

Aus dem Institut für Pathologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Wertigkeit des endoskopischen Befundes für die Diagnose einer akuten Graft versus
Host Disease im oberen Gastrointestinaltrakt: Vergleich mit dem histologischen
Befund

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lisa Schulze
aus Berlin

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

16.10.2023

In Dankbarkeit meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemein – Die Stammzelltransplantation.....	1
1.1.1. Entwicklung der Stammzelltransplantation	2
1.1.2. Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation.....	5
1.1.3. Transplantationsanforderungen – HLA-System.....	5
1.1.4. Spenderauswahl	7
1.1.5. Komplikationen der HSCT.....	9
1.1.6. GvL – Graft versus Leukämie-Reaktion –.....	9
1.1.7. GvHD – Graft-versus-Host-Disease	10
1.1.7.1. Pathophysiologie der akuten GvHD	11
1.1.7.2. Klinik und Diagnostik der aGvHD	13
1.1.7.3. Pathophysiologie der chronischen GvHD.....	16
1.1.7.4. Klinik und Diagnostik der cGvhd	17
1.1.8. Prophylaxe der GvHD	20
1.1.9. Therapie der GvHD.....	21
1.2. Zielsetzung der Arbeit und methodisches Vorgehen.....	24
2. Patienten(Material) und Methoden	25
2.1. Diagnostik	25
2.1.1. Endoskopische Diagnostik.....	25
2.1.2. Histologische Diagnostik.....	25
2.2. Patientenkollektiv und Datenerhebung	27
2.2.1. Quantitative Auswertung des Patientenkollektivs	28
2.1.2. Einschlusskriterien	28
2.3. Datendokumentation	29
2.4. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisteil.....	31
3.1. Allgemeine Analyse des Patientenkollektivs	31
3.1.1. Todesursache	31
3.1.2. Inzidenz für das Auftreten einer GvHD.....	32
3.2. Endoskopische Auswertung	36
3.2.1. Endoskopische Auswertung des Ösophagus	36
3.2.2. Endoskopische Auswertung des Magen-Corpus.....	39
3.2.3. Endoskopische Auswertung des Magen-Antrum.....	41

3.3.4. Endoskopische Auswertung des Duodenums	44
3.3. Endoskopische Korrelation mit der Histologie.....	46
3.4. Differentialdiagnostische Befunde	50
3.5. Übersicht über die gezeigten Symptome der Patienten	54
3.5.1. Symptome im Vergleich mit der Ösophagus-Biopsie.....	54
3.5.2. Symptome im Vergleich mit der Magen-Corpus-Biopsie	56
3.5.3. Symptome im Vergleich mit der Magen-Antrum-Biopsie	58
3.5.4. Symptome im Vergleich mit der Duodenom-Biopsie	59
3.6. Auftreten einer GvHD in anderen Organen.....	61
3.7. Überlebensanalyse.....	64
4. Diskussion	69
4.1. Interpretation der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	69
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis.....	80
7. Danksagung.....	88
8. Veröffentlichungen	89
9. Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
aGvHD	akute Graft versus Host Disease
cGvHD	chronische Graft versus Host Disease
ATG	Antithymozytenglobulin
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
ECP	extrakorporale Photopherese
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemia effect
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HP	Helicobacter Pylori
HSCT	hämatologische Stammzelltransplantation
HSV	Herpes Simplex Virus
mHAag	Minor-Histokompatibilitätsantigen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MSH	Mundschleimhaut
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
OGIT	oberer Gastrointestinaltrakt
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
P	P-Wert
PE	Probeexzidat
SH	Schleimhaut
UGIT	unterer Gastrointestinaltrakt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen zur allogenen HSCT: Buchholz nach Ganser 2009 - Hämatopoetische Stammzelltransplantation (6).....	5
Abbildung 2: Chromosom 6 mit den HLA-Genorten nach Xie, Li et al. 2010 - Accurate HLA type inference using (27)	6
Abbildung 3: Saria, Gosselin-Acomb 2007 - Hematopoietic stem cell transplantation (40).....	9
Abbildung 4: Vor und Nachteile der TCD nach Ho, Soiffer 2001 - The history and future (43)	10
Abbildung 5: Pathogenese der akuten GvHD nach Blazar, Murphy et al. 2012 - Advances in graft-versus-host disease biology (46)	13
Abbildung 6: Pathophysiologie der chronischen GvHD nach Blazar, Murphy et al. 2012 - Advances in graft-versus-host disease biology (46)	17
Abbildung 7: Ausschnitt aus dem Staging-Bogen der cGVHD: Wolff et al. : chronische GvHD, Onkopedia Leitlinie 2015 (67)	19
Abbildung 8: Therapiealgorithmus der aGvHD nach der Onkopedia Leitlinie aGvHD (59) ...	22
Abbildung 9: Therapie-Algorithmus der cGvHD nach der Onkopedia-Leitlinie (68)	23
Abbildung 10: Histologisches Grading der akuten GvHD des Magens und Duodenums (nach Lerner et al.(79))(HE):.....	26
Abbildung 11: Histologisches Grading der akuten GvHD des Ösophagus (nach Kreft et al.(80))(HE):.....	27
Abbildung 12: Vorkommen einer GvHD in den jeweils anderen Biopsieentnahmestellen.....	35
Abbildung 13: endoskopisches Bild des Ösophagus mit weißlichen Belägen.....	38
Abbildung 13: endoskopischer Befund des Magen-Antrum mit einem Ulkus.....	43
Abbildung 14: endoskopischer Befund des Magens mit Erosionen	43
Abbildung 15: endoskopischer Befund des Duodenums mit Erythem, Plaque und Atrophie.	45
Abbildung 16: endoskopischer Befund des Duodenums mit Erythem und Erosion.....	45
Abbildung 17: Histologisch gesicherte GvHD in anderen Manifestationsorten	62
Abbildung 18: Vorhandensein einer GvHD anderer Organmanifestation im Vergleich zum Vorhandensein einer GvHD im oberen GIT.....	63
Abbildung 19: Exemplarische Kaplan-Meyer-Kurve der non-relapse-mortality für das Ösophagus	67
Abbildung 20: Exemplarische Kaplan-Meyer-Kurve des Gesamtüberleben für das Duodenum	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organstadien der akuten GvHD nach Harris et al. (62).....	15
Tabelle 2: Gesamtschweregrad der aGvHD nach Glucksberg (59).....	16
Tabelle 3: wichtigste klinische Manifestationen der cGvHD nach NIH (Cooke, Luznik et a.) (63)	18
Tabelle 4: Schweregrade der chronischen GvHD nach NIH, modifiziert von Wolff et al: Onkopedia Leitlinie chronische GvHD (68)	20
Tabelle 5: Histologisches Grading des Ösophagus nach Kreft et al (80).....	25
Tabelle 6: Histologisches Grading der akuten gastrointestinalen GvHD nach Lerner et al (79)	26
Tabelle 7: Patientencharakteristika	28
Tabelle 8: Zeitraum zwischen HSCT und Endoskopie mit Biopsieentnahme.....	31
Tabelle 9: Todesursachen der verstorbenen Patienten.....	32
Tabelle 10: histologische Auswertung des Ösophagus	33
Tabelle 11: histologische Auswertung des Magen-Corpus.....	33
Tabelle 12: histologische Auswertung des Magen-Antrum.....	34
Tabelle 13: histologische Auswertung des Duodenums	34
Tabelle 14: p-Werte für die verschiedene Lokalisationen	36
Tabelle 15: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Ösophagus	37
Tabelle 16: endoskopische Befunde des Ösophagus für GvHD nicht auswertbar.....	38
Tabelle 17: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Magen-Corpus.....	40
Tabelle 18: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Magen-Antrum	42
Tabelle 19: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Duodenums	44
Tabelle 20: endoskopische Befunde im Vergleich mit den verschiedenen Lerner Graden ...	47
Tabelle 21: Odds ratio Ösophagus.....	48
Tabelle 22: Odds ratio Magen-Antrum	48
Tabelle 23: Odds ratio Magen-Corpus	48
Tabelle 24: Odds ratio Duodenum	49
Tabelle 25: endoskopische Befunde bei Soorösophagitis N=8	50
Tabelle 26: endoskopische Befunde bei HSV-Ösophagitis N=6.....	51
Tabelle 27: endoskopische Befunde bei Refluxösophagitis N=5	51
Tabelle 28 : endoskopische Befunde bei Barrett N=4	52
Tabelle 29: Symptome bei histologischen GvHD-Zeichen im Vergleich zu nicht vorhandenen histologischen GvHD-Zeichen.....	54
Tabelle 30: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien.....	55
Tabelle 31: Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien	56
Tabelle 32: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien.....	57

Tabelle 33 : Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien	57
Tabelle 34:Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien.....	58
Tabelle 35: Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien	59
Tabelle 36: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien.....	60
Tabelle 37: in Abhängigkeit der Patientencharakteristika und Vorliegen einer GvHD	65
Tabelle 38: Cox proportional hazard regression der histologischen Lerner Grade und non-relaps mortality	66
Tabelle 39: Cox proportional hazard regression der histologischen Lerner Grade und overall survival	67
Tabelle 40: Freiburger Kriterien (makroskopisches Grading der akuten intestinalen GvHD nach Kreisel et al.) (82)	70
Tabelle 41: endoskopisches Grading der GvHD nach Cruz-Correra et al. (84)	71

1. Einleitung

Im Interesse der besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nicht ausdrücklich geschlechtsspezifische Personenbezeichnungen unterschieden. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1.1. Allgemein – Die Stammzelltransplantation

Seit in den 1959 das erste Mal von E.D. Thomas eine hämatologische Stammzelltransplantation beim Menschen erfolgreich durchgeführt wurde (1), ist in den letzten Jahrzehnten die Transplantation von Progenitor- und Stammzellen der Hämatopoese immer mehr zu einer wichtigen Therapieoption zur Behandlung von diversen Krankheiten geworden. Heutzutage stellt die hämatologische Stammzelltransplantation (HSCT) eine Behandlungsoption mit potentieller Heilungschance bei schweren Krankheiten der Hämatopoese und des Immunsystems dar. Dazu zählen bspw. Patienten mit Leukämien, malignen Lymphomen oder schwerer aplastischen Anämie. Zusätzlich findet die HSCT auch immer mehr Anwendung bei der Behandlung von soliden Tumoren (2, 3). Ziel der HSCT ist die Knochenmarksfunktion wiederherzustellen, die durch immunologische Mechanismen, Expansion einer Neoplasie und zytotoxische Behandlung geschädigt wurde. Das Prinzip beruht auf der Übertragung von Spender-Stammzellen an einen Empfänger. Im Zielorganismus wandern diese Zellen in das Knochenmark ein und übernehmen dort die Blutzellbildung (4). Die Entnahme der hämatopoetischen Stammzellen kann derzeit aus drei verschiedenen Quellen erfolgen: aus dem Knochenmark, aus dem peripherem Blut nach Stimulation und Mobilisation der Stammzellen ins periphere Blut mittels dem Wachstumsfaktor G-CSF und aus Nabelschnurblut. Spender kann entweder der Patient selber sein (autologe HSCT) oder ein Familienmitglied bzw. ein Fremdspender (allogene HSCT). Eine Sonderform der allogenen HSCT, stellt die syngene HSCT dar. Hierbei kommt es zur Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen eines eineiigen Geschwisterzwillings (5, 6).

Die Graft-versus-Host Disease (GvHD, „Spender gegen Wirt Reaktion“) stellt nach Durchführung der HSCT häufig den limitierenden Faktor -hinsichtlich Morbidität und Mortalität- dar (6). Sie kann akut auftreten und/oder sich als chronische Form manifestieren. Die Pathogenese, klinische Erscheinungsform und Diagnostik werden in einem eigenen Kapitel erläutert.

1.1.1. Entwicklung der Stammzelltransplantation

Die Anfänge der ersten HSCT lassen sich auf das Jahr 1939 zurückführen. Osgood et al. injizierten einer 19-jährigen Patientin mit aplastischer Anämie intravenös Knochenmark, das ihrem Bruder mit gleicher Blutgruppe entnommen wurde, um so einen Anstieg der Zellzahl zu erwirken. Es traten nach der Injektion keine akute Nebenwirkungsreaktionen auf, allerdings verstarb die Patientin 5 Tage später (7).

1948 transplantierten Rekers et al. Hunden, die eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, intravenös Knochenmark, da schon zu dieser Zeit die schädigende Wirkung einer Ganzkörperbestrahlung auf die Hämatopoese bekannt war und man nach Lösungen suchte, die Funktion des Knochenmarks wieder herstellen zu können. Allerdings zeigten in dem Experiment die mit Knochenmark transplantierten Hunde im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Überlebensvorteil (8).

Im Jahre 1949 konnten Jacobsen et al. in einem Tierexperiment mit Mäusen zeigen, dass bei Abschirmung der Milz bzw. des Femurs bei einer Ganzkörperbestrahlung, keine Knochenmarksschädigung in einem solchen Ausmaße auftrat, als dass sie tödlich endete, und anschließend die Hämatopoese von der Milz übernommen wurde (9). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lorenz et al. 1951, die in einem Experiment mit Meerschweinchen und Mäusen zeigen konnten, dass der schädlichen Wirkung einer Ganzkörperbestrahlung auf die Hämatopoese mit einer Injektion von Knochenmark und deren Blutbestandteilen entgegengewirkt werden könne. Sie verwendeten aber im Gegensatz zu Rekers genetisches Knochenmark von unbestrahlten Geschwistertieren und konnten damit erfolgversprechendere Ergebnisse erzielen (10).

Die Erkenntnisse gaben Grund zum Anlass, die Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen zu können. Allerdings dauerte es noch seine Zeit bis eine Knochenmarkstransplantation beim Menschen erfolgreich durchgeführt werden konnte. 1959 transplantierte die Forschungsgruppe um ED Thomas erfolgreich bei zwei Leukämiepatienten Knochenmark von gesunden Zwillingsgeschwistern, nachdem diese zur Eliminierung der malignen Zellen eine Ganzkörperbestrahlung in unterschiedlichen Dosen erhalten hatten. Damit konnten sie bei beiden Patienten eine mehrwöchige Remission erwirken, die Leukämie wurde allerdings nicht geheilt (11).

Die GvHD – damals noch als Secondary disease bezeichnet, bestehend u.a. aus Symptomen wie Gewichtsverlust, Durchfall und Hautveränderungen, mit erhöhter

Sterblichkeit- stellte die Ärzte vor große Herausforderungen und war ein limitierender Faktor nach erfolgreich durchgeführter Knochenmarkstransplantation hinsichtlich Lebensqualität und Überleben. Zunächst war nicht klar, wie die „Secondary disease“ zustande kam. Aufgefallen war dieses Phänomen schon in Tiermodellen; so konnten u.a. de Vries et al. in ihrer Studie an Ratten und Mäusen zeigen, dass diese Erkrankung nichts mit der vorangegangenen Bestrahlung zu tun hatte, da sie nur in Tieren, die eine Knochenmarkstransplantation erhielten, auftrat - vor allem in der Gruppe, die homologes oder heterogenes Knochenmark erhalten hatten. Sie vermuteten, dass sich übrig gebliebene Zellen des Immunsystem des Empfängers gegen das Spendertransplantat gerichtet hatten (12). Allerdings stellte sich in weiteren Studien heraus, dass die immunkompetenten Zellen des Spenders die „Secondary Disease“ im Empfängerorganismus verursachten (13). Später sollte dieses Phänomen deshalb als „Graft-versus-Host Disease“ bezeichnet werden.

Des Weiteren war nach einer Transplantation von Knochenmark aufgefallen, dass nicht nur eine Bestrahlung maligne hämatologische Zellen abtöten könne, sondern auch die transfundierten immunologischen Zellen einen solchen Effekt im Empfänger hervorrufen. Maté et al. zeigten, dass ein Patient mit Leukämie, dem Knochenmark von sechs Verwandten transplantiert worden war (von dem eins erfolgreich anwuchs), zwar an den Folgen der „Secondary disease“ verstarb, die Zeit bis dahin, die Leukämie aber in Remission verblieb (14). Maté prägte hier den Begriff des „Graft versus Leukämie“ -Effekts (GvL).

Eine Analyse von Bortin aus dem Jahre 1970 dokumentierte alle bis dato durchgeführten Knochenmarkstransplantationen. Alle aufgeführten 200 Patienten starben vor allem entweder aufgrund eines fehlenden Anwachsens des Transplantats (Engraftment) oder an den Folgen einer GvHD (15). Dies lag vor allem daran, dass zu diesem Zeitpunkt die Wichtigkeit der Kompatibilität von Spender und Empfänger noch nicht beachtet wurde und man auch noch keine passende GvHD Prävention oder Therapie gefunden hatte.

Die Wichtigkeit des HLA-Systems (humanes Leukozyten Antigen-System) für die Pathogenese der GvHD wurde 1968 von Epstein et al. erkannt. Sie entdeckten in einem Experiment mit Hunden, die sie mit Buffy Coat Zellen von nicht verwandten Hunden immunisierten, dass diese daraufhin immunologisch mittels Produktion von zytotoxischen Antiseren reagierten. Eine Kreuzimmunisierung mit Geschwisterwurfpaaren rief auch eine immunologische Reaktion hervor, aber nicht in

solchem Ausmaß wie bei nicht verwandten Hunden. Letztendlich konnte das Forscherteam um Epstein eine HLA-Typisierung vornehmen und zeigen, dass Empfänger mit nicht übereinstimmenden HLA-Merkmalen nicht länger als 14 Tage überlebten, wohingegen ihnen bei passender HLA-Kompatibilität ein Überleben von bis sogar über 100 Tagen gelang (16). Dennoch bestand das Problem der GvHD weiterhin, auch wenn eine gute HLA-Kompatibilität gegeben war (17). Nichtsdestotrotz wurde gesehen, dass eine HLA-Gewebetypisierung für den Erfolg einer Knochenmarkstransplantation eine große und wichtige Rolle spielt. Vorreiter war insbesondere das Forschungsteam um E.D. Thomas, der in Seattle u.a. erfolgreiche Transplantationen bei Leukämiepatienten mit HLA-gematchten Geschwistern durchgeführt hatte (18) und später dafür den Nobelpreis bekommen sollte.

Seit Ende der 1960er Jahre etablierte sich die Knochenmarkstransplantation immer mehr als Therapieoption bei immer mehr Krankheitsentitäten, da sich immer bessere Ergebnisse in Bezug auf Langzeitüberleben bzw. Heilung erzielen ließen. Insbesondere da auch in Bezug auf eine GvHD-Prophylaxe neue Erkenntnisse gewonnen wurden. Ein Vorstoß war u.a. eine Prophylaxe kombiniert aus Methotrexat und einem Calcineurin-Inhibitor wie Ciclosporin (19, 20). Des Weiteren untersuchte man den GvL-Effekt näher (Erkennung der Spender-T-Lymphozyten von Resttumorzellen und Lysierung dieser und daraus folglich verminderten Rückfallrisiko (21). Horowitz et. al. zeigten in einer Studie, dass T-Zell- depletierte Transplante das Risiko für eine GvHD verminderten. Allerdings stellte man auch fest, dass durch die T-Zell-Depletion der GvL-Effekt abgemindert wurde und sogar das Risiko eines Rezidivs wieder stieg (22). Dies veranlasste u.a. Kolb et al. zur Einführung von Spender-Lymphozyten-Infusionen (DLI), um den GvL-Effekt besser nutzen und somit die Rezidivwahrscheinlichkeit senken zu können (23).

Heutzutage ist es dank dem Aufbau einer weltweiten Spenderdatenbank besser möglich, passende HLA-kompatible Spender zu finden, sollten keine geeigneten Familienspender vorhanden sein. Aber auch bei passendem Familien- oder Fremd-Spender besteht das Problem des Auftretens einer GvHD weiterhin, sodass die GvHD gegenwärtig weiterhin im Fokus der Forschung steht, da sie immer noch einen limitierenden Faktor hinsichtlich Morbidität und Mortalität darstellt.

1.1.2. Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation

Generell stellt die Stammzelltransplantation immer dann eine Therapieoption dar, wenn die Alternativen ausgeschöpft sind bzw. die Behandlung eine Besserung oder Heilung der Erkrankung in Aussicht stellt, die die Nebenwirkungen und Risiken einer HSCT überwiegen. Die Entscheidung für oder gegen eine HSCT ist individuell und von vielen Faktoren abhängig, wie z.B. Alter und Komorbiditäten des Patienten, Rezidivrisiko der Erkrankung, aber auch von der Spenderkompatibilität (24). Hauptsächlich findet die HSCT bei hämatologischen Erkrankungen Anwendung. Die unten aufgeführte Tabelle (Abb. 1) zeigt einige hämatologische Erkrankungen bei denen eine HSCT in Frage kommen kann.

Abbildung 1: Indikationen zur allogenen HSCT: Buchholz nach Ganser 2009 - Hämatopoetische Stammzelltransplantation (6)

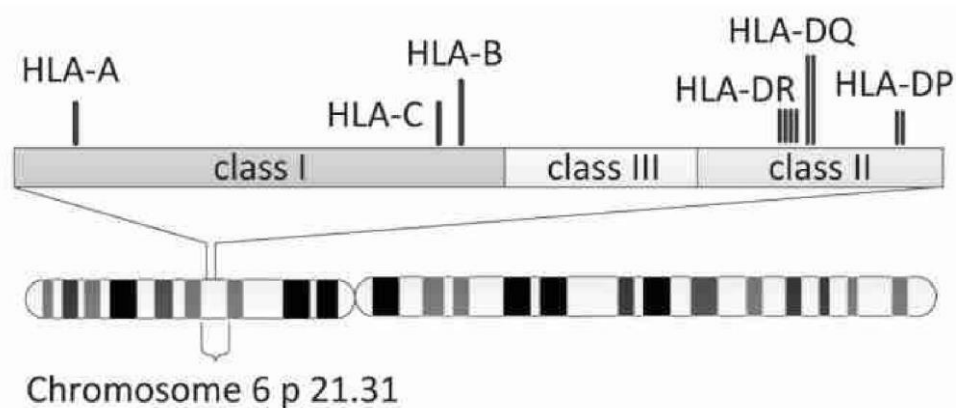
Tab. 1 Indikationen zu allogenen Stammzelltransplantation bei erworbenen hämatologischen Erkrankungen des Erwachsenen		
	Erkrankungen	Kommentar
Benigne	Schwere aplastische Anämie	Sehr schwere Verlaufsformen bzw. nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie
	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	Schwere Verlaufsformen
Maligne	Akute myeloische Leukämie	In Abhängigkeit von Risikoprofil und Remissionsstatus
	Akute lymphatische Leukämie	In Abhängigkeit von Risikoprofil und Remissionsstatus
	Myelodysplastische Syndrome	Bei Hochrisikopatienten, bei Niedrigrisikopatienten und schwerer Thrombozytopenie
	Chronisch-myeloische Leukämie	Bei Versagen auf Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren
	Osteomyelofibrose	Bei Risikopatienten
	Chronisch-lymphatische Leukämie	Bei Hochrisikopatienten
	Non-Hodgkin-Lymphome	Bei ausgewählten Hochrisikopatienten
	Multiples Myelom	Bei Hochrisikopatienten

1.1.3. Transplantationsanforderungen – HLA-System

Das HLA-System stellt die wichtigste Histokompatibilitätsbarriere bei einer allogenen Stammzelltransplantation dar und trägt bei einer Fehlpaarung wesentlich zur Entstehung einer GvHD bei. Das HLA-System ist auf der Oberfläche von kernhaltigen Zellen des Menschen lokalisiert und für die Antigenerkennung und -präsentation wichtig. Es handelt sich um in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 im Bereich des MHC (major histocompatibility complex) kodiert und kodominant vererbt werden. Der MHC ist hochpolymorph und polygen und wird von jedem Elternteil haploid weitervererbt. Durch diese Variabilität der Allele ist es schwierig immer einen passenden (Fremd-) Spender zu finden, da

gegen diese Antigene bei Inkompatibilität Antikörper gebildet werden können und dies eine Abstoßungsreaktion zur Folge haben kann. Auf der anderen Seite können sich Spender-T-Zellen gegen die Empfänger-Antigene richten und so eine GvHD bzw. GvL bewirken (25, 26). Daher hat die genaue Analyse des HLA-Systems einen wichtigen Stellenwert in der Transplantationsmedizin. Das HLA-System wird in 3 Klassen unterteilt, die auf unterschiedlichen Genloci kodiert werden und sich funktionell, sowie strukturell voneinander unterscheiden.

Abbildung 2: Chromosom 6 mit den HLA-Genorten nach Xie, Li et al. 2010 - Accurate HLA type inference using (27)



Klasse-I-Moleküle bestehen aus einer membranständigen α -Polypeptidkette, welche von den HLA-Klasse-I-Genen kodiert wird, sowie dem nicht kovalent gebundenen extrazellulärem β_2 -Mikroglobulin (kodiert auf Chromosom 15). Auf der Klasse-I-Region werden u.a. die HLA-Antigene HLA-A, B und C kodiert, die eine wichtige immunologische Rolle bei der HSCT spielen. HLA-Klasse-I Antigene kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor und sind für die Antigenpräsentation von intrazellulären Antigenpeptiden zuständig (26, 27). Sie interagieren mit CD-8⁺-zytotoxischen-T-Zellen („Killerzellen“) und initiieren damit die zelluläre Immunantwort. Klasse-II-Moleküle bestehen aus einer α -Polypeptidkette, sowie eine β -Polypeptidkette, die beide membranständig sind. Beide Ketten werden von Genen in der HLA-Klasse-II-Region codiert. Sie enthält Gene u.a. für die HLA-Antigene HLA-DP, -DQ und -DR. HLA-Klasse-II-Antigene kommen vor allem auf Makrophagen und B-Lymphozyten vor und sind für die Präsentation von extrazellulären Antigenbestandteilen verantwortlich, welche von CD-4⁺-T-Helferzellen erkannt werden. Über diesen Weg wird eine humorale Immunantwort in die Wege geleitet (28). Die Klasse-III-Region codiert keine HLA-Antigene, enthält aber trotzdem eine Reihe

von Genen, die bei der Immunabwehr eine Rolle spielen, bspw. sind sie an der Bildung von Komplementfaktoren oder des Tumornekrosefaktors beteiligt (25).

1.1.4. Spenderauswahl

Da eine erfolgreiche Transplantation im Wesentlichen vom HLA-System und der Übereinstimmung bestimmter HLA-Merkmale abhängig ist, liegt demzufolge auch ein großes Augenmerk auf der Auswahl eines passenden Spenders. Immunologisch wäre daher der ideale Spender ein eineiiger Zwilling (syngene Transplantation). Horowitz et al. stellten 1994 jedoch in einer Studie fest, dass AML-Patienten bei Zwillingstransplantaten eine leicht höhere Rückfallquote hatten, als AML-Patienten nach einer Allo-Transplantation. Sie vermuteten, dass die identischen Immunzellen des Zwilling die tumorspezifischen Antigene auch nicht erkennen und somit der GvL-Effekt nicht zur Wirkung kommen kann (29). Weitere Spenderoptionen können Geschwister, Verwandte oder Fremdspender sein. Die transplantationsrelevanten HLA-Merkmale sind: HLA-A, -B, -C, -DR und -DQ, d.h. insgesamt sind 10 HLA-Merkmale von Bedeutung. Da diese jeweils vom Vater und der Mutter rekombiniert vererbt werden, ergibt dies eine große Variabilität in der Ausprägung der HLA-Merkmale bei dem jeweiligen Patienten, was die Suche nach einem passendem Spender erheblich erschweren kann (26). Bei einer vollständigen Übereinstimmung von diesen Allelen spricht man von einem 10/10 gematchten Spender, was bei nicht verwandten Spendern angestrebt werden sollte, da mit abnehmender HLA-Übereinstimmung ein gesteigertes Mortalitätsrisiko, sowie ein erhöhtes Risiko für Transplantatabstoßung und GvHD vorliegt (30, 31). Bei der Familienspendersuche werden bevorzugt Geschwister untersucht - hier kann mit 25% Wahrscheinlichkeit ein HLA-identer Spender gefunden werden. Hierbei sollten mindestens die HLA-Merkmale -A, -B und -DRB1 identisch sein. Wird unter den Geschwistern kein passender Spender gefunden, bzw. sind keine Geschwister vorhanden, wird die Suche auf den Rest der Familie ausgeweitet. Sollte auch dort kein passender Spender vorhanden sein, wird ein HLA-kompatibler nicht verwandter Fremdspender gesucht – Im Idealfall wie o.g. mit einem 10/10 HLA-Match. Sollte weder ein HLA-identer noch ein HLA-kompatibler Spender gefunden werden, kann ein haploidenter Spender mit negativem Crossmatch in Frage kommen (32). Das heißt die Spender stimmen nur zu 50% mit dem HLA-Satz des Empfängers überein, ein Vorhandensein von Antikörpern gegen spenderspezifische HLA-Antigene wurde jedoch ausgeschlossen. Diese Form der Transplantation bietet einen schnell verfügbaren Ersatz, falls kein HLA-identer oder-

kompatibler Spender gefunden werden kann, da dafür auch Eltern und Geschwister wieder in Frage kommen können. Zwar steigt hier das Risiko wieder für eine Transplantatabstoßung oder GvHD, jedoch haben Forschungen in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, sodass diese Spenderform mittlerweile auch eine gute Alternative darstellen kann.

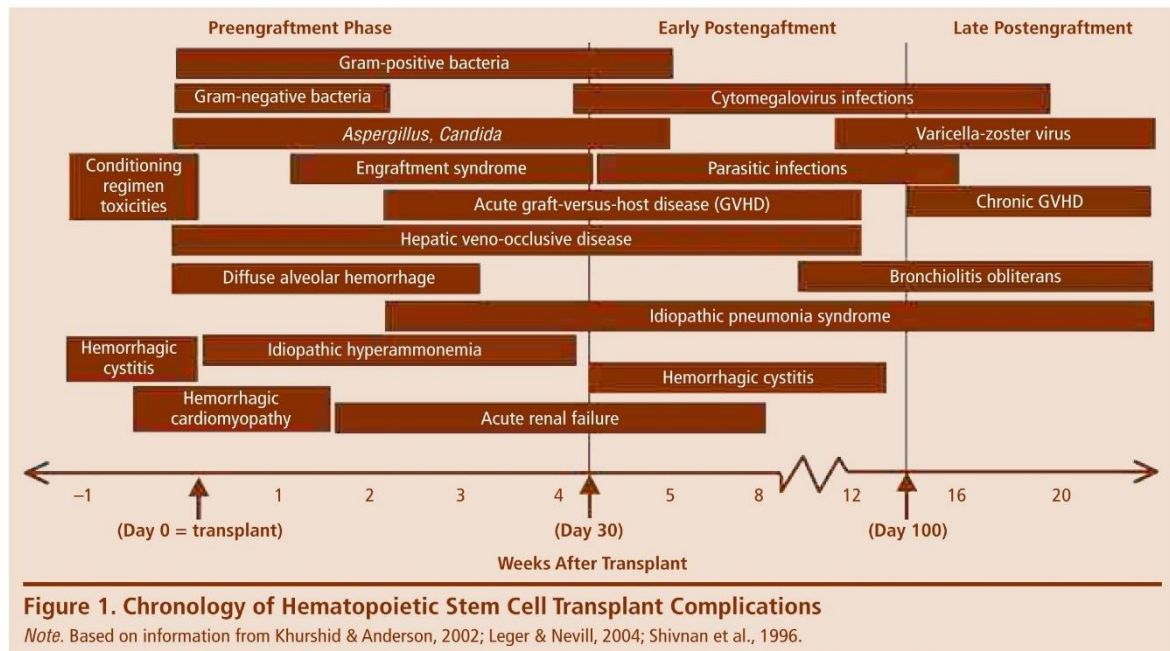
Generell sollte eine Alleldifferenz der HLA-Merkmale -A, -B und DRB1 eher vermieden werden, wohingegen eine Differenz der HLA-Merkmale HLA-C- oder -DQB1 eher akzeptiert werden kann. Bei Differenzen der HLA-Merkmale zwischen Empfänger und potentiellm Spender muss vorher, zum Ausschluss spenderspezifischer Antikörper, immer eine Kreuzprobe durchgeführt. Stehen mehrere potentielle Spender zur Auswahl kommen weitere klinische Aspekte zum Tragen. So sollten weibliche Spender bei männlichen Empfängern vermieden werden, da dies bspw. ein höheres GvHD-Risiko bergen kann. Zudem sollte bei weiblichen Spendern eher auf Nullipara zurückgegriffen werden. Jüngere Spender könnten ein besseres Outcome beim Empfänger erzielen als ältere Spender. Zudem sollte auf einen gleichen CMV- (Cytomegalie-Virus) Status bei Spender und Empfänger geachtet werden (32–34).

Dennoch schließt eine vollständige Übereinstimmung der untersuchten HLA-Merkmale das Auftreten von Komplikationen nicht aus. Auch bei einem vollständigen Match können Abstoßungsreaktionen oder eine GvHD entstehen (35). Dies liegt u.a. an Minor-Histokompatibilitätsantigenen (mHAg). Hierbei handelt es sich um Peptide, die von einem anderen polymorphen Gen stammen und nicht unter die HLA-Merkmale fallen, von diesen aber präsentiert werden. Sie werden als fremde Peptide erkannt und können zu einer indirekten Allo-T-Zellaktivierung führen. Dieser Mechanismus hat zum einen den größten Nutzen der HSCT zur Folge, nämlich den GvL-Effekt, auf der anderen Seite ist er aber auch für die GvHD verantwortlich (36). Inwieweit der jeweilige Effekt zum Tragen kommt, ist davon abhängig wie breit die mHAg auf Zellen und Geweben exprimiert sind. Kommen Sie eher nur auf hämatopoetischen Zellen vor können sie selektiv einen GvL-Effekt erzielen. Sie sind daher Ziel gegenwärtiger Forschung als HSCT-basierte Immuntherapie bei malignen hämatologischen Erkrankungen (37). Bei breitem Vorkommen der mHAg kann es sowohl zu einem GvL-Effekt kommen, als auch zu einer GvHD. Hier wäre ein mHAg-Matching zwischen Spender und Empfänger wünschenswert, dies ist jedoch aufgrund der hohen Anzahl an verschiedenen mHAg praktisch fast unmöglich, obwohl schon einige mHAg identifiziert worden sind (38).

1.1.5. Komplikationen der HSCT

Die allogene Stammzelltransplantation ist mit vielen Risiken assoziiert. Die unten aufgeführte Abbildung (Abb. 3) gibt einen Überblick über mögliche Komplikationen, die nach einer allogenen HSCT auftreten können. In dieser Arbeit soll es aber hauptsächlich um die GvHD gehen, die die am häufigsten lebensbedrohliche Komplikation nach einer HSCT darstellt (39).

Abbildung 3: Saria, Gosselin-Acomb 2007 - Hematopoietic stem cell transplantation (40)



1.1.6. GvL – Graft versus Leukämie-Reaktion –

Bevor eine allogene HSCT durchgeführt wird, wird der Transplantation ein sogenanntes Konditionierungsschema vorgeschaltet. Dies hat zwei Ziele: zum einen sollen die malignen Tumorzellen zum größten Teil eliminiert werden, zum anderen soll auch weitestgehend eine Immunsuppression beim Empfänger erreicht werden, um ein erfolgreiches Anwachsen des Spendertransplantats zu gewährleisten und Raum für die neuen Spenderzellen zu schaffen. Dies geschieht mittels einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) und/oder Chemotherapie (41). Da nicht immer alle Tumorzellen abgetötet werden, macht man sich bei der HSCT den Graft versus Leukämie-Effekt zu Nutze um das Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung zu reduzieren. Die GvL ist jedoch eng verbunden mit dem Auftreten einer GvHD, da beide Effekte einem ähnlichen Pathomechanismus zu Grunde liegen. Hauptverantwortlich sind die immunkompetenten Spender-Lymphozyten, die fremde Antigene auf der

Oberfläche der Empfängerzellen erkennen und eine Immunantwort unter Beteiligung von Lymphozyten und Zytokinen einleiten. Zu diesen fremden Alloantigenen gehören eben auch die Tumorzellen, sodass hier der GvL-Effekt zum Tragen kommt. Bei der GvHD gehören zu den auslösenden Faktoren bspw. Unterschiede in den HLA-Merkmalen (42). Da beide Effekte einem ähnlichen Mechanismus unterliegen, ist deshalb eine Trennung dieser schwierig, will man auf der einen Seite den GvL-Effekt nutzen, auf der anderen Seite jedoch die GvHD verhindern. So konnte in Studien gezeigt werden, dass eine T-Lymphozyten-Depletion (TCD) des Transplantats eine GvHD verhindern bzw. abmildern kann, auf der anderen Seite jedoch der GvL-Effekt auch ausblieb und es z.B. zu gehäuften Rezidiven gekommen ist (43). Die folgende Abbildung (Abb. 4) führt Vor- und Nachteile einer Lymphozyten-Depletion auf.

Abbildung 4: Vor und Nachteile der TCD nach Ho, Soiffer 2001 - The history and future (43)

Vorteile	Nachteile
Geringe Inzidenz von aGvHD und cGvHD	Höhere Inzidenz von Transplantatversagen
Reduzierter oder gar kein Bedarf an Immunsuppression nach der Transplantation als GVHD-Prophylaxe	Verlust der GvL-Aktivität (höhere Inzidenz von Krankheitsrückfällen, insbesondere bei CML) Verzögerte Immunrekonstitution
Verminderte Lungen- und Lebertoxizität nach HSCT	Erhöhtes Risiko für EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen nach der Transplantation
Verringerte frühe transplantierte Mortalität	Höhere Inzidenz von CMV-Reaktivierung
? Geringere Kosten	Gesamtüberleben im Vergleich zu Nicht-TCD-HSCT nicht verbessert
? Kürzere Zeit bis zum Engraftment	

Ein therapeutischer Ansatz ist u.a. die nachträgliche Spender-Lymphozyten-Infusion (DLI) nach allogener HSCT mit TCD, die zum einem ein vermindertes GvHD-Risiko bei verstärktem GvL-Effekt bewirkt und zum anderen bei therapierefraktären Patienten einen GvL-Effekt induziert und somit eine Remission der Grunderkrankung bewirken kann (23, 44).

1.1.7. GvHD – Graft-versus-Host-Disease

Die GvHD wird verursacht durch eine der Hauptfunktionen unseres Immunsystems - nämlich der Erkennung zwischen „Fremd“ und „Eigen“. So werden bei der Transplantation immunkompetente Zellen des Spenders in den Empfängerorganismus eingebracht, die die Zellen des Empfängers bspw. bei HLA-Inkompatibilität als „Fremd“ erkennen und so eine GvHD auslösen können. Sowohl die akute als auch die chronische GvHD resultieren aus einem Zusammenspiel von Immunzellen und deren

Abwehrmechanismen. Dennoch liegt den jeweiligen Formen ein anderer Pathomechanismus zugrunde (45). Während die akute GvHD eher auf akute stark entzündlichen Mechanismen beruht, ist die chronische GvHD auf autoimmunologische und fibrotische Prozesse zurückzuführen. Wie stark die GvHD bei dem jeweiligen Patienten zum Ausdruck kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Alter des Transplantatempfängers, der Toxizität der vorgeschalteten Konditionierung, der Spenderzellquelle und GvHD-Prophylaxe (46) .

Die akute GvHD tritt bei bis zu 30-50% der Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation auf und manifestiert sich hauptsächlich an Haut, Leber und Darm (39). Die chronische GvHD tritt bei ca. 60% der Patienten nach einer HLA-identen HSCT auf und bei bis zu 70% nach HLA-differenter Stammzelltransplantation (47). Sie manifestiert sich an vielen verschiedenen Organen und tritt meist erstmalig nach 2 bis 18 Monaten nach allogener HSCT auf.

Das *National Institutes of Health* klassifiziert die GvHD wie folgt (48):

- Akute GvHD: klinische Merkmale einer aGvHD treten innerhalb von 100 Tagen nach allogener HSCT auf
- Anhaltende, rezidivierende oder späte akute GvHD: Zeichen einer aGvHD ohne Merkmale einer cGvHD, die >100 Tage nach allogener HSCT auftreten
- Chronische GvHD: klinische Merkmale einer cGvHD ohne Merkmale einer aGvHD, Zeitpunkt des Auftretens nicht begrenzt
- Overlap-Syndrom: Zeichen sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD

1.1.7.1. Pathophysiologie der akuten GvHD

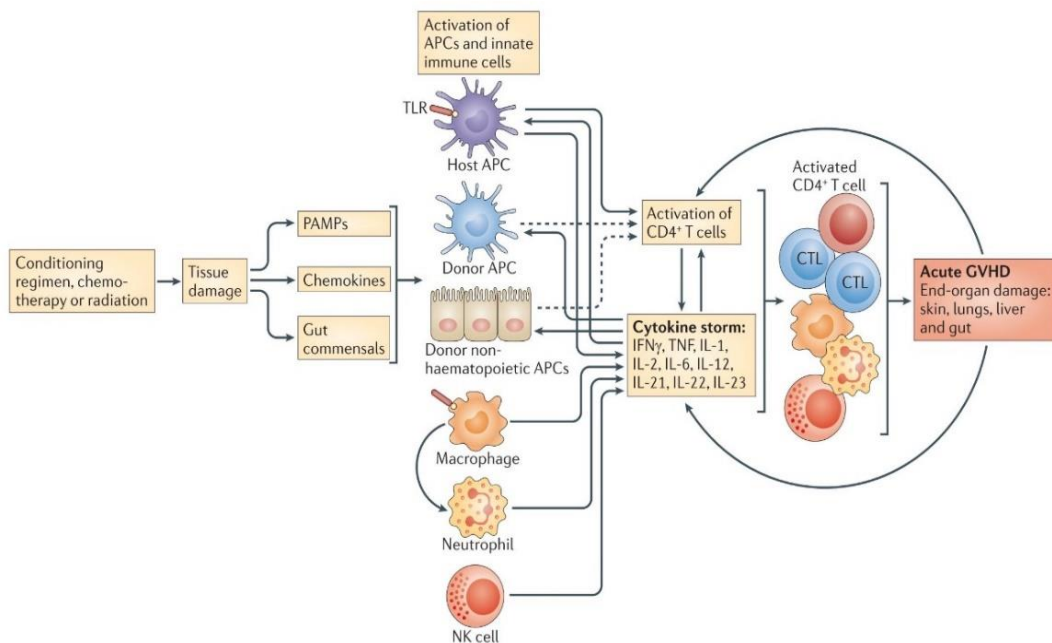
Die Erforschung der Pathogenese der GvHD ist immer noch sehr aktuell, da insbesondere hier Angriffspunkte zur Prävention und Therapie gesehen werden.

Primär stellt die akute GvHD eine T-zellvermittelte Immunreaktion dar, bei der im Spendertransplantat enthaltene T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen des Empfängerorganismus aktiviert werden. Die Pathomechanismen der aGvHD lassen sich in mehrere Schritte unterteilen. Einen wichtigen Faktor stellt die Vorphase der allogenen HSCT dar, bevor es überhaupt zur Transplantation der Spenderzellen gekommen ist. Diese Konditionierung mittels Bestrahlung und/oder Chemotherapeutika fördert, durch die gewebeschädigende Wirkung im

Empfängermechanismus, die Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC). Daneben kommt es weiterhin auch zur vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor- α (TNF) oder Interleukinen und Chemokinen (49). Dies bewirkt eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen, MHC-Antigenen und kostimulatorischen Molekülen auf den APC des Empfängers und induziert bspw. die Apoptose von Endothelien und führt so zu Epithelschäden u.a. im Magen-Darm-Trakt mit folglich erhöhter Darmpermeabilität. Dies wiederum bewirkt u.a. eine Migration von Darmbakterien in den Blutkreislauf und über die Erkennung ihrer PAMPs (Pathogen-assoziierte molekulare Muster) wie dem Lipopolysaccharid (LPS) zur Aktivierung der angeborenen Immunantwort und letztendlich auch zur vermehrten Freisetzung von Zytokinen. Die Menge an ausgeschütteten Zytokinen korreliert mit dem Auftreten einer aGvHD (46, 50).

Im nächsten Schritt kommt es zur Aktivierung der Spender-T-Lymphozyten: Entweder bedingt durch Differenzen der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger oder bei HLA-identen Spendern durch differente Minor-Histokompatibilitätsantigene. Unterschiede in den HLA-Klasse-I-Merkmalen führen zur Stimulierung von CD8⁺-T-Lymphozyten, Unterschiede in den HLA-Klasse-II-Merkmalen aktivieren CD4⁺-T-Lymphozyten. Auf differente mHAg reagieren sowohl CD4⁺-T-Lymphozyten als auch CD8⁺-T-Lymphozyten (51). Dass dieser Schritt den wesentlichen Mechanismus zur Entstehung einer akuten GvHD darstellt, konnte in Studien gezeigt werden, bei denen eine T-Zell-Depletion des Spendertransplantats vorgenommen wurde und folglich die GvHD vermindert auftrat (43). Die aktivierten Spender-T-Lymphozyten sezernieren u.a. Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- γ (IFN- γ), was zur Aktivität von weiteren Zellen wie zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten führt, die ihrerseits die proinflammatorische Zytokinausschüttung verstärken. Letztendlich führen alle diese Mechanismen zu einer gegenseitigen Verstärkung und schließlich zur Gewebeerstörung. Klinisch äußert sich dies als akute GvHD mit Endorganschäden insbesondere von Haut, Magen-Darm-Trakt, Lunge und Leber, da insbesondere epitheliale Gewebe Angriffspunkte der aGvHD sind (46, 49, 52). Abbildung 5 gibt einen Überblick über den Pathomechanismus der aGvHD.

Abbildung 5: Pathogenese der akuten GvHD nach Blazar, Murphy et al. 2012 - Advances in graft-versus-host disease biology (46)



1.1.7.2. Klinik und Diagnostik der aGvHD

Als erstes und auch am häufigsten betroffen ist die Haut (53). Typisch ist ein juckendes bis brennendes makulopapulöses Exanthem, das sich je nach Schweregrad auf den ganzen Körper ausbreiten kann, die Kopfhaut aber zumeist ausspart. Bei einem schweren Verlauf kann es sogar bis zur Blasenbildung und starken Schmerzen, ähnlich einer Verbrennung, kommen. Eine histologische Sicherung sollte vorgenommen werden, da Differentialdiagnosen wie ein Arzneimittelexanthem oder Virusinfektionen ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild präsentieren können (54). Allerdings kann auch die histologische Diagnosesicherung u.U. keinen eindeutigen Befund bzw. Diagnose liefern, bedingt durch ähnliche histopathologische Kriterien. Wichtige pathologische, für sich genommen jedoch unspezifische Merkmale sind u.a. zelluläre Degenerationszeichen, wie dyskeratotische, epidermale Keratinozyten sowie eine vakuoläre Degeneration von Basalzellen (55).

Die aGvHD im Gastrointestinaltrakt (GIT) kann sich sowohl im oberen als auch im unteren MDT manifestieren. Bei einer Manifestation im oberen GI-Trakt kann es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Gewichtsverlust kommen (56). Auch hier muss differentialdiagnostisch eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen

wie einer HSV- oder Candida-Ösophagitis, Gastritis oder strahlen-/chemoinduzierter Ösophagitis/Gastritis erfolgen. Eine endoskopische Biopsie des Ösophagus, Magens und Duodenums mit histologischer Beurteilung kann hier wegweisend sein (57). Die aGvHD des unteren GIT ist vor allem charakterisiert durch schwerwiegende wässrige bis blutige Diarrhoen und Tenesmen. Die Menge der Diarrhoen kann am Tag bis zu 10l betragen und einen akuten und bedrohlichen Flüssigkeitsmangel nach sich ziehen. Der Blutverlust kann so ausgeprägt sein, dass es zu einer Transfusionspflichtigkeit kommen kann (58). Durch die Schädigung der Darmschleimhaut kann es zur Malabsorption mit nachfolgender Mangelernährung, sowie zu einer Transmission von darmpathogenen Erregern in das Blut kommen mit der Gefahr einer akuten Sepsis (59). Des Weiteren kann es in schweren Fällen zur Ausbildung eines Ileus kommen (51). Auch hier gestaltet sich die eindeutige Diagnose einer aGvHD des unteren GIT schwierig, bspw. muss auch an eine antibiotikaassoziierte Diarrhoe oder an andere bakterielle oder virale Infektionen gedacht werden. Radiologisch wegweisend für eine aGvHD können z.B. eine Lumendilatation mit einer Darmwandverdickung sein und Luft- bzw. Flüssigkeitsspiegel, die auf einen Ileus hindeuten können. Diagnostisch sollte eine Endoskopie mit einer Biopsie erfolgen, da die Diagnose einer GvHD oft nur mit Integration des histologischen Befundes möglich ist. Die endoskopischen Befunde können nämlich sehr variabel und oft auch unauffällig sein, trotz ausgeprägter Klinik, sodass die Endoskopie als alleiniges diagnostisches Mittel umstritten bleibt. Die Histologie ist charakterisiert durch Apoptosen, Kryptenabszesse und Epithelverlust (54, 60).

Eine Leberfunktionsstörung ist eine häufige Komplikation nach einer HSCT und kann vielfältige Ursachen haben, sodass eine Abgrenzung zur GvHD oft schwierig ist. Neben der Leber-GvHD kann es transplantationsbedingt noch andere Ursachen für eine Störung der Leberfunktion geben. Zu nennen wären hier bspw. lebertoxische Medikamente, ein sinusoidales Obstruktionssyndrom oder Infektionen wie Hepatitiden. Typisch für eine Leber-GvHD ist das Auftreten eines Ikterus durch Anstieg des Bilirubins und eine erhöhte alkalische Phosphatase durch Zerstörung des Gallengangsepithels mit dadurch bedingter Cholestase (51, 54). Charakteristische histologische Merkmale sind lymphozytäre Infiltration der Portalbereiche, Cholangiitis mit Gallengangsschwund, segmentale Nekrosen, zytoplasmatische Vakuolisierung, sowie lobuläre Hepatitis und Cholestase (61). Aufgrund der erhöhten Komplikationsgefahr bei Durchführung einer Leberbiopsie (51), wird diese seltener

durchgeführt, als bei der Haut oder GIT. Erst wenn die nicht invasiven diagnostischen Maßnahmen ausgeschöpft sind und keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, wird eine Biopsie in Betracht gezogen.

Klassifikation der akuten GvHD

Der klinische Schweregrad einer aGvHD wird durch die Beurteilung der drei Organsysteme Haut, GIT und Leber und das Ausmaß der Beteiligung derer in vier Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1). Auf Grundlage dieser Einteilung erfolgt dann die Einstufung zu einem Gesamtschweregrad der aGvHD (Tabelle 2). Die folgenden zwei Tabellen zeigen die einzelnen Kriterien der verschiedenen GvHD-Gradeinteilungen. Eine schwere GvHD hat eine schlechte Prognose mit einem Langzeitüberleben von ~25% für Grad III und nur noch 5% für Grad IV (51).

Tabelle 1: Organstadien der akuten GvHD nach Harris et al. (62)

	Haut	Darm	Leber
Schweregrad	Klinisches Bild	Diarrhoe ml/Tag	Bilirubin mg/dl
0	Kein Erythem/Exanthem	Diarrhoe <500 ml/Tag Kinder: <10ml/kg/d oder < 4x/d	Bilirubin <2 mg/dl
1	Makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag oder 3-6 Stühle/Tag oder Übelkeit Kinder: 10-19,9ml/kg/d oder 4-6x/Tag	Bilirubin 2 – 3 mg/dl
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder > 6 Stühle/Tag Kinder: 20-30ml/kg/d oder 7-10x/Tag	Bilirubin 3 -6 mg/dl
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe >1500 ml/Tag Kinder: >30ml/kg/d oder > 10x /Tag	Bilirubin 6 - 15 mg/dl
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KO	„akuter Bauch“ mit oder ohne paralytischen Ileus blutige Diarrhoe	Bilirubin >15 mg/dl

Tabelle 2: Gesamtschweregrad der aGvHD nach Glucksberg (59)

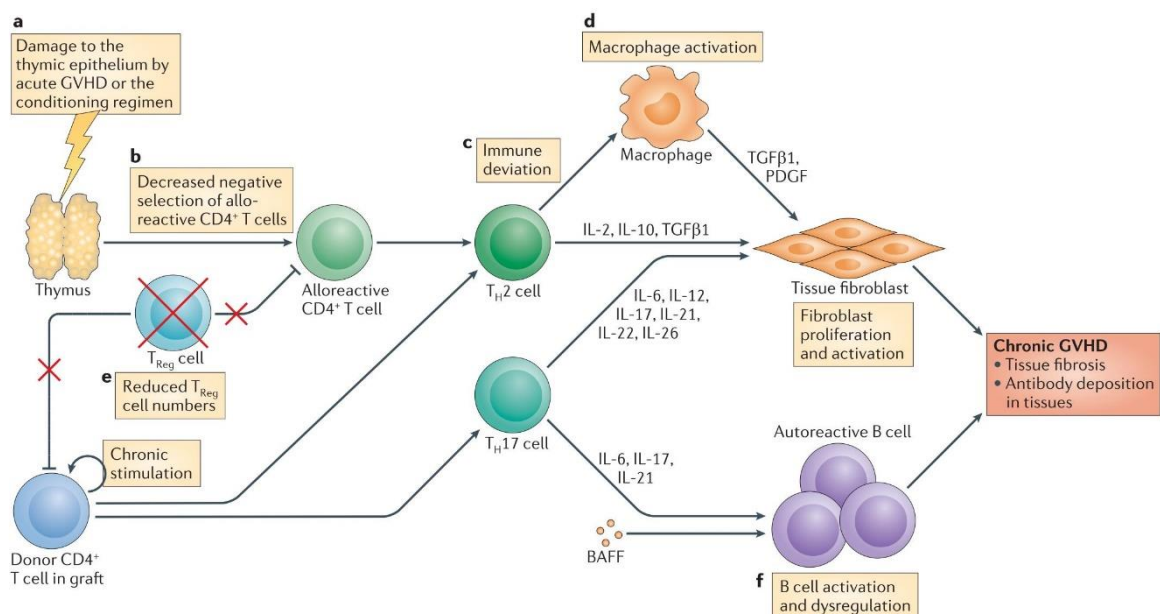
Grad	Haut	Leber	Darm	Karnofsky (%)
I (Leicht)	1-2 0	0 0-1	0 0-1	80
II (Moderat)	0 1-3 3	0-1 1 0	0-1 0-1 0	70
III (schwer)	2-3	2-3	2-3	60
IV (lebensbedrohlich)	2-4	2-4	2-4	40-50

1.1.7.3. Pathophysiologie der chronischen GvHD

Im Gegensatz zur akuten GvHD, die hauptsächlich gekennzeichnet ist durch die Aktivierung von Spender-T-Lymphozyten und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und einer daraus folgenden Gewebeerstörung, gestaltet sich die Immunpathologie der chronischen GvHD (cGvHD) komplexer. Dabei spielen vor allem alloreaktive und fehlregulierte T- und B-Lymphozyten, sowie Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten eine entscheidende Rolle. Ihr Zusammenwirken mündet letztendlich in fibrotischen Umbauprozessen und kennzeichnen das klinische Bild der cGvHD. Experimentelle Studien haben ein 3-Phasen-Modell für die Entstehung einer cGvHD konzipiert. Der erste Schritt ist charakterisiert durch eine frühe Entzündungsreaktion und Gewebeschädigung und läuft ähnlich dem Pathomechanismus der aGvHD ab. Neben der Gewebeschädigung spielt hier vor allem die Schädigung des Gefäßendothels eine zentrale Rolle. Die zweite Phase ist außerdem gekennzeichnet durch die Aufrechterhaltung einer chronischen Entzündungsreaktion. Dies geschieht u.a. durch fehlgeleitete regulatorische T-Zellen, die normalerweise eine Immunreaktion hemmen (63). Des Weiteren führt eine vorangegangene Schädigung des Thymus, bedingt bspw. durch die Konditionierung, eine frühe akute GvHD oder durch altersbedingte Atrophie, zu einer verminderten negativen Selektion der Lymphozyten und damit zu einer gestörten Immuntoleranz durch verminderte Apoptose autoreaktiver T-Zellen (64). Zusätzlich scheinen immunregulatorische B-Zellen und NK-Zellen in ihrer Funktion beeinträchtigt zu sein. So kommt es bspw. zur Produktion von Autoantikörpern wie z.B. antinukleäre Antikörper, ähnlich einer Autoimmunerkrankung,

sodass die chronische Entzündung aufrechterhalten wird (63, 65). In der 3. Phase schreitet die Gewebeschädigung durch fehlregulierte Spender-T-Lymphozyten und dysregulierte Reparaturmechanismen des Empfängers voran. Dies führt zur Ausschüttung fibrogener Zytokine, wie IL-2 oder IL-10 und transformierendem Wachstumsfaktor- β 1 (TGF β 1), sowie zur Aktivierung von Makrophagen. Diese wiederum schütten Platelet-derived Growth Factor (PDGF) und TGF β 1 aus, die die Proliferation und Aktivierung von Gewebsfibroblasten initiieren und die Kollagenbildung fördert. All diese Mechanismen tragen zu einem autoimmunähnlichen Krankheitsbild bei, das zu Narbenbildung und Fibrose in den Endorganen führt. Die cGvHD kann fast überall im Körper auftreten, besonders betroffen sind aber v.a. die Haut, Lunge, Darm, sowie Mund- und Augenschleimhautoberflächen (46). Die folgende Abbildung 6 zeigt einen Überblick über die Pathogenese der cGvHD.

Abbildung 6: Pathophysiologie der chronischen GvHD nach Blazar, Murphy et al. 2012 - Advances in graft-versus-host disease biology (46)



1.1.7.4. Klinik und Diagnostik der cGvHD

Die cGvHD kann ohne eine vorherige akute GvHD auftreten („de novo“) oder sich direkt aus einer akuten GvHD entwickeln, sie kann aber auch gleichzeitig mit einer akuten GvHD auftreten, welches als Overlap-Syndrom bezeichnet wird oder nach einer abgeklungenen aGvHD. Die „de novo“ cGvHD geht dabei mit der besten

Prognose einher (54). Die cGvHD kann fast jedes Organ betreffen und sich somit in einer Vielzahl an Symptome äußern. Laut der National Health Institutes Konsensus Konferenz sollte mindestens ein typisches Symptom/klinische Manifestation vorliegen, um von eine cGvHD sprechen zu können. Dies sollte dann noch durch eine histologische, radiologische, funktionelle (z.B. Lungenfunktionstest, Schirmer-Test) oder laborchemische Untersuchung bestätigt werden (48) und um andere Ursachen für die Symptomatik wie Infektionen oder Arzneimitteltoxizität auszuschließen (47). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Symptome und klinische Manifestationen der cGvHD.

Tabelle 3: wichtigste klinische Manifestationen der cGvHD nach NIH (Cooke, Luznik et a.) (63)

Manifestationsort	Entzündliche Phase	Immundysregulatorische Phase	Fibrotische/Sklerotische Phase
Haut/Schleimhaut	Orales Lichen planus-ähnliches Erythem/Ulkus; erythematöser Hautausschlag; Bindehauterythem; genitales/vaginales Erythem, Lichen planus-artig oder Ulzerationen	Chronisch infizierte Ulcera	Speichelfunktionsstörung; Einschränkung der Mundöffnung; Dysfunktion der Tränendrüse; kutane Sklerose; labiale Adhäsionen; vaginale Stenose; Phimose
Lunge	Lungenentzündung	Chronisch lymphatische Bronchiolitis; chronisch interstitielle Pneumonitis; rezidivierende sinopulmonale Infektionen	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; interstitielle Fibrose
Muskeln/Faszien/Gelenke	Extremitätenödem, Fasziiitis	Myositis; Myasthenia gravis; chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie	Subkutane tiefe Fibrose; Gelenkkontrakturen
Leber	Cholestatische oder hepatische GVHD	Autoimmunhepatitis	Fortgeschrittene Leber-GvHD mit periportal Fibrose, Duktopenie
GIT	Colitis; Epithelzellschädigung	Chronische Colitis; Malabsorption	Strikturen, Stenosisierungen im Ösophagus
Hämatopoetisches System	Neutrophilie; anemia of chronic disease; Thrombozytose	Lymphopenie; Immunneutropenie oder Thrombozytopenie; Eosinophilie; autoimmunhämolytische Anämie	Knochenmarkversagen/Fibrose

Immunsystem	Akute-Phase-Reaktionen	Infektionen, insbesondere mit bekapselten Bakterien; Hypogammaglobulinämie oder Hypergammaglobulinämie; Autoimmunphänomene (Nieren, Schilddrüse, Polyserositis, andere)	Funktionelle Asplenie; opportunistische Infektionen
-------------	------------------------	---	---

Um den Schweregrad einer cGvHD zu bestimmen, hat die NIH ein Scoring-System erstellt, welches die 8 wichtigsten betroffenen Organsysteme umfasst. Zu diesen gehören: Haut, Mund, Augen, Magen-Darm-Trakt, Leber, Lunge, Gelenke und Faszien sowie Genitaltrakt. Dazu hat die NIH einen Staging-Bogen verfasst, nach dem jedes Organsystem nach einer 4-Punkteskala bewertet wird (0=keine Beteiligung, 3 schwere Beteiligung) (66). Die folgende Abbildung stellt einen Auszug aus dem Staging-Bogen dar.

Abbildung 7: Ausschnitt aus dem Staging-Bogen der cGVHD: Wolff et al. : chronische GvHD, Onkopedia Leitlinie 2015 (67)

GI-Trakt allgemein Gewicht: ____kg <input type="checkbox"/> Veränderungen nachweisbar aber sicher nicht GVHD	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust und ohne relevante Beeinträchtigung (Gewichtsverlust <5%)	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust 5-15% oder <input type="checkbox"/> moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust >15% parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich oder <input type="checkbox"/> schwere Diarrhoe mit signifikanter Beeinträchtigung
Ösophagus (Dysphagie oder Odynophagie)	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> gelegentlich Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung oder Tabletten <i>während der letzten Woche</i>	<input type="checkbox"/> intermittierende Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken bei fester Nahrung oder Tabletten aber nicht bei Flüssigkeiten <i>während der letzten Woche</i>	<input type="checkbox"/> permanente Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken bei Nahrungsaufnahme incl. Flüssigkeiten <i>während der letzten Woche</i>
Oberer GI-Trakt (Appetitlosigkeit, Völlegfühl, vorzeitiges Sättigungsgefühl, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen)	<input type="checkbox"/> Keine Symptome	<input type="checkbox"/> milde, gelegentliche Symptome mit geringer Reduktion oraler Nahrungsaufnahme <i>während der letzten Woche</i>	<input type="checkbox"/> moderate, intermittierende Symptome während dem gesamten Tag, leichte Reduktion der Nahrungsaufnahme <i>während der letzten Woche</i>	<input type="checkbox"/> erhebliche oder permanente Beschwerden täglich, signifikante Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme <i>praktisch täglich während der letzten Woche</i>

Der Gesamtschweregrad ergibt sich aus der Anzahl der betroffenen Organe und der jeweiligen Schwere der Organmanifestation:

Tabelle 4: Schweregrade der chronischen GvHD nach NIH, modifiziert von Wolff et al: Onkopedia Leitlinie chronische GvHD (68)

Gesamt-Schweregrad	Mild	moderat	schwer
Zahl der betroffenen Organe	1-2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild-moderat (Lunge: nur mild)	Schwer (Lunge: moderat-schwer)

Patienten mit einer schweren cGvHD haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und verringertes Langzeitüberleben und zudem eine signifikant verminderte Lebensqualität, wie Pidal et al. 2011 in einer Studie zeigen konnte (69).

1.1.8. Prophylaxe der GvHD

Um das Auftreten einer GvHD zu verhindern oder diese in ihrer Ausprägung abzumildern, führt man dem Patienten eine GvHD-Prophylaxe zu. Die Dauer und Intensität ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie z.B. Grad der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger oder Alter des Empfängers und dem damit verbundenen Risiko für das Auftreten einer GvHD. Grundlage der pharmakologischen Prophylaxe ist die Hemmung des Enzyms Calcineurin, das an der Aktivierung von T-Zellen beteiligt ist. Wichtige Vertreter der Calcineurin-Inhibitoren sind Ciclosporin und Tacrolimus. Meist werden sie in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil (MMF) verabreicht (51, 70). Allerdings ist die GvHD-Prophylaxe noch immer Gegenstand gegenwärtiger Forschung. In der Praxis ist die GvHD-Prophylaxe nicht standardisiert und variiert von Klinik zu Klinik (71).

Bei nicht verwandten Spendern kommt häufig noch zusätzlich Antithymozytenglobulin (ATG) zum Einsatz (72). ATG ist ein polyklonaler IgG-Antikörper, der gegen die menschlichen T-Zellen gerichtet ist und sich somit auch gegen die Spender-T-Lymphozyten richtet. In Studien konnte gezeigt werden, dass es bei Anwendung von ATG zu einer verringerten Inzidenz der chronischen GvHD kommt und bei einer akuten GvHD die medikamentöse Therapie schneller beendet werden konnte (73), denn bei

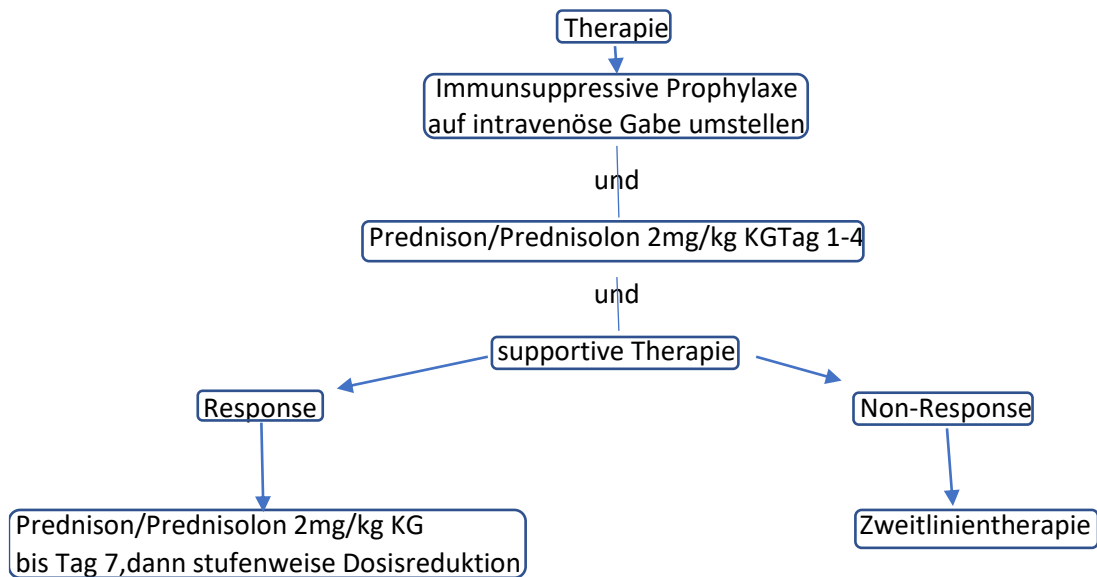
der medikamentösen Prophylaxe muss auch immer an die immunsuppressive Wirkung und die damit einhergehenden Nebenwirkungen gedacht werden.

Ein weiterer Ansatz zur Prophylaxe der GvHD ist die T-Zell-Depletion des Spendertransplantats. Weiterhin in Erprobung sind mTor-Inhibitoren (z.B. Sirlimus) oder Cyclophosphamid aus der Gruppe der Alkylantien (70)

1.1.9. Therapie der GvHD

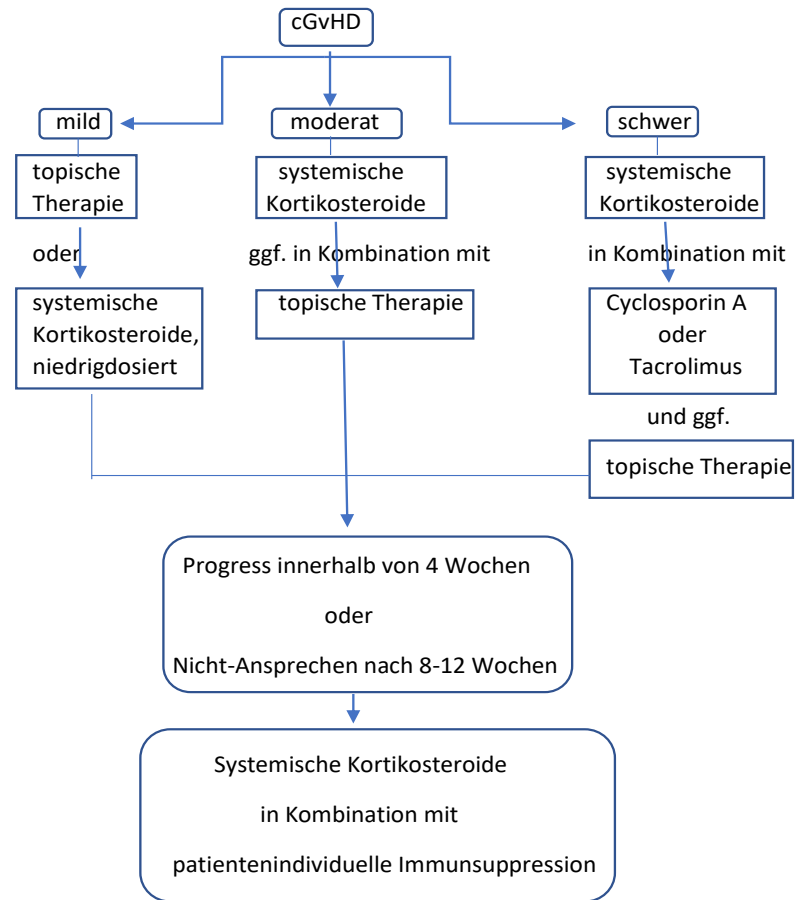
Die Therapie der akuten GvHD richtet sich u.a. nach dem betroffenen Organ und Ausmaß der Schwere der Symptome und orientiert sich anhand des Gesamtschweregrads der aGvHD. Zu beachten ist, dass sich die Therapie, hauptsächlich bestehend aus einer Immunsuppression, auch gegen jene Zellen richtet, die für den immunologischen Effekt auf die Tumorzellen verantwortlich sind (GvL-Effekt) und es somit wichtig ist, ein gutes Gleichgewicht zwischen GvHD und GvL zu finden. Bei Auftreten einer leichten kutanen aGvHD (Grad I, <50% der KOF betroffen) kommen hautpflegende Produkte (z.B. DAC-Basiscreme) und topische Steroide zum Einsatz. Ab einem Schweregrad von II sollte eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden (70). Primär werden hier zur Optimierung der prophylaktischen Maßnahmen als Erstlinientherapie Kortikosteroide, wie Prednisolon oder Methylprednisolon eingesetzt (74). Zusätzlich können MMF, eine extrakorporale Photopherese (ECP) oder Etanercept eingesetzt werden. Bei Nicht-Ansprechen auf Steroide kommen verschiedene Mittel als Zweitlinientherapie zum Einsatz. Anwendung finden hier auch u.a. MMF, die ECP und Etanercept, aber auch z.B. Infliximab (TNF- α -Blocker) oder Basiliximab (IL-2-Rezeptorblocker) je nach Wirkspektrum und Nebenwirkungsprofil (70, 75, 76). Supportive Maßnahmen bestehend z.B. aus einer suffizienten Schmerztherapie und evtl. antibiotischen, antimykotischen bzw. -viralen Therapeutika. Parenterale Ernährung und Flüssigkeitssubstitution sind ebenfalls Bestandteile der Therapie der aGvHD (70). Der Patient muss engmaschig überwacht und regelmäßig nachbeobachtet werden, da die immunsuppressive Therapie auch ein erhöhtes Infektionsrisiko birgt und die Nebenwirkungen der jeweiligen Medikamente zu beachten sind.

Abbildung 8: Therapiealgorithmus der aGvHD nach der Onkopedia Leitlinie aGvHD (59)



Auch die Therapie der cGvHD richtet sich nach dem Schweregrad der cGvHD und dem Zustand des Patienten. Bei leichter cGvHD kommen wieder topische oder lokalisierte Steroide zum Einsatz, während bei einer moderaten bis schweren cGvHD die Erstlinientherapie auf systemischen Glucocortikoiden beruht (77). Wenn die Patienten nicht auf die steroidbasierte Therapie ansprechen, muss auf eine Zweitlinientherapie ausgewichen werden. Hierbei wird das Steroid meist mit einem weiterem Immunsuppressivum kombiniert. Zum Einsatz können z.B. Ruxolitinib (Januskinase-Inhibitor), MMF, mTOR-Inhibitoren (Sirolimus), ECP, Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus), Methotrexat oder monoklonale Antikörper wie Rituximab kommen (70, 78). Die Wahl des Zweitlinienmedikaments richtet sich auch hier wieder u.a. nach Wirkspektrum, Nebenwirkungsprofil und Krankheitszustand des Patienten. Supportive Maßnahmen und begleitende Therapien können zusätzlich zur Anwendung kommen und sind abhängig vom betroffenen Organsystem. Sie beinhalten z.B. physikalische Therapien, Haut- und Schleimhautpflegende Produkte, Vitamin D, Atemtherapie oder Antiinfektiva (70). Auch hier gilt wieder eine engmaschige Überwachung des Patienten.

Abbildung 9: Therapie-Algorithmus der cGvHD nach der Onkopedia-Leitlinie (68)



1.2. Zielsetzung der Arbeit und methodisches Vorgehen

Der Magen-Darm-Trakt stellt den zweithäufigsten Manifestationsort einer GvHD dar und geht mit einer schlechteren Prognose einher, sodass ein früher und schneller Therapiebeginn wichtig ist. Da die Symptome einer gastrointestinalen GvHD jedoch sehr variieren und unspezifisch sein können, erfolgt die Diagnosestellung oft auch über eine Biopsie. Vom Zeitpunkt der Biopsieentnahme bis zum fertigen Histologie-Diagnose können jedoch Tage vergehen, in denen schon mit einer Therapie hätte begonnen werden können.

Ziel der vorliegenden Arbeit **war** es, durch eine genaue Analyse aller gesammelten retrospektiver Daten das gesamte Spektrum histologische und endoskopischer Befunde bei Patienten nach hämatogener Stammzelltransplantation zu vergleichen **und eine mögliche Korrelation zwischen histologischen GvHD Zeichen und endoskopischen Befunden zu untersuchen**. Vorrangig **ging** es um eine Beurteilung des diagnostischen Nutzens der Endoskopie zur Erkennung einer GvHD im Ösophagus, Magen und Duodenum, die gegen die Histologie als Standard und die klinischen Befunde abgeglichen **wurde**.

2. Patienten(Material) und Methoden

2.1. Diagnostik

2.1.1. Endoskopische Diagnostik

Zur makroskopischen Beurteilung der Schleimhaut des oberen GI-Traktes und zur Biopsieentnahme erfolgte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD). Die verwendeten Gastroskope stammten entweder von der Firma Pentax, Fuji oder Olympus. Mittels Zangenbiopsie wurde die Entnahme von Schleimhautproben aus Ösophagus, Magen und evtl. Duodenum durchgeführt. Die primären endoskopischen Befunde mit den dazugehörigen endoskopischen Bildern wurden kritisch reviewed.

2.1.2. Histologische Diagnostik

Bestandteil der Diagnostik der GvHD im Gastrointestinaltrakt ist unter anderem die histologische Sicherung aus dem oberen und/oder unteren Gastrointestinaltrakt. Die Probeexzidate werden nach histologischen Standards in Paraffin eingebettet, geschnitten und anschließend gefärbt mittels der Hämatoxylin-Eosin (HE) - und PAS (periodic acid–Schiff reaction) – Färbung. Die histologische Diagnose und Graduierung der GvHD erfolgte in diesem Fall für Duodenum und Magen nach Lerner et al. (60) und für den Ösophagus modifiziert nach Kreft et al. (79, 80).

Insgesamt ist die Diagnose einer GvHD jedoch immer im klinischen Kontext zu betrachten und die Histologie nicht das alleinige Feststellungsmerkmal, sodass im folgenden GvHD-typische Zeichen gemeint sind.

Tabelle 5: Histologisches Grading des Ösophagus nach Kreft et al (80)

Grad	Beschreibung
I	Milde oder frühe Veränderungen, charakterisiert durch vakuoläre Degeneration der basalen Epithelzellen
II	Mäßige Veränderungen, gekennzeichnet durch einzelne Apoptosen in der basalen und suprabasalen Schicht
III	Schwere Veränderungen, gekennzeichnet durch eine Trennung der Stroma-Epithel-Grenze mit nachfolgender Bildung von Spalten, die sich zu Blasenbildung ausweiten können
IV	Schwere, fortgeschrittene Veränderungen, gekennzeichnet durch Zerstörung der Epithelien und Denudation des Stromas

Tabelle 6: Histologisches Grading der akuten gastrointestinalen GvHD nach Lerner et al (79)

Grad	Beschreibung
0	Keine Anzeichen für eine GvHD
I	Apoptose von Drüsen- oder Kryptenzellen
II	Zerstörung von Drüsen oder Krypten
III	Fokale Mukosa-Denudation
IV	Diffuse Mukosa-Denudation

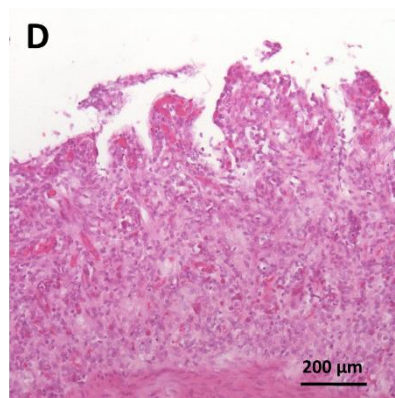
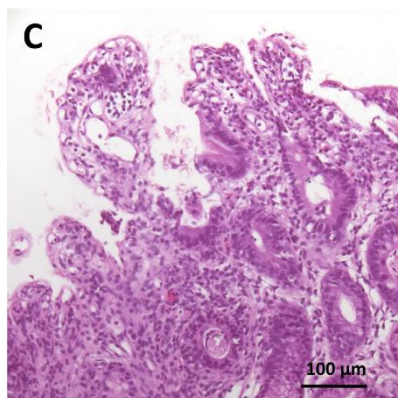
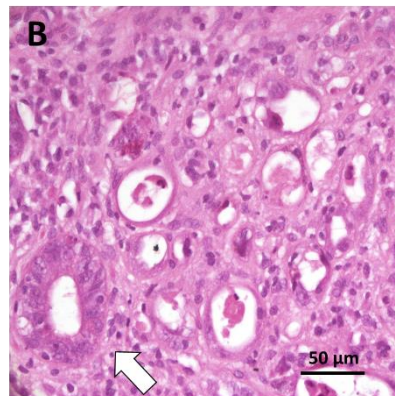
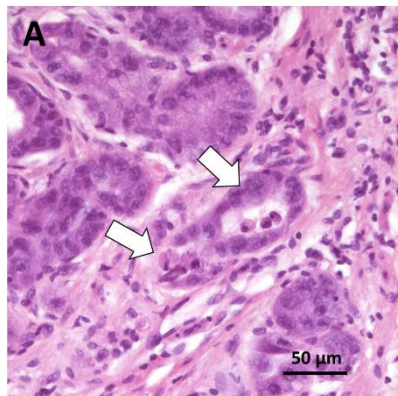


Abbildung 10: Histologisches Grading der akuten GvHD des Magens und Duodenums (nach Lerner et al.(79))(HE):

A: Grad 1: Magen: Apoptotische Körper mit dunklen kondensiertem Chromatin und eosinophilen degenerierten Zytoplasma zwischen vitalen Basaldrüsenepithelien und dem Lumen (Pfeile).

B: Grad 2: Magen: Zerstörung von Magendrüssen mit Degeneration der Drüsenepithelzellen und Detritus im Lumen. Eine benachbarte Drüse intakt mit nur einzelnen apoptotischen Körpern (Pfeil)

C: Grad 3: Duodenum: Erosion mit Verlust der Oberflächenepithelien und Fibrinablagerungen.

D: Grad 4: Duodenum: Vollständiger Verlust der Schleimhautepithelien, nur das Stroma ist sichtbar

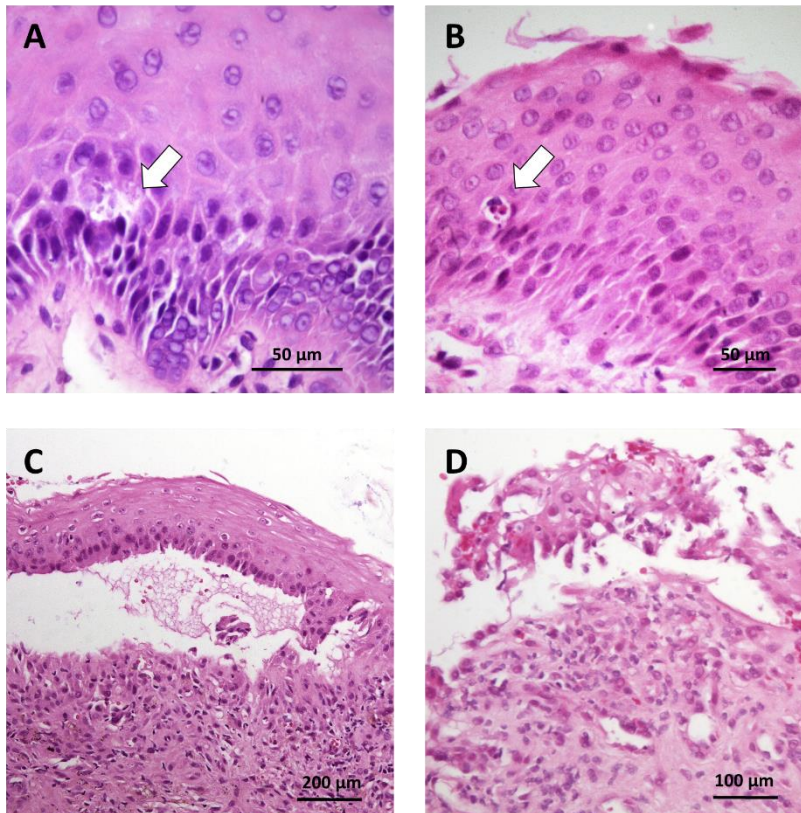


Abbildung 11: Histologisches Grading der akuten GvHD des Ösophagus (nach Kreft et al.(80))(HE):

A: Grad 1: Ödeme innerhalb der Basalschicht (Pfeil), vitale Epithelzellen.

B: Grad 2: Einzelner apoptotischer Körper mit dunklem zellulärem Detritus und Halo (Pfeil). Keine Zunahme von Entzündungszellen

C: Grad 3: Bildung einer mit Fibrin und Zellen gefüllten Blase an der Epithel-Stroma-Grenze. Wenige Entzündungszellen im Stroma.

D: Grade 4: Zerstörung und Verlust der Plattenepithelien an der Oberfläche. Geringes entzündliches Infiltrat

2.2. Patientenkollektiv und Datenerhebung

Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit wurde anhand des Fallregisters der histopathologischen Befunde des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Dieses Register enthält alle bis dato erfassten Patienten, die eine hämatogene Stammzelltransplantation in hiesiger Klinik erhielten und bei denen histologische Biopsien im Institut für Pathologie beurteilt wurden. Aus dieser Tabelle wurden zunächst alle Patienten herausgesucht, die mit einer Biopsie des Duodenums, Magens und / oder des Ösophagus vermerkt waren. Im weiteren Schritt erfolgte die gezielte Patientendatenerhebung mithilfe der digitalen Krankenakten über das SAP-Programm der Klinik. Über die Software ViewPoint wurden die zugehörigen Endoskopiebefunde mit Bildern herausgesucht. Am Ende wurden 102 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen, die sich nachfolgend der HSCT in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, einer Endoskopie in der Abteilung für Interdisziplinäre Endoskopie der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz unterzogen und bei denen Proben zur Histologie in einem Zeitraum von 2006 bis 2019 gewonnen wurden.

2.2.1. Quantitative Auswertung des Patientenkollektivs

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Anzahl = n	%
Patientenanzahl	102	100
Geschlecht		
Männlich	57	55,9
Weiblich	45	44,1
Alter		
Mittelwert	50,4	
Min	19,9	
Max	72,8	
Grunderkrankung		
AML	48	47,1
ALL	7	6,9
CLL	4	3,9
CML	6	5,9
MPN	5	4,9
NHL	18	17,6
MDS	8	7,8
andere	6	5,9
Spender		
Familienspender	81	79,4
Fremdspender	21	20,6
HLA-Typus		
identisch	69	67,6
different	26	25,5
keine Angabe	7	6,9

2.1.2. Einschlusskriterien

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Endoskopiebericht des oberen Gastrointestinaltraktes
- Biopsieentnahme während der Endoskopie aus Ösophagus, Magen und/oder Duodenum
- Histologischer Befund der Probeexzidate

2.3. Datendokumentation

Zu Beginn der Studie wurde eine Windows-Excel-Tabelle (MS Office) angelegt, um die anonymisierten Patientendaten zu verwalten. Für jeden Patienten wurden folgende Variablen erhoben:

- Stammdaten
 - Alter, Geschlecht, ggf. Todesdatum bzw. Zeitpunkt des letzten Kontaktes
- Anamnese
 - hämatologische Grunderkrankung des Patienten
 - Datum der HSCT, Art der HSCT
 - Datum der Histologie
 - Zeitraum zwischen Histologie und HSCT
 - Gesamtüberleben, ggfs. Todesursache
 - Vorliegen von Infektionen wie CMV/HSV/EBV/VZV/Soor zum Zeitpunkt der Histologie
 - Symptome zum Zeitpunkt der Endoskopie
 - Manifestation einer GvHD in anderen Organen
- Endoskopie
 - Makroskopische Befunde der Endoskopie des Ösophagus, Magens und Duodenums
- Histologie
 - Bewertung der PE durch den Pathologen
 - Liegt eine GvHD vor oder nicht
 - Graduierung der GvHD mittels Lerner-Grad durch den Pathologen
 - Vorliegen anderer Befunde (Infektionen, toxische Schädigung, Barrett-Schleimhaut)

In einigen Fällen waren die Daten unvollständig bzw. Biopsien nicht von allen Lokalisationen genommen, sodass nicht in jeder Kategorie alle Patienten miteinander verglichen werden konnten. Dies zeigt sich im Ergebnisteil. Führte man bei einem Patienten im Zeitverlauf mehrere Endoskopien mit gleichzeitiger Biopsieentnahme durch, ging jeweils nur die zuerst durchgeführte Endoskopie in die Auswertung mit ein.

2.4. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS Version 23 analysiert, sowie mit dem Statistikprogramm R. Dazu wurde die bereits angelegte Excel-Tabelle in SPSS importiert. Unterstützung bei der statistischen Auswertung fand durch Gerrit Toenges, vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, sowie durch Mario Schindeldecker vom Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz statt.

Als erstes wurde eine deskriptive Statistik für alle Variablen durchgeführt und in Häufigkeitstabellen, Diagrammen oder in Textform dargestellt. Im Vordergrund stand dann die Überprüfung, ob eine Korrelation zwischen den endoskopischen Befunden und dem histologischen Grading besteht. Hierzu erfolgte zunächst die Zusammenfassung von ähnlichen endoskopischen Befunden zu einer Variable um eine bessere Vergleichbarkeit herstellen zu können. Die Bestimmung der Korrelation zwischen endoskopischen und histologischen Befunden erfolgte mit dem exakten Test nach Fischer. Weiterhin erfolgte die Durchführung des exakten Tests nach Fischer um in Kreuztabellen aufgetragene kategorisierte Variablen auf eine mögliche Korrelation zwischen endoskopischen Befunden, Symptomen und dem Vorliegen einer GvHD in anderen Organsystemen zu untersuchen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer GvHD wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert und berechnet. Weiterhin erfolgte mit dem COX-Proportional-Hazard-Regressionsmodell die Berechnung der Hazards in Bezug auf non-relapse-mortality und Gesamtüberleben. Das Überleben wurde ab Tag der HSCT bis zum Eintreffen des Ereignisses Tod definiert.

Grundlage dieser Arbeit ist eine explorative Auswertung, das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $\leq 5\%$ festgelegt.

Die vorgelegte Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (No. 0837.271.12 [8372]).

3. Ergebnisteil

3.1. Allgemeine Analyse des Patientenkollektivs

In dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von 102 Patienten erstellt, die in einem Beobachtungszeitraum von Juli 2006 bis Mai 2019 im Klinikum der Universitätsmedizin Mainz eine hämatogene Stammzelltransplantation und sodann im Verlauf eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes mit gleichzeitiger Biopsieentnahme erhielten. Die dazu gehörigen Patientendaten wurden mit Hilfe der digitalen Patientenakten (SAP) vervollständigt.

Das durchschnittliche Alter des hier erfassten Patientenkollektivs betrug 50,4 Jahre (SD 12,44), wobei der jüngste Patient 19 Jahre, der älteste Patient 72 Jahre alt war. Es wurden 57 (55,9%) Männer und 45 (44,1%) Frauen erfasst. Das Durchschnittsalter zeigte sich in beiden Geschlechtergruppen annähernd gleich mit 50 Jahren (Männlich: 50,7 Jahre; SD 13,3; Weiblich: 50,4 Jahre; SD 11,4) Jahren. Der jüngste männliche Patient war 19 Jahre alt und der älteste männliche Patient 72 Jahre. Im weiblichen Kollektiv betrug das Alter der jüngsten Patientin 21 Jahre, das der ältesten Patientin ebenfalls 72 Jahre.

Die Biopsieentnahme fand im Durchschnitt nach 259 (SD 503,45) Tagen nach erfolgter HSCT statt. Der Median betrug 113 Tage. Die früheste Entnahme fand nach 16 Tagen statt, die späteste nach 4000 Tagen.

Tabelle 8: Zeitraum zwischen HSCT und Endoskopie mit Biopsieentnahme

Zeit zwischen HSCT und Entnahme Biopsie		
Zeit in Tagen	Anzahl = n	%
<20	3	2,9
20-100 Tage	43	42,2
101-365 Tage	39	38,2
> 1 Jahr (>365)	17	16,7
Gesamt	102	100

3.1.1. Todesursache

Von den 63 verstorbenen Patienten erlagen 17 (17,6%) Patienten einem Rezidiv ihrer Erkrankung. 5 (4,9%) Patienten starben an den Folgen einer GvHD. 7 (8,8%) Patienten starben aufgrund einer Sepsis oder durch die Folgen derer. Von den restlichen 34 Patienten waren bei 18 (17,6%) Patienten die Todesursachen nicht bekannt. Die verbliebenden 16 Patienten verstarben u.a. aufgrund eines Herz-, Leber- oder

Nierenversagens, einer Pneumonie, einer Hirnblutung oder an den Folgen einer Infektion mit EBV oder Toxoplasmose.

Tabelle 9: Todesursachen der verstorbenen Patienten

Todesursache	Anzahl = n	% am Gesamtkollektiv	% Innerhalb gestorben
nicht bekannt	18	17,6	28,6
Rezidiv	17	16,7	27,0
GvHD	5	4,9	7,9
Sepsis	4	3,9	6,3
septischer Schock	3	2,9	6,0
Pneumonie	3	2,9	4,8
Infektion	2	2,0	3,2
Herzversagen	2	2,0	3,2
Nierenversagen	1	1	1,6
EBV-Enzephalitis	1	1	1,6
Knochemarkstoxizität	1	1	1,6
zerebrale Toxoplasmose	1	1	1,6
Hämorrhagie	1	1	1,6
Leberversagen	1	1	1,6
Hirnblutung	1	1	1,6
dekompensierte Globalinsuffizienz	1	1	1,6
therapierefraktäre ALL	1	1	1,6
Gesamt	63	61,8	100,0

3.1.2. Inzidenz für das Auftreten einer GvHD

Die entnommenen Biopsien wurden alle histologisch hinsichtlich der Zeichen einer GvHD untersucht und anhand des Lerner Grads eingeteilt. Der Lerner Grad 0 bedeutet, dass keine GvHD vorliegt, bei einem Lerner Grad von 1-4 liegt hingegen eine GvHD vor.

Von den 102 entnommenen Biopsien des Ösophagus konnten 101 Biopsien histologisch dem Ösophagus zugeordnet werden. Ein Probeexzidat enthielt Magenschleimhaut und konnte somit nicht mit in die Auswertung des Ösophagus miteinbezogen werden. Neunundsiebzig Ösophagus-Biopsien konnten anhand des Lerner Grads eingeteilt werden. Bei den verbliebenden 22 Biopsien war dies aufgrund des Vorliegens anderer Befunde nicht sicher möglich.

Tabelle 10: histologische Auswertung des Ösophagus

Lerner Grad Ösophagus	Anzahl = n	%
0 (= Negativ)	41	40,2
1	14	13,7
2	15	14,7
3	6	5,9
4	3	2,9
Positiv insgesamt	38	37,3
Gesamt	79	77,5
nicht auswertbar für GvHD	22	21,5
Soorösophagitis	7	6,8
Refluxösophagitis	5	4,9
HSV-Ösophagitis	4	3,9
Barrett	3	2,9
CMV-Ösophagitis	1	1,0
Ulcus bei Lymphominfiltraten	1	1,0
Ulzerierte Ösophagitis	1	1,0
histologisch kein Ösophagus	1	1,0
Gesamt	23	22,5

Beim Magen wurden Biopsien aus dem Corpus und/oder aus dem Antrum entnommen. Für das Magen-Corpus konnten 90 Biopsien ausgewertet werden. Bei 8 Patienten wurde das Magen-Corpus nicht biopsiert. Vier Biopsate des Magen-Corpus waren nicht für eine GvHD auswertbar. Für das Magen-Antrum ergaben sich 93 für GvHD auswertbare Probeexzidate (PE), drei PE's konnten für eine GvHD nicht ausgewertet werden und bei 6 Patienten fand keine Probenentnahme aus dem Magen-Antrum statt.

Tabelle 11: histologische Auswertung des Magen-Corpus

Lerner-Grad Magen-Corpus	Anzahl = n	%
0 (= Negativ)	60	58,8
1	19	18,6
3	0	0
2	9	8,8
4	2	2,0
Positiv insgesamt	30	29,4
Gesamt	90	88,2
nicht auswertbar für GvHD	4	3,9
CMV	1	1,0
Lymphominfiltrate	1	1,0
HP	2	1,9
nicht biopsiert	8	7,8
Gesamt	12	11,8

Tabelle 12: histologische Auswertung des Magen-Antrum

Lerner-Grad Magen-Antrum	Anzahl = n	%
0 (= Negativ)	57	55,9
1	25	24,5
2	7	6,9
3	1	1
4	3	2,9
Positiv insgesamt	36	35,3
Gesamt	93	91,2
nicht auswertbar für GvHD		
	3	2,9
CMV	1	1,0
HP	2	1,9
nicht biopsiert	6	5,9
Gesamt	9	8,8

Duodenale Biopsien erfolgten bei 74 Patienten. Nur ein Biopsat konnte anhand des Lerner-Grad nicht ausgewertet werden.

Tabelle 13: histologische Auswertung des Duodenums

Lerner-Grad Duodenum	Anzahl = n	%
0 (= Negativ)	31	30,4
1	27	26,5
2	6	5,9
3	3	2,9
4	7	6,9
Positiv insgesamt	43	42,2
Gesamt	74	72,5
Nicht auswertbar für GvHD		
	1	1
CMV	1	1,0
Nicht biopsiert	27	26,5
Gesamt	28	27,5

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 12) stellt eine Übersicht über das Vorkommen einer GvHD in den jeweils anderen Lokalisationen des Ösophagus, Magen-Corpus/Antrum und Duodenum dar. Es zeigt sich, dass auch wenn keine GvHD in der jeweiligen Lokalisation vorliegt, in den anderen Lokalisationen durchaus eine GvHD vorliegen kann. Bspw. haben von den 42 negativ getesteten Ösophagusbiopsien, zwei Patienten eine positive Magen-Corpus-GvHD, vier eine positive Magen-Antrum-GvHD und 11 eine positive Duodenum-GvHD. In den anderen Lokalisationen verzeichnet sich ein ähnlicher Trend-

Mit dem exakten Test nach Fischer lässt sich zudem ein signifikanter Zusammenhang postulieren. Hier zeigt sich für den Vergleich vom Vorliegen einer GvHD in Ösophagus, Magen und Duodenum jeweils ein p-wert <0,05, außer für das Vorliegen einer GvHD im Magen-Corpus im Vergleich mit dem Duodenum. Hier scheint sich kein Zusammenhang abzuzeichnen, da der p-Wert mit 0,137 über dem Signifikanzniveau liegt.

Abbildung 12: Vorkommen einer GvHD in den jeweils anderen Biopsieentnahmestellen

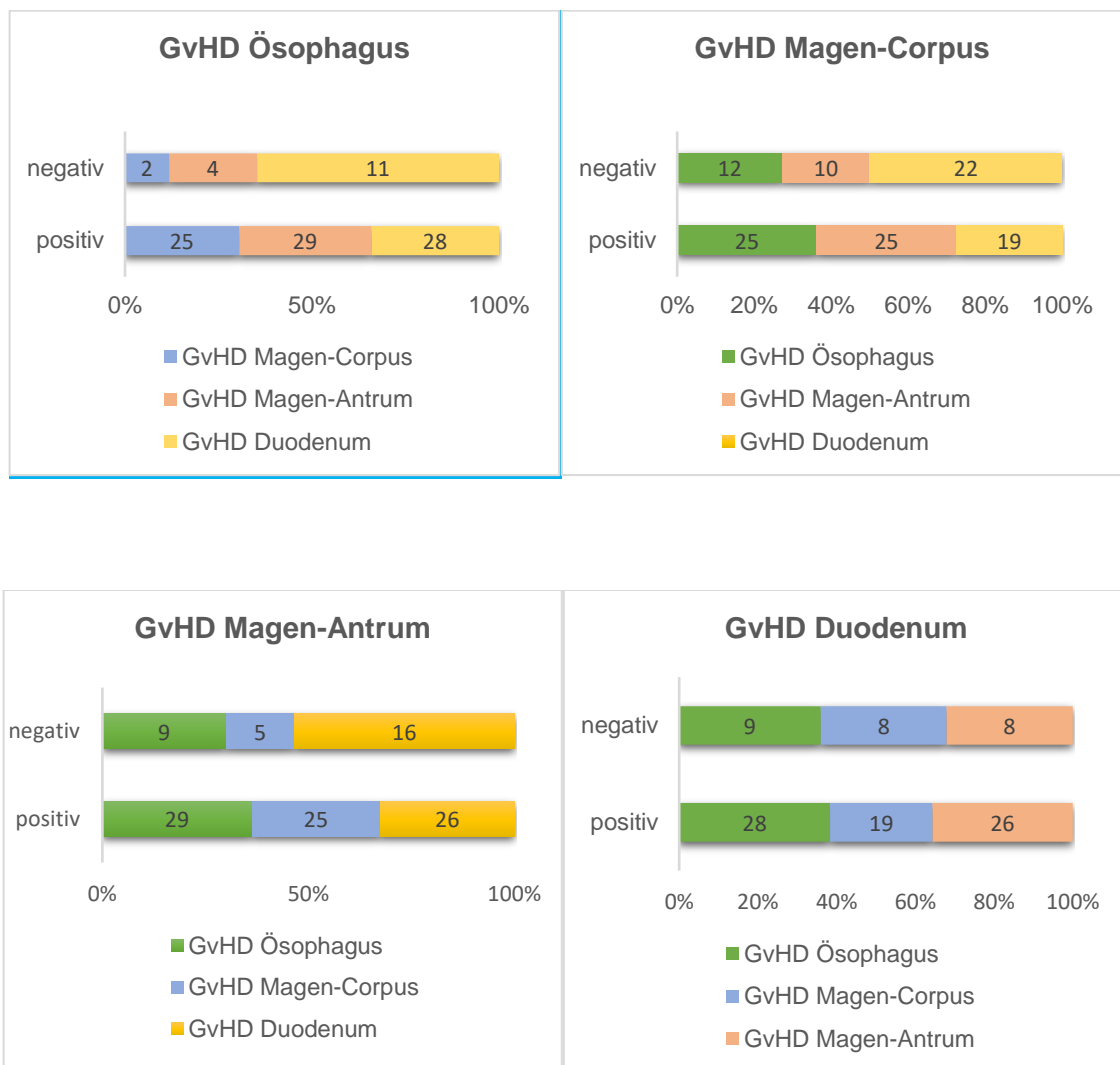


Tabelle 14: p-Werte für die verschiedene Lokalisationen

	p-Wert
Ösophagus/Magen-Corpus	<0,000
Ösophagus/Magen-Antrum	<0,000
Ösophagus/Duodenum	0,009
Magen-Corpus/Magen-Antrum	<0,000
Magen-Corpus/Duodenum	0,137
Magen-Antrum/Duodenum	0,007

3.2. Endoskopische Auswertung

Die während der Endoskopie erhobenen makroskopischen Befunde wurden in Variablen kategorisiert, um damit Häufigkeitsbestimmungen durchführen zu können, damit diese mit der Histologie verglichen werden können. Es wurden viele verschiedene Variablen erhoben, wie z.B. das Vorliegen von Erythemen, Ödemen, Ulzera oder aber auch das Vorliegen von unauffälligen endoskopischen Befunden.

3.2.1. Endoskopische Auswertung des Ösophagus

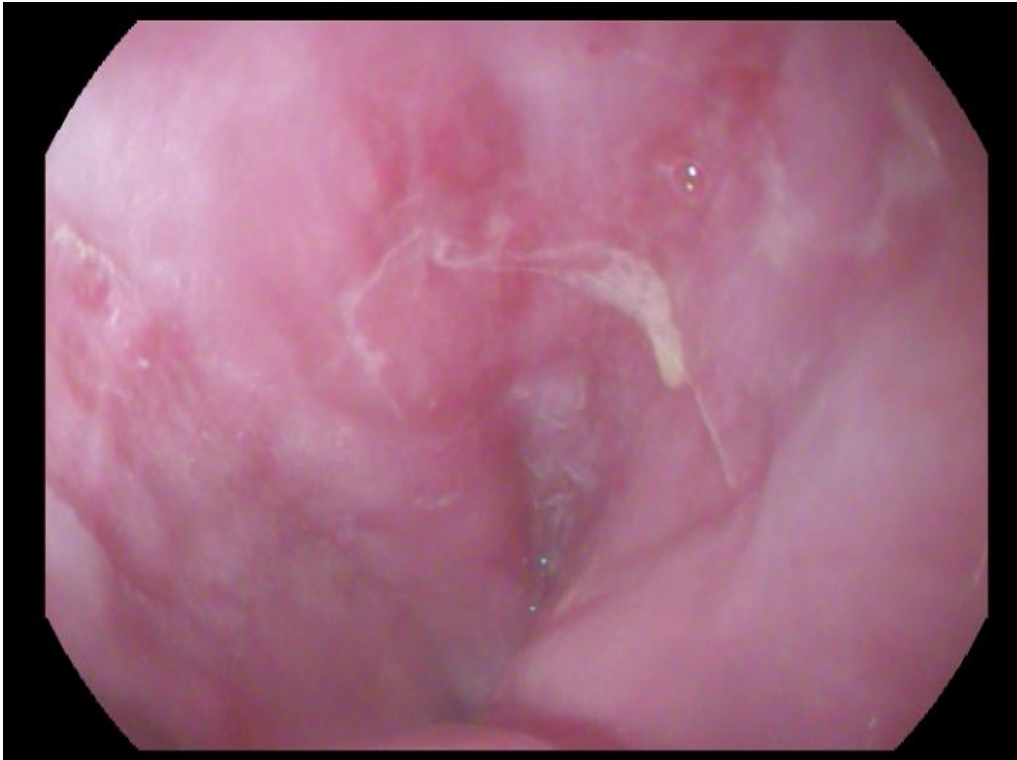
Bei den 41 GvHD-negativen Biopsien des Ösophagus, waren die meisten entweder endoskopisch unauffällig [n=15 (35,7%)] oder zeigten Schleimhautläsionen [n=15 (35,7%)], wovon sich 6 (14,3%) als fleckförmige SH-Läsionen darstellten und 9 (21,4%) als längliche/streifenförmige SH-Läsionen. Erytheme traten bei 13 (31,0%) Personen auf. Fibrinbelegte Schleimhautdefekte zeigten 5 (11,9%) Patienten.

In der GvHD-positiven Gruppe (n=38) zeigten die meisten Patienten eine Schleimhautläsion [n=14(16,8%)], gefolgt von dem Auftreten eines Erythems [n=12 (31,6%)]. Jedoch waren bei 9 (23,7%) Patienten, trotz histologischer Zeichen einer GVHD, die endoskopischen Befunde unauffällig. Hier ist anzumerken, dass dies vor allem beim Vorliegen eines niedrigen Lerner Grads der Fall war, sprich die GvHD auch noch nicht sehr ausgeprägt vorlag. Auf der anderen Seite wiesen bei Vorliegen eines Lerner Grad 4 die endoskopischen Befunde alle makroskopische Auffälligkeiten auf.

Tabelle 15: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Ösophagus

endoskopische Befunde des Ösophagus	<u>Lerner Grad</u>					Insgesamt positiv für GvHD = n (%) N = 38
	Grad 0 = n (%) N = 42	Grad 1 = n (%) N = 14	Grad 2 = n (%) N = 15	Grad 3 = n (%) N = 6	Grad 4 = n (%) N = 3	
Unauffällig	15 (35,7)	5 (35,7)	3 (20,0)	1 (16,7)	0 (0)	9 (23,7)
Schleimhaut-Läsion	15 (35,7)	5 (35,7)	6 (40,0)	1 (16,7)	2 (66,7)	14 (36,8)
Erythem	13 (31,0)	6 (42,9)	5 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	12 (31,6)
Ödem	0	0	0	0	0	0
konfluierende Defekte	4 (9,5)	1 (7,1)	0	1 (16,7)	2 (66,7)	4 (10,5)
nicht- konfluierende Defekte	4 (9,5)	1 (7,1)	1 (6,7)	0	0	2 (5,3)
zirkuläre Defekte	1(2,4)	0	0	0	1 (33,3)	1(2,6)
Fibrinbelegt	5 (11,9)	2 (14,3)	2 (13,3)	1 (16,7)	1 (33,3)	6 (15,8)
fleckförmige SH-Defekte	6 (14,3)	3 (21,4)	3 (20,0)	1 (16,7)	1 (33,3)	8 (21,1)
lachsfarbene SH; zungenförmig	4 (9,5)	1 (7,1)	2 (13,3)	0	0	3 (7,9)
weiße, plaqueförmige Auflagerungen	2 (4,8)	0	0	1 (16,7)	0	1 (2,6)
Hernie	6 (14,3)	3 (21,4)	3 (20,0)	2 (33,3)	0	8 (21,1)
Ulcus/Ulzera	1 (2,4)	0	0	0	1 (33,3)	1 (2,6)
entzündliche Veränderungen	1 (2,4)	1 (7,1)	0	0	2 (66,7)	3 (7,9)
streifenförmige/längliche SH-Läsionen	9 (21,4)	2 (14,3)	2 (13,3)	0	1 (33,3)	5 (13,2)
Hämatin belegt	1 (2,4)	0	0	0	0	0
Erosionen	0	0	2 (13,3)	0	0	2 (5,3)
Mukosaüberschreitende Läsionen	0	0	0	0	1(33,3)	1 (2,6)
kontaktvulnerabel	1 (2,4)	1 (7,1)	0	0	0	1 (2,6)
weißlicher Belag	1 (2,4)	1 (7,1)	0	3 (50,0)	0	4 (10,5)
konfluierende Soorösophagitis	1 (2,4)	0	0	0	0	0
hypoplastische SH- vorwölbungen	1 (2,4)	0	0	0	0	0
zirkuläre Stenose	1 (2,4)	0	0	0	0	0
submuköse Hämatome	1 (2,4)	0	0	0	0	0
oberflächliche Fissuren	0	0	1 (6,7)	0	0	1 (2,6)
gesamte Wand betroffen	1 (2,4)	0	0	1 (16,7)	2 (66,7)	3 (7,9)

Abbildung 13: endoskopisches Bild des Ösophagus mit weißlichen Belägen



DATE:02/Jul/2013 15:27:47
 Image Processing Parameter: E=Low SE=OFF CE=OFF TE=OFF NR=OFF
 Brightness=1,AUTO,AVE R=0 B=0

In der Gruppe der für GvHD nicht auswertbaren Biopsien (n=22), ließen sich am häufigsten Schleimhautläsionen nachweisen [n=13 (59,1%)]. Bei 5 Patienten zeigten sich Erytheme (22,7%) und ebenfalls 5 Patienten zeigten weiße, plaqueförmige Auflagerungen. Die restlichen Variablen stellten sich mit einer Häufigkeit <5 dar.

Tabelle 16: endoskopische Befunde des Ösophagus für GvHD nicht auswertbar

endoskopische Befunde	nicht auswertbar für GvHD = n (%) N= 22
unauffällig	1 (4,5)
Schleimhaut-Läsion	13 (59,1)
Erythem	5 (22,7)
Ödem	0
konfluierende Defekte	2 (9,1)
nicht konfluierende Defekte	2 (9,1)
zirkuläre SH-Defekte	2 (9,1)
fibrinbelegt	3 (13,6)
fleckförmige SH-Defekte	3 (13,6)
lachsarbene SH; zungenförmig	4 (18,2)

weiße, plaqueförmige Auflagerungen	5 (22,7)
Hernie	1 (4,5)
Ulcus/Ulzera	3 (13,6)
entzündliche Veränderungen	2 (9,1)
streifenförmige/längliche SH-Läsionen	3 (13,6)
Hämatin belegt	1 (4,5)
Erosionen	4 (18,2)
Mukosaüberschreitende Läsionen	1 (4,5)
kontaktvulnerabel	2 (9,1)
weißlicher Belag	1 (4,5)
konfluierende Soorösophagitis	0
hypoplastische SH-vorwölbungen	0
zirkuläre Stenose	0
submuköse Hämatome	0
oberflächliche Fissuren	0
gesamte Wand betroffen	0

3.2.2. Endoskopische Auswertung des Magen-Corpus

In der GvHD-negativen Gruppe (n=61) zeigten etwas mehr als die Hälfte [n=35(57,4%)] der Patienten einen unauffälligen Endoskopiebefund. Erytheme traten bei 15 Patienten auf (24,6%), eine diffuse Rötung zeigten 6 (9,8%) Patienten und bei 3 (4,9%) Patienten lag eine streifenförmige Rötung vor. Bei 12 (19,7%) Patienten konnten endoskopische Veränderung an der gesamten Zirkumferenz festgestellt werden. Die restlichen Variablen konnten nur vereinzelt bei den Patienten nachgewiesen werden.

Innerhalb der GvHD-positiven Gruppe (n=30) lag immerhin bei knapp der Hälfte der Patienten [n=14(46,7%)] ein unauffälliger Endoskopiebefund vor. Auch hier galt dies aber insbesondere für einen histologisch niedrigen Lerner Grad. Positive Befunde wiesen am häufigsten ein Schleimhaut-Erythem auf [n=9(30%) Patienten], eine diffuse Rötung zeigten 20% der Patienten. Ödeme waren bei 5 (16,7%) Patienten vertreten. Auch hier zeigte sich wieder für den Lerner Grad 3-4 keine unauffälligen Befunde.

Tabelle 17: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Magen-Corpus

endoskopische Befunde des Magen-Corpus	Lerner - Grad					Insgesamt positiv für GvHD = n (%) N = 30
	Grad 0 = n (%) N =61	Grad 1 = n (%) N =19	Grad 2 = n (%) N =9	Grad 3 = n (%) N =0	Grad 4 = n (%) N =2	
unauffällig	35 (57,4)	12 (63,2)	2 (22,2)	0	0	14 (46,7)
SH-Atrophie	3 (4,9)	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
SH-Erythem	15 (24,6)	6 (31,6)	1 (11,1)	0	2 (100)	9 (30)
erosive Veränderungen	1 (1,6)	0	0	0	0	0
SH pflastersteinartig verändert	0	1 (5,3)	1 (11,1)	0	0	2 (6,7)
Ödem	4 (6,6)	2 (10,5)	1 (11,1)	0	2 (100)	5 (16,7)
Polyp(en)	2 (3,3)	0	0	0	0	0
flache, fibrinbelegte Gewebsdefekte	1 (1,6)	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
flache Ulzera	1 (1,6)	0	2 (22,2)	0	0	2 (6,7)
fleckig gerötet	4 (6,6)	2 (10,5)	1 (11,1)	0	0	3 (10,0)
entzündlich verändert	0	1 (5,3)	1 (11,1)	0	0	2 (6,7)
SH-Mosaikmuster	3 (4,9)	1 (5,3)	1 (11,1)	0	0	2 (6,7)
streifenförmige Rötung	3 (4,9)	1 (5,3)	0	0	1 (50,0)	2 (6,7)
diffuse Rötung	6 (9,8)	4 (21,6)	0	0	2 (100)	6 (20,0)
granuläre Oberfläche	1 (1,6)	0	0	0	0	0
durchscheinende Gefäße	1 (1,6)	0	0	0	0	0
Corpusfalten	1 (1,6)	0	0	0	0	0
vershmälert/atrophiert						
flache SH-vorwölbungen mit zentraler Eindellung	0	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
intramuköse Einblutungen	2 (3,3)	1 (5,3)	0	0	0	1 (3,3)
Hämatin belegt	4 (6,6)	0	0	0	0	0
oberflächliche, rötliche Läsionen	1 (1,6)	0	0	0	0	0
Petechien	0	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
gesamte Zirkumferenz betroffen	12 (19,7)	2 (10,5)	5 (55,6)	0	1 (50,0)	8 (26,7)

Die für eine GvHD nicht auswertbaren Biopsien (n=4) stellten sich alle mit endoskopischen Auffälligkeiten dar. Bei zwei Patienten wurden Adenome nachgewiesen, ein Patient zeigte ein Ödem, einer eine entzündliche Veränderung. Flache, fibrinbelegte Gewebsdefekte fand man ebenfalls bei einem Patienten.

3.2.3. Endoskopische Auswertung des Magen-Antrum

Von den 58 für GvHD negativ ausgewerteten Magen-Antrum-Biopsien ließen sich für knapp die Hälfte der Patienten [n=28 (48,3%)] keine endoskopischen Auffälligkeiten nachweisen. Als pathologischer Befund zeigte sich auch hier, wie im Magen-Corpus, am häufigsten ein Schleimhauterythem [n=24 (41,4%)], bei 10 Patienten lag eine fleckige Rötung vor, 6 Patienten zeigten eine diffuse und 5 Patienten eine streifenförmige Rötung. Ödeme lagen bei einem Drittel der Patienten vor (n=19). Die übrigen Pathologien waren mit einer Häufigkeit < 5 vertreten.

Die 36 Fälle mit histologischen GvHD-Zeichen stellten sich bei fast der Hälfte der Patienten (n=17;47,2%) endoskopisch unauffällig dar, wobei auch hier am häufigsten ein niedriger Lerner Grad vorlag und wohingegen der Lerner Grad 3-4 keinen makroskopischen Normalbefund aufwies. Bei einem Drittel der Patienten konnte ein Schleimhauterythem nachgewiesen werden. Eine diffuse Rötung der Schleimhaut ließ sich bei 8 Patienten endoskopisch darstellen. 11 (30,6%) Patienten zeigten eine pathologische Auffälligkeit der gesamten Zirkumferenz. Ödeme fanden sich bei etwas mehr als 10% der Patienten.

Lediglich drei Biopsien des Magen-Antrum waren histologisch nicht für eine GvHD auswertbar. Davon zeigten zwei Patienten in der Endoskopie keine pathologischen Auffälligkeiten. Bei dem anderen Patienten ließen sich ein Schleimhauterythem, sowie generell eine diffuse Rötung der Schleimhaut feststellen. Zusätzlich zeigte sich ein Ödem und vereinzelt Petechien.

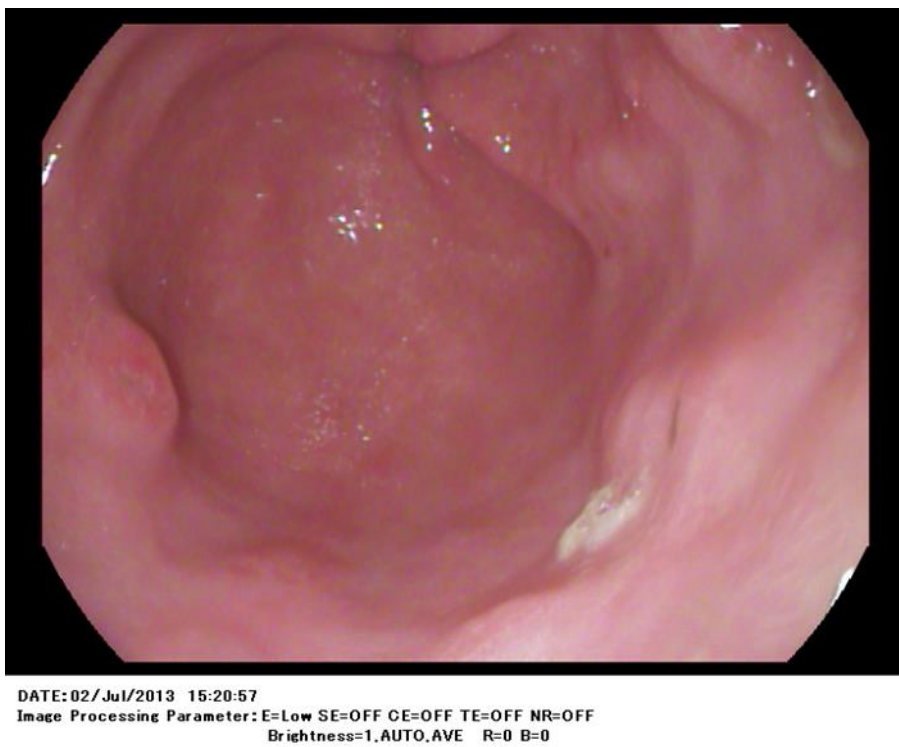
Tabelle 18: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Magen-Antrum

endoskopische Befunde des Magen-Antrum	<u>Lerner - Grad</u>					Insgesamt positiv für GvHD = n (%) N =36
	Grad 0 = n (%) N =58	Grad 1 = n (%) N =25	Grad 2 = n (%) N =7	Grad 3 = n (%) N =1	Grad 4 = n (%) N =3	
unauffällig	28 (48,3)	15 (60,0)	2 (28,6)	0	0	17(47,2)
SH-Atrophie	1 (1,7)	1 (4,0)	1 (14,3)	0	0	2 (5,6)
SH-Erythem	24 (41,4)	9 (36,0)	0	1 (100)	2 (66,7)	12 (32,3)
erosive Veränderungen	2 (3,4)	0	0	0	0	0
SH pflastersteinartig verändert	0	0	2 (28,6)	0	0	2 (5,6)
Ödem	10 (17,2)	2 (8,0)	0	1 (100)	2 (66,7)	5 (13,9)
Polyp(en)	4 (6,9)	0	0	0	0	0
flache, fibrinbelegte Gewebsdefekte	2 (3,4)	0	2 (28,6)	0	1(33,3)	3 (8,3)
flache Ulzera	0	1 (4,0)	0	0	1 (33,3)	2 (5,6)
fleckig gerötet	10 (17,2)	2 (8,0)	0	0	0	2 (5,6)
entzündlich verändert	0	0	0	0	0	0
SH-Mosaikmuster	2 (3,4)	1 (4,0)	0	0	0	1 (2,8)
streifenförmige Rötung	5 (8,6)	2 (8,0)	0	0	1 (33,3)	3 (8,3)
diffuse Rötung	6 (10,3)	5 (20,0)	0	1 (100)	2 (66,7)	8 (22,2)
granuläre Oberfläche	1 (1,7)	0	0	0	0	0
durchscheinende Gefäße	1 (1,7)	0	0	0	0	0
flache SH-vorwölbungen mit zentraler Eindellung	3 (5,2)	0	1 (14,3)	0	0	1 (2,8)
intramuköse Einblutungen	1 (1,7)	1 (4,0)	0	0	0	1(2,8)
hämatinbelegt	3 (5,2)	0	0	0	0	0
oberflächliche, rötliche Läsionen	1 (1,7)	0	0	0	0	0
Petechien	0	0	0	0	0	0
gesamte Zirkumferenz betroffen	19 (32,8)	6 (24,0)	2 (28,6)	1 (100)	2 (66,7)	11 (30,6)

Abbildung 14: endoskopischer Befund des Magen-Antrum mit einem Ulkus



Abbildung 15: endoskopischer Befund des Magens mit Erosionen



3.3.4. Endoskopische Auswertung des Duodenums

Von den 74 verwertbaren Duodenum-Biopsien war in der Gruppe der GvHD negativen Patienten am häufigsten ein unauffälliger Befund zu finden (n=24; 77,4%). In der Gruppe der GvHD positiv bestimmten Biopsien war auch hier in 41,9% der Fälle (n=18) ein Normalbefund beschrieben worden. Dies galt jedoch am häufigsten im Falle eines Lerner Grad 1 bzw. 2. Bei pathologischen Auffälligkeiten wurden in dieser Gruppe erythematöse/zirkuläre Veränderungen am häufigsten beschrieben. In der Gruppe mit dem schwersten Lerner-Grad (n=7) fanden sich u.a. Schleimhautatrophien (n=2; 28,6%), ödematöse, sowie erythematöse Veränderungen (jeweils n=3; 42,9%).

Tabelle 19: für GvHD auswertbare endoskopische Befunde des Duodenums

endoskopische Befunde des Duodenums	Lerner Grad					Gesamt Pos. GvHD für Duodenum = n (%) N=43
	Grad 0 = n (%) N=31	Grad 1 = n (%) N=27	Grad 2 = n (%) N=6	Grad 3 = n (%) N=3	Grad 4 = n (%) N=7	
unauffällig	24 (77,4)	13 (48,1)	4 (66,7)	1 (33,3)	0	18 (41,9)
einzelne, weiße Flecken	0	0	0	0	1 (14,3)	1 (2,3)
Atrophie des Bulbus	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)
prominente Follikel	1 (3,2)	0	0	0	0	0
zirkuläre diffuse Rötung des SH	3 (9,7)	3 (11,1)	0	1 (33,3)	3 (42,9)	7 (16,3)
Ödem	3 (9,7)	2 (7,4)	0	0	3 (42,9)	5 (11,6)
flache, fibrinbelegte Gewebsdefekte	0	1 (3,7)	1 (16,7)	0	1 (14,3)	3 (7,0)
Erythem	5 (16,1)	6 (22,2)	0	2 (66,7)	3 (42,9)	11 (25,6)
zirkuläre Veränderungen	5 (16,1)	4 (14,8)	1 (16,1)	1 (33,3)	4 (57,1)	10 (23,3)
SH-Atrophie	0	1 (3,7)	0	0	2 (28,6)	3 (7,0)
SH entzündlich verändert						
Verminderung des Zottenreliefs	0	1(3,7)	0	0	0	1 (2,3)
entzündliche, weißliche SH-veränderungen	0	0	0	0	1 (14,3)	1 (2,3)
fleckförmige, oberflächliche Läsionen	0	0	0	1 (33,3)	0	1 (2,3)
erosive Veränderungen	0	2 (3,7)	0	0	0	2 (4,7)
zirkuläre, oberflächliche frisch epithelialisierte Läsionen	0	0	1 (16,1)	0	0	1 (2,3)
Duodenitis	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)
Ulcus/Ulzera	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)
SH fleckig gerötet	2 (6,5)	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)

hämatinbelegte Gewebsdefekte	0	2 (7,4)	0	0	0	1 (2,3)
Polyp(en)	1 (3,2)	0	0	0	0	0
Angiektasien	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)
gesamte SH betroffen	2 (6,5)	6 (22,2)	0	1 (33,3)	2 (28,6)	9 (20,9)

Nicht auswertbar für GvHD war lediglich eine Biopsie des Duodenums. In dieser zeigte sich endoskopisch eine entzündlich veränderte Schleimhaut.

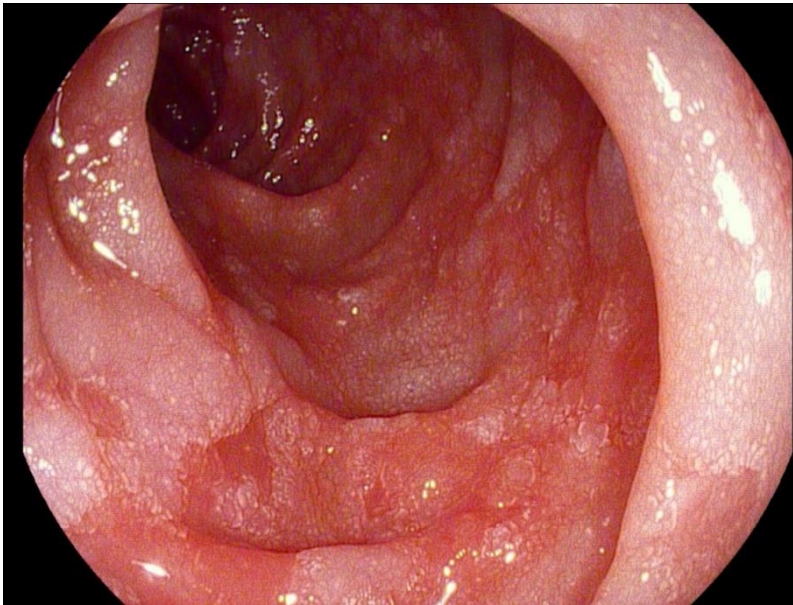


Abbildung 16: endoskopischer Befund des Duodenums mit Erythem, Plaque und Atrophie



Abbildung 17: endoskopischer Befund des Duodenums mit Erythem und Erosion

DATE:02/Jul/2013 15:24:20
 Image Processing Parameter: E=Low SE=OFF CE=OFF TE=OFF NR=OFF
 Brightness=1,AUTO,AVE R=0 B=0

3.3. Endoskopische Korrelation mit der Histologie

Zur weiteren Abschätzung der diagnostischen Möglichkeit der Endoskopie im Rahmen der GvHD-Diagnostik, erfolgte der Vergleich zwischen endoskopischen und histologischen Befunden. Hierzu wurden jedoch zunächst bei großer Anzahl an Variablen der endoskopischen Befunde, ähnliche Variablen zu Kategorien zusammengefasst (siehe Tabelle 12) um eine bessere Vergleichbarkeit herstellen zu können.

Für den Ösophagus ergaben sich dabei folgende Kategorien: Normal, streifige Rötung, Erosionen, Ulkus, Einblutung, weißliche Beläge, lachsfarbene Schleimhaut und Erytheme.

Mit dem exakten Test nach Fischer erfolgte eine Korrelation der endoskopischen Kategorien und der histologisch diagnostizierten GvHD.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis. Eine deutliche Signifikanz für eine endoskopische Kategorie konnte hier nicht ermittelt werden ($p > 0,05$; außer für den endoskopischen Befund weißliche Beläge ($p = 0,005$). In diese Berechnung wurden die nicht für GvHD auswertbaren Biopsien, sowie nachgewiesene Infektionen nicht mit einberechnet, daher ergibt sich hier nun eine Anzahl von $n=74$.

Im Magen und Duodenum ergaben sich noch als zusätzliche endoskopische Kategorie: Atrophie, Blutung, Ödem und Ulcera. Hier fand sich zu mindestens rechnerisch eine Korrelation für beschriebene Ulcera im Magen und einer histologisch gesicherten GvHD. Für das Duodenum konnte für den endoskopischen Befund Erosionen eine mögliche Korrelation mit der Histologie hergestellt werden.

Tabelle 20: endoskopische Befunde im Vergleich mit den verschiedenen Lerner Graden

Lokalisation	Endoskopische Befunde	Histologie GvHD (Lerner Grad)				
		0 (keine GvHD)	1	2	3	4
Ösophagus (n=74)	insgesamt	38 (51%)	14 (19%)	14 (19%)	8 (6)	2 (3)
	Normal	15	5	3	2	-
	Weißliche Beläge*	2	1	-	3	-
	Erythem	5	4	3	-	-
	Erosion	4	2	4	4	-
	Erosion & Erythem	12	2	4	-	2
	Corpus (n=88)	insgesamt	60 (68%)	19 (22%)	8 (9%)	0 (0%)
Normal	38	12	3	-	-	
Ödem *	1	-	-	-	-	
Atrophie	2	-	1	-	-	
Erythem	13	5	1	-	-	
Blutung	1	1	1	-	-	
Erosion	5	-	2	-	1	
Ulcus *	1	-	2	-	-	
Antrum (n=91)	insgesamt	57 (63%)	24 (26%)	7 (8%)	1 (1%)	2 (2%)
	Normal	30	14	4	-	-
	Ödem *	1	-	-	-	-
	Atrophie	-	1	-	-	-
	Erythem	20	7	1	-	1
	Blutung	1	-	-	-	-
	Erosion	5	1	2	1	-
Ulcus *	-	1	-	-	1	
Duodenum (n=72)	insgesamt	30 (42%)	27 (38%)	6 (8%)	3 (4%)	6 (8%)
	Normal	425	15	4	1	1
	Atrophie *	-	2	-	-	2
	Erythem	5	4	-	1	2
	Blutung	-	2	-	-	-
	Erosion *	-	3	2	1	1
	Ulcus	-	1	-	-	-

*signifikante Assoziation zwischen endoskopischen Befunden und histologischen Kriterien einer GvHD ($p \leq 0,05$).

Weiterhin erfolgte die Berechnung der Odds ratio um die Stärke des Zusammenhangs zwischen den bestimmten endoskopischen Befunden und dem Auftreten einer histologisch beschriebenen GvHD darzustellen. Hier konnte im Ösophagus keine Odds ratio > 1 festgestellt werden, sodass hier keine Assoziation zwischen den endoskopischen Befunden und dem histologischen Befund einer GvHD anzunehmen ist.

Tabelle 21: Odds ratio Ösophagus

Endoskopie	Odds ratio + KI-Intervall	p-Wert?
Normal	-0.40 (-0.88, 0.03)	0,08
Einblutung	-17.51 (NA, 744.06)	1
Lachsfarbene SH	-0.19 (-1.08, 0.47)	0,6
Streifige Rötung	-0.21 (-0.82, 0.30)	0,5
Ulkus	0.66 (-0.22, 1.61)	0,1

Hingegen ergab sich für den Magen jeweils eine Odds ratio > 1 bei Auftreten eines Ulkus.

Tabelle 22: Odds ratio Magen-Antrum

Endoskopie	OR + KI-Intervall	p-Wert?
normal	-0.30 (-0.80, 0.15)	0,2
Einblutung	-0.88 (-3.72, 0.43)	0,4
Lineare Rötung	0.20 (-0.63, 0.82)	0,6
Ödem	0.35 (-0.21, 0.86)	0,2
Ulkus	1.12 (0.14, 2.31)	0,2

Tabelle 23: Odds ratio Magen-Corpus

Endoskopie	OR+ KI-Intervall	p-Wert?
normal	-0.51 (-1.10, 0.04)	0,08
Fleckförmige Rötung	0.05 (-1.06, 0.89)	0,9
Lineare Rötung	0.48 (-0.64, 1.42)	0,3
Ödem	0.80 (0.06, 1.54)	0,03
Erosion	0.48 (-0.64, 1.42)	0,3
Ulkus	1.03 (-0.17, 2.27)	0,08

Für das Duodenum zeigte sich wie beim Ösophagus keine $OR > 1$, sodass auch hier von keiner Assoziation auszugehen ist.

Tabelle 24: Odds ratio Duodenum

Endoskopie	OR+ KI-Intervall	p-Wert
normal	-0.77 (-1.30, -0.33)	0,001
Blutung	-0.02 (-1.69, 0.97)	1
Ödem	0.44 (-0.09, 0.95)	0,09
Erosion	0.56 (0.01, 1.11)	0,04
Ulkus	-0.02 (-2.74, 1.37)	1

3.4. Differentialdiagnostische Befunde

Bei der histologischen Auswertung der Biopsien, ergaben sich auch Befunde infektiöser Genese, wie einer CMV- oder HSV-Infektion, die wichtige Differentialdiagnosen zu einer GvHD darstellen.

Am häufigsten ließ sich im Ösophagus eine Kandidose nachweisen (N=8) mit dem klinischen Bild eines Soors. Eine Infektion mit HSV lag bei 6 Patienten vor. Jeweils ein Patient zeigte eine Infektion mit EBV oder CMV. Auch eine Refluxösophagitis stellt im Ösophagus eine weitere Differentialdiagnose dar (N=5) sowie ein Barrett-Ösophagus (N=4)

Bei 8 Patienten der 102 Ösophagus-Biopsien konnte histologisch ein Soor festgestellt werden. Endoskopisch zeigten sich hier bei den meisten Patienten (n=5; 62,5%) weiße, plaqueförmige Auflagerungen, die in der GvHD-positiven Gruppe nur einmal zu finden waren. Bei der Hälfte fanden sich zudem Schleimhaut-Läsionen (n=4). Von den 8 positiven Soor-Biopsien war nur eine Biopsie hinsichtlich einer GvHD auswertbar.

Tabelle 25: endoskopische Befunde bei Soorösophagitis N=8

Endoskopische Befunde: Soor	Anzahl = n
weiße, plaqueförmige Auflagerungen	5
Schleimhaut-Läsion	4
Erythem	3
entzündliche Veränderungen	2
streifenförmige/längliche SH-Läsionen	2
Erosionen	2
konfluierende Defekte	1
fibrinbelegt	1
fleckförmige SH-Defekte	1

Eine CMV-Infektion im Rahmen einer CMV-Ösophagitis bestätigte sich im Ösophagus nur bei einer Biopsie. Diese zeigte sich allerdings in der endoskopischen Betrachtung unauffällig. Auch diese Biopsie war histologisch nicht auswertbar für eine GvHD. Eine EBV-Infektion ließ sich ebenfalls nur bei einem Patienten nachweisen. Bis auf eine Hernie, stellte sich auch hier die restliche Endoskopie im Ösophagus unauffällig dar.

Eine HSV-Ösophagitis konnte bei 6 Patienten nachgewiesen werden. Davon stellte sich bei einem Patienten die Endoskopie als unauffällig dar. Vier Patienten zeigten Schleimhaut-Läsionen, bei zwei Patienten ließen sich Ulzera makroskopisch darstellen. Andere endoskopische Befunde wie Erosionen oder fibrinbelegte

Schleimhaut-Läsionen traten nur vereinzelt auf. Von diesen 6 Biopsien waren 4 histologisch im Rahmen der GvHD-Diagnostik nicht auswertbar.

Tabelle 26: endoskopische Befunde bei HSV-Ösophagitis N=6

Endoskopische Befunde: HSV	Anzahl = n
unauffällig	1
Schleimhaut-Läsion	4
Erythem	1
konfluierende Defekte	1
fibrinbelegt	1
Ulcus/Ulzera	2
streifenförmige/längliche SH-Läsionen	1
hämatinbelegt	1
Erosionen	1
Mukosaüberschreitende Läsionen	1
gesamte Wand betroffen	1
hämorrhagische SH mit weißlichen Membranen	1

Weiterhin muss auch eine Refluxösophagitis differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Diese konnte bei 5 Patienten festgestellt werden. Hier zeigte sich bei 3 von 5 Patienten eine Schleimhaut-Läsion. Des Weiteren traten bei zwei Patienten Erytheme auf, außerdem stellte sich auch bei zwei Patienten die Schleimhaut kontaktvulnerabel dar. Ulzera oder Erosionen zeigten sich jeweils nur bei einem Patienten.

Tabelle 27: endoskopische Befunde bei Refluxösophagitis N=5

Endoskopische Befunde: Refluxösophagitis	Anzahl = n
Schleimhaut-Läsion	3
Erythem	2
nicht- konfluierende Defekte	1
fleckförmige SH-Defekte	1
lachsfarbene SH; zungenförmig	2
Ulcus/Ulzera	1
Erosionen	1
kontaktvulnerabel	2

Eine weitere Differentialdiagnose stellt eine Barrett-Schleimhaut im Ösophagus dar. Diese wurde bei vier Patienten festgestellt. Hier trat insbesondere die lachsfarbene, zungenförmige Schleimhaut endoskopisch in den Vordergrund (3/4 Patienten). Bei einem Patienten ließen sich außerdem noch weiße, plaqueförmige Auflagerungen

darstellen. Ebenfalls vereinzelt zeigten sich fleckförmige bzw. nicht konfluierende Schleimhaut-Defekte.

Tabelle 28 : endoskopische Befunde bei Barrett N=4

Endoskopische Befunde	Anzahl = n
Schleimhaut-Läsion	1
nicht- konfluierende Defekte	1
fibrinbelegt	1
fleckförmige SH-Defekte	1
lachsfarbene SH; zungenförmig	3
weiße, plaqueförmige Auflagerungen	1

Eine ulzerierte Ösophagitis ohne klare Ursache war bei einem Patienten der Grund, weshalb die Biopsien des Ösophagus für eine GvHD nicht auswertbar waren. Es zeigte sich endoskopisch ein zirkulärer Schleimhaut-Defekt. Ein weiterer Patient zeigte ein Ulkus bei Lymphominfiltraten, welcher sich als zirkulärer Schleimhaut-Defekt mit einer weißlichen Membran darstellte. Auch diese Ösophagus-Biopsie ließ sich nicht für eine GvHD histologisch auswerten.

Im Magen-Corpus war differentialdiagnostisch eine CMV-Infektion bei zwei Patienten nachweisbar, sowie ebenfalls bei zwei Patienten eine Helicobacter pylori-Infektion (H.p.). Des Weiteren zeigte sich bei einem Patienten das Vorliegen von Lymphominfiltraten.

Die CMV-Infektion stellte sich bei einem Patienten endoskopisch unauffällig dar. Bei dem zweiten Patienten zeigte sich in der Endoskopie eine entzündlich veränderte Schleimhaut. Diese Biopsien waren für eine GvHD Diagnostik nicht auswertbar.

Endoskopisch zeigten sich bei den histologisch nachgewiesenen Lymphominfiltraten lediglich das Vorliegen von Polypen.

Von den zwei H.p.-positiven Biopsien des Magen-Corpus ließen sich endoskopisch bei einem Patienten keine Auffälligkeiten nachweisen. Bei dem anderen Patienten stellte sich die Magenschleimhaut ödematös dar. Zudem ließen sich flache, fibrinbelegte Gewebsdefekte, sowie Polypen nachweisen.

Im Magen-Antrum waren bei zwei Patienten die Biopsien positiv für CMV, des Weiteren konnte bei zwei Patienten auch hier eine Helicobacter pylori-Infektion nachgewiesen werden. Die beiden Patienten mit einer Helicobacter-Infektion zeigten jedoch

unauffällige endoskopische Befunde. Von den beiden Patienten mit einer Positivität für CMV, zeigte ebenfalls ein Patient ein unauffälliges endoskopisches Bild. Beim anderen Patienten ließen sich endoskopisch eine ödematöse, diffus gerötete Schleimhaut darstellen. Es konnten ebenfalls flohstichartige Erosionen festgestellt werden. Diese Biopsien wurden nicht für eine GvHD ausgewertet.

3.5. Übersicht über die gezeigten Symptome der Patienten

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer GvHD und den Symptomen, die Patienten zum Zeitpunkt der Endoskopie gezeigt hatten, zu ermitteln, wurden hier Häufigkeits- und Kreuztabellen erstellt und anschließend mit dem exakten Test nach Fischer auf eine mögliche Signifikanz überprüft.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Häufigkeiten der verschiedenen Symptome unterteilt nach histologisch beschriebener GvHD und nicht nachgewiesener GvHD. Generell zeigten fast alle Patienten Symptome in beiden Gruppen. Lediglich bei 6 Patienten bestand nur der V.a. eine GvHD ohne weitere Angabe weiterer Symptome.

Tabelle 29: Symptome bei histologischen GvHD-Zeichen im Vergleich zu nicht vorhandenen histologischen GvHD-Zeichen

Symptome	GvHD-Positiv oberer GIT N=59	GvHD-Negativ oberer GIT N=43
V.a. GvHD	35	30
Übelkeit	34	17
Erbrechen	22	13
Diarrhoe	18	3
Schmerzen	14	8
Appetitlosigkeit	18	7
GI-Blutungen	10	2
Gewichtsverlust	4	7
Fieber	3	0
Dysphagie	3	9
Tenesmen	1	0
Reflux	2	3
Melaena	0	3
Dyspepsie	0	1
Hämatemesis	0	3
Singultus	0	1
Anämie	2	2

3.5.1. Symptome im Vergleich mit der Ösophagus-Biopsie

Im Falle einer GvHD (n=38) im Ösophagus bestand bei 65,8% der Patienten der Verdacht auf eine GvHD. Allerdings bestand auch bei 61,9% der negativ getesteten Patienten der Verdacht auf eine GvHD. In beiden Gruppen konnte die Übelkeit als Symptom am häufigsten beobachtet werden (GvHD positiv: 60,5%; GvHD negativ: 47,6%), gefolgt von Erbrechen bei 15 GvHD-positiven Patienten (39,5%) und 13 GvHD-negativen Patienten (31,0%). In der GvHD-positiven Gruppe gaben daneben

ein Drittel der Patienten (n=11) abdominelle Schmerzen an. Zudem litt auch ein Drittel (n=12) der Patienten unter einer Diarrhoe. Bei 20% bestand eine Appetitlosigkeit (n=8). In der Gruppe des höchsten Lerner-Grads (n=3) herrschten vor allem die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe vor. Bei 2 von 3 Patienten bestand zudem der V.a. eine GvHD. Auch in den anderen Kategorien des Lerner-Grads, bestand bei bis zu >60% der Verdacht auf eine GvHD. Vorherrschend ist auch dort die Übelkeit in allen Kategorien. Da aber auch in der GvHD-negativen Gruppe eine Übelkeit bei knapp 50% der Patienten vorlag, ist das Symptom nicht spezifisch.

Tabelle 30: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien

Symptome	Ösophagus - Lerner Grad					Gesamt positiv innerhalb GvHD = n (%), N = 38
	Grad 0 = n (%) N = 42	Grad 1 = n (%) N = 14	Grad 2 = n (%) N = 15	Grad 3 = n (%) N = 6	Grad 4 = n (%) N = 3	
V.a. GvHD	26 (61,9)	10 (71,4)	9 (60,0)	4 (66,7)	2 (66,7)	25 (65,8)
Übelkeit	20 (47,6)	9 (64,3)	9 (60,0)	3 (50,0)	2 (66,7)	23 (60,5)
Erbrechen	13 (31,0)	6 (42,9)	4 (26,7)	3 (50,0)	2 (66,7)	15 (39,5)
Diarrhoe	4 (9,5)	2 (14,3)	6 (40,0)	1 (16,7)	3 (100)	12 (31,6)
Schmerzen	8 (19,0)	2 (14,3)	5 (33,3)	4 (66,7)	0	11 (28,9)
Appetitlosigkeit	11 (26,2)	2 (14,3)	5 (33,3)	1 (16,7)	0	8 (21,1)
GI-Blutungen	4 (9,5)	1 (7,1)	0	3 (50,0)	2 (66,7)	6 (15,8)
Gewichtsverlust	2 (4,8)	3 (21,4)	1 (6,7)	0	0	4 (10,5)
Fieber	1 (2,4)	0	2 (14,3)	0	0	2 (5,3)
Dysphagie	7 (16,7)	1 (7,1)	0	0	0	1 (2,6)
Tenesmen	0	0	0	1 (16,7)	0	1 (2,6)
Reflux	3 (7,1)	1 (7,1)	0	0	0	1 (2,6)
Melaena	1 (2,4)	0	0	0	0	0
Dyspepsie	1 (2,4)	0	0	0	0	0
Hämatemesis	0	0	0	0	0	0
Singultus	0	0	0	0	0	0
Anämie	2 (4,8)	0	0	0	0	0

In der Gruppe der für GvHD nicht auswertbaren Patienten (n=22) bestand der Verdacht auf eine GvHD bei >60% der Patienten (n=14). Auch hier zeigte sich als häufigstes Symptom die Übelkeit (36,4%) gefolgt von Erbrechen mit 31,8%. 5 Patienten zeigten jeweils Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Gewichtsverlust (22,7%).

Tabelle 31: Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien

Symptome	nicht auswertbar für GvHD = n (%); N = 22
V.a. GvHD	14 (63,6)
Übelkeit	8 (36,4)
Erbrechen	7 (31,8)
Appetitlosigkeit	5 (22,7)
Gewichtsverlust	5 (22,7)
Diarrhoe	5 (22,7)
Schmerzen	4 (18,2)
Dysphagie	4 (18,2)
Hämatemesis	3 (13,6)
GI-Butungen	2 (9,1)
Melaena	2 (9,1)
Anämie	2 (9,1)
Reflux	1 (4,5)
Singultus	1 (4,5)
Tenesmen	0
Dyspepsie	0
Fieber	0

3.5.2. Symptome im Vergleich mit der Magen-Corpus-Biopsie

In der Gruppe der GvHD-positiven Patienten (n=30) lag bei 19 Patienten (63,3%) der Verdacht auf eine GvHD vor. Ebenfalls 19 Patienten klagten in dieser Gruppe über Übelkeit. Jeweils 40% (n=12) gaben als Symptom Erbrechen und/oder Diarrhoe an. Appetitlosigkeit und Schmerzen traten bei jeweils 8 Patienten (26,7%) auf. Der Verdacht auf eine GvHD war ebenfalls vorherrschend bei den GvHD negativ-getesteten Patienten (n=61). Hier bestand bei 67,2% (n=41) eben jener Verdacht. Zudem traten in dieser Gruppe noch Symptome wie Reflux, Dyspepsie, Hämatemesis und Melaena auf, welche ebenfalls in der GvHD-positiven Gruppe nicht auftraten.

Tabelle 32: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien

Symptome	Magen Corpus - Lerner Grad					Gesamt positiv innerhalb GvHD = n (%), N=30
	Grad 0 = n (%) N = 61	Grad 1 = n (%) N =19	Grad 2 = n (%) N =9	Grad 3 = n (%) N =0	Grad 4 = n (%) N =2	
Übelkeit	27 (44,3)	13 (68,4)	5 (55,6)	0	1 (50,0)	19 (63,3)
V.a. GvHD	41 (67,2)	11 (57,9)	6 (66,7)	0	2 (100)	19 (63,3)
Erbrechen	17 (27,4)	7 (36,8)	4 (44,4)	0	1 (50,0)	12 (40,0)
Diarrhoe	9 (14,8)	4 (21,1)	6 (66,7)	0	2 (100,0)	12 (40,0)
Appetitlosigkeit	15 (24,6)	5 (26,3)	3 (33,3)	0	0	8 (26,7)
Schmerzen	13 (21,3)	5 (26,3)	3 (33,3)	0	0	8 (26,7)
GI-Blutungen	7 (11,5)	2 (10,5)	1 (11,1)	0	1 (50)	4 (13,3)
Gewichtsverlust	7 (11,5)	2 (10,5)	0	0	0	2 (6,7)
Fieber	1 (1,6)	1 (5,3)	1 (11,1)	0	0	2 (6,7)
Dysphagie	10 (16,4)	1 (5,3)	0	0	0	1 (3,3)
Tenesmen	0	1 (5,3)	0	0	0	1 (3,3)
Melaena	2 (3,3)	0	0	0	0	0
Reflux	5 (8,3)	0	0	0	0	0
Dyspepsie	1 (1,6)	0	0	0	0	0
Hämatemesis	1 (1,6)	0	0	0	0	0
Singultus	0	0	0	0	0	0
Anämie	3 (4,9)	0	0	0	0	0

Bei den für eine GvHD nicht auswertbaren vier Biopsien des Magen-Corpus bestand bei 50% der V.a. eine GvHD, des Weiteren zeigte jeweils ein Patient Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust oder Dysphagie. Anämisch war nur ein Patient. Eine GI-Blutung konnte ebenfalls bei einem Patienten festgestellt werden.

Tabelle 33: Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien

Symptome	nicht auswertbar für GvHD =n (%); N = 4
Übelkeit	1 (25,0)
Erbrechen	1 (25,0)
Gewichtsverlust	1 (25,0)
GI-Blutungen	1 (25,0)
Dysphagie	1 (25,0)
V.a. GvHD	2 (50,0)
Anämie	1 (25,0)

3.5.3. Symptome im Vergleich mit der Magen-Antrum-Biopsie

Im Magen-Antrum litten die meisten Patienten, die in dieser Lokalisation positiv für eine GvHD getestet wurden (n=36), unter Übelkeit (n=21; 58,3%). Bei genauso vielen Patienten bestand der Verdacht auf eine GvHD. Bei den GvHD-negativen Patienten (n=58) lag der Anteil der Patienten mit dem Verdacht auf eine GvHD sogar bei fast 70%. Erbrechen bestand mit einer Häufigkeit von 38,9% (n=14) bei den GvHD-positiven Patienten, gefolgt von der Diarrhoe bei 13 Patienten. Von den GvHD-negativ getesteten Patienten litten knapp 30 % unter Erbrechen, wohingegen eine Diarrhoe nur bei 13,8% der Patienten vorlag. Ca. ein Viertel der GvHD-positiven Patienten berichteten von Schmerzen und Appetitlosigkeit. Gastrointestinale Blutungen traten bei 5 Patienten auf (13,9%). Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe kamen symptomatisch in jedem Lerner-Grad vor. In der GvHD-negativen Gruppe gab ca. ein Viertel der Patienten an, unter Appetitlosigkeit zu leiden. 20% klagten über abdominelle Schmerzen.

Tabelle 34: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien

Symptome	Magen Antrum - Lerner Grad					Gesamt positiv innerhalb GvHD = n (%), N=36
	Grad 0 = n (%) N = 58	Grad 1 = n (%) N =25	Grad 2 = n (%) N =7	Grad 3 = n (%) N =1	Grad 4 = n (%) N =3	
Übelkeit	28 (48,3)	15 (60,0)	4 (57,1)	1 (100)	1 (33,3)	21 (58,3)
V.a. GvHD	39 (67,2)	16 (64,0)	3 (42,9)	0	2 (66,7)	21 (58,3)
Erbrechen	18 (31,0)	8 (32,0)	4 (57,1)	1 (100)	1 (33,3)	14 (38,9)
Diarrhoe	8 (13,8)	4 (16,0)	5 (71,4)	1 (100)	3 (100)	13 (36,1)
Schmerzen	12(20,7)	5 (20,0)	4 (57,1)	1 (100)	0	10 (27,8)
Appetitlosigkeit	16 (27,6)	9 (36,0)	0	0	0	9 (25,0)
GI-Blutungen	5 (8,6)	2 (8,0)	2 (28,6)	0	1 (33,3)	5 (13,9)
Gewichtsverlust	6 (10,3)	3 (12,0)	0	0	0	3 (8,3)
Dysphagie	8 (13,8)	2 (8,0)	0	0	0	2 (5,6)
Fieber	1 (1,7)	1 (4,0)	1 (14,3)	0	0	2 (5,6)
Tenesmen	0	1 (4,0)	0	0	0	1 (2,8)
Melaena	2 (3,4)	0	0	0	0	0
Reflux	4 (6,9)	0	0	0	0	0
Dyspepsie	1 (1,7)	0	0	0	0	0
Hämatemesis	2 (3,4)	0	0	0	0	0
Singultus	1 (1,7)	0	0	0	0	0
Anämie	2 (3,4)	0	0	0	0	0

Bei den 3 Patienten, die nicht für eine GvHD im Magen-Antrum auswertbar waren, traten Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Gastrointestinale Blutungen auf. Der Verdacht auf eine GvHD bestand bei 2 von 3 Patienten.

Tabelle 35: Symptome im Vergleich mit den für GvHD nicht auswertbaren Biopsien

Symptome	nicht auswertbar für GvHD = n (%); N = 3
Übelkeit	1 (33,3)
Erbrechen	1 (33,3)
Gewichtsverlust	1 (33,3)
GI-Blutungen	1 (33,3)
V.a. GvHD	2 (66,6)
Anämie	1 (33,3)

3.5.4. Symptome im Vergleich mit der Duodenom-Biopsie

In der Gruppe der GvHD-positiv ausgewerteten Biopsien war das häufigste angegebene die Übelkeit (n=23; 53,5%), gefolgt von Diarrhoen und Erbrechen (jeweils n=15; 34,9%). Bei 62,8% innerhalb dieser Gruppe (n=27) bestand auch der Verdacht auf eine GvHD. In den für eine GvHD negativ bewerteten Biopsien bestand auch bei immerhin 71% (n=22) der Verdacht auf eine GvHD. Als vorherrschendes Symptom ergab sich hier die Übelkeit mit 58,1% (n=18), gefolgt von der Appetitlosigkeit (n=10; 32,3%). Insgesamt ergab sich nach Berechnung der p-Werte keine signifikante Korrelation bzgl. dem Auftreten einer GvHD und einem spezifischen Symptom. Einzig in der Gruppe der GvHD-negativen ergab sich für das Symptom Gewichtsverlust ein p-Wert von 0,014.

Tabelle 36: Symptome im Vergleich mit den für GvHD auswertbaren Biopsien

Symptome	Duodenum - Lerner Grad					Gesamt Pos. GvHD für Duodenum = n (%) N=43
	Grad 0 = n (%) N=31	Grad 1 = n (%) N=27	Grad 2 = n (%) N=6	Grad 3 = n (%) N=3	Grad 4 = n (%) N=7	
Appetitlosigkeit	10 (32,3)	11 (40,7)	1 (16,7)	1 (33,3)	0	13 (30,2)
Übelkeit	18 (58,1)	16 (59,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	4 (57,1)	23 (53,5)
Erbrechen	11 (35,5)	9 (33,3)	1 (16,7)	1 (33,3)	4 (57,1)	15 (34,9)
Schmerzen	4 (12,9)	5 (18,5)	0	1 (33,3)	3 (42,9)	9 (20,9)
Gewichtsverlust	8 (25,8)	2 (7,4)	0	0	0	2 (4,7)
Diarrhoe	4 (12,9)	6 (22,2)	3 (50,0)	1 (33,3)	5 (71,4)	15 (34,9)
GI-Blutungen	3 (9,7)	5 (18,5)	0	1 (33,3)	2 (28,6)	8 (18,6)
Dysphagie	5 (16,1)	1 (3,7)	0	1 (33,3)	0	2 (4,7)
Melaena	0	0	0	0	0	0
Tenesmen	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)
Reflux	2 (6,5)	1 (3,7)	1 (16,7)	0	0	2 (4,7)
Dyspepsie	0	0	0	0	0	0
Hämatemesis	0	0	0	0	0	0
Singultus	0	0	0	0	0	0
Fieber	2 (6,5)	0	1 (16,7)	0	0	1 (2,3)
V.a. GvHD	22 (71,0)	18 (66,7)	4 (66,7)	2 (66,7)	3 (43,9)	27 (62,8)
Anämie	0	1 (3,7)	0	0	0	1 (2,3)

3.6. Auftreten einer GvHD in anderen Organen

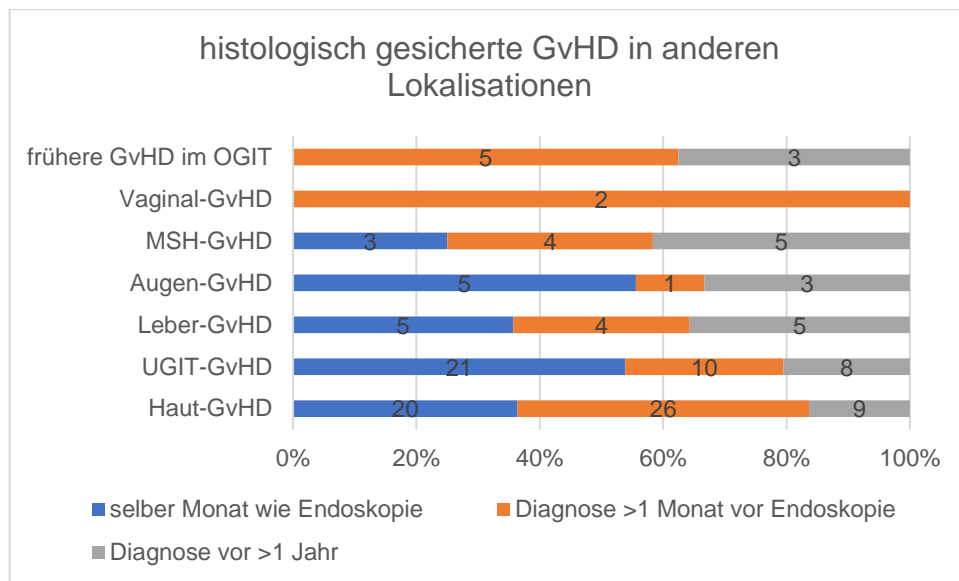
Die folgende Abbildung 18 zeigt eine Übersicht für das Auftreten einer GvHD in anderen Lokalisationen, abhängig vom Diagnosezeitpunkt. Es wurde unterschieden, ob die Diagnosestellung im selbigen Monat wie die Endoskopie erfolgte, oder vor über einem Monat bzw. vor über einem Jahr. Die Diagnose einer GvHD im unteren Gastrointestinaltrakt (UGIT) (n=21; 20,4%) und der Haut (n=20; 19,4%) wurde um den Zeitraum der Endoskopie am häufigsten gestellt. Jeweils bei 5 Patienten (4,9%) lag eine GvHD der Augen und/oder der Leber vor. Bei drei Patienten (2,9%) bestand ebenfalls eine GvHD der Mundschleimhaut (MSH).

Bei rund einem Viertel der Patienten (n=26) bestand eine GvHD der Haut auch schon einen Monat vor der Endoskopie. 10 Patienten zeigten eine GvHD des UGIT schon einen Monat vor der Endoskopie. Jeweils vier Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt eine GvHD der Leber und der MSH (3,9%). Ein Patient zeigte eine GvHD der Augen und bei zwei Frauen (1,9%) konnte eine GvHD der Vagina nachgewiesen werden. Immerhin 5 (4,9%) Patienten hatten schon einmal eine GvHD im oberen Gastrointestinaltrakt.

Bei fast einem Zehntel der Patienten (n=9) lag eine GvHD der Haut vor über einem Jahr vor Durchführung der Endoskopie vor. 8 Patienten (7,8%) hatten schon einmal eine GvHD des UGIT. Jeweils 5 Patienten (4,9%) zeigten eine GvHD der Leber und der MSH und bei drei Patienten (2,9%) wurde eine GvHD der Augen festgestellt. Drei Patienten zeigten das Auftreten einer GvHD im oberen Gastrointestinaltrakt vor über einem Jahr.

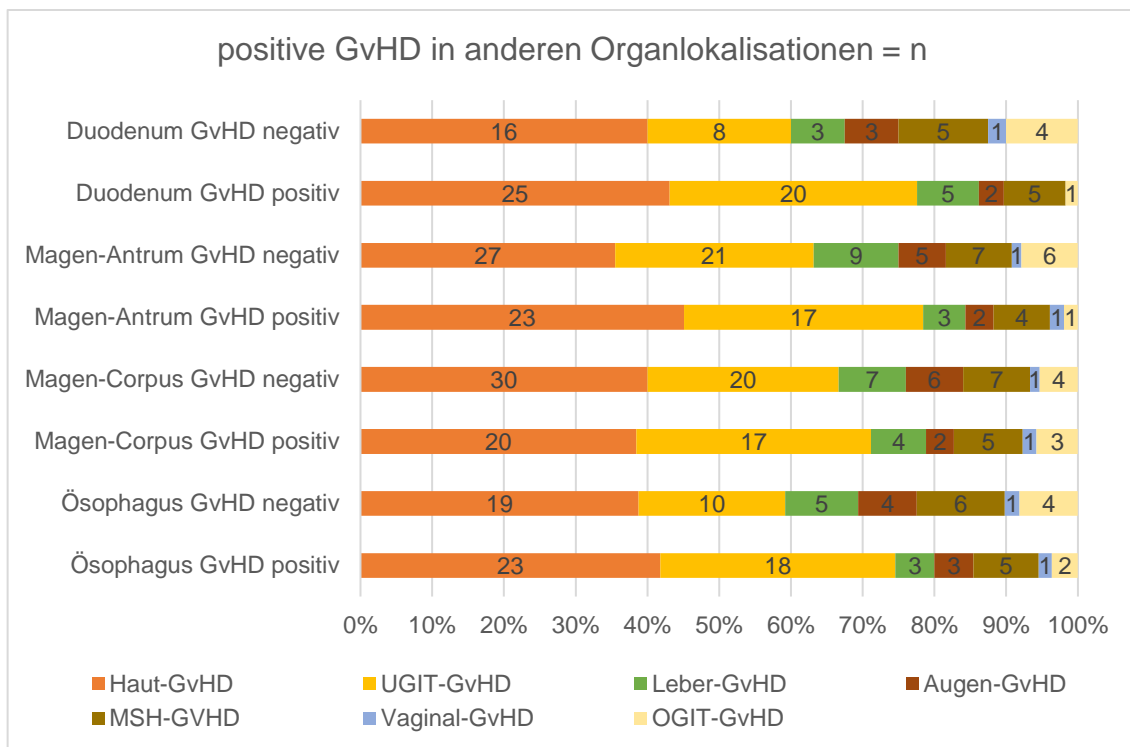
Zusammenfassend zeigte sich, dass das Auftreten einer GvHD in anderen Lokalisationen doch am häufigsten um den Zeitraum der Endoskopie bzw. bis zu einem Jahr davor diagnostiziert wurde.

Abbildung 18: Histologisch gesicherte GvHD in anderen Manifestationsorten



Die folgende Abbildung (Abb.19) zeigt das Vorkommen einer histologisch gesicherten GvHD in anderen Lokalisationen in Abhängigkeit einer positiven oder negativen GvHD in Ösophagus, Magen-Corpus/-Antrum und Duodenum. Vorherrschend ist das Auftreten einer GvHD der Haut, sowohl im positiven als auch im negativen Falle einer GvHD im oberen GIT, gefolgt von dem Auftreten einer GvHD im unteren GIT. Ähnlich verteilt sich das Vorkommen einer GvHD der Leber und einer GvHD der MSH, wenngleich diese Lokalisationen nicht so oft betroffen sind, wie bspw. die Haut oder der UGIT.

Abbildung 19: Vorhandensein einer GvHD anderer Organmanifestation im Vergleich zum Vorhandensein einer GvHD im oberen GIT



Es konnte im Vergleich hinsichtlich des Auftretens einer GvHD im Ösophagus und einer GvHD des UGIT und der Leber ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Im Magen-Corpus ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer positiven Magen-Corpus-GvHD und dem Vorliegen einer GvHD der Haut, des UGIT, der Leber und der MSH konstatieren ($p < 0,05$). Für das Magen-Antrum konnte eine statistische signifikante Korrelation zwischen einer Magen-Antrum-GvHD und dem Auftreten einer GvHD des UGIT beschrieben werden ($p = 0,013$). Für das Vorliegen einer GvHD im Duodenum und dem Auftreten einer GvHD in anderen Lokalisationen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

3.7. Überlebensanalyse

Bei allen Patienten wurde der Status lebend oder verstorben erhoben. Konnte kein Follow-up bis zum Endpunkt dieser Studie erhoben werden, wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes des Patienten erhoben mit dem Status lebend oder verstorben.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 693,5 Tage (Minimum: 31 Tage; Maximum: 7576 Tage). Nach einem Jahr Nachbeobachtung waren bereits 38 (37,3%) Patienten verstorben. Bis zum Zeitpunkt des Endes des Beobachtungszeitraumes sind von den 102 Patienten 63 (61,8%) Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 734 Tage. Der erste Patient starb bereits 31 Tage nach erfolgter HSCT.

Sowohl das Alter als auch das Geschlecht zeigen eine relevante Auswirkung auf die Überlebenszeit. Beim Geschlecht zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der medianen Überlebenszeit (ÜLZ). Beim männlichen Geschlecht lag die mediane ÜLZ in der GvHD-freien Gruppe bei 1402 Tagen, wohingegen die mediane ÜLZ in der GvHD-positiven Gruppe nur bei 349 Tagen lag. Bei den weiblichen Patienten lag in der GvHD-positiven Gruppe die mediane Überlebenszeit bei 551 Tagen. In der GvHD-freien Gruppe konnte kein medianes Überleben ermittelt werden, da noch mehr als die Hälfte der negativen weiblichen Patienten zum Zeitpunkt des Endpunktes der Untersuchung noch lebten. Dennoch ließ sich mit dem log-Rank Test eine statistische Signifikanz nicht konstatieren ($p=0,07$). Mit zunehmendem Alter konnte ein kürzeres Überleben verzeichnet werden. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt (≤ 50 Jahre vs. >50 Jahre bei Biopsieentnahme) und das Überleben zwischen diesen beiden Gruppen verglichen. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten, die bei der Biopsieentnahme ≤ 50 Jahre alt waren ein medianes Überleben von 1190 Tagen (~ 3 Jahre) hatten (GvHD positiv), jene, die bereits das 50. Lebensjahr erreicht hatten, jedoch nur noch ein medianes Überleben von 373 Tagen zeigten ($p=0,117$). Im Vergleich zur GvHD-negativen Gruppe konnte hier dennoch kein statistischer Zusammenhang gefunden werden.

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit das Vorliegen einer GvHD in der jeweiligen Organlokalisierung einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Es zeichnet sich ab, dass das Vorliegen einer GvHD ebenfalls einen Einfluss auf das Überleben hat. So liegt die mediane Überlebenszeit im Schnitt bei einer positiven GvHD in Ösophagus, Magen-Corpus/-Antrum und Duodenum bei 410 Tagen. Dem gegenüber liegt die mediane Überlebenszeit bei einer negativen GvHD bei 1832 Tagen (Magen) bzw. bei 3937

Tagen (Ösophagus/Duodenum). Dies entspricht in etwa einem längeren Überleben von fast 4 bzw. 9 Jahren.

Tabelle 37: in Abhängigkeit der Patientencharakteristika und Vorliegen einer GvHD

Variable		n	mediane ÜLZ [Tage]	95% Konfidenzintervall		Signifikanz (log rank)
				untere Grenze	obere Grenze	
Alter						0,117
<50J	Positiv	19	1190	-	-	n.s.
	Negativ	21	3937	0	8136	
>50J	Positiv	40	373	247,8	498	
	Negativ	22	1150	0	2655	
Geschlecht						0,07
Männlich	Positiv	34	349	231,85	466	n.s.
	Negativ	23	1402	0	4516	
Weiblich	Positiv	25	551	136,01	865,98	
	Negativ	20	-	-	-	
GvHD-Ösophagus	positiv	38	419	266,5	571,5	0,01
	negativ	41	3937	782,4	7091,6	
GvHD-Magen-Corpus	positiv	30	450	178,9	721,1	0,044
	negativ	60	1832	0	4347,9	
GvHD-Magen-Antrum	positiv	36	349	194,7	503,4	0,024
	negativ	57	1832	0	4841,6	
GvHD-Duodenum	positiv	43	422	192	651,9	0,02
	negativ	31	3937	0	8023	

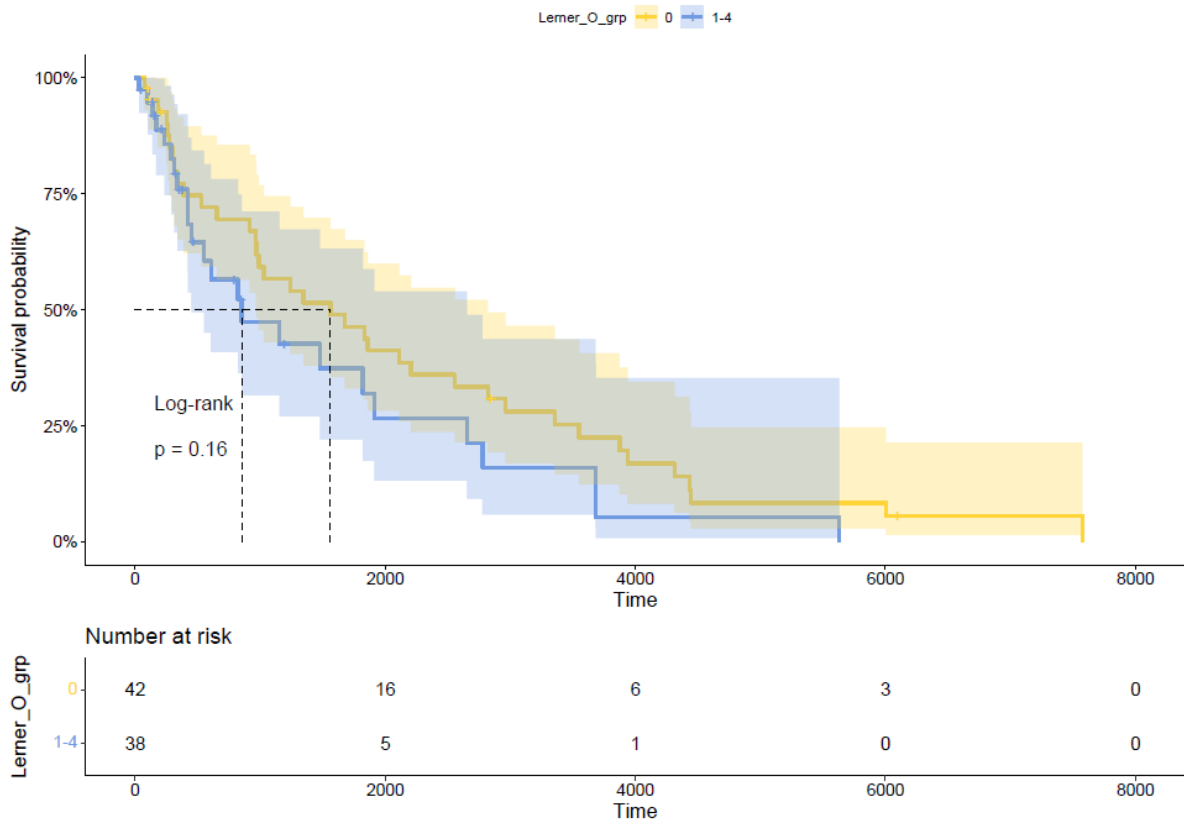
Nachfolgend erfolgte eine Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Cox-Regression zum Vergleich der Sterberaten in den verschiedenen Organlokalitäten bei Rezidivfreiheit. Als Ereignis wurde hier der Tod definiert. Es zeigte sich in der non relaps mortality für alle Lokalitäten des oberen GIT ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei GvHD (Hazard

Ratio >1). Das höchste Risiko zeigte sich für das Antrum, folgend vom Ösophagus (Tabelle 37). Hier ließ sich zudem eine statistische Signifikanz für das Antrum ableiten ($p < 0,05$). Für alle anderen Lokalitäten zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

Tabelle 38: Cox proportional hazard regression der histologischen Lerner Grade und non-relaps mortality

Variable	Hazard Ratio	95% KI für das Hazard-Ratio	p-Wert
Ösophagus	1,47	0,86 – 2,50	0,16
Corpus	1,34	0,73-2,45	0,34
Antrum	1,83	1,05-3,19	0,03
Duodenum	1,27	0,74-2,16	0,38

Abbildung 20: Exemplarische Kaplan-Meier-Kurve der non-relapse-mortality für das Ösophagus

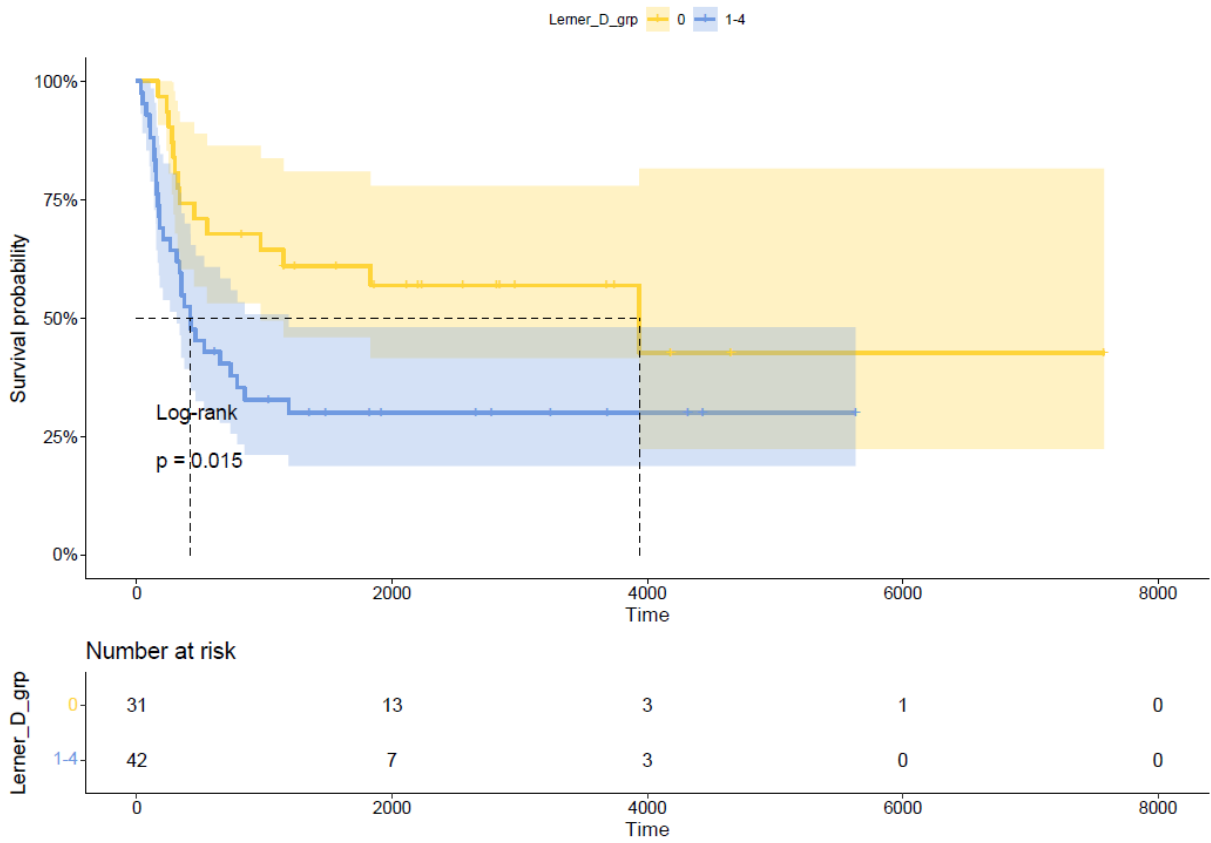


Bei Rezidiv zeigte sich für fast alle Lokalisationen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko von fast annähernd 100% (p-Wert < 0,05).

Tabelle 39: Cox proportional hazard regression der histologischen Lerner Grade und overall survival

Variable	Hazard Ratio	95%-KI für das Hazard Ratio	p-Wert
Ösophagus	1,99	1,11-3,58	0,02
Corpus	1,77	1,01-3,09	0,05
Antrum	1,97	1,15-3,37	0,01
Duodenum	2,18	1,15-4,13	0,02

Abbildung 21: Exemplarische Kaplan-Meyer-Kurve des Gesamtüberleben für das Duodenum



4. Diskussion

Es wurde eine retrospektive Studie zum Vergleich von Pathohistologie und Endoskopie des oberen GIT bei Patienten nach allogener HSCT durchgeführt. Ziel war es dabei eine Korrelation von endoskopischen und histologischen Befunden in der GvHD Diagnostik zu finden. Diese Befunde wurden ferner mit weiteren klinischen Daten und dem Überleben der Patienten abgeglichen.

Von den 102 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden wurde bei 38 Patienten im Ösophagus, bei 30 Patienten im Magen-Corpus, bei 36 Patienten im Magen-Antrum und bei 43 Patienten im Duodenum eine GvHD-typische Histologie gefunden. 63 Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes bereits verstorben. Insgesamt wurden bei 59 Patienten eine GvHD (unabhängig von der Lokalisation) diagnostiziert, bei 15 Patienten handelte sich um eine HLA-differente HSCT, bei 41 Patienten um eine idente HSCT (bei den fehlenden 3 Patienten konnten hierzu keine Angaben gemacht werden).

4.1. Interpretation der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Der Magen-Darm-Trakt stellt den zweithäufigsten Manifestationsort einer GvHD dar und geht mit einer schlechteren Prognose einher. Die Symptome können unspezifisch sein und reichen von Übelkeit und Erbrechen bis hin zu wässrigen und blutigen Diarrhoen. Aufgrund der Unspezifität der Symptome wird häufig eine Endoskopie mit histologischer Diagnosesicherung angestrebt. Allerdings ist die Aussagekraft der Diagnostik von vielen Faktoren beeinflusst. Das größte Problem stellt die Lokalisation der Biopsieentnahme dar: Makroskopisch unauffällige Regionen im oberen GIT werden bspw. nicht immer biopsiert, nichtsdestotrotz zeigte sich in vielen Fällen, dass bei einer endoskopisch unauffälligen Schleimhaut, in diesen jedoch histologische GvHD-Zeichen nachgewiesen werden konnte, bzw. auch das Ausmaß der Veränderungen unterschätzt wurde und so folglich wichtige Daten für eine Therapieentscheidung zeitverzögert zur Verfügung standen. Weiterhin ist das diagnostische Vorgehen davon abhängig ob und welche Symptome der Patient zeigt und ob der Zustand des Patienten es erlaubt, eine ausgedehnte Endoskopie durchzuführen.

Inwieweit die Endoskopie mit der Histologie korreliert und welche Lokalisation am besten zur Biopsieentnahme geeignet ist histologische GvHD-Zeichen zu finden wird in der Literatur diskutiert (81):

Kreisel et al. war 1994 die erste Forschungsgruppe, die den diagnostischen Nutzen der Endoskopie in Hinblick auf eine Diagnosesicherung und Graduierung einer GvHD mittels dieser systematisch für den unteren GIT untersuchte. Die Gruppe führte 2012 eine weitere große retrospektive Studie durch um anhand endoskopischer Befunde ein Grading der akuten GvHD vorzunehmen und die sog. „Freiburger Kriterien“ zu validieren (82), die die Arbeitsgruppe um Kreisel et al. schon 1994 vorstellte (83). Die nachfolgende Tabelle zeigt die Freiburger Kriterien.

Tabelle 40: Freiburger Kriterien (makroskopisches Grading der akuten intestinalen GvHD nach Kreisel et al.) (82)

Grad 1	Keine eindeutigen Kriterien, es genügt festzustellen, dass keine GvHD \geq 2 vorliegt
	Cut off zwischen watch and wait und intensivierter Therapie
Grad 2	Fleckiges Erythem, beginnende aphtöse Läsionen
Grad 3	Aphtöse Läsionen (Crohn-ähnlich) oder fokale Erosionen
Grad 4	Konfluierende Defekte, Ulzera, vollständiger Verlust der Schleimhaut

1994 beschrieben Kreisel et al. noch einen endoskopischen Grad 1 der GvHD, nun war man aber dazu übergegangen eine Grad 1 GvHD nicht eindeutig zu beschreiben. Wichtig sei nur zu unterscheiden, ob es sich um eine GvHD \geq 2 handelt, da hier eine Änderung bzw. Intensivierung des Therapieregimes indiziert ist. Zudem beschrieben sie, dass anhand der Freiburger-Kriterien bei Durchführung einer Ileokoloskopie eine schnellere Entscheidung bzgl. eines Therapiebeginns bzw. -wechsels möglich sein könnte. Von den 175 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen worden waren, wurde bei 41 Patienten eine obere, sowie untere Endoskopie durchgeführt. Dort zeigte sich, dass bei diesen Patienten eine histologisch nachgewiesene GvHD \geq Grad 2 im oberen GIT nie ohne Befall des unteren GIT auftrat. Sie folgerten daraus, dass eine Koloskopie mit Inspektion des terminalen Ileums, die höchste diagnostische Ausbeute hat. Sie beschrieben eine Sensitivität von 89,2% (95% Konfidenzintervall (KI): 80,4–94,9%), eine Spezifität von 79,4% (95% KI: 69,6–87,1%), einen positiv-prädiktiven Wert von 79,6% (95% KI: 70,0–87,2%) und einen negativ-prädiktiven Wert von 89,0% (95% KI: 80,2–94,9%) bei Anwendung der Freiburger Kriterien zum endoskopischen Grading einer GvHD (82).

Cruz-Correra et al. (84) führten Ende der 90er ebenfalls eine Studie zur Überprüfung der diagnostischen Zuverlässigkeit der Endoskopie des unteren und oberen GIT zur Erkennung einer GvHD durch. Allerdings mit einigen Unterschieden zu der Arbeitsgruppe um Kreisel. So war die Patientenanzahl mit 44 Patienten geringer und es waren wie bei Kreisel und in unserer Arbeit nur die Endoskopien und Biopsien der ersten Untersuchung mit einbezogen worden, sofern eine Mehrfachuntersuchung des Patienten vorlag. Cruz-Correra et al. bezogen alle Endoskopien und histologischen Untersuchungen eines Patienten mit ein, sodass letztendlich 96 auswertbare Endoskopien (50 obere und 46 untere) und 162 auswertbare Biopsien untersucht worden waren. Sie teilten die Patienten in zwei Gruppen ein: mit histologisch nachgewiesener GvHD und ohne histologisch nachgewiesene GvHD des GIT. Die endoskopischen Bilder wurden verblindet anhand einer Skala als positiv oder negativ für eine GvHD bewertet. Die Bewertung und das Grading fand nach folgenden Kriterien statt:

Tabelle 41: endoskopisches Grading der GvHD nach Cruz-Correra et al. (84)

0	Normal
1	Verlust von Gefäßmarkierungen und/oder fokales leichtes Erythem
2	Mäßiges Ödem und/oder Erythem
3	Ödeme, Erytheme, Erosionen und/oder Blutungen
4	Ulzera, Exsudate und Blutungen

Sie erzielten eine endoskopische Sensitivität von 83 % (10/12), eine Spezifität von 69 % (22/32), einen PPV von 50 % (10/20) und einen NPV von 92 % (22/24). Weiterhin stellten Sie fest, dass eine höhergradige GvHD (histologisch Grad 3-4) sehr zuverlässig mittels Endoskopie festgestellt werden kann (hier gelang dies zu 100%; 26/26), wohingegen geringere GvHD-Ausprägungen (Grad 1-2) nicht immer als solche endoskopisch diagnostiziert worden sind (24/30), was sich mit unseren Beobachtungen deckt. Die Arbeitsgruppe empfahl daher auch endoskopisch unauffällige Stellen zu biopsieren. Insgesamt konstatierten Cruz-Correra et al. eine hohe Korrelation zwischen endoskopischen Befunden und histologisch nachgewiesener akuter sowie chronischer GvHD (84), wobei aber nicht explizit darauf eingegangen wurde, welche Stelle sich als beste Lokalisation zu Bewertung einer GvHD eignet.

In unserer Studie ergaben sich endoskopisch sowohl in den jeweiligen GvHD-negativen, als auch in den GvHD-positiven Gruppen verschiedene Befunde. Wir versuchten diese zu kategorisieren um eine mögliche Korrelation zu der Histologie herstellen zu können. Wir erfassten alle endoskopischen Befunde, um diese dann mit der Histologie auf eine mögliche signifikante Korrelation zu histologischen Zeichen einer GvHD hin zu untersuchen. Für den Ösophagus fanden wir eine Korrelation für den endoskopischen Befund weißliche Beläge, für den Magen für Ulcera und für das Duodenum Erosionen und Schleimhautatrophie. Jedoch ist die postulierte Signifikanz der errechneten Korrelationen kritisch zu betrachten, aufgrund einer geringen Fallzahl. In Zusammenschau der endoskopischen Befunde zeigte sich in unserer Studie, dass es insgesamt schwierig ist eine GvHD anhand der Endoskopie alleine zu verifizieren oder zu falsifizieren. Betrachtet man die endoskopischen Befunde anhand des Lerner Grades, ließ sich jedoch zeigen, dass, mit steigendem Lerner Grad, die Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen endoskopischen Befund zunimmt. Fast alle Patienten mit einem Lerner Grad von mindestens 3 zeigten auffällige makroskopische Befunde. Im Gegensatz dazu, zeigten sich aber gerade in den niedrigeren Lerner Graden 1-2 auch gehäuft unauffällige Befunde, so dass die diagnostische Sensitivität der Endoskopie hier deutlich geringer ist.

Cheung et al. (85) untersuchten ebenfalls die Korrelation zwischen endoskopischen und histologischen Befunden in Bezug zur GvHD-Diagnostik. Insgesamt wurden hier 101 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich zur Abklärung aufgetretener Symptome einer Endoskopie unterzogen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits in der Vergangenheit diagnostizierter GvHD, sowie Patienten, die eine Steroidtherapie erhalten hatten. In Abhängigkeit der Symptomatik wurde eine ÖGD (Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen) oder eine Koloskopie (Diarrhoen, Unterbauchschmerzen, untere GI-Blutung) durchgeführt. Aus auffälligen Regionen erfolgten Schleimhautbiopsien. Die endoskopischen Befunde wurden unabhängig beurteilt und nach folgenden Kriterien beurteilt: Grad 0, normal; Grad 1, Verlust von Gefäßzeichnungen und/oder fokales mildes Erythem; Grad 2, mittelschweres Ödem und/oder Erythem; Grad 3, Ödeme, Erytheme, Erosionen, Blutungen; Grad 4, Ulzerationen, Exsudate und/oder Blutungen. Auch histologisch erfolgte die Einteilung in 4 Grade. Insgesamt ergab sich endoskopisch für den oberen GIT eine Gesamtsensitivität von 100%, jedoch nur eine Spezifität von 54% und einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 52%. Je stärker ausgeprägt jedoch die GvHD war, desto

besser zeigten sich die Spezifität und der PPW. Es wurde eine diagnostische Gesamtgenauigkeit der Endoskopie von 69% angegeben. Dieser Wert war ähnlich zur Endoskopie des unteren GIT (68%). In Bezug auf die Korrelation zwischen Histologie und Endoskopie zeigte sich eine signifikant positive Assoziation mit den histologischen Pathologien der GvHD (Odds Ratio [OR] = 33,6, 95% KI 4,3–261,1) und eine gute Sensitivität (98%) und negativen Prädiktivwert (95%). Jedoch zeigten sich für den positiven prädiktiven Wert und die Spezifität nur Werte von 57 % bzw. 44 %. Ob nun der obere oder der untere GIT der bessere Ort zur Diagnostik der GvHD ist, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden, da nur insgesamt 4 Patienten eine Endoskopie des oberen und unteren GIT erhielten und somit die Ergebnisse keine statistische Signifikanz aufwiesen (85).

Weiterhin zeigte sich in unserem Fall, dass bei GvHD-Negativität an einer Lokalisation, an den anderen Lokalisationen durchaus eine GvHD nachweisbar war. Somit ließe sich daraus ableiten, dass es wichtig ist, mehrere Lokalisationen zu biopsieren, damit eine mögliche GvHD in einer anderen Lokalisation nicht übersehen wird. Es würde bedeuten, dass bei einer Negativität der einen Lokalisation nicht auch auf eine Negativität der anderen Lokalisationen geschlossen werden sollte. Mit dem exakten Test nach Fischer ließ sich hier zudem ein Zusammenhang postulieren. Es zeigte sich für den Vergleich vom Vorliegen histologischer GvHD Zeichen in Ösophagus, Magen und Duodenum jeweils eine signifikante Korrelation, außer im Vergleich vom Magen-Corpus dem Duodenum.

Die beste Biopsiestelle zur Diagnose einer intestinalen GvHD wird dabei in der Literatur uneinheitlich angegeben:

Ross et al. (86) bspw. postulierten 2008 in einer Studie, dass eine endoskopische Biopsieentnahme aus dem Rektum die höchste diagnostische Ausbeute erzielt. In ihrer Studie untersuchten Sie 112 Patienten, denen gleichzeitig Biopsien aus dem Magen, Duodenum und Rektosigmoid entnommen worden sind. Eine GvHD wurde diagnostiziert, sobald eine Biopsie histologisch als positiv für eine GvHD befundet wurde. Die höchste Sensitivität, Spezifität und PPV erzielten sie bei der endoskopischen Beurteilung des Rektosigmoids (95,6%, 100%, 100%). Im Magen und Duodenum erzielten sie eine nicht so gute Sensitivität (72,5%, 79,2%) (86).

Scot et al. (81) kamen in ihrer im Jahre 2018 veröffentlichten Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass eine routinemäßige Endoskopie des oberen GIT bei Endoskopie des

unteren GIT keinen signifikant erhöhten Nutzen zur Diagnostik einer GvHD erbringt. Auch diese Studie beurteilte retrospektiv Patienten, die nach einer HSCT eine Endoskopie erhielten und sodann die klinischen, endoskopischen und histologischen Befunde miteinander verglichen. Es zeigte sich eine höhere Sensitivität für die Endoskopie des unteren GIT (50%) im Vergleich zur Endoskopie des oberen GIT (39%). Eine zusätzliche Gastroskopie konnte nur in 2 Fällen eine GvHD zusätzlich identifizieren, sodass hier insgesamt kein Zusatznutzen der oberen Endoskopie gesehen wurde (81).

Cloutier et al. (87) veröffentlichten 2017 hingegen eine retrospektive Studie, bei der sie Patientendaten auswerteten, die sich zur Diagnostik einer möglichen GvHD einer oberen oder unteren Endoskopie unterzogen. Man kam zu dem Ergebnis, dass die ÖGD mit Biopsieentnahme eine ähnlich hohe diagnostische Ausbeute erzielte, wie eine Endoskopie des unteren GIT. Zusätzlich fanden sie heraus, dass im oberen GIT häufiger eine alternative Diagnose für die patientenseitig beschriebenen Symptome gestellt werden konnte, als im unteren GIT. Endoskopisch ergab sich in dieser Studie auch ein heterogenes Bild an Befunden und, ebenso wie in unserer Studie, wurde auch bei histologisch gesicherter GvHD oft ein endoskopischer Normalbefund beschrieben. In unserer Studie ergab sich eine statistische Signifikanz für das Symptom der Diarrhoe und das Vorhandensein einer GvHD im Ösophagus oder Magen. Auch in dieser Studie beschrieb man, dass die Diarrhoe nicht zwangsläufig ein Hinweis für eine GvHD im unteren GIT sein muss und manche Patienten mit Diarrhoen nur Pathologien im oberen GIT aufwiesen. Insgesamt kam man zu dem Schluss, dass die ÖGD bei der Diagnose einer GvHD den gleichen diagnostischen Nutzen hat wie die Koloskopie. Außerdem beschrieben sie eine Überlegenheit der ÖGD im Vergleich zur Koloskopie bei der Diagnose anderer Differentialdiagnosen wie opportunistischer und viraler Infektionen. Daher wurde hier konstatiert die ÖGD als Teil der Erstuntersuchung eines Patienten mit einer möglichen GvHD des GIT nach HSCT zu etablieren, entweder allein oder in Kombination mit einer flexiblen Sigmoidoskopie (87).

Eine prospektive Studie hingegen stellte Thompson et al. 2006 vor (88). Eingeschlossen wurden letztendlich 24 Patienten, die sich einer endoskopischen Diagnostik aufgrund GvHD ähnlicher Symptome unterzogen. Ausgeschlossen worden waren z.B. Patienten mit einer GvHD in der Vorgeschichte oder wenn die HSCT schon länger als 100 Tage her war. Alle 24 Patienten litten unter Diarrhoen, zusätzlich gaben 18 Patienten noch Symptome des oberen GIT an, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen oder

Dysphagie. Zusätzlich wurde noch das Vorhandensein einer Haut- oder Leber-GvHD erfasst (7 Patienten litten an einer GvHD der Haut, zwei Patienten an einer GvHD der Leber). Andere mögliche Ursachen für die Symptomatik wurden vorher ausgeschlossen (z.B. C. difficile-Infektion, CMV-Status). Bei allen Patienten wurde während der Endoskopie des unteren GIT eine Intubation des Ileums versucht. Im unteren GIT wurden jeweils mindestens vier Biopsien aus dem rechten und linken Colon, sowie aus dem Ileum (sofern passierbar) entnommen. Im oberen GIT sind jeweils mindestens vier Biopsien aus Duodenum und Antrum entnommen worden und mindestens zwei aus dem Corpus und Fundus. Der Ösophagus wurde nicht biopsiert. Auffällige Schleimhautareale wurden bevorzugt biopsiert und anhand der endoskopischen Kriterien von Kreisel et al. graduiert. Bei 21 Patienten wurde eine GvHD diagnostiziert, dabei war das distale Kolon die Stelle mit der höchsten diagnostischen Ausbeute. Zudem stellten sie fest, dass die Kombination von einer Koloskopie mit einer Ileum-Intubation oder ÖGD mit flexibler Sigmoidoskopie gleichermaßen wirksam bei der Diagnose einer akuten GvHD waren und empfindlicher waren als eine alleinige ÖGD oder Koloskopie, wenn zusätzlich zu einer Diarrhoe auch Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen bestanden (88).

In einer Studie von Kreft et al aus dem Jahre 2019 in dem sowohl aus dem oberen (Magen Corpus/Antrum, Duodenum), als auch aus dem unteren GIT Biopsien (terminales Ileum, Zökum, C. Ascendens, C. transversum, C. descendens, Sigma, Rektum) ausgewertet wurden, kam man ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Biopsien, welche aus dem unteren GIT entnommen worden sind, eine etwas höhere Sensitivität für eine histologische GvHD aufwiesen, als Biopsien aus dem oberen GIT (Sensitivität mindestens 86%) (79). In Bezug auf den oberen GIT war das Duodenum die Stelle mit der besten Sensitivität.

Wir konnten auch zeigen, dass der Ösophagus ein nicht zu vernachlässigender Ort ist, an dem eine GvHD nachgewiesen kann und sofern eine Endoskopie des oberen GIT durchgeführt wird, auch hier sofern möglich, Biopsien entnommen werden sollten.

Sarraf et al. (89) führten ebenfalls eine retrospektive Studie durch, in der ähnlich zu unserer Studie die histologischen Befunde in Bezug auf Klinik und endoskopische Befunde untersucht worden sind. In dieser Studie stand auch der obere GIT im Vordergrund. Insgesamt wurden hier 171 Patienten in die Studie eingeschlossen, eine Endoskopie mit Biopsieentnahme erfolgte hier zwischen 14 bis 42 Tage nach Transplantation. Allerdings wurde hier der Ösophagus, im Gegensatz zu unserer

Studie, nicht biopsiert. Hier zeigte sich ebenfalls, ähnlich wie bei uns, dass histologisch festgestellte Lerner Grade >1 nie mit unauffälligen endoskopischen Befunden einhergingen. Ebenso wurden Erytheme, Ödeme, Erosionen oder Ulcera als mögliche endoskopische GvHD-Zeichen gesehen. Histologisch ergaben sich aus dem Duodenum, gefolgt vom Magen-Antrum und Magen-Corpus die schwersten histologischen Veränderungen einhergehend mit den meisten höheren Lerner Graden. So wurde hier konstatiert, bei unauffälligem makroskopischen Befund, als primären Ort für eine Biopsie das Duodenum zu wählen. Weiterhin wurde der Einfluss histologischer GvHD-Zeichen im oberen GIT auf das Gesamtüberleben und die non-relapse-mortality untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss, sodass hier gefolgert wurde, dass bei unauffälligem makroskopischen Befund durchaus auf die Histologie gewartet werden kann, bevor eine immunsuppressive Therapie gestartet oder intensiviert wird.

Weiterhin untersuchten wir in dieser Studie, inwieweit bei den Patienten außerhalb dem oberen GIT eine GvHD diagnostiziert worden war. Hier sahen wir vorherrschend das Auftreten einer GvHD der Haut, sowohl im positiven als auch im negativen Falle einer GvHD im oberen GIT, gefolgt von dem Auftreten einer GvHD im unteren GIT. Ähnlich verteilte sich das Vorkommen einer GvHD der Leber und einer GvHD der MSH, wenngleich diese Lokalisationen nicht so oft betroffen sind, wie bspw. die Haut oder der UGIT. Hier konnte im Vergleich hinsichtlich des Auftretens einer GvHD im Ösophagus und einer GvHD des UGIT und der Leber ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Im Magen-Corpus ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Magen-Corpus-GvHD und einer GvHD der Haut, des UGIT, der Leber und der MSH konstatieren ($p < 0,05$). Für das Magen-Antrum konnte eine statistische Signifikanz zwischen den histologischen GvHD-Zeichen im Magen-Antrum und dem Auftreten einer GvHD des UGIT beschrieben werden ($p = 0,013$). Thompson et al (88) zeichneten in ihrer Studie auch das Vorhandensein einer Leber- und Haut-GvHD auf, allerdings erfolgte keine weiteren Auswertung inwieweit hier eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer GvHD im GIT und Leber bzw. Haut besteht.

Außerdem erfolgte eine Einbeziehung der klinischen der Symptome, die die Patienten angegeben haben und letztlich ursächlich für die Durchführung einer Endoskopie waren. Insgesamt wurden nur bei 6 Patienten der Verdacht auf eine GvHD ausformuliert (ohne nähere Angabe dieser Annahme). Hier zeigten sich in 2 von 6

Fällen histologische GvHD Zeichen. Die restlichen Patienten zeigten allesamt Symptome, welche jedoch nicht zwangsläufig einer Symptomatik des oberen GIT entsprachen. Als häufigstes Symptom, welches dem oberen GIT zugeordnet werden kann, wurde eine Übelkeit angegeben, gefolgt von Erbrechen und Appetitlosigkeit. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und dem Auftreten einer GvHD ableiten. Jedoch konnte gerade für die o.g. Symptome in über 50% der Fälle eine GvHD histologisch bestätigt werden. Auch wenn sich rechnerisch kein sicherer Zusammenhang ergibt, könnte dennoch die Symptomatik einen ersten diagnostischen Hinweis geben.

Des Weiteren müssen bei der Diagnose einer GvHD auch die Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden, die Ursache ähnlicher Symptome sein können und in der Regel einen anderen Behandlungsansatz benötigen als eine GvHD. Hier konnten insbesondere für den Ösophagus alternative Diagnosen diagnostiziert werden, welche für die genannten Symptome ursächlich sein könnten. Dies sind vor allem Infektionskrankheiten wie Soor, HSV und CMV. In diesen Fällen wäre eine Immunsuppression, wo die Therapie der GvHD ansetzt, kontraindiziert, wenn nicht gleichzeitig auch eine therapiepflichtige GvHD vorliegen würde. Daher zeigt sich auch hier, dass eine Histologie wichtig ist und endoskopisch eine Differenzierung zwischen einer GvHD und v.a. HSV-/CMV-Ösophagitis nicht sicher möglich ist.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens sahen wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten histologischer Zeichen einer GvHD (Lerner Grad 1 und höher) und der Mortalität. Dies traf für alle Lokalisationen zu (Ösophagus, Magen, Duodenum) mit einer für fast alle Regionen Verdopplung der Mortalität. In Bezug auf die non-relaps-mortality war auch hier eine Signifikanz zu verzeichnen, allerdings nicht in einem solchen Ausmaß wie bei der Gesamtmortalität. Die GvHD des Magen-Antrums zeigte die höchste Signifikanz mit einer HR von 1,8(1.1–3.2, p=0.03). Dies legt nahe, dass bei histologischem Nachweis einer GvHD mit einer erhöhten Mortalität zu rechnen ist. Bei Auftreten eines Rezidivs erhöhte sich hier das Risiko zu versterben nochmals deutlich. In Bezug auf die Todesursachen war zudem das Auftreten eines Rezidivs die häufigste benannte Todesursache.

Die Limitationen des vorliegenden Studiendesigns beinhalten den retrospektiven Ansatz über einen Zeitraum von 14 Jahren. Außerdem wurde kein einheitliches Endoskopieschema bei der Bewertung der Endoskopiebefunde angewandt, sodass die endoskopische Bewertung untersucherabhängig war, was nicht sicher durch die

Auswertung der Endoskopiebilder kompensiert werden konnte. Daneben gab es auch kein einheitliches Biopsieprotokoll, infolgedessen auch nicht immer Biopsien von allen Lokalisationen entnommen worden sind. Weiterhin wird die akute GvHD zeitlich definiert mit einem Auftreten nach erfolgter HSCT zwischen 20 und 100 Tagen. Hier jedoch wurden auch noch Biopsien eingeschlossen, die nach mehr als 100 Tagen entnommen worden sind, sodass hier die Patienten nicht alle zum selben Zeitintervall nach erfolgter HSCT untersucht worden sind. Insgesamt sollte dies aber keinen Einfluss auf die Untersuchung einer möglichen Korrelation von endoskopischen und histologischen Merkmalen haben. Ein weiteres Problem stellte die Biopsieentnahme an sich dar, da beispielsweise ein unauffälliger makroskopischer Befund dazu verleitet, weniger bis keine Biopsien zu entnehmen und dadurch die GvHD auch unterdiagnostiziert worden sein könnte. Ein weiterer Faktor der Ergebnisse verzerren kann, ist die doch relativ kleine Studiengröße in einzelnen diagnostischen Kategorien, sodass hier insbesondere endoskopischen Befunde unter- oder überrepräsentativ sein könnten.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie verglichen wir die histologischen Befunde mit den endoskopischen Befunden aus dem oberen Gastrointestinaltrakt in Hinblick auf eine Korrelation zwischen histologischen Zeichen einer GvHD und dem makroskopisch-endoskopischen Befunden. Wir konnten in unserer Studie einen signifikanten Zusammenhang für einige endoskopische Merkmale und der Histologie ausmachen, Hier sind zu nennen die Atrophie, Erosion und Ulkus, sowie weißliche Läsionen im Ösophagus, die mit histologischen Zeichen der GvHD korrelieren. Jedoch gibt es in dieser Studie auffällige endoskopische Merkmale, die histologisch nicht wiedergegeben wurden. Umgekehrt ergaben sich histologische Befunde, die eine GvHD diagnostizierten, sich makroskopisch aber nicht wiederfanden. Ursächlich kann hier zum einen sein, dass bei der Biopsieentnahme eher der Rand einer auffälligen Region gewählt worden ist, oder aber auch die histologischen Veränderungen z.B. nur auf einzelne apoptotischen Zellen beruhen, welche endoskopisch nicht sichtbar sind. Wir konnten jedoch zeigen, dass mit steigendem Lerner Grad in der Histologie auch die endoskopischen Befunde deutlich auffällig waren und sich daraus entsprechende Hinweise für eine GvHD ableiten ließen. So ging ein histologischer Lerner Grad 4 immer mit endoskopischen Auffälligkeiten einher.

Betrachtet man die verschiedenen Studien, die zu diesem Thema schon durchgeführt worden sind, wird deutlich, dass es bis heute noch keinen einheitlichen Ansatz gibt, endoskopisch eine GvHD im oberen Gastrointestinal Trakt zu klassifizieren. Weiterhin wird kontrovers diskutiert, welche Lokalisation den besten diagnostischen Nutzen bietet und ob eine Endoskopie des unteren bzw. des oberen GIT am besten ist oder eine Kombination aus beiden angestrebt werden sollte.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass auch der Ösophagus durchaus ein Organ ist, an dem eine GvHD auftritt, dieser folglich auch bei symptomatischen Patienten gastroskopiert und auch bei unauffälligem Befund biopsiert werden sollte.

Es lässt sich aus unseren Ergebnissen ableiten, dass gerade das Duodenum oder auch der Ösophagus Orte sind, in denen sich eine GvHD nachweisen ließ und in denen eine Biopsieentnahme durchgeführt werden sollte, auch wenn der endoskopische Befund unauffällig ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Wilms K, Link H, Meyer P, Ostendorf P, Schüch K, Waller HD et al. Knochenmarktransplantation bei Patienten mit Leukämien. *Klin Wochenschr* 1982; 60(20):1279–87. doi: 10.1007/BF01727484.
2. Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D et al. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. *Med. Klin.* 1997; 92(8):480-91, 505. doi: 10.1007/BF03044917.
3. Lang P, Schlegel P-G. Stammzelltransplantation bei pädiatrischen soliden Tumoren. *Onkologe* 2021; 27(5):464–9. doi: 10.1007/s00761-021-00927-6.
4. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330(12):827–38. doi: 10.1056/NEJM199403243301206.
5. Rank A, Schmälter A-K, Kolb H-J. Stammzelltransplantation (SZT). In: *Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie*; Elsevier; 2018. S. 47–60.
6. Buchholz S, Ganser A. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. Indikationen, Grundlagen und Ausblick. *Internist (Berl)* 2009; 50(5):572–80. doi: 10.1007/s00108-008-2273-y.
7. EDWIN E. OSGOOD, M.D., MATHEW C. RIDDLE, M.D., and THOMAS J. MATHEWS, M.D., Portland, Oregon. APLASTIC ANEMIA TREATED WITH DAILY TRANSFUSIONS AND INTRAVENOUS MARROW; CASE REPORT. *Ann Intern Med* 1939; 13(2):357 [Stand: 14.08.2021]. Verfügbar unter: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-13-2-357>.
8. Rekers PE, Coulter M. P. Effect of transplantation of bone marrow into irradiated animals. *Arch Surg* 1950; 60(4):635–67. doi: 10.1001/archsurg.1950.01250010656001.
9. Jacobson LO, Marks EK. The role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 70(4):740–2. doi: 10.3181/00379727-70-17053.
10. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1951. doi: 10.1093/jnci/12.1.197.
11. THOMAS ED, LOCHTE HL, CANNON JH, SAHLER OD, FERREBEE JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J. Clin. Invest.* 1959; 38(10 Pt 1-2):1709–16. doi: 10.1172/JCI103949.
12. MJ de Vries O. Vos. Delayed Mortality of Radiation Chimeras: A Pathological and Hematological Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* December 1959; (Volume 23, Issue 6):1403–39. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/jnci/23.6.1403>.
13. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(16):832–43. doi: 10.1056/NEJM197504172921605.
14. G. Mathé, J. L. Amiel, L. Schwarzenberg, A. Cattani and M. Schneider. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. *Cancer*

Res; 1965 Oct(Volume 25, Issue 9 Part 1):1525–31 [Stand: 17.08.2021].

Verfügbar unter:

https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/25/9_Part_1/1525.full.pdf.

15. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 1970; 9(6):571–87. doi: 10.1097/00007890-197006000-00006.
16. Epstein RB, Storb R, Ragde H, THOMAS ED. CYTOTOXIC TYPING ANTISERA FOR MARROW GRAFTING IN LITTERMATE DOGS. *Transplantation* January 1968; 6(1):S. 45-58. Verfügbar unter:
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1968/01000/CYTOTOXIC_TYPING_ANTISERA_FOR_MARROW_GRAFTING_IN.5.aspx.
17. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. *Haematologica* 2020; 105(12):2716–29. doi: 10.3324/haematol.2019.245688.
18. THOMAS ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49(4):511–33. doi: 10.1182/blood.V49.4.511.511.
19. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 68(1):119–25. doi: 10.1182/blood.V68.1.119.119.
20. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314(12):729–35. doi: 10.1056/NEJM198603203141201.
21. Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology* 2015; 2015(1):225–30. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.225.
22. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3):555–62. doi: 10.1182/blood.V75.3.555.555.
23. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia [see comments]. *Blood* 1995; 86(5):2041–50. doi: 10.1182/blood.V86.5.2041.bloodjournal8652041.
24. Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen, Essen, Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden, Prof. Dr. med. Peter Dreger, Heidelberg, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg, Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg, Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg, M.S., Basel et al. LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT): 4. INDIKATION ZUR ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION Juni 2016 [Stand: 11.09.2021]. Verfügbar unter: [81](https://www.dag-</div><div data-bbox=)

- kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf.
25. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J* 2007; 48(1):11–23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
 26. Herold GuM. Herold (Hg.) 2021 – Innere Medizin 2021. Berlin: De Gruyter.
 27. Sebastien Viatte, MD, PhD, Peter H. Schur MD, Paul L. Romain MD. Human leukocyte antigens (HLA): A roadmap; 2021 [Stand: 11.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap?search=HLA-System&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
 28. Königshoff M, Brandenburger T. Kurzlehrbuch Biochemie. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
 29. Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, Champlin RE, Goldman JM, Rimm AA et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 1994; 120(8):646–52. doi: 10.7326/0003-4819-120-8-199404150-00004.
 30. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; 104(7):1923–30. doi: 10.1182/blood-2004-03-0803.
 31. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004; 104(9):2976–80. doi: 10.1182/blood-2004-04-1674.
 32. Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden, Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Tübingen, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg, Prof. Dr. med. Guido Kobbe, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg, Prof. Dr. med. Stephan Mielke, Würzburg et al. LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT): 5. SPENDERAUSWAHL ZUR ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION Juni 2016 [Stand: 13.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-05_Spenderauswahl%20zur%20allogenen%20SZT.pdf.
 33. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker. Berlin: De Gruyter; 2006.
 34. Kollman C, Spellman SR, Zhang M-J, Hasebroek A, Anasetti C, Antin JH et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016; 127(2):260–7. doi: 10.1182/blood-2015-08-663823.
 35. GOULMY E. ALLOIMMUNITY TO HUMAN H-Y. *The Lancet* 1976; 308(7996):1206. doi: 10.1016/S0140-6736(76)91727-X.
 36. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens* 2014; 84(4):374-60. doi: 10.1111/tan.12445.

37. Spierings E, Kim Y-H, Hendriks M, Borst E, Sergeant R, Canossi A et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8):1244–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.06.001.
38. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Hrsg. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th. Cham (CH); 2019.
39. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(22):2167–79. doi: 10.1056/NEJMra1609337.
40. Saria MG, Gosselin-Acomb TK. Hematopoietic stem cell transplantation: implications for critical care nurses. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11(1):53–63. doi: 10.1188/07.CJON.53-63.
41. Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg, Prof. Dr. med. Andreas Burchert, Marburg, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser, Leipzig, Prof. Dr. med. Christoph Schmid, Augsburg, Prof. Dr. med. Gerald Wulf, Göttingen. LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT): 7. KONDITIONIERUNG Juni 2016 [Stand: 14.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-07_Konditionierung.pdf.
42. Socié G, Blazar BR. Overview of the immune biology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: Socié G, Blazar BR, Hrsg. *Immune Biology of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Models in Discovery and Translation*. Burlington: Elsevier Science; 2013. S. 1–17.
43. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98(12):3192–204. doi: 10.1182/blood.V98.12.3192.
44. Kolb H-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008; 112(12):4371–83. doi: 10.1182/blood-2008-03-077974.
45. Pathogenesis of graft-versus-host disease (GVHD) - UpToDate; 2021 [Stand: 16.08.2021]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graft-versus-host-disease-gvhd?search=gvhd%20lerner%20grad&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.
46. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(6):443–58. doi: 10.1038/nri3212.
47. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9(4):215–33. doi: 10.1053/bbmt.2003.50026.
48. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socié G, Wingard JR, Lee SJ et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005; 11(12):945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

49. Ferrara JLM, Cooke KR, Teshima T. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2003; 78(3):181–7. doi: 10.1007/BF02983793.
50. Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95(9):2754–9. doi: 10.1182/blood.V95.9.2754.009k25_2754_2759.
51. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet* 2009; 373(9674):1550–61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
52. Kitko C, Ferrara JLM. The Pathophysiology of Acute Graft versus Host Disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Hrsg. *Chronic Graft Versus Host Disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. S. 8–16.
53. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76(8):1464–72. doi: 10.1182/blood.V76.8.1464.1464.
54. 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. doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152339.
55. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, THOMAS ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1977; 89(3):621–36.
56. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, McGlave PB, Blazar B et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990; 76(3):624–9. doi: 10.1182/blood.V76.3.624.624.
57. Robert Zeiser, Daniel Wolff, Christof Scheid, Thomas Luft, Hildegard Greinix, Peter Dreger, Jürgen Finke, Ernst Holler, Jörg Halterfür die DAG-HSZT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (Onkopedia). *Graft-versus-Host Erkrankung, akut; 2023 [Stand: 13.01.2023]*.
58. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18(4):295–304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001.
59. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. *Graft-versus-Host Erkrankung, akut*.
60. Lerner K, Kao GF, Storb R et al. Histopathology of graft-vs.-host reaction (gvhr) in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors. *Transplant Proc* 1974; (6):367–71.
61. Stift J, Baba HA, Huber E, Federmann B, Fischer H-P, Schmitt-Graeff A et al. Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch* 2014; 464(2):175–90. doi: 10.1007/s00428-013-1528-8.
62. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease

- Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(1):4–10. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
63. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(2):211–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
 64. Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, Takeuchi K, Harada M, Tanimoto M et al. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 109(4):1756–64. doi: 10.1182/blood-2006-08-042853.
 65. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Zaja F, Falletti E, Mestroni R et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery. *Experimental Hematology* 2006; 34(3):389–96. doi: 10.1016/j.exphem.2005.12.011.
 66. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
 67. Daniel Wolff, Robert Zeiser, Christof Scheid, Thomas Luft, Stephan Mielke, Peter Dreger, Jürgen Finke, Ernst Holler, Hildegard Greinix. *Stagingbogen chronische GvHD*. Onkopedia 2015.
 68. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. *Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch*.
 69. Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011; 117(17):4651–7. doi: 10.1182/blood-2010-11-319509.
 70. Prof. Dr. med. Robert Zeiser, Prof. Dr. med. Peter Dreger, Prof. Dr. med. Jürgen Finke, Prof. Dr. med. Hildegard Greinix, Prof. Dr. med. Ernst Holler, Prof. Dr. med. Thomas Luft et al. LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT): 9. GVHD-PROPHYLAXE UND THERAPIE 2016 [Stand: 27.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-09_GvHD-Prophylaxe%20und%20Therapie.pdf.
 71. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology* 2020; 7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.

72. Kumar A, Reljic T, Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(7):1094–106. doi: 10.1038/s41409-018-0393-0.
73. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemetry M et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2):164–73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
74. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(5):767–76. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.018.
75. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, Uharek L, Hopfenmüller W, Thiel E et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005; 130(4):568–74. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05631.x.
76. Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis Science* 2014; 50(3):349–57. doi: 10.1016/j.transci.2014.04.005.
77. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(12):1611–28. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.015.
78. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(3):228–38. doi: 10.1056/NEJMoa2033122.
79. Kreft A, Neumann H, Schindeldecker M, Wagner-Drouet EM. Diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease in endoscopic biopsy series throughout the upper and lower intestine in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(6):1512–21. doi: 10.1080/10428194.2018.1535118.
80. Kreft A, Neumann H, Bach DS von, Wagner-Drouet EM. Histologic diagnosis and grading of esophageal acute graft-versus-host disease. *Virchows Arch* 2019; 474(3):325–32. doi: 10.1007/s00428-018-2507-x.
81. Scott AP, Tey S-K, Butler J, Kennedy GA. Diagnostic Utility of Endoscopy and Biopsy in Suspected Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(6):1294–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.034.
82. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, Harder J, Potthoff K, Deibert P et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3):430–8. doi: 10.1038/bmt.2011.137.

83. Kreisel W, Herbst EW, Schwind B, Ochs A, Olschewskit M, Köchling G et al. Diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation by sigmoidoscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1994; 6(8). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/1994/08000/Diagnosis_and_grading_of_acute_graft_versus_host.15.aspx.
84. Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, Wu TT, Zahurak M, Vogelsang G et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy* 2002; 34(10):808–13. doi: 10.1055/s-2002-34257.
85. Cheung DY, Kim JI, Kim SS, Sung HY, Cho S-H, Park S-H et al. Endoscopic evaluation in gastrointestinal graft-versus-host disease: comparisons with histological findings. *Dig Dis Sci* 2008; 53(11):2947–54. doi: 10.1007/s10620-008-0262-6.
86. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, Liu S, Ayers GD, Cleary KR et al. Endoscopic Biopsy Diagnosis of Acute Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease: Rectosigmoid Biopsies Are More Sensitive Than Upper Gastrointestinal Biopsies. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2008; 103(4). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2008/04000/Endoscopic_Biopsy_Diagnosis_of_Acute.25.aspx.
87. Cloutier J, Wall DA, Paulsen K, Bernstein CN. Upper Versus Lower Endoscopy in the Diagnosis of Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(8):701–6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000609.
88. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby AJ, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(5):371–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705453.
89. Sarraf AA, Schetelig J, Baldauf H, Stölzel F, Middeke JM, Sockel K et al. Macroscopic, histologic, and clinical assessment of acute graft-versus-host disease of the upper gastrointestinal tract within 6 weeks after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Experimental Hematology* 2022; 108:36–45. doi: 10.1016/j.exphem.2022.01.005.

7. Danksagung

8. Veröffentlichungen

Posterpräsentation DDW San Diego 05/2019: „Diagnostic yield of endoscopy for prediction of acute graft versus host disease in the upper gastrointestinal tract“ (Lisa Schulze, Andreas Kreft, Helmut Neumann)

Posterpräsentation UEG Barcelona 10/2019: „Diagnostic yield of endoscopy for prediction of acute graft versus host disease in the upper gastrointestinal tract“ (Lisa Schulze, Andreas Kreft, Tim Zimmermann, Peter R. Galle, Helmut Neumann)

Leukemia & Lymphoma Volume 64, 2023 - Issue 2, S. 433–439: „Histological diagnosis of acute graft-versus-host disease in different sites of the upper“ (Kreft, Andreas; Schulze, Lisa; Ries, Isabelle; Schindeldecker, Mario; Neumann, Helmut)
DOI: 10.1080/10428194.2022.2142056

9. Lebenslauf