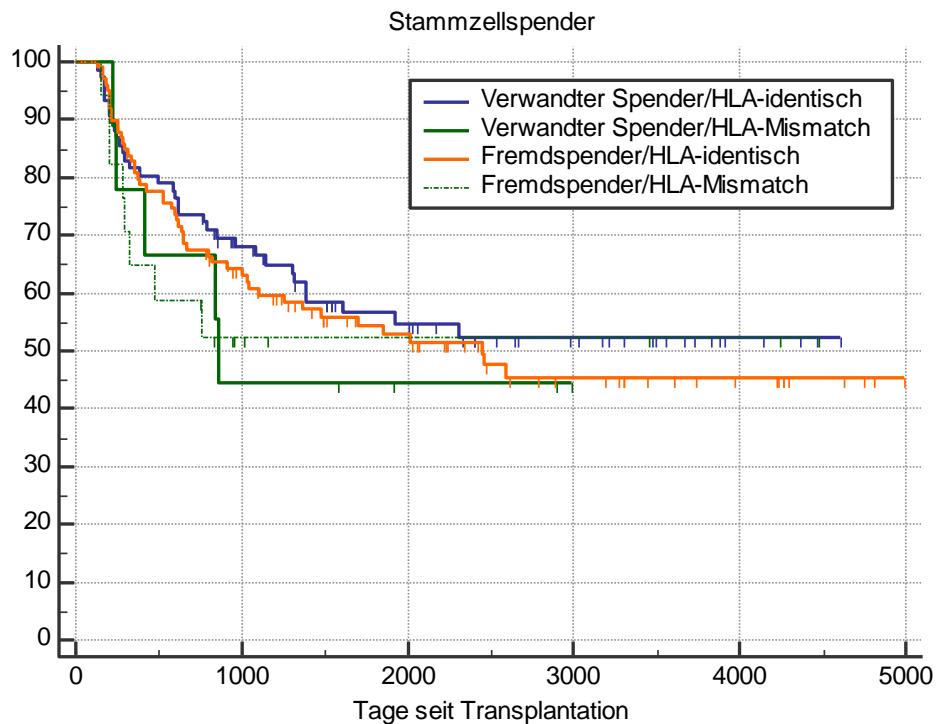


Abbildung 9: Stammzellspender (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Auch im paarweisen Vergleich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit verwandten Spendern und Fremdspendern ($p = 0,5397$) und bei Patienten mit HLA-identischer und HLA-Mismatch-Transplantation ($p = 0,3456$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

3.5.6 Stammzellquelle

Patienten, die eine Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark (KMT) erhielten wurden verglichen mit Patienten, die Stammzellen aus dem peripheren Blut (PBSZT) erhielten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. ($p = 0,5775$).

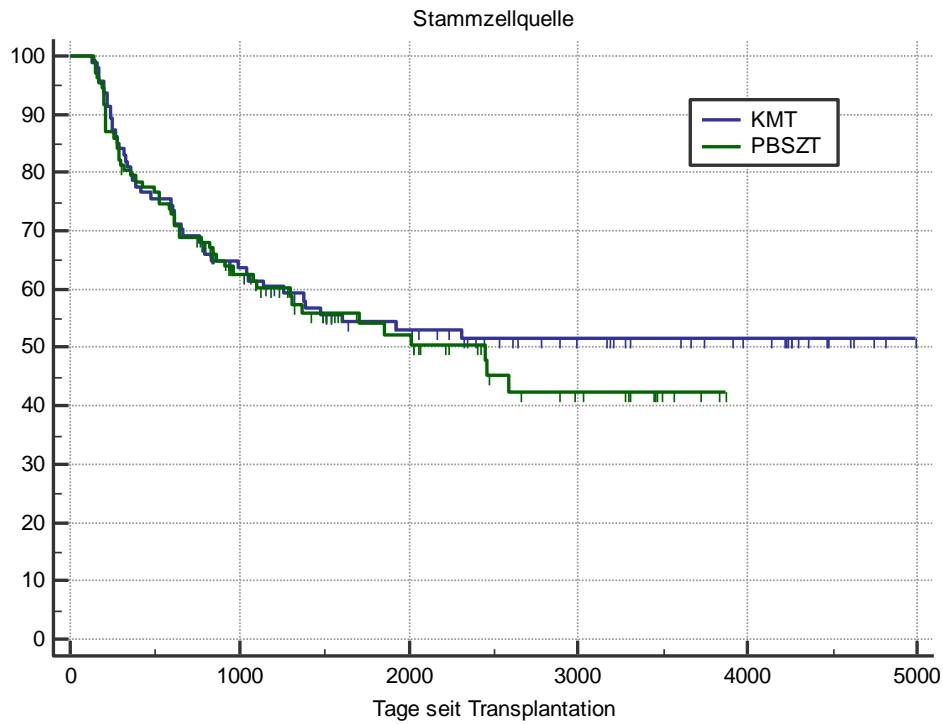


Abbildung 10: Stammzellquelle (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

3.5.7 Grad der akuten GvHD

Die Entwicklung einer akuten GvHD gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer cGvHD und war in einigen Studien mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit cGvHD assoziiert. Patienten mit aGvHD Grad 0 - 1, Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden verglichen. Im Gesamtvergleich der Gruppen zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, $p = 0,0355$.

Für Patienten mit aGvHD Grad 0 - 1 und aGvHD Grad 2 wurde das mediane Überleben innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht. Für Patienten mit aGvHD Grad 3 lag das mediane Überleben bei 2463 Tagen/6,7 Jahren (KI 1047 bis 2588 Tage) und für Patienten mit aGvHD Grad 4 bei 581 Tagen/1,6 Jahren (KI 288 – 915 Tage).

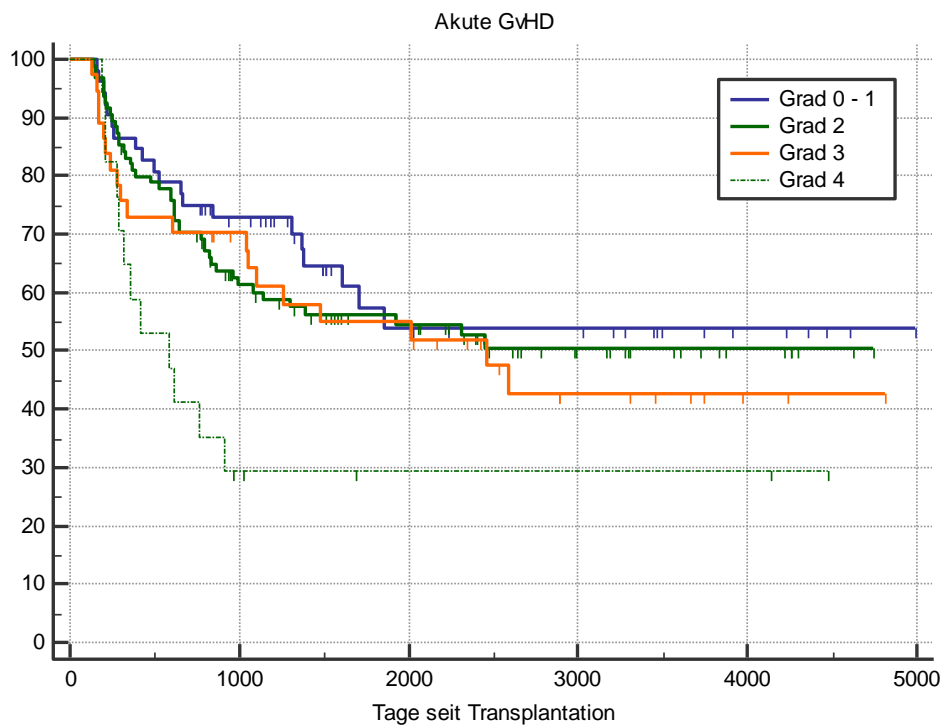


Abbildung 11: Grad der akuten GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Nach zwei Jahren lagen die Überlebensraten für Patienten mit aGvHD Grad 0 - 1, 2 und 3 bei 75,0%, 70,3% und 70,3% und waren somit nicht signifikant unterschiedlich, während sich bei Patienten mit aGvHD Grad 4 eine deutlich schlechtere Überlebensrate von 41,2% zeigte. Auch nach zehn Jahren waren die Überlebensraten bei aGvHD 0-1 und 2 mit 53,8%, 50,5% vergleichbar, während Patienten mit aGvHD Grad mit 42,7% und Patienten mit aGvHD Grad 4 mit 29,4% ein schlechteres Überleben zeigten.

Tabelle 29: akute GvHD: Überlebensraten

Akute GvHD	Grad 0 – 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Patientenzahl	52	95	37	17
1-JÜR	86,5% (KI 78.7 - 94.3)	82,1% (KI 75.5 – 88.8)	73,0% (KI 60.9 – 85.1)	58,8% (KI 39.1 – 78.5)
2-JÜR	75,0% (KI 65.1 – 85.0)	70,3% (KI 74.3 – 89.9)	70,3% (KI 60.6 – 85.4)	41,2% (21.5 – 60.9)
5-JÜR	57,4% (KI 44.2 – 70.6)	56,2% (47.44 – 65.0)	55,0% (KI 41.11 – 68.9)	29,4% (11.05 – 47.75)
10-JÜR	53,8% (KI 40.3 – 67.35)	50,5% (41.1 – 60.0)	42,7% (KI 27.7 – 57.7)	29,4% (11.05 – 47.75)

3.5.8 Corticosteroiddosis bei Erstdiagnose der cGvHD

Patienten bei denen die Therapie bei Erstdiagnose der cGvHD mit einer Prednisolondosis von mehr als 1 mg/kg Körpergewicht begonnen wurde, hatten eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die mit einer geringeren Anfangsdosis therapiert wurden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei und fünf Jahren betrug 75,5% und 60,1% in der Gruppe der Patienten, die nicht mehr als 1 mg/kg KG erhielten. Das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Bei Patienten, die eine höhere Dosis erhielten, betrug die 2-JÜR 56,9%, die 5-JÜR 42,3% und das mediane Überleben 1037 Tage/2,8 Jahre (KI 611 – 2588 Tage).

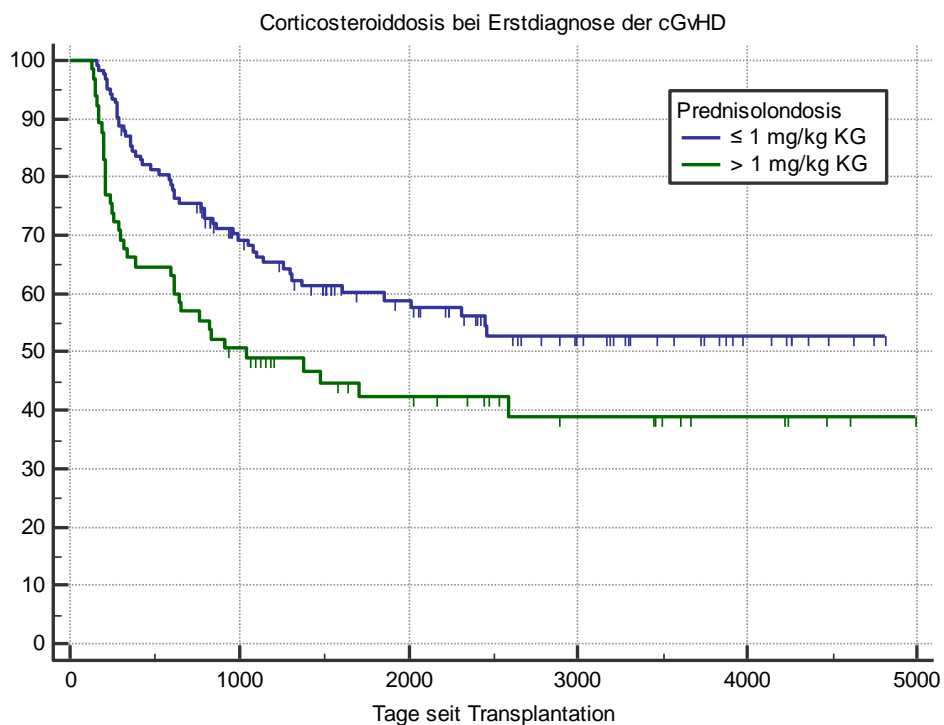


Abbildung 12: Prednisolondosis bei Erstdiagnose cGvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 30: Anfangsdosis Prednisolon: Überlebensraten

Prednisolondosis	≤ 1 mg/kg KG	> 1 mg/kg KG
Patientenzahl	123	65
1-JÜR	85,3% (KI 80,0 – 90,6)	66,2% (KI 56,5 – 75,9)
2-JÜR	75,5% (KI 69,0 – 81,9)	56,9% (KI 46,8 – 67,0)
5-JÜR	60,1% (KI 52,3 – 67,9)	42,3% (KI 31,6 – 53,0)
10-JÜR	52,8% (KI 44,4 – 61,2)	38,8% (KI 27,6 – 50,0)

3.5.9 Thrombozytopenie bei Erstdiagnose der cGvHD

Die Thrombozytopenie gilt als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Mortalität bei Patienten mit cGvHD. Dabei wird in Studien üblicherweise eine Thrombozytenzahl von weniger als 100.000/ μ l als prognostisch ungünstig eingeordnet.

Bei 194 Patienten lag die Thrombozytenzahl am Tag der Erstdiagnose der cGvHD vor. 97 (50%) dieser Patienten zeigten eine Thrombozytopenie und 97 (50%) eine Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/ μ l. Die Thrombozytenwerte unseres Patientenkollektivs lagen zwischen 3000/ μ l und 427.000/ μ l.

Die Untergruppe der Patienten mit Thrombozytopenie zeigte eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen mit der Untergruppe der Patienten ohne Thrombozytopenie. Nach zwei und fünf Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Thrombozytopenie bei 87,6 und 71,9%, das mediane Überleben wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Bei Patienten mit Thrombozytopenie betrug die 2-JÜR 49,2% und die 5-JÜR 37%, das mediane Überleben lag bei 666 Tagen/1,8 Jahren (KI 473 – 1139 Tage).

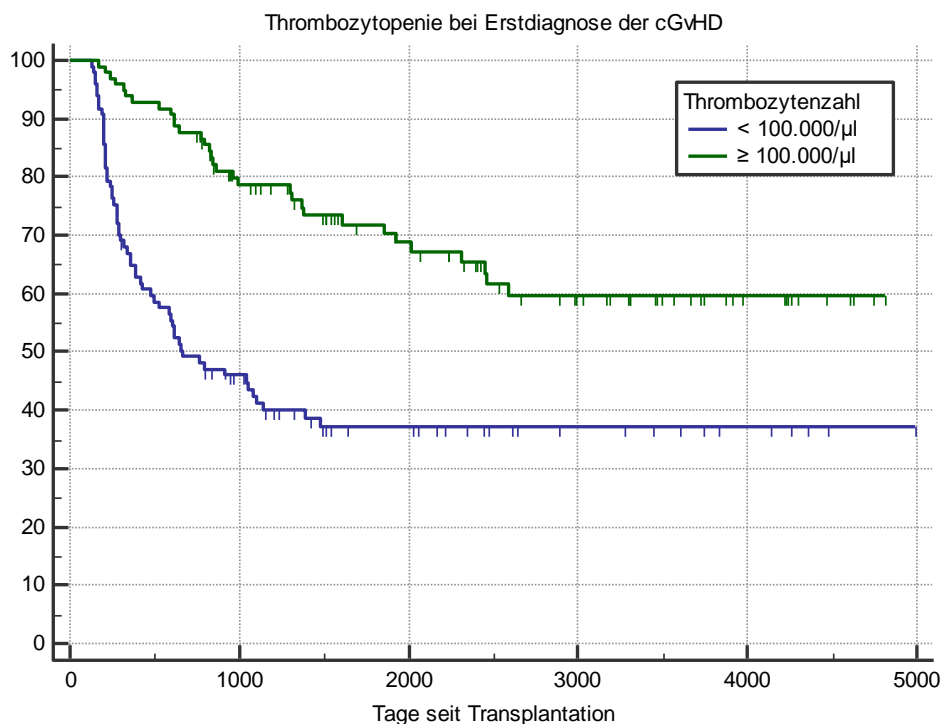


Abbildung 13: Thrombozytopenie (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 31: Thrombozytopenie: Überlebensraten

Thrombozytenzahl	< 100.000/μl	\geq 100.000/μl
Patientenzahl	97	97
1-JÜR	64,9% (KI 56,8 – 73,0)	93,8% (KI 89,7 - 97,9)
2-JÜR	49,2% (KI 40,8 – 57,6)	87,6% (KI 82,2 – 93,0)
5-JÜR	37,1% (KI 28,7 – 45,5)	71,9% (KI 63,8 – 80,0)
10-JÜR	37,1% (KI 28,7 – 45,5)	59,6% (KI 50,2 – 69,0)

3.5.10 Anzahl betroffener Organsysteme

Im Median involvierte die cGvHD vier Organsysteme (Range: 1 – 7). Patienten, bei denen weniger als vier Organsysteme von der cGvHD betroffen waren, zeigten signifikant bessere Überlebensraten, $p = 0,0369$. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in dieser Gruppe nach zwei, fünf und zehn Jahren betrug 76,8%, 63,0% und 61,0%. Das mediane Überleben wurde in dieser Gruppe nicht erreicht. Bei Patienten, bei denen mehr als vier Organsysteme betroffen waren, zeigten sich zu den gleichen angegebenen Zeitpunkten Überlebensraten von 65,0%, 48,7% und 41,0%. Das mediane Überleben betrug 1477 Tage/4,0 Jahre (KI 1037 – 2588 Tage).

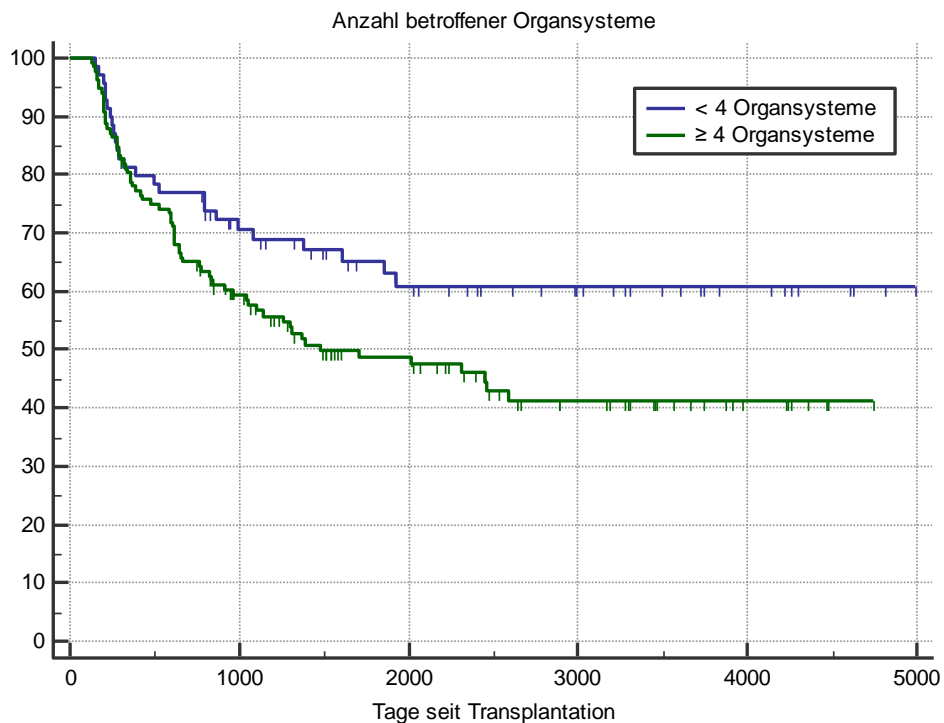


Abbildung 14: Anzahl betroffener Organsysteme (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 32: Anzahl betroffener Organsysteme: Überlebensraten

	1-3 Organsysteme	≥ 4 Organsysteme
Patientenzahl	69	132
1-JÜR	81,0% (KI 73,2 – 88,8)	79,0% (KI 73,0 – 84,9)
2-JÜR	76,8% (KI 68,5 – 85,1)	65,0% (KI 58,1 – 71,9)
5-JÜR	63,0% (KI 52,9 – 73,1)	48,7% (KI 41,1 – 56,3)
10-JÜR	61,0% (KI 50,6 – 71,4)	41,0% (KI 32,9 – 49,1)

3.5.11 "Klassische" Klassifikation der cGvHD

Während die Untergruppe der Patienten mit "limited disease" über die verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg bezüglich der Gesamtüberlebenschance einen stabilen Verlauf zeigten, wies die Untergruppe der Patienten mit „extensive disease“ ein signifikant niedrigeres Überleben auf ($p = 0,003$). So betrug die Überlebenschance nach zwei, vier und zehn Jahren in dieser Untergruppe 46,9%, 49,9% und 40,5%, während die 2-JÜR bei Patienten mit "limited" cGvHD 85,4% betrug und nach vier und zehn Jahren bei 82,3% im weiteren Beobachtungszeitraum stabil blieb.

In der Untergruppe der Patienten mit limited cGvHD wurde das mediane Überleben nicht erreicht, in der Untergruppe mit extensive cGvHD betrug es 1477 Tage/4,0 Jahre (KI 1037 – 2588).

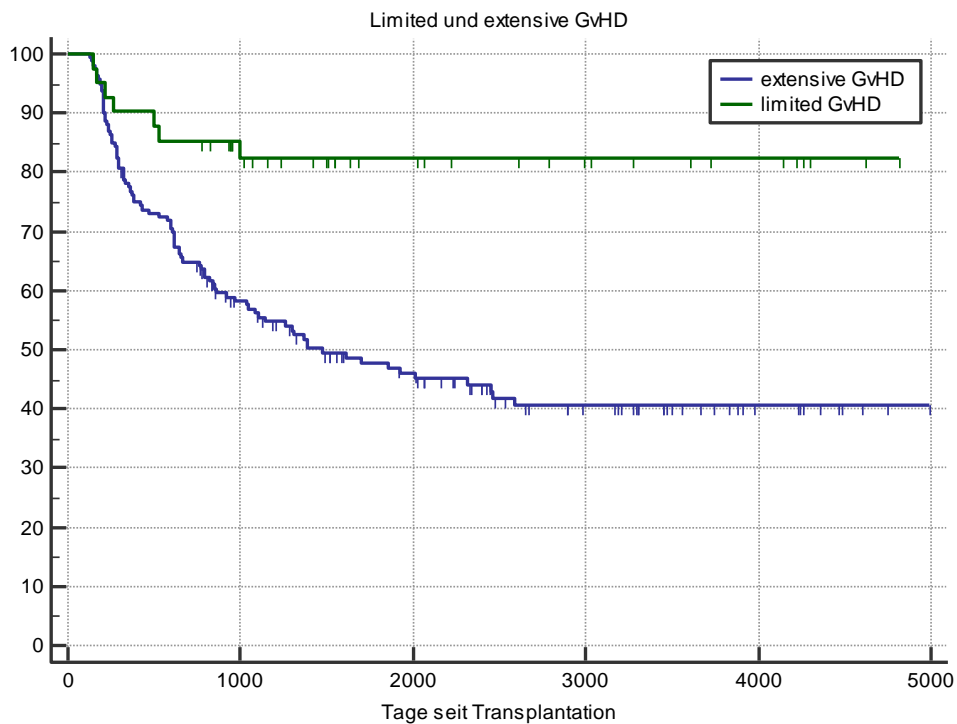


Abbildung 15: Limited und extensive GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 33: Limited und extensive GvHD: Überlebensraten

	Extensive GvHD	Limited GvHD
Patientenzahl	160	41
1-JÜR	76,8% (KI 71,3 – 82,2)	90,2% (KI 82,6 – 97,8)
2-JÜR	64,9% (KI 58,6 – 71,2)	85,4% (KI 76,3 – 94,5)
4-JÜR	49,9% (KI 41,1 – 56,7)	82,3% (KI 72,2 – 92,9)
5-JÜR	47,7% (KI 40,9 – 54,5)	82,3% (KI 72,2 – 92,4)
10-JÜR	40,5% (KI 33,4 – 47,6)	82,3% (KI 72,2 – 92,4)

3.5.12 Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz

Im Rahmen der NIH-Konsensuskonferenz wurde eine Einteilung der cGvHD-Patienten in drei Risikogruppen vorgeschlagen: niedrig, mittel und hoch. Die Einteilung hängt von der Anzahl der betroffenen Organsysteme, der Schwere der Organmanifestation, verschiedenen Risikogruppen und dem Karnofsky-Index ab.

Tabelle 34: Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
Zahl der betroffenen Organsysteme	1-2	≥ 3	≥ 3
Schwere der Organmanifestationen	1 (außer Lunge)	≥ 2 (oder Lunge 1)	≥ 2 (oder Lunge 2-3)
Risikoparameter Thrombozytopenie und/oder progressiver Beginn	Keiner	Einer	Beide
Karnofsky-Index	≥ 80%	< 80%	< 80%

Thrombozytopenie: Thrombozytenzahl <100.000/µl

Die Einteilung in die entsprechenden NIH-Risikogruppen erlaubte eine gute Vorhersage der Überlebensprognose in unserem Patientenkollektiv: Patienten mit hohem Risiko hatten eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit nach zehn Jahren als Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko (76,8% versus 49,3% und 35,7%; $p=0,0006$). Das mediane Überleben wurde bei Patienten mit niedrigem Risiko nicht erreicht. Bei Patienten mit mittlerem Risiko betrug es 2588 Tage/7,1 Jahre (KI 1703 – 2588 Tage), bei Patienten mit hohem Risiko 860 Tage/2,4 Jahre (KI 1386 – 2588).

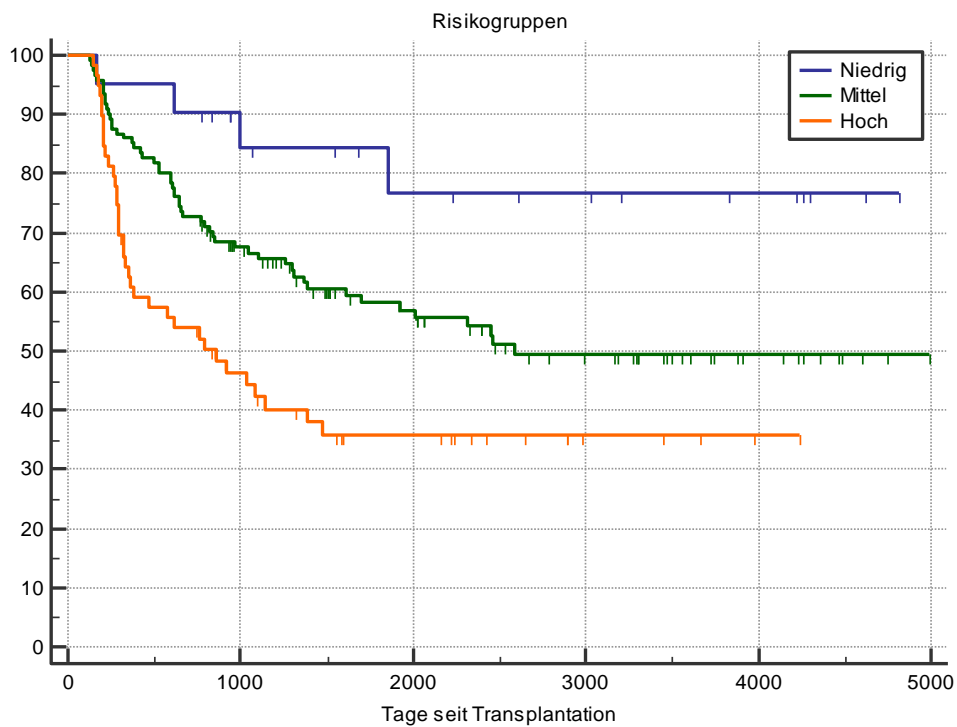


Abbildung 16: NIH-Risikogruppen (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Signifikanz $p = 0,0006$

Tabelle 35: NIH Risikogruppen: Überlebensraten

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
Patientenzahl	21	121	59
1-JÜR	95,2% (KI 87,4 – 95,2)	86,0% (KI 80,7 – 91,3)	60,8% (KI 50,2 – 71,4)
2-JÜR	90,5% (KI 97,9 – 95,2)	72,7% (KI 65,9 – 79,5)	53,9% (KI 41,2 – 64,6)
5-JÜR	84,4% (KI 70,5 – 94,3)	58,1% (KI 50,3 – 65,9)	35,7% (KI 24,8 – 46,6)
10-JÜR	76,8% (KI 59,4 – 94,2)	49,3% (KI 40,7 – 57,9)	35,7% (KI 24,8 – 46,6)

3.5.13 Beginn der cGvHD

Ein progressiver Beginn der GvHD hat sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstiger Faktor für das Gesamtüberleben erwiesen. Im Vergleich der Subgruppe der Patienten mit progressiver cGvHD mit der Subgruppe der Patienten mit quiescent oder de novo cGvHD zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0395$).

Das mediane Überleben wurde bei Patienten mit quiescent oder de novo cGvHD nicht erreicht, bei Patienten mit progressiver GvHD lag es bei 1139 Tagen/3,1 Jahren (KI 762 – 2463). Auch das Gesamtüberleben nach zwei, fünf und zehn Jahren bei Patienten mit quiescent oder de novo GvHD war mit 74,8%, 59,7% und 51,9% im Vergleich zur Subgruppe mit progressiver GvHD mit 61,4%, 46,9% und 42,8% signifikant besser.

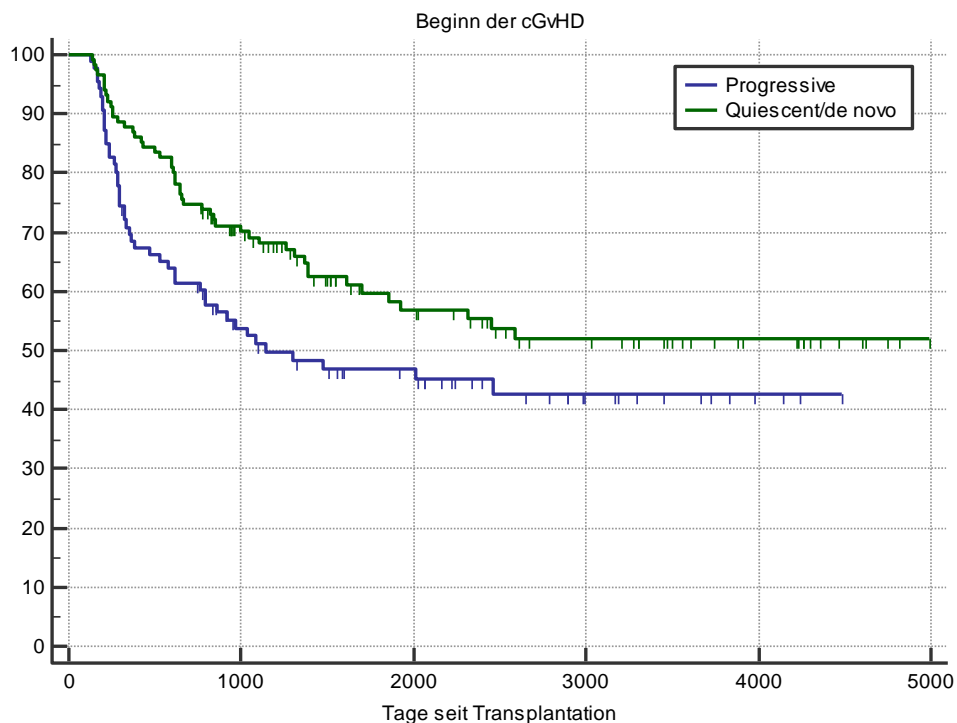


Abbildung 17: Progressive und quiescent/de novo GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 36: Progressive und quiescent/de novo GvHD: Überlebensraten

Krankheitsbeginn	Progressive	Quiescent/de novo
Patientenzahl	86	115
1-JÜR	69,0% (KI 60,7% - 77,3%)	88,0% (82,04% - 93,0%)
2-JÜR	61,4% (KI 52,6% - 70,2%)	74,8% (KI 68,2% - 81,4%)
5-JÜR	46,9% (KI 37,6% - 56,2%)	59,7% (KI 51,4% - 68,0%)
10-JÜR	42,8% (KI 33,2% - 52,4%)	51,9% (KI 43,0% - 60,9%)

3.5.14 "Klassisch chronische" und "Overlap" cGvHD

Die Overlap-Form der cGvHD war in einigen Studien mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens assoziiert. In unserem Patientenkollektiv war bei ungleich großen Subgruppen die Überlebenswahrscheinlichkeit nach ein, zwei und fünf Jahren mit 70,0%, 58,9% und 48,3% in der Gruppe der „Overlap“-Patienten signifikant schlechter als in der Gruppe der Patienten mit klassisch chronischer GvHD mit 95,9%, 86,5% und 63,9% ($p = 0,0221$). Nach zehn Jahren zeigte sich mit einer Überlebensrate von 48,8% bei der Untergruppe mit klassisch chronischer und 46,7% bei der Untergruppe mit Overlap GvHD kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Überlebensraten der beiden Gruppen. Das mediane Überleben betrug 2588 Tage/7,1 Jahre (KI 1851 – 2588) für die Untergruppe mit klassisch chronischer GvHD und 1312 Tage/3,6 Jahre (KI 762 – 2451) für die Untergruppe mit Overlap cGvHD.

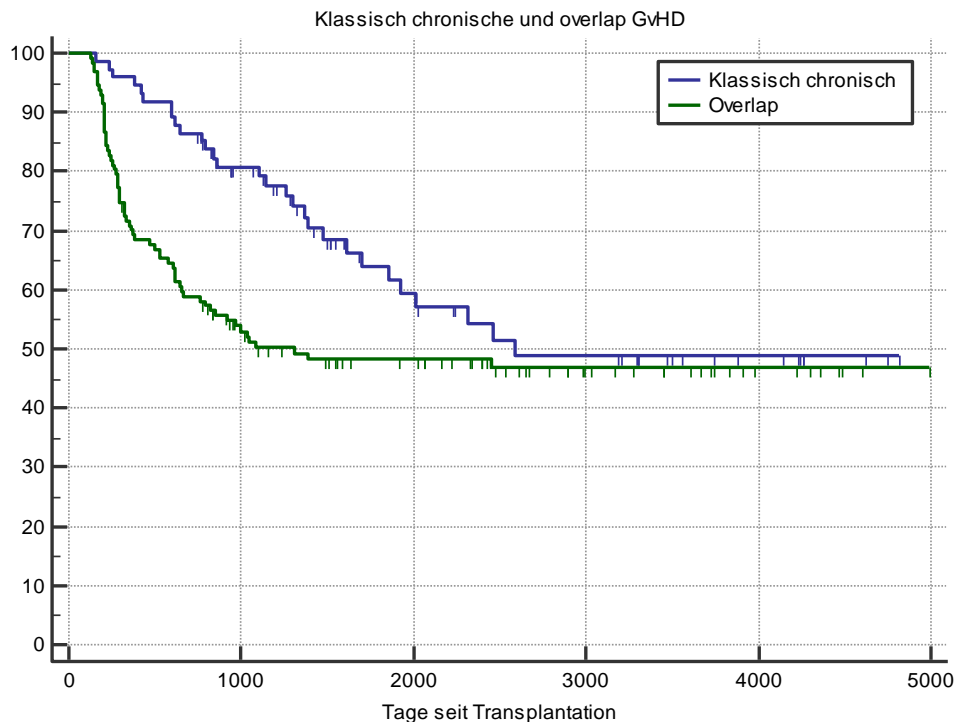


Abbildung 18: Klassisch chronische und Overlap GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Tabelle 37: Klassisch chronische und Overlap GvHD: Überlebensraten

	Klassisch chronisch	Overlap
Patientenzahl	74	127
1-JÜR	95,9% (KI 91,1% – 99,7%)	70,0% (KI 63,4% - 76,6%)
2-JÜR	86,5% (KI 79,9% – 93,1%)	58,9% (KI 51,6% - 66,2%)
5-JÜR	63,9% (KI 53,5% – 74,3%)	48,3% (KI 40,9% - 55,7%)
10-JÜR	48,8% (KI 36,9% – 60,7%)	46,7% (KI 38,9% – 54,5%)

Patienten mit progressiver GvHD entwickelten signifikant häufiger ein Overlap Syndrom als Patienten mit quiescent oder de novo GvHD ($p < 0,001$). So zeigten 57 der 74 Patienten mit progressiver cGvHD ein Overlap Syndrom (77,0%), aber nur 58 der 127 Patienten mit quiescent oder de novo cGvHD (45,7%).

Tabelle 38: Korrelation zwischen progressivem Krankheitsbeginn und Overlap Syndrom

	Progressive cGvHD	Quiescent oder de novo cGvHD	Gesamt
Klassisch chronische GvHD	17	69	86
Overlap GvHD	57	58	115
Gesamt	74	127	201

Die folgende Abbildung zeigt noch einmal graphisch, dass bei Patienten mit klassisch chronischer GvHD meist ein quiescent/de novo Erkrankungsbeginn vorlag, während sich bei fast der Hälfte der Patienten mit Overlap GvHD ein progressiver Beginn der cGvHD zeigte.

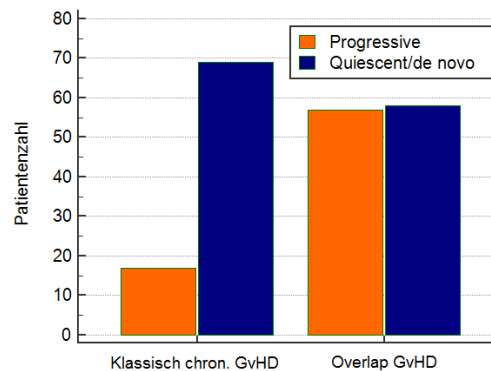


Abbildung 19: Korrelation zwischen progressivem Krankheitsbeginn und Overlap Syndrom

3.6 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Multivariate Analyse

Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wurden in eine Cox Regression aufgenommen. Folgende Faktoren gingen in die schrittweise durchgeführte Cox Regression ein:

Tabelle 39: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit: Zusammenfassung

Prognosefaktor	Signifikanter Einfluss auf das Überleben (univariat)	Signifikanter Einfluss auf das Überleben (multivariat)
Grunderkrankung (ALL vs. AML/MDS vs. CML vs. CLL/NHL vs. OMF vs. Andere)	Ja (p = 0,0372)	Nein
Grad der akuten GvHD (Grad 0 – 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	Ja (p = 0,0355)	Nein
Corticosteroiddosis zu Therapiebeginn (≤ 1 mg/kg KG vs. > 1 mg/kg KG)	Ja (p = 0,0115)	Nein
Thrombozytopenie bei Erstdiagnose cGvHD	Ja (p < 0,0001)	Ja (p < 0,0001)
Anzahl betroffener Organsysteme (1 – 3 vs. 4 – 7)	Ja (p = 0,0369)	Nein
"Klassische" Klassifikation der cGvHD ("limited" vs. "extensive cGvHD")	Ja (p = 0,003)	Ja (p = 0,0002)
Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz ("niedrig" vs. "mittel" vs. "hoch")	Ja (p = 0,0006)	Nein
Beginn der cGvHD (progressive vs. quiescent/de novo)	Ja (p = 0,0395)	Nein
Klassisch chronische vs. Overlap GvHD	Ja (p = 0,0221)	Nein

In der multivariaten Analyse zeigten sich nur die Thrombozytopenie bei der Erstdiagnose der cGvHD und die Klassifikation der cGvHD in "extensive" und "limited disease" als unabhängige Prognosefaktoren der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Tabelle 40: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit: Zusammenfassung

Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall
Thrombozytopenie	<0,0001	0,33	0,21 to 0,52
Extensive/limited cGvHD	0,0002	0,18	0,07 to 0,45

3.7 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben: Zusammenfassung

Die folgende Tabelle zeigt noch einmal alle analysierten Faktoren in ihrem Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in der univariaten und multivariaten Analyse.

Die folgenden Faktoren hatten sich in der univariaten Analyse als prognostisch aussagekräftig erwiesen: die Grunderkrankung, der Grad der akuten GvHD, die Corticosteroiddosis zu Therapiebeginn, die Thrombozytopenie bei Erstdiagnose der cGvHD, die Anzahl betroffener Organsysteme, die "klassische" Klassifikation der cGvHD, die Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz, der Beginn der cGvHD und die Einteilung in klassisch chronische vs. Overlap GvHD.

In der multivariaten Analyse bestätigten sich jedoch nur zwei dieser Risikofaktoren als unabhängige prognostische Faktoren: die Thrombozytopenie bei Erstdiagnose der cGvHD und die "klassische" Klassifikation der cGvHD, bei der die Patienten in die Untergruppen "limited" und "extensive" cGvHD eingeteilt werden.

Tabelle 41: Analyse der Prognosefaktoren in ihrem Einfluss auf die Überlebensraten und die Dauer der Corticosteroidtherapie, univariate und multivariate Analyse: Zusammenfassung

Prognosefaktor	Signifikanter Einfluss auf das Überleben (univariat)	Signifikanter Einfluss auf das Überleben (multivariat)
Grunderkrankung (ALL vs. AML/MDS vs. CML vs. CLL/NHL vs. OMF vs. Andere)	Ja (p = 0,0372)	Nein
Stadium der Grunderkrankung bei Transplantation (aktiv vs. komplette vs. partielle Remission)	Nein (p = 0,1853)	Nein
Konditionierungsschema (myeloablativ vs. reduzierte Intensität vs. nicht-myeloablativ)	Nein (p = 0,1215)	Nein
Geschlecht von Spender und Patient (weiblich auf männlich vs. männlich auf männlich vs. weiblich auf weiblich vs. männlich auf weiblich)	Nein (p = 0,0650)	Nein
Stammzellspender (verwandter Spender/HLA-identisch vs. verwandter Spender/HLA-Mismatch vs. Fremdspender/HLA-identisch vs. Fremdspender/HLA-Mismatch)	Nein (p = 0,7416)	Nein
Stammzellquelle (PBSZT vs. KMT)	Nein (p = 0,5775)	Nein
Grad der akuten GvHD (Grad 0 – 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	Ja (p = 0,0355)	Nein
Corticosteroiddosis zu Therapiebeginn (≤ 1 mg/kg KG vs. > 1 mg/kg KG)	Ja (p = 0,0115)	Nein
Thrombozytopenie bei Erstdiagnose cGvHD	Ja (p < 0,0001)	Ja (p < 0,0001)
Anzahl betroffener Organsysteme (1 – 3 vs. 4 – 7)	Ja (p = 0,0369)	Nein
"Klassische" Klassifikation der cGvHD ("limited" vs. "extensive cGvHD")	Ja (p = 0,003)	Ja (p = 0,0002)
Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz ("niedrig" vs. "mittel" vs. "hoch")	Ja (p = 0,0006)	Nein
Beginn der cGvHD (progressive vs. quiescent/de novo)	Ja (p = 0,0395)	Nein
Klassisch chronische vs. Overlap GvHD	Ja (p = 0,0221)	Nein

4 DISKUSSION

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt für viele Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine Therapieoption mit kurativem Potential dar. Aber das Gesamtüberleben dieser Patienten wird durch Komplikationen wie das Auftreten einer GvHD limitiert. Insbesondere die Langzeitfolgen einer cGvHD beeinflussen die Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation signifikant. So betrug die 3- 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebenschancen bei unseren Patienten mit cGvHD 62%, 54% und 48%, wobei bereits im ersten Jahr 20% der Patienten verstarben.

Insgesamt verstarben 32% aller Patienten assoziiert mit cGvHD und Infekten, entsprechend 70% der Todesfälle in unserem Patientenkollektiv, während nur 10% der Patienten an einem Rezidiv verstarben (21% der Todesfälle).

Im Vergleich werden für Patienten mit cGvHD in der Literatur 3-Jahres-Überlebensraten von 51 bis 76 % beschrieben (Arora et al., 2003; Kim et al., 2007; Baird et al., 2013). Bei annähernd gleichen Patientenzahlen, jedoch unterschiedlicher Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich Grunderkrankung, Konditionierung und weiterer für die Transplantation relevanter Kriterien gestaltet sich die Vergleichbarkeit der einzelnen Patientenkohorten jedoch insgesamt schwierig. So waren die von Arora et al. und Kim et al. untersuchten Patientenkohorten, die ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 51% und 60% zeigten, im Median jünger als das Patientenkollektiv in dieser Analyse (29,5 Jahre bei Arora et al., 36 Jahre bei Kim et al. versus 42 Jahre in unserem Patientenkollektiv) und zeigten eine andere Verteilung von Grunderkrankungen.

Früher untersuchte Patientenkollektive wurden von der Grunderkrankung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) dominiert. Eine allogene Transplantation wurde in erster Linie in chronischer Phase durchgeführt. Zwischenzeitlich fanden die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) Eingang in die Erstlinientherapie dieser Patienten. Die Indikation zur allogenen Transplantation besteht nun in erster Linie für Patienten mit TKI-Versagen, entsprechender Mutation, Akzeleration oder Blastenkrise, welche von vornherein eine ungünstigere Prognose erwarten lassen (Hochhaus et al., 2015).

In der von Arora et al. 2003 publizierten Studie machten Patienten mit CML noch einen Anteil an 42,5% am Patientenkollektiv aus, in unserem Patientenkollektiv 26%, und bei Bard et al. 2013 nur noch 16%.

So war insgesamt eine Verschiebung zugunsten aggressiver Grunderkrankungen in den neueren Transplantationsanalysen zu verzeichnen: In Aroras Patientenkollektiv in der 2003 publizierten Studie lag bei 26,4% der Patienten eine ALL vor, bei 9,5% der Patienten werden

zusammenfassend "andere maligne Erkrankungen" beschrieben (nicht CML oder ALL). Bei dem von Baird et al. untersuchten Patientenkollektiv machten ALL, AML und MDS insgesamt 41% der Grunderkrankungen aus (Baird et al., 2013). In unserem Patientenkollektiv lag bei 33,3% der Patienten eine AML und bei 11,9% der Patienten eine ALL vor.

Trotzdem deutet sich im retrospektiven Vergleich der im Einzelnen genannten Studien eine Verbesserung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit im Laufe der Zeit an. Die folgende Tabelle zeigt die Überlebensrate der von uns untersuchten Patienten, die zwischen 1997 und 2008 transplantiert wurden, im Vergleich mit Überlebensraten aus Studien, die von Arora et al. im Jahre 2003, Kim et al. 2007 und Baird et al. 2013 publiziert worden:

Tabelle 42: 3-Jahres-Überleben in Studien von Arora et al., Kim et al, Baird et al., und dieser Arbeit

	3-Jahres-Überleben
Arora et al., 2003	51%
Diese Arbeit (Transplantation 1997-2008)	61,5%
Kim et al., 2007	60%
Baird et al., 2013	76%

Diese verbesserten Überlebensraten sind möglicherweise zurückzuführen auf eine Verbesserung der Transplantationsmodalitäten, wie die Einführung einer Konditionierung mit reduzierter Intensität, den zunehmenden Einsatz von peripheren Blutstammzellpräparaten und verbesserte supportive Maßnahmen.

Trotz aller therapeutischen Fortschritte verbleibt die cGvHD aber eine schwerwiegende Komplikation nach allogener Stammzelltherapie, und erfordert bei den meisten Patienten eine längerfristige Corticosteroidtherapie. In unserem Patientenkollektiv lag die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Corticosteroiden behandelt werden musste, bei 72,7% nach einem Jahr und 55,7% nach zwei Jahren. Auch nach zehn Jahren benötigten noch 22,5% der Patienten eine Corticosteroidtherapie.

Die Dauer der Corticosteroidtherapie bei unserem Patientenkollektiv ist damit vergleichsweise lange. Kim et al. fanden 2007 in einer retrospektiven Analyse, dass nach einem Jahr nur 39% der Patienten eine systemische Immunsuppression benötigten, 24% nach zwei Jahren und 13% nach drei Jahren (Kim et al., 2007).

Möglicherweise spielt die Altersverteilung der untersuchten Patientenkohorte als Confounder eine Rolle. So waren in der Studie von Kim et al. die Patienten vergleichsweise jünger als in unserer Analyse: Kim et al. geben ein medianes Alter von 36 Jahren an, wobei 66% dieser

Patienten jünger als 40 Jahre waren, während das mediane Alter in unserer Patientengruppe 42 war, und nur 38% der Patienten jünger als 40 Jahre alt waren.

Trotz der Unterschiede in der Länge der Corticosteroidtherapie war die Dreijahresüberlebensrate bei beiden Gruppen ähnlich (60% bei Kim et al. versus 61,5% in unserem Patientenkollektiv).

Weitere signifikante Unterschiede im Patientenkollektiv, welche eine Erklärungsmöglichkeit hierfür bieten könnten, sind erwartungsgemäß den beiden retrospektiven Analysen mit kleinen Fallzahlen nicht zu entnehmen.

In der Auswertung der Literatur zeigen sich verschiedene Prognosefaktoren zur Einordnung der cGvHD, die sich bereits in mehreren Studien als aussagekräftig bewährt haben. „Klassische“ Prognosefaktoren wurden ergänzt durch „neuere“, die Eingang in die NIH Klassifikation fanden.

Die Thrombozytopenie, üblicherweise definiert als eine Thrombozytenzahl von weniger als 100 G/l, gilt als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für Patienten mit cGvHD. Patienten mit entsprechender Thrombozytopenie zeigen eine stark erhöhte Mortalität. (Sullivan et al., 1988; Arora et al., 2003; Kuzmina et al., 2011). So stellten z.B. Kuzmina et al. in einer prospektiven Studie an 178 Patienten 2011 bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der cGvHD eine Thrombozytenzahl von unter 100 G/l hatten, ein 3-Jahres-Überleben von 35% fest, verglichen mit 86% in der Gruppe ohne Thrombozytopenie (Kuzmina et al., 2011).

Auch in unserem Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass die Thrombozytopenie sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse eine signifikante prognostische Wertigkeit hatte. So betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei den Patienten mit Thrombozytopenie nur 42%, gegenüber 78% bei Patienten ohne dieses Symptom.

Zu den möglichen Ursachen einer Thrombozytopenie nach allogener Transplantation gehören beispielsweise eine insuffiziente Funktion des Stammzelltransplantates, Immunreaktionen im Sinne eines Transplantations-Werlhofs, und medikamentös-toxische Reaktionen durch Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva. Auch Infektionen oder ein Rezidiv der Grunderkrankung können diese bedingen (Pulanic et al., 2009).

Es ist anzunehmen, dass die Thrombozytopenie nicht ursächlich für die erhöhte Mortalität verantwortlich ist. Insgesamt tragen Blutungen nur selten zur Letalität bei. Nur ein Patient aus unserem Patientenkollektiv verstarb an einer Blutungskomplikation. So gingen bereits frühzeitig First et al. davon aus, dass die Thrombozytopenie lediglich als Marker einer schwereren GvHD zu werten ist. (First et al., 1985).

Die Thrombozytopenie bei Erstdiagnose der cGvHD zeigte sich in unserem Patientenkollektiv in der multivariaten Analyse als stärkster prognostischer Faktor (HR 0.34, $p < 0,0001$).

Als weiterer prognostischer Faktor mit signifikantem Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit gilt ein progressiver Übergang von einer symptomatischen bzw. therapiebedürftigen aGvHD zur cGvHD (Arora et al., 2003; Kuzmina et al., 2011), der sich auch in unserem Patientenkollektiv in der univariaten Analyse bestätigte.

43% der Patienten zeigten einen progressiven cGvHD-Beginn. Arora et al. stellten in einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2003 mit 45,2% einen ähnlichen Anteil von progressiver cGvHD fest, welche in der multivariaten Analyse mit einem erhöhten relativen Risiko (RR = 1,6; $p = 0,04$) assoziiert war. (Arora et al., 2003).

Kuzmina et al., berichteten über eine schlechtere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit progressiver cGvHD verglichen mit de novo und quiescent cGvHD (3-JÜR 54.5% versus 89.5% versus 84%, $P = 0.022$ und 0.001) (Kuzmina et al., 2011).

Auch wir fanden eine niedrigere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten mit progressiver cGvHD im Vergleich zu Patienten mit de novo oder quiescent cGvHD (3-JÜR 51,1% versus 69,1%, $p = 0,0395$).

Hohe Corticosteroiddosen, welche häufig bei Patienten mit progressivem Verlauf zu Beginn der Therapie eingesetzt werden, tragen nicht zuletzt aufgrund der damit einhergehenden Infektanfälligkeit zur hohen Mortalität in dieser Patientengruppe bei. Gleichzeitig ist von einem schwereren Verlauf der cGvHD auszugehen, der die limitierte Prognose in den ersten Jahren nach allogener HSZT für die Patienten mit progressivem Beginn mitbedingt (Kuzmina et al., 2011).

In unserem Patientenkollektiv zeigten zudem 80% der Patienten mit progressiver GvHD die diagnostischen Symptome einer Overlap-GvHD, d.h. sie wiesen auch nach dem Beginn der chronischen GvHD noch anhaltende Symptome der akuten GvHD auf. Patienten mit Overlap GvHD leiden effektiv an beiden Varianten der GvHD gleichzeitig, und benötigen zumeist initial intensive Immunsuppression. (Lee et al., 2010).

Jagasia et al. und Kim et al. fanden eine höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit klassisch chronischer GvHD im Vergleich zu Patienten mit Overlap GvHD (Jagasia et al., 2007: 3-JÜR 67% vs. 57%, $p = 0.0005$, Studie mit 110 Patienten; Kim et al., 2010: 5-Jahres-GvHD-spezifische Überlebensrate 87.3% versus 70.2%, 236 Patienten).

Cho et al. dagegen konnten 2009 keine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit Overlap GvHD feststellen (Studie mit 211 Patienten).

Mehrere dieser Studien waren allerdings in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da sie retrospektiv durchgeführt wurden und Daten zur präzisen Unterscheidung zwischen chronischer GvHD und persistierend akuter oder Overlap GvHD nicht immer vollständig vorlagen. Die Patienten konnten daher retrospektiv nicht immer sicher klassifiziert werden.

Eine prospektive Studie mit 178 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit klassisch chronischer GvHD und Overlap-Syndrom (Kuzmina et al., 2011).

Eine prospektive Studie mit 427 Patienten von Pidala et al. konnte jedoch einen signifikanten Unterschied in der 2-Jahres-Überlebensrate zeigen (77% bei Patienten mit Overlap-Syndrom, 94% bei Patienten mit klassisch chronischer GvHD; Pidala et al., 2012).

Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei der Untergruppe der Patienten mit Overlap-Syndrom eine signifikant schlechtere 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate (2-JÜR 58,9% versus 68,5%, $p = 0,0221$). Auffallend ist jedoch, dass nach zehn Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen mehr zu beobachten war (10-JÜR 48,8% versus 46,7%).

Erklärungsversuche hierfür bleiben spekulativ. Möglicherweise sind das gleichzeitige Auftreten von akuter und chronischer GvHD, das häufig eine intensive Immunsuppression erfordert, und die damit assoziierten Komplikationen für die Übersterblichkeit in der Gruppe der Patienten mit Overlap-GvHD verantwortlich. Nach Abklingen der akuten GvHD-Symptomatik, Reduktion der Immunsuppression und adäquater Behandlung der Langzeitkomplikationen vermag sich die Überlebenskurve möglicherweise derer von Patienten mit klassischer GvHD anzugleichen. Aussagen bezüglich eines verbesserten GvM-Effekts mit niedrigerer Rezidivinzidenz für diese Patientengruppe können anhand unserer Analyse nicht getroffen werden.

Weiterhin ist auch bei unserer Analyse zu bedenken, dass die Einordnung der Patienten in die Untergruppen klassisch chronische und Overlap GvHD retrospektiv erfolgte und die Klassifizierung der Patienten anhand der vorliegenden Daten nicht immer mit letzter Sicherheit möglich war.

Während sich die Thrombozytopenie ($<100\text{G/l}$) und der progressive Beginn der cGvHD auch in unserem Patientenkollektiv als signifikante prognostische Faktoren bestätigten, war dies für andere bereits beschriebene, „klassische“ Faktoren nicht zu beobachten.

So wurde die HLA-Mismatch Transplantation und die Transplantation von einem unverwandten Spender in einigen früheren Studien als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer cGvHD und eine erhöhte Mortalität identifiziert (Lee et al., 2002; Mohty et

al., 2002). In unserem Patientenkollektiv ergab sich jedoch weder für die HLA-Mismatch-Transplantation, noch für die Fremdspondertransplantation eine prognostische Wertigkeit in Hinblick auf das Überleben.

Auch Bashey et al. publizierten 2015 eine multivariate Analyse mit 475 Patienten, in der kein signifikanter Unterschied im 2-Jahres-Überleben bestand zwischen Patienten, die HLA-identisch und Patienten, die HLA-different transplantiert wurden.

Möglicherweise zeichnet sich hier bereits die Auswirkung verbesserter HLA-Typisierungsmethoden ab, die ein erweitertes und vertieftes „HLA-Matching“ erlauben. So konnte bereits frühzeitig gezeigt werden, dass die Fremdsponder-Transplantation unter Verwendung eines 10/10 HLA-kompatiblen Spenders ähnliche Ergebnisse erzielen kann, wie nach einer HLA-identischen Geschwistertransplantation zu erwarten sind, insbesondere auch in Hinblick auf das Auftreten einer GvHD (Yakoub-Agha et al., 2006).

Zudem tragen auch die Verbesserungen der Transplantationsmodalitäten und GvHD-Prophylaxe der letzten Jahre zu niedrigeren GvHD Raten bei nicht HLA-gematchter Transplantation bei, insbesondere auch bei der HLA-haploidentischen Transplantation (Luznik et al., 2008).

Ein weiterer "klassischer" Prognosefaktor der GvHD, der sich in unserer Analyse als nicht prognosebestimmend zeigte, ist das Geschlecht von Spender und Empfänger. Männliche Patienten mit weiblichen Spendern wurden in mehreren Studien als Risikogruppe identifiziert. Sie entwickelten häufiger eine schwere GvHD und hatten eine erhöhte Mortalität. (Gratwohl et al., 2001; Vigorito et al., 2009).

In unserem Patientenkollektiv zeigte die Geschlechterkonstellation von Spender und Empfänger keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Aussagekraft unserer Ergebnisse wird jedoch möglicherweise durch die kleinen Fallzahlen in der retrospektiven Subgruppenanalyse limitiert.

Die Transplantation von Stammzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen wurden (PBSZT) erwies sich in mehreren Studien als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer cGvHD (Cutler et al., 2001; Remberger et al., 2005). Dieses erklärt sich möglicherweise durch die ca. zehnfach höheren T-Zell-Dosen, die bei einer allogenen PBSZT mit dem Stammzellpräparat verabreicht werden (Stewart et al., 2004).

Auch in anderen Studien bestätigte sich dieser Effekt: So fanden Remberger et al. 2005 in einer multivariaten Analyse an 679 Patienten ein erhöhtes Risiko für extensive cGvHD bei Patienten nach PBSZT, und Stewart et al. stellten 2004 fest, dass Patienten, die eine PBSZT erhielten, länger immunsuppressiv therapiert werden mussten. Auch Bensinger et al. fanden in

einer Studie, in der 172 Patienten randomisiert entweder KMT oder PBSZT erhielten, eine erhöhte kumulative Inzidenz von cGvHD nach PBSZT (46% versus 35%, $p = 0,54$).

Weder Remberger et al. noch Stewart et al. konnten jedoch eine erhöhte Mortalität bei der PBSZT-Gruppe feststellen. Bei Bensinger et al. hatte die PBSZT-Gruppe sogar eine bessere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren (66% versus 45%, $p = 0,03$).

Gleichzeitig stellten Cutler et al. bei Patienten nach PBSZT eine niedrigere Rezidivrate fest, möglicherweise als Hinweis auf einen verstärkten Graft-versus-Malignancy-Effekt. Dies kann somit auch als Erklärung herangezogen werden für die Beobachtung, dass PBSZT-Patienten trotz der höheren Wahrscheinlichkeit, eine cGvHD zu entwickeln, keine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten nach KMT.

Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der KMT- und der PBSZT-Gruppe hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

Die zur Erstlinientherapie der cGvHD eingesetzten Corticosteroiddosen korrelieren nach Stewart et al. mit der nicht-rezidivbedingten Mortalität. So war die Non-Relapse Mortality für Patienten mit Prednisolon-Anfangsdosen von > 1 mg/kg KG höher als die für Patienten, die mit einer Dosis ≤ 1 mg/kg KG behandelt wurden ($p < 0,0001$), und in der multivariaten Analyse zeigte sich die Prednisolon-Dosis zu Beginn der cGvHD als stärkster prognostischer Faktor (HR 2,6; $p < 0,0001$, Stewart et al., 2004).

Entsprechend gilt die Empfehlung, eine Anfangsdosis von 1 mg/kg KG nicht zu überschreiten, außer bei Patienten, die bereits zum Diagnosezeitpunkt mit einer höheren Corticosteroiddosis behandelt werden. (Pavletic et al., 2009).

Auch in unserem Patientenkollektiv zeigten Patienten, die eine Prednisolon-Anfangsdosis von mehr als 1 mg/kg KG erhielten, eine schlechtere Gesamtüberlebensrate. (2-JÜR 56,9% versus 75,5%, 10-JÜR 38,8% versus 52,8%, $p = 0,0115$).

Mehrere Faktoren tragen vermutlich zum schlechteren Überleben in dieser Subgruppe bei: Einerseits die Nebenwirkungen einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon, insbesondere das erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen, andererseits die Auswirkungen der schweren aGvHD bzw. der progressive Beginn der cGvHD, die bei den meisten dieser Patienten vorliegen.

Die "klassische" Klassifikation der cGvHD nach den Seattle Glucksberg Kriterien in "limited" und "extensive disease" wurde bereits in den frühen Jahren der allogenen Transplantation entwickelt (Glucksberg et al., 1974). Diese Klassifikation hat sich über einen langen Zeitraum bewährt, um die Prognose der betroffenen Patienten besser einschätzen zu können, und diente als einfache Entscheidungshilfe zur Einleitung einer systemischen Corticosteroidtherapie.

In einer Studie von Miflin et al. zeigte sich eine 4-JÜR von 83% bei Patienten mit limited cGvHD, verglichen mit 45% bei Patienten mit extensive cGvHD. (Miflin et al., 2000; p = 0.005)

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich ähnliche 4-JÜR mit 82,3% und 43,1%. (p = 0,003). Bemerkenswert ist, dass sich in der multivariaten Analyse für unser Patientenkollektiv neben der Thrombozytopenie (<100G/l) nur die "klassische Klassifikation" als weiterer prognostischer Faktor bestätigte.

Zur besseren Abbildung der klinisch komplexen Manifestationen der cGvHD und somit zur besseren prognostischen Einordnung dieser Patienten wurde im Rahmen der NIH Konsensuskonferenz vorgeschlagen, die traditionelle Einteilung der cGvHD in "limited" und "extensive disease" zu erweitern und eine Klassifikation in die drei Risikogruppen "niedrig", "mittel" und "hoch" vorzunehmen (Filipovich et al., 2005).

Arai et al. führten eine prospektive Studie mit 298 Patienten durch, um die Validität und prognostische Signifikanz dieser neuen Einteilung zu überprüfen. 10% ihrer Patienten wurden der Niedrigrisikogruppe, 59% der mittleren und 31% der Gruppe mit hohem Risiko zugeteilt.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine ähnliche Verteilung: 10,4% wurden der Niedrigrisikogruppe, 60% der Gruppe mit mittlerem Risiko und 29% der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Arai et al. konnten zeigen, dass die Einteilung in Risikogruppen nach den NIH-Kriterien einen hohen prognostischen Wert hatte, der sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bestätigte. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit niedrigem Risiko betrug 97%, bei Patienten mit mittlerem Risiko 85%, und bei Patienten mit hohem Risiko 62% (p < 0,0001; Arai et al., 2011).

Auch in unserem Patientenkollektiv hatten die NIH Risikogruppen signifikante prognostische Bedeutung hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in der univariaten Analyse. So hatten Patienten mit niedrigem Risiko eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit sowohl nach zwei Jahren, als auch längerfristig nach zehn Jahren, als Patienten mit mittlerem und hohem Risiko (2-JÜR 90,5% versus 72,7% versus 53,9%, 10-JÜR 76,8% versus 49,3% und 35,7, p = 0,0006).

Insgesamt waren die Überlebensraten bei unserem Patientenkollektiv etwas niedriger als bei den Patienten von Arai et al. Die folgende Tabelle zeigt die Überlebensraten im Vergleich:

Tabelle 43: Vergleich der Gesamtüberlebensraten in unserem Patientenkollektiv mit einer Studie von Arai et al., 2011

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
2-Jahres-Überleben: Unser Patientenkollektiv (p = 0,0006)	90,5%	72,7%	53,9%
2-Jahres-Überleben: Arai et. al, 2011 (p < 0,0001)	97%	85%	62%

Trotz der guten prognostischen Aussage, die im Allgemeinen mittels dieser Risiko-Einteilung getroffen werden kann, konnte die prognostische Signifikanz dieser "neueren" Klassifikation in unserem Patientenkollektiv im multivariaten Modell nicht bestätigt werden. Die NIH-Klassifikation erlaubt zwar eine präzisere Charakterisierung und Eingruppierung der Symptome der cGvHD bezüglich aller Organsysteme, ist aber im klinischen Alltag möglicherweise weniger einfach und robust in der Handhabung.

In unserem Patientenkollektiv blieb in der multivariaten Analyse neben dem Faktor einer Thrombozytopenie (<100G/l) als einziger weiterer Faktor die „klassische“ Klassifikation in „limited“ und „extensive disease“ prognostisch signifikant für das Gesamtüberleben.

Grundsätzlich limitiert wurde unsere Analyse jedoch durch ihren retrospektiven Charakter sowie durch kleine Fallzahlen in den Subgruppen. Retrospektiv konnten nicht alle im einzelnen erforderlichen Parameter vollständig erhoben werden konnten, sodass eine präzise Zuordnung zu den einzelnen Risikogruppe nicht immer möglich war. Ausgewertet wurden Daten von Patienten, die über einen Zeitraum von mehreren Jahren transplantiert wurden. Im Verlauf der Zeit standen immer bessere supportive Maßnahmen sowie neuere Therapieansätze in der Prophylaxe und Behandlung der cGvHD zur Verfügung.

Im Bewusstsein dieser Einschränkungen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv die "klassische" Klassifikation der "neueren" NIH Klassifikation als Prädiktor für das Gesamtüberleben nicht unterlegen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die cGVHD und damit assoziierte Langzeitkomplikationen tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität von Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation bei. Klinisch zeigt sich die cGvHD vielgestaltig und kann jedes Organsystem betreffen. Histologisch steht eine chronisch fibrosierende Entzündung des Gewebes im Vordergrund.

Verschiedene Faktoren ermöglichen es, gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen sowie ihre Prognose adäquat einzuschätzen. Idealerweise sollte die korrekte Diagnostik und Einordnung der klinischen Symptome der Patienten mit cGvHD und ihre konsekutive Prognoseeinschätzung eine zeitnahe und objektive Therapieentscheidung ermöglichen, wobei die Corticosteroidtherapie weiterhin das wichtigste Therapieelement ist.

In dieser Arbeit werden die Behandlungsergebnisse von 201 Patienten mit cGvHD, die aufgrund einer hämatologischen Systemerkrankung über einen Zeitraum von 12 Jahren (1997 bis 2008) an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der LMU München mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation behandelt worden waren, retrospektiv evaluiert. Eine besondere Berücksichtigung erfährt dabei die Darstellung der klinischen Symptomatik sowie die Untersuchung von Prognosefaktoren, die anhand von univariaten und multivariaten Modellen vorgenommen wird. Dabei werden sowohl "klassische" Prognosefaktoren, die sich in vielen Studien über Jahrzehnte herauskristallisiert und immer wieder bestätigt haben, als auch "neuere" Prognosefaktoren, die von der NIH Konsensuskonferenz für Patienten mit cGvHD im Jahre 2005 definiert worden waren, bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit in unserem Patientenkollektiv analysiert.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für unser Patientenkollektiv lag nach zwei, fünf und zehn Jahren bei jeweils 69,1%, 53,6% und 48,1%. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten zu den gleichen angegebenen Zeitpunkten weiterhin eine Corticosteroidtherapie benötigten, lag bei 55,7%, 30,0% und 22,5%. Diese Ergebnisse für die Überlebensraten sind in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen zu sehen, während die Dauer der Corticosteroidtherapie in unserem Patientenkollektiv vergleichsweise lang ist. Die Vergleichbarkeit bleibt aufgrund inhomogener Patientenkollektive und unterschiedlicher Untersuchungszeiträume eingeschränkt.

Einige Prognosefaktoren, die in früheren Studien signifikanten Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit cGvHD hatten, konnten in unserem Patientenkollektiv nicht als signifikanter Faktor bestätigt werden. So hatten Patienten, die hämatopoetische Stammzellen von fremden Spendern oder HLA-differente periphere Blutstammzellpräparate erhielten, keine signifikant erniedrigte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Auch bei männlichen Patienten

mit weiblichen Spendern zeigte sich kein Nachteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies kann möglicherweise auf neue Techniken in der Präparation der Stammzellpräparate, erweiterte und präzisere HLA-Typisierungsmethoden, striktere Kriterien bei der Spenderauswahl sowie ein verbessertes therapeutisches Management der cGvHD zurückzuführen sein.

Andere "klassische" Prognosefaktoren bestätigten sich dagegen auch in dieser Analyse. So ist das Auftreten einer Thrombozytopenie ($<100\text{G/l}$) einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Überleben der Patienten mit cGvHD. Dieser Prognosefaktor zeigt sich neben der "klassischen Klassifikation", die eine Kategorisierung der Patienten mit cGvHD in "limited" und "extensive disease" vornimmt, als stärkster Überlebensprädiktor in der multivariaten Analyse.

Auch der progressive Übergang von akuter zu chronischer GvHD bestätigte sich in unserer univariaten Analyse als aussagekräftiger prognostischer Faktor. Zeitlich limitiert konnte die prognostische Signifikanz auch für die Einteilung der cGvHD in „klassisch chronische“ und „Overlap“ GvHD gezeigt werden.

Des Weiteren erwies sich die „neuere“ Klassifikation der NIH Konsensuskonferenz aus dem Jahre 2005 als belastbarer prognostischer Parameter. Die im Rahmen dieser Klassifikation vorgenommene Risikostratifizierung in drei Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko hatte in der univariaten Analyse eine signifikante Aussagekraft in Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Eine Bestätigung der signifikanten prognostischen Wertigkeit in der multivariaten Analyse für diese Risikogruppierung der cGvHD gelang jedoch in unserem Patientenkollektiv nicht.

Somit bestätigen die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse die gute prognostische Wertigkeit der früheren, über einen langen Zeitraum hinweg geltenden, „klassischen“ Einteilung der cGvHD in „limited“ und „extensive disease“.

Grundsätzlich ist die Klassifikation der cGvHD nach den Kriterien der NIH Konsensus-Konferenz als wertvolle Weiterführung der bisherigen Einteilung und somit Ergänzung der klassischen Prognosefaktoren anzusehen. Diese aktuell häufig angewandte, umfassendere Klassifikation der cGvHD nach NIH Kriterien in drei Risikogruppen erbrachte allerdings in unserem, nicht immer homogenen Patientenkollektiv bei retrospektiver Datenanalyse keinen zusätzlichen Mehrwert zur Einschätzung der Prognose dieser Patienten.

Prospektiven Studien wird es vorbehalten sein, die bekannten Prognosefaktoren der cGvHD hinsichtlich ihrer Validität erneut zu überprüfen.

6 ANHANG

6.1 Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Graft-versus-Host-Disease
AIHA	Antibody autoimmune hemolytic anemia
AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen Presenting Cell)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BOS	Bronchiolitis Obliterans Syndrom
KCGVHD	Klassisch chronische Graft versus Host Disease
CD-6	Cluster of Differentiation 6
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Complete Response
CTCL	kutanes T-Zell-Lymphom (Cutaneous T-Cell Lymphoma)
CyA	Cyclosporin A
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extrakorporale Photopherese
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GI	Gastrointestinal
GvH	Graft-versus-Host
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
GvM	Graft-versus-Malignancy
HLA	Humanes Leukozyten Antigen

HR-CT	Hochauflösende Computertomographie (high-resolution computed tomography)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	95%-Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
LAGVHD	Späte akute Graft versus Host Disease (late acute graft versus host disease)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
mm	Millimeter
MMF	Mycophenolat Mofetil
MOP	Methoxypsoralen
MTX	Methotrexat
NIH	National Institute of Health
od.	oder
OGVHD	Overlap Graft versus Host Disease
OMF	Osteomyelofibrose
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PFT	Lungenfunktionsprüfung (Pulmonary Function Test)
RR	Relatives Risiko
SAA	Schwere aplastische Anämie
SCT	Stammzelltransplantation
TGF	Tumorstromungsfaktor (Tumor-Growth-Factor)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TLI	Total Lymphoid Irradiation
TNF	Tumornekrosefaktor
T _{reg}	regulatorische T-Zellen

TTS	Total Skin Score
USA	United States of America
VOD	Veno-occlusive disease, Lebervenenverschlusskrankheit
vs.	versus
μl	Mikroliter

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung der GvHD nach allogener Stammzelltransplantation. (Hill et al, 1997)

Abbildung 2: 10-Jahres-Überleben aller Patienten (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 3: Dauer der Corticosteroidtherapie bei allen Patienten (Schätzung nach Kaplan-Meier), y-Achse: Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt noch eine systemische Corticosteroidtherapie benötigt

Abbildung 4: Grunderkrankung (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 5: Grunderkrankungen CML vs. Andere (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 6: Geschlecht von Spender und Patient (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 7: Grad der akuten GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 8: Prednisolondosis bei Erstdiagnose cGvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 9: Thrombozytopenie (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 10: Anzahl betroffener Organsysteme (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 11: Limited und extensive GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 12: NIH-Risikogruppen (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 13: Progressive und quiescent/de novo GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 14: Klassisch chronische und Overlap GvHD (Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier)

Abbildung 15: Korrelation zwischen progressivem Krankheitsbeginn und Overlap Syndrom

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der aGvHD (Przepiorka et al., 1974)

Tabelle 2: Graduierung der akuten GvHD nach der Consensus Conference on Acute GVHD Grading 1994 (Przepiorka et al., 1995)

Tabelle 3: Klassifikation Symptome der cGvHD nach NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Tabelle 4: Klassifikation der GvHD nach NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Tabelle 5: Klassifikation der cGvHD in "limited" und "extensive disease" nach Seattle Kriterien (Glucksberg et al., 1974)

Tabelle 6: Schweregrad der Organbeteiligung nach Kriterien der NIH Konsensuskonferenz (Filipovich et al., 2005)

Tabelle 7: Risikogruppen der cGvHD nach der NIH Consensus Conference (Filipovich et al., 2005)

Tabelle 8: Retrospektive Analysen der NIH Konsensuskonferenz Kriterien für klassisch chronische GvHD, modifiziert nach Kuzmina et al., 2011.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Tabelle 10: 10-Jahres-Überleben

Tabelle 11: Todesursachen

Tabelle 12: Rezidivraten nach Grunderkrankung

Tabelle 13: Schweregrad der aGvHD im Patientenkollektiv

Tabelle 14: Schweregrad der cGvHD im Patientenkollektiv

Tabelle 15: Risikogruppen nach NIH-Kriterien

Tabelle 16: Hautsymptomatik nach NIH-Klassifikation

Tabelle 17: Symptome der GvHD an Kopf- und Körperbehaarung nach NIH-Klassifikation

Tabelle 18: Symptome am Mund und der Mundschleimhaut nach NIH-Klassifikation

Tabelle 19: Augensymptomatik nach NIH-Klassifikation

Tabelle 20: Symptome an den Genitalien nach NIH-Klassifikation

Tabelle 21: Symptome am Gastrointestinaltrakt nach NIH-Klassifikation

Tabelle 22: Lebersymptomatik nach NIH-Klassifikation

Tabelle 23: Lungenbeteiligung nach NIH-Klassifikation

Tabelle 24: Beeinträchtigung von Hämatopoese und Immunstatus nach NIH-Klassifikation

Tabelle 25: "Andere" Symptome der GvHD nach NIH-Klassifikation

Tabelle 26: Corticosteroidtherapie

Tabelle 27: Prognosefaktoren für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit:
Zusammenfassung

Tabelle 28: Grunderkrankungen

Tabelle 29: akute GvHD: Überlebensraten

Tabelle 30: Anfangsdosis Prednisolon: Überlebensraten

Tabelle 31: Thrombozytopenie: Überlebensraten

Tabelle 32: Anzahl betroffener Organsysteme: Überlebensraten

Tabelle 33: Limited und extensive GvHD: Überlebensraten

Tabelle 34: Risikogruppen nach NIH Konsensuskonferenz

Tabelle 35: NIH Risikogruppen: Überlebensraten

Tabelle 36: Progressive und quiescent/de novo GvHD: Überlebensraten

Tabelle 37: Klassisch chronische und Overlap GvHD: Überlebensraten

Tabelle 38: Korrelation zwischen progressivem Krankheitsbeginn und Overlap Syndrom

Tabelle 39: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für die
Überlebenswahrscheinlichkeit: Zusammenfassung

Tabelle 40: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit:
Zusammenfassung

Tabelle 41: Analyse der Prognosefaktoren in ihrem Einfluss auf die Überlebensraten und die
Dauer der Corticosteroidtherapie, univariate und multivariate Analyse: Zusammenfassung

Tabelle 42: 3-Jahres-Überleben in Studien von Arora et al., Kim et al, Baird et al., und dieser
Arbeit

Tabelle 43: Vergleich der Gesamtüberlebensraten in unserem Patientenkollektiv mit einer
Studie von Arai et al., 2011

6.4 Literaturverzeichnis

Ancín I, Ferrá C, Gallardo D, Peris J, Berlanga J, Gonzalez JR, Virgili N, Grañena A. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jul; 28(1):39-45.

Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, Arora M, Weisdorf DJ, Flowers ME, Martin PJ, Palmer J, Jacobsohn D, Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood.* 2011 Oct 13; 118(15):4242-9.

Arora M, Burns LJ, Davies SM, Macmillan ML, DeFor TE, Miller WJ, Weisdorf DJ. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003 Jan; 9(1):38-45.

Arora M, Nagaraj S, Witte J, DeFor TE, MacMillan M, Burns LJ, Weisdorf DJ. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Jan; 43(2):149-53.

Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore).* 1976 Jan;55(1):39-65.

Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, Pulanic D, Cowen EW, Mitchell SA, Williams KM, Datile MB, Bishop R, Bassim CW, Mays JW, Edwards D, Cole K, Avila DN, Taylor T, Urban A, Joe GO, Comis LE, Berger A, Stratton P, Zhang D, Shelhamer JH, Gea-Banacloche JC, Sportes C, Fowler DH, Gress RE, Pavletic SZ. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease staging in severely affected patients: organ and global scoring correlate with established indicators of disease severity and prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Apr; 19(4):632-9.

Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Sorrow M, Diaconescu R, Woolfrey AE, Chauncey TR, Flowers ME, Mielcarek M, Maloney DG, Storb R. Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative Conditioning. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20; 23(9): 1993-2003.

Bashey A, Zhang X2, Jackson K3, Brown S3, Ridgeway M3, Solh M3, Morris LE3, Holland HK3, Solomon SR3. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Sep 7. pii: S1083-8791(15)00603-5.

Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR. Transplantation of bone marrow as

compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18; 344(3):175-81.

Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966-1967; 62:21-78.

Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Rowley SD, Goldberg SL. Treating refractory chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:291-294.

Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, Leblond V, Ifrah N, Jouet JP, Loberiza F, Ringden O, Barrett AJ, Horowitz MM, Socié G. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005 Aug 15; 106(4):1495-500.

Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2009 Jan; 23(1):78-84.

Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, 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. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006 Apr 15; 107(8):3074-80.

Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3685-91.

Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo SB, Bienfang D, Klickstein LB, Levin J, Miller K, Reynolds C, Macdonell R, Pasek M, Lee SJ, Ho V, Soiffer R, Antin JH, Ritz J, Alyea E. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 108(2):756-62.

Cutler C, Li S, Ho VT, Koreth J, Alyea E, Soiffer RJ, Antin JH. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2007 Apr 1; 109(7):3108-14.

Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002;6:296-304.

Deeg HJ, Spitzer TR, Cottler-Fox M, Cahill R, Pickle LW. Conditioning-related toxicity and acute graft-versus-host disease in patients given methotrexate/cyclosporine prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7(3):193-8.

Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009 May 2; 373(9674):1550-61.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Dec; 11(12):945-56.

First LR, Smith BR, Lipton J, Nathan DG, Parkman R, Rapoport JM. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. *Blood* 1985; 65: 368–374.

Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI, Storb R, Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG, Martin PJ. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bonemarrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood.* 2002 Jul 15; 100(2):415-9.

Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2008 Oct 1; 112(7):2667-74.

Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol.* 2013 Dec; 4(6):366-378.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974 Oct; 18(4):295-304.

Goerner M, Gooley T, Flowers ME, Sullivan KM, Kiem HP, Sanders JE, Martin PJ, Storb R. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8(1):47-56.

Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after

allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010 Nov 25; 363(22):2091-101.

Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, van Biezen A, van Houwelingen HC, Apperley J; Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. *Hematol J.* 2001; 2(6):363-70.

Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol.* 2013 Oct; 4(5):320-34.

Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg.* 1987 Apr;74(4):320-3.

Hilgendorf I, Wolff D, Nogai A, Kundt G, Hahn J, Holler E, Uharek L, Junghanss C, Leithäuser M, Thiel E, Freund M, Kahl C. Chronic graft versus host disease but not the intensity of conditioning has impact on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced hematological diseases. *Onkologie.* 2012;35(9):487-92.

Hochhaus A, La Rosée P, Eigendorff E, Ernst T. [Chronic myelogenous leukemia]. *Internist (Berl).* 2015 Apr; 56(4):333-43. doi: 10.1007/s00108-014-3594-7.

Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringdén O, Rozman C, Speck B, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990 Feb 1; 75(3):555-62.

Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, Anders V, Vogelsang GB. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Feb; 29(3):231-6.

Jagsia M, Giglia J, Chinratanalab W, Dixon S, Chen H, Frangoul H, Engelhardt B, Goodman S, Greer J, Kassim A, Morgan D, Ruffner K, Schuening F. Incidence and outcome of chronic graft-versus-host disease using National Institutes of Health consensus criteria. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Oct; 13(10):1207-15.

Kalbfleisch JD, Prentice R: *The statistical analysis of failure time data.* 2nd edition. New York: Wiley, 2002.

Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* Vol. 53, No. 282 (Jun., 1958), pp. 457-481

Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Sep; 15(9):1005-13.

Kim DY, Lee JH, Lee JH, Kim SH, Lim SN, Kim SD, Choi Y, Lee YS, Kang YA, Kang SI, Seol M, Ryu SG, Lee KH. Reevaluation of the National Institutes of Health criteria for classification and scoring of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jul; 45(7):1174-80.

Kim ST, Jung CW, Lee J, Kwon JM, Oh SY, Park BB, Lee HR, Kim HJ, Kim K, Kim WS, Ahn JS, Kang WK, Park K. New clinical grading system for chronic GVHD predicts duration of systemic immunosuppressive treatment and GVHD-specific and overall survival. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jun;39(11):711-6.

Koh H, Nakamae H, Hagihara K, Nakane T, Manabe M, Hayashi Y, Nishimoto M, Umemoto Y, Nakamae M, Hirose A, Inoue E, Inoue A, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto R, Aimoto M, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Ohsawa M, Hino M. Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30:36.

Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T, Holler E, Ansari H; European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*. 1995 Sep 1;86(5):2041-50.

Koreth J, Antin J. Current and future approaches for control of graft-versus-host disease. *Expert Rev Hematol*. 2008; 1(1): 111.

Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, Petkov V, Stary G, Nepp J, Knobler R, Just U, Krenn K, Worel N, Greinix HT. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia*. 2011 Sep 16. doi:10.1038/leu.2011.257.

Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, Horowitz MM. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002 Jul 15; 100(2):406-14.

Lee SJ, Vogelsang G, Flowers M. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003. 10.1053/bbmt.2003.50026

Lee SJ. Have we made progress in the management of chronic graft-vs-host disease? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010 Dec;23(4):529-35.

Lee SJ, Kang BW, Moon JH, Chae YS, Kim JG, Jung JS, Cho GJ, Jo DY, Kim YK, Kim HJ, Ryoo HM, Eom HS, Le SM, Joo YD, Won JH, Park MR, Kim MK, Hyun MS, Sohn SK.

Comparable Analysis of Outcomes for Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from Matched Related and Matched Unrelated Donors in Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2011 Dec 6; 127(2):81-89.

Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(8):521-6. doi: 10.1038/bmt.2009.263.

Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jun; 14(6):641-50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Peritt D, Schwarz T. Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol* 2005;174:5968-5976.

Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, Beatty PG, Doney K, McDonald GB, Sanders JE, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 1990 Oct 15; 76(8):1464-72.

Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, Flowers ME, Lee SJ, Carpenter PA, Wingard JR, Shaughnessy PJ, DeVetten MP, Jagasia M, Fay JW, van Besien K, Gupta V, Kitko C, Johnston LJ, Maziarz RT, Arora M, Jacobson PA, Weisdorf D. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009 May 21; 113(21):5074-82.

Mifflin G, Russell NH, Franklin I, Cook G, Milligan DW, Hutchinson RM, Potter MN, Morgan GJ, Pagliuca A, Marsh J, Bell A. An analysis of the effect of chronic GvHD on relapse and survival following allogeneic PBSC transplantation. *Cytherapy.* 2000; 2(6):423-8.

Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordignon P, Cahn JY, Boiron JM, Blaise D; Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood*. 2002 Nov 1; 100(9):3128-34.

Nash RA, Gooley T, Davis C, Appelbaum FR. The problem of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells*. 1996; 14 Suppl 1:261-73.

Nevo S, Enger C, Swan V, Wojno KJ, Fuller AK, Altomonte V, Braine HG, Noga SJ, Vogelsang GB. Acute bleeding after allogeneic bone marrow transplantation: association with graft versus host disease and effect on survival. *Transplantation*. 1999 Mar 15; 67(5):681-9.

Owsianowski M, Gollnick H, Siegert W, Schwerdtfeger R, Orfanos CE. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:845-848.

Pavletic SZ, Vogelsang GB. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations and therapy. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. pp. 1304–1324.

Pereira MI, Paiva A. Dendritic cells in cord blood transplantation: a review. *Stem Cells Int*. 2011; 2011:539896.

Pidala J, Vogelsang G, Martin P, Chai X, Storer B, Pavletic S, Weisdorf DJ, Jagasia M, Cutler C, Palmer J, Jacobsohn D, Arai S, Lee SJ. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*. 2012 March; 97(3): 451–458.

Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski MV Jr. Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Jun;34(6):435-40.

Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15(6):825.

Pulanic D, Lozier JN, Pavletic SZ. Thrombocytopenia and hemostatic disorders in chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 2009. 44, 393–403;

Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr; 43(8):643-53.

Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood*. 2004 Jan 1; 103(1):347-52.

Remberger M, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Hentschke P, Ljungman P, Mattsson J, Svehnilson J, Ringdén O. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8(12):674-82.

Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringdén O. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood.* 2005 Jan 15; 105(2):548-51.

Rossetti F, Dall'Amico R, Crovetto G, Messina C, Montini G, Dini G, Loatelli F, Argioli F, Miniero R, Zacchello G. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(Suppl.2):175-181.

Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980; 69:204-217

Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Kim JG, Lee KB, Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Shin IH. Risk-factor analysis for predicting progressive- or quiescent-type chronic graft-versus-host disease in a patient cohort with a history of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Apr;37(7):699-708.

Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ, Storb R, Hansen JA, Appelbaum FR, Carpenter PA, Sanders JE, Kiem HP, Nash RA, Petersdorf EW, Moravec C, Morton AJ, Anasetti C, Flowers ME, Martin PJ. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004 Dec 1; 104(12):3501-6.

Suchin KR, Cassin M, Washko R, Nahass G, Berkson M, Stouch B, Vowels BR, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy does not suppress T- or B-cell responses to novel or recall antigens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:980-986.

Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Weiden P, Flournoy N, Dahlberg S, Deeg HJ, Sanders JE, Doney KC, Appelbaum FR, et al. 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.* 1988 Aug; 72(2):546-54.

Truitt RL, Johnson BD, Hanke C, Talib S, Hearst JE. Photochemical treatment with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light to control the fate of naive or primed T lymphocytes in vivo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol.* 1999; 163(9):5145-56.

Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Appelbaum FR, Martin PJ, Flowers ME; Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood.* 2009 Jul 16; 114(3):702-8.

Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med.* 2003; 54:29-52.

Vogt M. H. J. DFFRY codes for a new human male-specific minor transplantation antigen involved in bone marrow graft rejection. *Blood* February 1, 2000 vol. 95 no. 3 1100-1105

Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, Kersey J, Filipovich A. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood.* 1990 Feb 15;75(4):1024-30.

Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorror ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1; 29(16):2230-9.

Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5695-702.

R Zeiser, A Burchert, C Lengerke, M Verbeek, K Maas-Bauer, S K Metzelder, S Spoerl, M Ditschkowski, M Ecsedi, K Sockel, F Ayuk, S Ajib, F S de Fontbrune, I-K Na, L Penter, U Holtick, D Wolf, E Schuler, E Meyer, P Apostolova, H Bertz, R Marks, M Lübbert, R Wäsch, C Scheid, F Stölzel, R Ordemann, G Bug, G Kobbe, R Negrin, M Brune, A Spyridonidis, A Schmitt-Gräff, W van der Velden, G Huls, S Mielke, G U Grigoleit, J Kuball, R Flynn, G Ihorst, J Du, B R Blazar, R Arnold, N Kröger, J Passweg, J Halter, G Socié, D Beelen, C Peschel, A Neubauer, J Finke, J Duyster & N von Bubnoff. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* (2015) 29, 2062–2068; doi:10.1038/leu.2015.212

6.5 Eidesstattliche Versicherung

Hajal, Yasmin

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Die chronische Graft-versus-Host-Disease nach allogener hämatopoetischer
Stammzelltransplantation: Klinische Aspekte, Behandlungsergebnisse und prognostische
Faktoren*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Icking, 26.04.18

Yasmin Hajal