

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einflussfaktoren auf die Inzidenz  
chronischer Graft-versus-Host-Disease des Mundraums nach  
allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

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

Vorgelegt von

Kathleen Verena Müller-Franz  
aus Gießen

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

11. Oktober 2023

gewidmet meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	3
2.1.1 Geschichtlicher Hintergrund .....	5
2.1.2 Hämatopoetische Stammzellen .....	6
2.1.3 Stammzellquellen .....	7
2.1.4 HLA-System.....	8
2.1.5 Indikationsstellung .....	9
2.1.6 Spendersuche und -auswahl .....	11
2.1.7 Konditionierung.....	12
2.1.8 Transplantationsbedingte Komplikationen.....	15
2.1.9 Komplikationen des Mundraums .....	17
2.2 Graft-versus-Leukemia (GvL).....	19
2.2.1 T-Zellen.....	19
2.2.2 NK-Zellen.....	19
2.3 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) .....	21
2.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD).....	23
2.4.1 Definition und Pathophysiologie der GvHD .....	23
2.4.2 Klinik der GvHD .....	25
2.4.3 GvHD-Diagnostik .....	26
2.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von GvHD.....	29
2.4.5 GvHD-Prophylaxe.....	30
2.4.6 GvHD-Therapie.....	33
2.4.7 Orale cGvHD .....	35
3 Material und Methoden.....	39
3.1 Studiendesign.....	39
3.2 Datenerhebung.....	39
3.2.1 Kategorisierung von Variablen.....	40
3.2.2 Klassifikation der GvHD.....	43
3.3 Statistische Auswertung .....	45
3.4 Statistische Methoden .....	46
3.4.1 Signifikanztests.....	46
3.4.2 Binär logistische Regression .....	47
4 Ergebnisse .....	49
4.1 Deskriptive Analyse .....	49

4.1.1	Patientencharakteristika .....	49
4.1.2	Transplantationscharakteristika .....	52
4.1.3	Orale Mukositis .....	55
4.1.4	Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI).....	56
4.1.5	GvHD .....	57
4.1.6	Akute GvHD .....	58
4.1.7	Chronische GvHD .....	63
4.1.8	Orale cGvHD .....	69
4.2	Signifikanztests.....	72
4.2.1	Hauptfragestellungen.....	72
4.2.2	Nebenfragestellungen.....	75
4.3	Binär logistische Regressionsanalyse .....	89
5	Diskussion .....	99
5.1	Datenerfassung .....	99
5.2	Studiendesign, Vergleichbarkeit, Limitationen.....	100
5.3	Auftreten der GvHD .....	102
5.3.1	Akute GvHD .....	102
5.3.2	Chronische GvHD.....	103
5.3.3	Orale GvHD .....	105
5.4	Einflussfaktoren auf die Zielgröße orale cGvHD .....	107
5.4.1	Patientencharakteristika .....	107
5.4.2	Transplantationscharakteristika .....	108
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	117
6	Zusammenfassung .....	119
7	Literaturverzeichnis .....	121
8	Anhang .....	143
8.1	GvHD-Dokumentation .....	143
8.1.1	Dokumentationsbogen aGvHD .....	143
8.1.2	Dokumentationsbogen cGvHD .....	144
8.2	SPSS-Syntax.....	148
8.2.1	SPSS-Syntax deskriptive Statistik .....	148
8.2.2	SPSS-Syntax Signifikanztests .....	152
8.2.3	SPSS-Syntax binär logistische Regressionsanalyse.....	153
9	Danksagung .....	154
10	Tabellarischer Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALG	Antilymphozytenglobulin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigenpräsentierende Zellen
AraC	Cytarabin
ATG	Antithymozytenglobulin
BAFF	B-cell activating factor
BCMA	B-cell maturation antigen
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimeric antigen receptor
CBU	Cord blood unit
CD	Cluster of Differentiation
cGvHD	Chronic Graft-versus-Host-Disease
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplantation Research
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMML	Chronisch myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CR	Complete remission
CsA	Cyclosporin A
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
DAG-HSZT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.
DFS	Disease-free survival
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
DRI	Disease Risk Index
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECP	Extrakorporale Photopherese
EKG	Elektrokardiogramm

ET	Essenzielle Thrombozythämie
FDA	Food and Drug Administration
FLAMSA	Chemotherapie-Schema Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GIT	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvM	Graft-versus-Malignancy
Gy	Gray
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL	Interleukin
IPSS	International Prognostic Score System
KG	Körpergewicht
KIR	Killer cell immunoglobulin-like receptor
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MA	Myeloablative Konditionierung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mHAg	Minor histocompatibility antigen
MHC	Major histocompatibility complex
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MOV	Multiorganversagen
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NIH	National Institutes of Health
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMA	Nicht-myeloablative Konditionierung
NRM	Non-relapse mortality
OM	Orale Mukositis
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
ORMS	Oral Mucositis Rating Scale
OS	Overall survival

PAM	Pretransplant Assessment of Mortality
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDGF	Platelet-derived growth factor
PMF	Primäre Myelofibrose
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PTCy	Post-transplantation Cyclophosphamide
PUVA	Psoralen-UVA-Phototherapie
PV	Polycythaemia vera
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIC	Reduced intensity conditioning
SAA	Severe aplastic anemia
SMS	Stefan-Morsch-Stiftung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TRM	Transplant-related mortality
Tx	Transplantation
VOD	Veno-occlusive disease
VSAA	Very severe aplastic anemia
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization
WMDA	World Marrow Donor Association
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosen im Kollektiv .....	51
Abbildung 2: Stammzellquellen .....	54
Abbildung 3: Konditionierung .....	55
Abbildung 4: Auftreten akuter und chronischer GvHD .....	58
Abbildung 5: aGvHD-overall-Stadium .....	61
Abbildung 6: aGvHD-Inzidenzen nach aGvHD-overall-Stadium über die Zeit .....	62
Abbildung 7: cGvHD-Organmanifestationen .....	65
Abbildung 8: Anzahl von cGvHD betroffener Organsysteme .....	66
Abbildung 9: cGvHD-Inzidenzen nach cGvHD-overall-Stadium über die Zeit.....	68
Abbildung 10: NIH-Skala zur Beurteilung oraler GvHD.....	71
Abbildung 11: Orale cGvHD und Konditionierung .....	73
Abbildung 12: Orale cGvHD und Diagnose.....	77
Abbildung 13: Orale cGvHD und HLA-Status.....	78
Abbildung 14: Orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe .....	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien akuter und chronischer GvHD.....	27
Tabelle 2: Staging der akuten GvHD (modifiziert nach Glucksberg et al.).....	28
Tabelle 3: Grading der akuten GvHD (modifiziert nach Glucksberg et al.).....	28
Tabelle 4: NIH Global Severity of chronic GvHD.....	29
Tabelle 5: NIH oral chronic graft-versus-host disease clinical scoring instrument.....	36
Tabelle 6: Diagnosegruppen.....	41
Tabelle 7: Konditionierungsschemata.....	43
Tabelle 8: Potenzielle Einflussfaktoren für das Auftreten oraler cGvHD.....	47
Tabelle 9: Patientencharakteristika.....	49
Tabelle 10: Transplantationscharakteristika.....	52
Tabelle 11: Kreuztabelle orale Mukositis und TBI.....	56
Tabelle 12: Häufigkeiten DLI-Gabe, Zeit bis DLI-Gabe nach Tx, DLI-Anzahl, DLI-Art.....	57
Tabelle 13: Auftreten akuter und chronischer GvHD.....	58
Tabelle 14: aGvHD-Inzidenzen, aGvHD-Organmanifestationen, aGvHD-overall-Stadium....	59
Tabelle 15: Kumulative aGvHD-Inzidenzen nach overall-Stadium über die Zeit.....	61
Tabelle 16: Kreuztabelle aGvHD-overall-Stadium und zeitliches Auftreten der aGvHD.....	62
Tabelle 17: cGvHD-Inzidenzen, cGvHD-Organmanifestationen, cGvHD-overall-Stadium....	63
Tabelle 18: Kumulative cGvHD-Inzidenzen nach overall-Stadium über die Zeit.....	66
Tabelle 19: Kreuztabelle cGvHD-overall-Stadium und zeitliches Auftreten der cGvHD.....	67
Tabelle 20: Kreuztabelle cGvHD und aGvHD.....	69
Tabelle 21: Auftreten oraler cGvHD.....	69
Tabelle 22: Kreuztabelle orale cGvHD und Nikotinkonsum.....	70
Tabelle 23: Gesamtschweregrad oraler GvHD nach NIH-Skala.....	70
Tabelle 24: Kreuztabelle orale cGvHD und Konditionierung.....	72
Tabelle 25: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Konditionierung.....	73
Tabelle 26: Kreuztabelle orale cGvHD und aGvHD.....	74
Tabelle 27: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und aGvHD.....	74
Tabelle 28: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Diagnose.....	75
Tabelle 29: Kreuztabelle orale cGvHD und Diagnose.....	76
Tabelle 30: Kreuztabelle orale cGvHD und HLA-Status.....	78
Tabelle 31: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und HLA-Status.....	79
Tabelle 32: Kreuztabelle orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe.....	79
Tabelle 33: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe.....	80
Tabelle 34: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und T-Zell-Depletion.....	81
Tabelle 35: Kreuztabelle orale cGvHD und T-Zell-Depletion.....	81
Tabelle 36: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Empfängeralter bei Tx nach Kategorien.....	81

Tabelle 37: Kreuztabelle orale cGvHD und Empfängeralter bei Tx nach Kategorien .....	82
Tabelle 38: Kreuztabelle orale cGvHD und Nikotinkonsum .....	82
Tabelle 39: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Nikotinkonsum .....	83
Tabelle 40: Kreuztabelle orale cGvHD und Stammzellquelle.....	83
Tabelle 41: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Stammzellquelle .....	84
Tabelle 42: Kreuztabelle orale cGvHD und TBI .....	84
Tabelle 43: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und TBI .....	84
Tabelle 44: Kreuztabelle orale cGvHD und orale Mukositis .....	85
Tabelle 45: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und orale Mukositis.....	85
Tabelle 46: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI .....	86
Tabelle 47: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI .....	86
Tabelle 48: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI-Startdosis .....	86
Tabelle 49: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI-Startdosis .....	87
Tabelle 50: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI-Art.....	87
Tabelle 51: $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI-Art .....	88
Tabelle 52: Modellzusammenfassung Diagnose.....	89
Tabelle 53: Binär logistische Regressionsanalyse Diagnose.....	90
Tabelle 54: Binär logistische Regressionsanalyse HLA-Status.....	91
Tabelle 55: Modellzusammenfassung HLA-Status .....	91
Tabelle 56: Modellzusammenfassung Konditionierung.....	91
Tabelle 57: Binär logistische Regressionsanalyse Konditionierung .....	92
Tabelle 58: Modellzusammenfassung T-Zell-Depletion .....	92
Tabelle 59: Binär logistische Regressionsanalyse T-Zell-Depletion .....	93
Tabelle 60: Binär logistische Regressionsanalyse aGvHD .....	93
Tabelle 61: Modellzusammenfassung aGvHD .....	93
Tabelle 62: Binär logistische Regressionsanalyse Alter bei Tx.....	94
Tabelle 63: Modellzusammenfassung Alter bei Tx.....	94
Tabelle 64: Binär logistische Regressionsanalyse Nikotinkonsum .....	94
Tabelle 65: Modellzusammenfassung Nikotinkonsum .....	95
Tabelle 66: Binär logistische Regressionsanalyse Stammzellquelle.....	95
Tabelle 67: Modellzusammenfassung Stammzellquelle .....	95
Tabelle 68: Modellzusammenfassung TBI .....	95
Tabelle 69: Binär logistische Regressionsanalyse TBI .....	96
Tabelle 70: Binär logistische Regressionsanalyse orale Mukositis.....	96
Tabelle 71: Modellzusammenfassung orale Mukositis.....	96
Tabelle 72: Binär logistische Regressionsanalyse GvHD-Prophylaxe .....	97
Tabelle 73: Modellzusammenfassung GvHD-Prophylaxe.....	97

Tabelle 74: Binär logistische Regressionsanalyse DLI .....	97
Tabelle 75: Modellzusammenfassung DLI .....	97
Tabelle 76: Binär logistische Regressionsanalyse DLI-Art.....	98
Tabelle 77: Modellzusammenfassung DLI-Art .....	98
Tabelle 78: Binär logistische Regressionsanalyse DLI-Startdosis .....	98
Tabelle 79: Modellzusammenfassung DLI-Startdosis .....	98

## 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Auftreten der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). Spezielles Augenmerk gilt dabei der Beteiligung des Mundraums im Rahmen der chronischen GvHD (cGvHD). Den Grundstein für das Thema dieser Arbeit legten das vermehrte Auftreten oraler GvHD in der klinischen Routine der Transplantationsambulanz der III. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin Mainz sowie die Frage nach potenziellen Auslösern und Risikofaktoren.

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) stellt eine potenziell kurative Therapieoption für diverse hämatologische Krankheitsbilder dar. Gleichzeitig bringt die Behandlung ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko mit sich, welches durch die Toxizität der Konditionierung, das gesteigerte Infektionsrisiko unter Immunsuppression und das Auftreten akuter und chronischer GvHD bedingt wird (1, 2). Die Indikationsstellung zur allogenen HSZT erfolgt nach Risikoabschätzung unter Evaluation diverser Faktoren wie des Rezidivrisikos der Grunderkrankung, Alter und Komorbiditäten der Empfänger\_innen, Spenderkompatibilität und Stammzellquelle (3). Hämatologische Erkrankungen, für welche die allogene HSZT als Therapieoption in Frage kommt, finden sich im Indikationskatalog der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (4). Die häufigste Transplantationsindikation für die primäre allogene HSZT stellt laut Activity Survey der EBMT aus dem Jahr 2020 die akute myeloische Leukämie (AML) dar, gefolgt von der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) (5).

Eine häufige und mitunter schwerwiegende Komplikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation wird als Graft-versus-Host-Disease bezeichnet. Die GvHD manifestiert sich als akute oder chronische Erscheinungsform und tritt bei 30-60% aller allogenen stammzelltransplantierten Patient\_innen auf (6). Sie beschreibt eine entzündliche Multiorganerkrankung, welche mit Fibrosen und Organschäden einhergehen kann und durch Immunreaktionen der Spenderimmunzellen auf Empfängergewebe infolge gestörter peripherer Toleranzmechanismen ausgelöst wird (6-8). Um das Morbiditätsrisiko zu minimieren, kommen GvHD-Prophylaxe-Strategien wie die Anwendung von Immunsuppressiva und in-vitro bzw. in-vivo T-Zell-Depletionsverfahren zum Einsatz (9).

Bei Auftreten chronischer GvHD kommt es in 45-80% zu einer Beteiligung der Mundhöhle (10-12). Diese kann sich in Form von lichenoiden und sklerotischen Veränderungen, hyperkeratotischen Plaques sowie erythematösen und ulzerösen Veränderungen äußern (12, 13). Patient\_innen mit oraler GvHD können demnach an ausgeprägten Schmerzen im Bereich der Mundhöhle leiden. Eine verminderte Mundöffnung kann zu erschwerter Nahrungsaufnahme, zu Sprachbildungsstörungen und zu unzureichender Zahnhygiene

führen (14). Die Beeinträchtigung von Speicheldrüsen und Geschmackspapillen kann weiterhin zu Xerostomie, Dysphagie und Geschmackverlust führen und für Betroffene eine große psychische Belastung darstellen (10, 15). Aus diesen Gründen sind das frühzeitige Erkennen der Erkrankung und die Einleitung einer kausalen und supportiven Therapie elementar, um den Erkrankungsprogress zu verlangsamen, Komplikationen zu verhindern und die Lebensqualität der Patient\_innen zu erhalten (6, 16). Nach aktuellem Stand wissenschaftlicher Forschung werden eine vorausgegangene akute GvHD (17) und der Einsatz peripherer Blutstammzellen als Stammzellquelle (18) als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten oraler cGvHD diskutiert.

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht in explorativer Absicht Patient\_innen, welche in den Jahren 2010-2015 an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten, auf die Entstehung einer chronischen GvHD der Mundhöhle. Das Ziel der Arbeit besteht in der Identifizierung und Quantifizierung prädisponierender Faktoren für das Auftreten chronischer GvHD der Mundhöhle. Zum einen sollen patientenspezifische Risikofaktoren frühzeitig erkannt werden, sodass eine spezifische Behandlung zeitnah eingeleitet und der Verlauf positiv beeinflusst werden kann. Zum anderen sollen transplantationsassoziierte Risikofaktoren für die Entstehung oraler cGvHD herausgearbeitet werden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten oraler cGvHD und Größen wie der Intensität der verwendeten Konditionierung, der GvHD-Prophylaxemedikation, der Anwendung von T-Zell-Depletion oder der Infusion von Spenderlymphozyten soll untersucht werden. Folglich soll diese Arbeit dazu dienen, die Konzeption der Stammzelltransplantation in Zusammenschau mit den individuellen Risikofaktoren der Patient\_innen für die Entwicklung einer cGvHD der Mundhöhle zu bewerten, um eine Anpassung an das patientenspezifische Risiko zu ermöglichen.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) beschreibt die Übertragung (lat. transplantare – übertragen) von blutbildenden Stammzellen (griech. Hämatopoesis – Blutbildung) eines Spenderorganismus auf einen Empfängerorganismus (19). Zur klinischen Anwendung kommen dabei verschiedene Konstellationen. Während Spender\_in und Empfänger\_in bei der autologen HSZT identisch sind, findet die Transplantation bei der syngenen HSZT zwischen eineiigen Geschwistern und bei der allogenen HSZT zwischen genetisch verschiedenen Individuen statt (20). Die allogene HSZT wird in dieser Arbeit das zentrale Verfahren darstellen. Je nach Übereinstimmung der mittels Gewebetypisierung untersuchten, für die oberflächenexprimierten humanen Leukozyten-Antigene (HLA) kodierenden Genorte, kann die allogene HSZT weiter in die HLA-identische Geschwisterspende, die HLA-kompatible Fremdspende und die HLA-haploidente Familienspende eingeteilt werden (HLA-System; s. Kapitel 2.1.4) (21).

Als Stammzellquellen stehen Knochenmark (KM), periphere Blutstammzellen (PBSZ) und Nabelschnurblut (CBU) zur Verfügung (22). Welche Stammzellquelle genutzt wird, ist zum einen abhängig von der Grunderkrankung der Empfänger\_innen und zum anderen von der Verfügbarkeit und Präferenz der Spender\_innen (23) (Stammzellquellen; s. Kapitel 2.1.3). Periphere Blutstammzellen stellen laut Jahresbericht der World Marrow Donor Association (WMDA) aus dem Jahr 2020 weltweit die häufigste Stammzellquelle bei der HSZT von unverwandten Spender\_innen dar (24). Die periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT) bezeichnet ein Verfahren, bei welchem hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark der Spender\_innen mittels Wachstumsfaktoren (G-CSF) stimuliert und mit ihrem Austritt ins periphere Blut für die Entnahme zugänglich gemacht werden (25). Die HSZT stellt eine potenziell kurative Therapieoption für eine große Anzahl maligner und nicht maligner Erkrankungen des Blutes dar (4) (Indikationsstellung; s. Kapitel 2.1.5). Zu den Hauptindikationen der primären allogenen HSZT zählen europaweit laut EBMT-Activity Survey aus dem Jahr 2020 die akute myeloische Leukämie (AML) mit 39%, die akute lymphatische Leukämie (ALL) mit 17% und das myelodysplastische Syndrom (MDS) mit 13% (5).

Nach Indikationsstellung erfolgt die Anbindung der Patient\_innen an ein Transplantationszentrum, durch welches die Spendersuche und -auswahl sowie die Vorbereitung und Durchführung der HSZT erfolgt (26). Für AML-Patient\_innen beinhaltet die Vorbereitung auf die bevorstehende Transplantation eine chemotherapeutische Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission der Grunderkrankung (27). Weiterhin erfolgt eine der HSZT unmittelbar vorausgehende Konditionierungstherapie,

welche sowohl als reine Chemotherapie als auch als Kombination aus Radio- und Chemotherapie durchgeführt werden kann (28) (Konditionierung; s. Kapitel 2.1.7). Bei myeloablativen Konditionierungsprotokollen kommen hochdosierte Chemotherapeutika und Ganzkörperbestrahlung (TBI) zum Einsatz (29). Dosisreduzierte Konditionierungsschemata kennzeichnen sich hingegen durch eine ausgeprägte Immunsuppression und ermöglichen die Anwendung der HSZT bei älteren, komorbiden Patient\_innen (29). Die Wahl des Konditionierungsregimes ist demnach nicht nur von Art, Stadium, Remissionsstatus und Rezidivrisiko der Grunderkrankung sondern auch maßgeblich von Alter und Komorbidität der Empfänger\_innen abhängig (28).

Insbesondere der Wirkmechanismus dosisreduzierter Konditionierungsregime bedient sich des sogenannten Graft-versus-Leukemia (GvL)- bzw. Graft-versus-Malignancy (GvM)-Effektes (28, 30) (Graft-versus-Leukemia; s. Kapitel 2.2). Dieser beschreibt vornehmlich eine Immunreaktion der im Transplantat enthaltenen Spender-T-Zellen gegen nach Konditionierung verbliebene Leukämiezellen im Empfängerorganismus und wirkt sich somit positiv auf die Verringerung der Rezidivrate aus (31, 32). Immunsuppressiva stellen einen elementaren Bestandteil zahlreicher Konditionierungsprotokolle dar. Diese sollen eine Transplantatabstoßung verhindern und das Engraftment ermöglichen (26). Gleichzeitig finden Immunsuppressiva Anwendung als GvHD-Prophylaxe (9).

Im Anschluss an die Konditionierungstherapie kann die eigentliche Stammzelltransplantation erfolgen. Diese wird mittels intravenöser Übertragung des zuvor aufbereiteten und kontrollierten Stammzellpräparates durchgeführt (33, 34). Die hämatopoetischen Spenderstammzellen finden selbstständig ihren Weg in das Knochenmark der Empfänger\_innen („homing“) (35). Bei erfolgreicher Transplantation bzw. erfolgreichem Anwachsen der Spenderstammzellen ist in Abhängigkeit von der Stammzellquelle innerhalb der ersten 14-30 Tage mit dem Beginn der Rekonstitution der granulozytären Hämatopoese zu rechnen (36). Während der Phase der Knochenmarkaplasie bzw. der Neutropenie haben die engmaschige Überwachung, die supportive Versorgung mittels Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie die antiinfektive Prophylaxe und Behandlung einen hohen Stellenwert für das Gelingen der Transplantation (26, 37). Anhand von Chimärismus-Analysen wird der Spenderanteil an der Blutbildung im Empfängerorganismus observiert. So kann die Etablierung des Transplantates beurteilt, eine Transplantatabstoßung oder gar ein Rezidiv frühzeitig erkannt und die Konversion eines inkompletten in einen kompletten Chimärismus durch Gabe von Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) unterstützt werden (38, 39) (Donor-Lymphozyten-Infusion; s. Kapitel 2.3). Der weitere Verlauf nach HSZT kann maßgeblich durch das Auftreten der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) beeinträchtigt werden. Diese beschreibt eine Reaktion der Spenderimmunzellen gegen Empfängergewebe und kann sich in einer akuten und einer chronischen Form manifestieren (Graft-versus-Host



Disease; s. Kapitel 2.4) (6). Um dem Auftreten einer GvHD vorzubeugen, kann sowohl eine generelle Immunsuppression als auch eine spezifische Suppression der T-Zellen Anwendung finden, welche im Sinne einer GvHD-Prophylaxe verabreicht wird (GvHD-Prophylaxe; s. Kapitel 2.4.5) (40).

In Europa wurden im Jahr 2020 laut Activity Survey der EBMT 45.364 hämatopoetische Stammzelltransplantationen durchgeführt, darunter 18.796 allogene und 26.568 autologe HSZT (5). Laut dem Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) wurden im Jahr 2019 in Deutschland insgesamt 3395 allogene HSZT durchgeführt, darunter 3158 allogene Ersttransplantationen (41). Dem Jahresbericht des Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) aus dem Jahr 2019 zu Folge ist der Spenderbestand der deutschen Datenbanken auf nahezu 9 Millionen in den Spenderdateien gelistete Spender\_innen angestiegen (42).

### 2.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Den Grundstein der Erforschung der Stammzelltransplantation legte mitunter ein mit Ende des zweiten Weltkrieges wachsendes Interesse an den Auswirkungen atomarer Strahlung und der Behandlung der hieraus entstehenden Schäden des blutbildenden Systems (43). Frühe Forschungsarbeiten im Mausmodell führten zu der Erkenntnis, dass eine Toleranzinduktion durch Stammzelltransplantation nach ansonsten letaler Bestrahlung möglich ist und schafften Anreiz für weitere experimentelle Studien (43). Die erfolgreiche Übertragung allogenen Knochenmarks im Mausmodell nach supraletaler Bestrahlung wurde erstmals 1956 durch Barnes et al. beschrieben (44). Bereits im Folgejahr beschrieben Thomas et al. (45) die erste allogene Knochenmarktransplantation im Menschen nach Ganzkörperbestrahlung, welche jedoch lediglich bei monozygoten Zwillingen erfolgreich war (46). Eine Hypothese bezüglich der Limitation des Erfolges der HSZT im Rest der Population durch das Auftreten von überschießenden Immunreaktionen lieferten Billingham et al. im Jahr 1957 (47). Anhand von Studien am Mausmodell äußerten Barnes et al. die Hypothese einer Reaktion des Transplantates gegen Empfängerewebe, beschrieben diese jedoch initial nach ihrem klinischen Auftreten als „Secondary Disease“ mit Wasting-Syndrom, Diarrhoe und Hautläsionen (48, 49). Bedeutende Erkenntnisse bezüglich der genetisch determinierten Pathogenese der GvHD wurden in den Folgejahren gewonnen (43) und anhand der Beschreibung der humanen Leukozyten-Antigene (HLA) durch Dausset und van Rood et al. bestätigt (50, 51). Billingham et al. formulierten 1959, ebenfalls anhand von Versuchen im Mausmodell, drei Voraussetzungen für das Auftreten von GvHD: Das Vorhandensein immunkompetenter Zellen im Transplantat, das Bestehen einer HLA-Differenz zwischen Empfänger- und Spenderorganismus sowie die Unfähigkeit des Empfängerorganismus, eine suffiziente Immunreaktion gegen das Transplantat zu bewirken

(52). Neben dem Auftreten von GvHD führten unzureichendes Engraftment bzw. Transplantatabstoßung zu Rückschlägen in der Geschichte der humanen HSZT (53, 54). Dies änderte sich in den späten 1960er Jahren zum einen durch ein zunehmendes Verständnis des HLA-Systems mit fortan vereinfachter Selektion von Geschwisterspender\_innen (43) und zum anderen durch die erfolgreiche experimentelle Erprobung von Methotrexat (MTX) als GvHD-Prophylaxe im Tiermodell (55).

In den folgenden Jahrzehnten garantierten verbesserte Präventionsansätze (56, 57), Optimierungen in der Nachsorge stammzelltransplantierte Patienten sowie zunehmende Expertise in der Wahl eines geeigneten Transplantationszeitpunktes die erfolgreiche Anwendung der HSZT bei einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen (43). Das Verfahren der allogenen HSZT etablierte sich während der 1980er Jahre durch eine rasche Zunahme der Transplantationszentren sowie durch die Etablierung von Stammzelldatenbanken zu einer weit verbreiteten und anerkannten Behandlungsmöglichkeit vieler maligner Erkrankungen des Blutes (43). In einem Review aus dem Jahr 2000 beschreibt Thomas die erfolgreiche Behandlung von Cytomegalovirus (CMV)-Infektionen mittels Ganciclovir, die Etablierung chemotherapeutischer Konditionierungsstrategien, die Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungsregime, die Anwendung von DLI, die Nutzung peripherer Blutstammzellen als Stammzellquelle sowie Fortschritte in der HLA-Typisierung als Meilensteine in der Geschichte der allogenen HSZT (43).

### 2.1.2 Hämatopoetische Stammzellen

Pluripotente hämatopoetische Stammzellen bilden den Ausgangspunkt der Produktion sämtlicher zellulärer Blutbestandteile und stehen damit an der Spitze einer komplexen zytokingesteuerten Kaskade (58, 59). Als pluripotente hämatopoetische Stammzellen werden Zellen bezeichnet, aus denen sich durch Zellteilung und weitere Differenzierung alle Zellen des Blutes entwickeln können (59). Als Zwischenstufen entstehen dabei oligopotente, bipotente und unipotente Progenitorzellen (60, 61). Durch die asymmetrische Teilung in spezialisierte Progenitorzellen der myeloischen, lymphozytären, erythrozytären und megakaryozytären Zellreihen und deren weitere Differenzierung in Effektorzellen wird die lebenslange und bedarfsgerechte Erneuerung reifer Blutzellen garantiert (62). Hierzu zählen neben Erythrozyten und Thrombozyten die Zellen der unspezifischen und der spezifischen Immunabwehr (58, 60). Der Differenzierung in spezialisierte Folgezellen steht die Replikation in identische, ihrerseits multipotente Nachkommen gegenüber (62). Durch symmetrische Teilung der Stammzellen wird die Größe des Stammzellpools auf unter 25.000 Zellen konstant gehalten (63). Die Hämatopoese beschreibt einen mehrstufigen Prozess, welcher sowohl im Knochenmark als auch im Blut bzw. im peripheren Gewebe stattfindet (34). Während der Embryonalentwicklung ist die Hämatopoese zusätzlich in Leber und Milz

lokalisiert (58). Im Erwachsenenalter stellen die im Knochenmark befindlichen Stammzellnischen den alleinigen Ort der Blutbildung dar (62). Bei Knochenmarkinsuffizienz kann es jedoch erneut zur extramedullären Hämatopoese kommen (58). Neben der direkten Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark oder der Mobilisierung in das periphere Blut stellt die Generierung von Stammzellprodukten aus Nabelschnurrestblut eine alternative Option dar (Stammzellquellen; s. Kapitel 2.1.3) (64, 65).

Die Bestimmung des Stammzellgehalts eines Zellproduktes findet durch Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie statt (66). Als Erkennungsmerkmal dient der im Jahr 1984 durch Civin et al. zunächst als „My-10“ erstbeschriebene Oberflächenmarker CD34<sup>+</sup> (67). Je mehr CD34-positive Stammzellen in einem Transplantat erhalten sind, umso größer ist die Chance auf ein erfolgreiches Engraftment (68). Je nach Konditionierungsregime werden  $2-8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen pro kg Körpergewicht (KG) verwendet, wobei eine optimale Rekonstruktion aller Zellreihen bei der Transplantation von  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG zu erwarten ist (62, 69, 70).

### 2.1.3 Stammzellquellen

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen kann als Knochenmarktransplantation (KMT), mittels peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) oder durch Transplantation kryokonservierten Nabelschnurrestblutes erfolgen (34). Für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark sind multiple Punktionen der hinteren Beckenkämme der spendenden Person in Vollnarkose notwendig (34). Das entnommene Knochenmark wird antikoaguliert, gefiltert und kann bis zu einem Tag ohne Kryokonservierung aufbewahrt werden (33, 34).

Die erste erfolgreiche Transplantation peripherer Blutstammzellen wurde im Jahr 1986 durchgeführt und symbolisierte einen Durchbruch in der Geschichte der HSZT (25, 71). Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut erfolgt nach vier- bis sechstägiger Vorbehandlung der Spender\_innen mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) (34). Die Stammzellgewinnung wird im Anschluss durch Leukapherese mittels Zellseparationsverfahren in ein bis zwei maximal fünfständigen Apheresesitzungen durchgeführt (33). Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurrestblut wurde erstmals 1988 erfolgreich durchgeführt (72, 73). Für die Gewinnung von Nabelschnurrestblut werden unter Einverständniserklärung der Mutter nach der Geburt eines gesunden Kindes etwa 60-200 ml plazentares Restblut aus der ansonsten verworfenen Nabelschnurvene steril entnommen, antikoaguliert und kryokonserviert (33). Die Präparate werden bei ausreichender Zellzahl kernhaltiger Zellen in öffentlichen Nabelschnurdatenbanken eingelagert und stellen eine alternative, schnell verfügbare Stammzellquelle dar (64, 74).

Die verschiedenen Stammzellquellen weisen unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, welche durch das Transplantationsteam individuell abgewogen werden sollten (23). Friedrichs et al. führten eine randomisierte Studie zu Langzeitfolgen nach Transplantation von KM gegenüber PBSZ von HLA-identischen Geschwisterspender\_innen durch (75). Hier zeigte sich, dass bei Empfänger\_innen von PBZS ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen GvHD der Haut, der Leber und der Mundschleimhaut bestand und Patient\_innen länger auf systemische Immunsuppression angewiesen waren. Das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsfreie Überleben (DFS) und die Rezidivraten beider Gruppen waren vergleichbar (75). Für Spender\_innen hingegen stellt die Knochenmarkspende einen deutlich invasiveren Eingriff dar, welcher mit mehrwöchiger Leistungsminderung sowie Schmerzen an der Punktionsstelle einhergehen kann (33). Die Spende peripherer Blutstammzellen kann mit Kopf- und Knochenschmerzen infolge der Mobilisierung (76) sowie Elektrolytentgleisungen infolge der Leukapherese assoziiert sein (33). Bzgl. des Erholungszeitraumes nach Spende von KM gegenüber PBSZ ließen sich in einer randomisiert-kontrollierten Langzeitbeobachtung (RCT) durch Switzer et al. aus Spenderperspektive keine gravierenden Unterschiede feststellen (77).

Die PBSZT stellt die mit Abstand am häufigsten genutzte Stammzellquelle für die allogene HSZT dar (25). Europaweit wurden laut EBMT-Activity Survey aus dem Jahr 2020 insgesamt 18.796 allogene HSZT durchgeführt, darunter 2.811 KMT, 15.616 PBSZT und 345 Transplantationen unter Verwendung von CBU (5). Auch in Deutschland ist der Anteil der PBSZT an den nach Angaben des DRST im Jahr 2019 insgesamt 3.158 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen führend, während der Anteil der Verwendung von CBU gering ausgeprägt ist (397 KMT, 2.756 PBSZT, 5 CBU) (41). Die Herstellung von Stammzellpräparaten für die therapeutische Anwendung unterliegt strengen Kontrollen und ist akkreditierten Zentren vorbehalten (78, 79).

#### 2.1.4 HLA-System

Die humanen Leukozyten-Antigene (HLA) werden auf der Zelloberfläche aller kernhaltigen Zellen exprimiert und dienen der immunologischen Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen (80). Die Kodierung der HLA-Moleküle erfolgt durch den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC), welcher eine Gruppe hochgradig polymorpher Gene umfasst und auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert ist (81). In Abhängigkeit des Genortes resultieren verschiedene HLA-Klassen, welche sich in Struktur, Lokalisation und Funktion unterscheiden. Während HLA-Klasse-I-Moleküle auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden, weisen Zellen der Immunabwehr inklusive antigenpräsentierender Zellen (APC) zusätzlich HLA-Klasse-II-Moleküle auf, welche der Interaktion mit T-Zell-Rezeptoren dienen (80). Die Funktion der HLA-Moleküle besteht in der

Präsentation prozessierter Antigene, wobei endogene Antigene über HLA-Klasse-I-Moleküle und exogene Antigene über HLA-Klasse-II-Moleküle präsentiert werden (80). Die Vererbung der HLA-Merkmale erfolgt kodominant (81). Die Kombination aller HLA-Merkmale eines Chromosoms wird als Haplotyp bezeichnet (21). Folglich erben Geschwister mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% die gleichen elterlichen Haplotypen, während ein Elternteil mit den Kindern stets einen Haplotypen gemein hat (82).

Die Übereinstimmung der durch das HLA-System determinierten Histokompatibilität zwischen Spender\_in und Empfänger\_in ist zentral für die erfolgreiche Durchführung der allogenen HSZT (22). Diesbezüglich spielen die HLA-Klasse-I-Gene HLA-A, -B, -C sowie die HLA-Klasse-II-Gen-Subtypen HLA-DRB1, -DQB1 und -DPB1 eine Rolle (81). Während die Genorte HLA-A, -B, -C und -DRB1 als relevant für das Gelingen der allogenen HSZT eingeschätzt werden, wird die Relevanz der Subtypen HLA-DQB1 und -DPB1 diskutiert (83, 84). Die Gewebetypisierung der standardmäßig für die HSZT herangezogenen Genloci HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 findet mittels molekulargenetischer Analyse auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) statt (81, 85). Die Übereinstimmung aller zehn Merkmale der fünf untersuchten Genorte wird als 10/10-Match bezeichnet (81). Für Geschwister mit den gleichen mütterlichen und väterlichen Haplotypen für das Chromosom 6 wird der Begriff „HLA-ident“ verwendet, während für ein komplettes Match zwischen Empfänger\_in und Fremdspender\_in der Begriff „HLA-kompatibel“ verwendet wird (21). Als „HLA-different“ wird eine Antigen Differenz an mindestens einem der untersuchten Genorte bezeichnet (84).

Trotz HLA-identer Konstellation zwischen Spender\_in und Empfänger\_in wird das Auftreten akuter GvHD beobachtet. Die dafür verantwortlichen Antigene werden in Abgrenzung zu den Major-Histocompatibility-Complex-Antigenen als Minor-Histokompatibilitätsantigene (mHA<sub>g</sub>) bezeichnet (86). Diese werden definiert als aus intrazellulären Proteinen hervorgehende immunogene Peptidantigene, deren Erkennung durch alloreaktive Spender-T-Zellen je nach Expressionsmuster sowohl eine GvHD als auch einen GvL-Effekt auslösen kann (87). Das Erzielen eines GvL-Effektes (Graft-versus-Leukemia; s. Kapitel 2.2) ohne Induktion einer GvHD (Graft-versus-Host-Disease; s. Kapitel 2.4) ist prinzipiell möglich, zumeist wird jedoch das gemeinsame Auftreten beobachtet (88).

### 2.1.5 Indikationsstellung

Die allogene HSZT stellt eine potenziell kurative Therapieoption für diverse maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen dar (89). Zugleich bringt diese Form der Behandlung aufgrund der Toxizität der Konditionierung, der erhöhten Infektionsgefahr während der Neutropeniephase sowie der hohen Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer GvHD diverse behandlungsbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken mit sich (Transplantationsbedingte Komplikationen; s. Kapitel 2.1.8) (1, 2). Als Behandlungsoption

sollte die allogene HSZT folglich nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen der Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos der Grunderkrankung die behandlungsbedingten Risiken überwiegt (90).

Nach Angaben des DRST waren Leukämien in 79,3% aller in Deutschland im Jahr 2019 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen Grund für die Indikationsstellung zur HSZT, wobei die AML mit 43,5% und das MDS mit 14,7% zu den Hauptindikationen zählten (41). Lymphoproliferative Erkrankungen waren in 12,2%, nicht-maligne Erkrankungen in 7,9%, solide Tumoren in 0,4% und Autoimmunerkrankungen in 0,3% ausschlaggebend für die Indikationsstellung zur allogenen HSZT (41). Aktuelle Empfehlungen bezüglich der Indikationsstellung zur allogenen HSZT in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Krankheitsentität liefert der Indikationskatalog der EBMT (4). Laut EBMT soll die allogene HSZT bei Patient\_innen mit AML stets in Erwägung gezogen werden und in Abhängigkeit des Rezidivrisikos Anwendung finden (91). Für Personen mit MDS stellt die allogene HSZT die Erstlinientherapie dar und zeigt sich bei frühzeitiger Anwendung gegenüber anderen Behandlungsformen bzgl. des krankheitsfreien Überlebens (DFS) führend (4). In der Behandlung der ALL rücken neuere Therapieansätze, wie die Anwendung monoklonaler Antikörper und Verfahren auf Basis chimärer-Antigen-Rezeptoren (CAR), in den Vordergrund. Für Erkrankte mit Hoch-Risiko-Konstellation wird die allogene HSZT jedoch weiterhin empfohlen (4). Für an chronisch myeloischer Leukämie (CML) erkrankte Personen stellt die Behandlung mittels Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) die Therapie der Wahl dar (91). Eine allogene HSZT sollte bei CML lediglich nach dem zweiten vergeblichen Behandlungsversuch mit TKI angestrebt werden (91).

Neben der Berücksichtigung des Risikos der Grunderkrankung ist die Einbeziehung individueller krankheits- und transplantationspezifischer Risiken wie Patientenalter, Komorbidität und Spenderhistokompatibilität elementar für die Indikationsstellung (3). Die Indikationsstellung sollte einer kontinuierlichen Reevaluation unter Einbezug neuer Erkenntnisse über bestehende sowie alternative Therapieoptionen unterliegen und in Zusammenschau mit Endpunkten wie Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreiem Überleben (DFS), nicht-rückfallbedingter Mortalität (NRM), Rezidivwahrscheinlichkeit und Lebensqualität stattfinden (3, 90).

Als Instrument für die Indikationsstellung stehen verschiedene Scores zur Verfügung (92). Während das Scoring-Modell der EBMT vorrangig transplantationsassoziierte Risikofaktoren berücksichtigt (93), liegt der Schwerpunkt des von Sorrow et al. entwickelten Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) auf der Komorbidität der Patient\_innen (94). Der durch Armand et al. vorgestellte Disease Risk Index (DRI) erlaubt unter Einbeziehung des Krankheitsstatus und unter Einteilung der Patient\_innen entsprechend des Rezidivrisikos Aussagen bezüglich Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben (95).

Eine prognostische Einschätzung des Mortalitätsrisikos bietet der Pretransplant Assessment of Mortality (PAM)-Score, welcher patienten-, krankheits- und transplantationsassoziierte Risiken einbezieht (96). Das International Prognostic Score System (IPSS) ist gültig für Personen mit MDS und primärer Myelofibrose (PMF) und lässt in Abhängigkeit einer Risikogruppenzuteilung eine Prognose der medianen Überlebenszeit ohne Durchführung einer HSZT zu (4, 97).

### 2.1.6 Spendersuche und -auswahl

Grundlegende Voraussetzung für die Durchführung einer allogenen HSZT ist das Vorhandensein von in Bezug auf die HLA-Merkmale geeigneten Spender\_innen (HLA-System; s. Kapitel 2.1.4). Da die besten Transplantationsergebnisse bei HLA-Identität von Spender\_in und Empfänger\_in erreicht werden, verfolgt die Spendersuche das Ziel, eine möglichst HLA-kompatible Person ausfindig zu machen (98).

Als Suchstrategien werden die Spendersuche innerhalb der Familie und die Suche nach unverwandten Spender\_innen unterschieden (21). Im Idealfall stehen den Patient\_innen HLA-identische Geschwister mit den gleichen elterlichen HLA-Haplotypen zur Verfügung (81, 92). Europaweit war dies im Jahr 2020 laut EBMT bei 28,1% aller Stammzellempfänger\_innen der Fall (5). In Deutschland standen Angaben des DRST zufolge im Jahr 2019 für 18% aller Stammzellempfänger\_innen HLA-identische Geschwisterspender\_innen zur Verfügung (41). Liegen keine HLA-identen Geschwister vor oder kommen diese für eine HSZT nicht in Frage, wird die Suche nach unverwandten Spender\_innen auf nationale und internationale Register ausgeweitet (21). Nationale Spenderdateien wie die Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS) und die Stefan-Morsch-Stiftung (SMS) führen HLA-Typisierungen durch und übermitteln die für die Spenderauswahl notwendigen Daten anonymisiert an das nationale Spenderregister (ZKRD) (98). Hierzu zählen der HLA-Phänotyp, das Spenderalter und das Spendergeschlecht. Die weltweite Fremdspender\_innensuche kann durch das ZKRD eingeleitet werden, sobald die Einverständniserklärung der erkrankten Person, die ärztliche Indikationsstellung zur Fremdspendersuche und die Primär- und Bestätigungstypisierung der jeweiligen Patient\_innen vorliegen (21).

Das ZKRD listet derzeit 9.841.377 freiwillige Spender\_innen [ZKRD, Stand 11.09.2022] (99). Weltweit sind bei der WMDA aktuell 39.539.120 freiwillige Spender\_innen inkl. Nabelschnurpräparate registriert [WMDA, Stand 14.09.2022] (100). Für deutsche Patient\_innen liegt die Wahrscheinlichkeit, HLA-kompatible Fremdspender\_innen zu finden, aufgrund der hohen Spendebereitschaft und internationalen Zusammenarbeit bei ca. 80% (81). Dabei konzentriert sich die Suche auf Spender\_innen mit der höchsten Übereinstimmung (101). Die Gesamtanzahl der HLA-Mismatches korreliert sowohl mit dem

Überleben nach allogener HSZT als auch mit der Inzidenz hochgradiger akuter GvHD und ist folglich zu minimieren (83, 102, 103). Toleranz besteht jedoch gegenüber dem Vorliegen einer singulären Antigendifferenz am HLA-A-, -B- oder -C-Genort sowie, je nach Dringlichkeit, einer oder mehreren Alleldifferenzen (81, 92). Ein HLA-Allel-Mismatch bezeichnet eine nur mittels hochauflösender Gewebetypisierung nachweisbare HLA-Differenz an einem der untersuchten HLA-Genorte und ist einem Antigen-Mismatch, das heißt einer mittels serologischer Verfahren nachweisbaren HLA-Differenz, vorzuziehen (102, 104). Abgesehen von der Anzahl der Mismatches wurden spezifische Risikofaktoren für die jeweiligen Genorte beschrieben. Lee et al. verglichen in einem myeloablativ konditionierten US-amerikanischen Patientenkollektiv das Outcome nach KMT bzw. PBSZT bei Mismatch am HLA-A-, -B-, -C- oder -DRB1-Genort gegenüber einer Kontrollgruppe mit 8/8-Match (101). Die Autor\_innen konnten bereits bei HLA-Mismatches (Allel- sowie Antigendifferenzen) eines Genortes ein geringeres Gesamtüberleben, ein geringeres DFS, eine höhere transplantationsassoziierte Mortalität sowie ein vermehrtes Auftreten akuter GvHD beobachten. Woolfrey et al. bestätigten diese Ergebnisse in einer Untersuchung an Patient\_innen nach PBSZT von unverwandten Spender\_innen, beschrieben allerdings vor allem für HLA-C-Antigendifferenzen ein vermindertes DFS bei erhöhter TRM (105).

Stehen mehrere gleichwertige HLA-idente Spender\_innen zur Verfügung, finden weitere Kriterien wie die Geschlechterkonstellation, das Spenderalter und der CMV-Status Berücksichtigung bei der Auswahl (21, 92). Stehen keine geeigneten Geschwister- oder Fremdspender\_innen zur Verfügung, kann eine HLA-haploidente Spende durch Verwandte ersten Grades oder die Verwendung von Nabelschnurrestblut angestrebt werden (21). Europaweit wurde während der vergangenen zehn Jahre eine deutliche Zunahme haploidenter Transplantationen verzeichnet (106).

Der Schutz der Spender\_innen steht stets im Vordergrund. Die Beurteilung der Spendertauglichkeit wird durch ein nicht in die Abwicklung der HSZT involviertes Ärzteteam vollzogen und impliziert die Anamnese mittels eines standardisierten Fragebogens, ein Ruhe-EKG, eine Ultraschalluntersuchung der oberen Bauchorgane, eine Blutentnahme, eine allgemeininternistische klinische Untersuchung sowie die Beurteilung der Narkosetauglichkeit bei geplanter Knochenmarkspende (107). Zu den Kontraindikationen zum Schutze der Empfänger\_innen zählen positive Infektionsserologien, hämatologische Erkrankungen oder Malignome in der Vorgeschichte sowie Autoimmunerkrankungen (107).

### 2.1.7 Konditionierung

Die Konditionierungstherapie geht dem Stammzelltransfer unmittelbar voraus und soll durch verschiedene Mechanismen zu einer erfolgreichen Etablierung des Transplantates im Empfängerorganismus beitragen (28). Einerseits soll durch Immunsuppression eine



Transplantatabstoßung verhindert und das Engraftment der Spenderzellen ermöglicht werden (28). Andererseits soll durch Verwendung hochdosierter Chemo- bzw. Radiotherapeutika die Anzahl maligner Zellen reduziert und eine Myeloablation erzielt werden (28, 108). Zu den als Teil der Konditionierung verwendeten immunsuppressiven Zytostatika zählen das Purinanalogon Fludarabin und das Alkylanz Cyclophosphamid, welches hemmend auf aktivierte T-Zellen und damit toleranzinduzierend wirkt (9). Je nach Intensität der verwendeten Konditionierungstherapie lassen sich verschiedene Konditionierungsstrategien unterscheiden, welche nach Bacigalupo et al. in Abhängigkeit der Zytopeniedauer und der Notwendigkeit einer anschließenden HSZT in drei Gruppen aufgeteilt werden (29, 30). Die durch Bacigalupo et al. festgelegte Arbeitsdefinition hat gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bis heute Bestand (28). Demnach werden die myeloablative Konditionierung (MA), die nicht-myeloablative Konditionierung (NMA) und die intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) voneinander abgegrenzt (28).

Die myeloablative Konditionierung (MA) stellt die konventionelle Form der Konditionierungstherapie dar und verfolgt den Ansatz, maligne Zellen mittels hochdosierter Zytostatika bzw. strahlenintensiver TBI zu eradizieren (109). Gleichzeitig führt die MA zu einer irreversiblen Depletion des Knochenmarks und erfordert zur hämatologischen Rekonstitution zwingend eine Stammzelltransplantation (28). Nach NMA mit deutlich geringerer Hämatotoxizität findet eine autologe hämatopoetische Rekonstitution statt, eine HSZT ist daher nicht zwingend erforderlich (28). RIC-Regime sind in ihrer Intensität im Vergleich mit konventionellen Konditionierungen um mindestens 30 % reduziert (28). Trotz Dosisreduktion bedarf es zur hämatopoetischen Rekonstitution aufgrund der prolongierten Panzytopenie einer HSZT (28, 30).

Als Standardtherapieprotokolle der MA stehen üblicherweise Kombinationen von Hochdosis-Cyclophosphamid und Busulfan oder fraktionierter TBI mit einer Gesamtdosis von  $\geq 8$  Gy zur Verfügung (110). Diese können durch weitere Chemotherapeutika sowie die Anwendung T-Zell-depletierender Antikörper ergänzt werden. Im direkten Vergleich von TBI und intravenös verabreichtem Busulfan, jeweils in Kombination mit Cyclophosphamid, ergab sich bei an AML erkrankten Personen ein Überlebensvorteil bei Verwendung von Busulfan (111, 112). Bis in die 1990er Jahre stellte die MA die einzige Form der Konditionierung dar und limitierte die Anwendung der HSZT aufgrund des nebenwirkungsreichen Ansatzes auf junge Menschen ohne wesentliche Komorbiditäten (34, 113). Dies änderte sich grundlegend mit der Erkenntnis, dass ein Engraftment bereits nach Behandlung mittels niedriger Strahlendosis von 2 Gy und nachfolgender medikamentöser Immunsuppression ohne Notwendigkeit einer radikalen Myeloablation ermöglicht werden kann (114). Es resultierte die Einführung vornehmlich immunsuppressiver, intensitätsreduzierter Konditionierungsregime,

welche durch Reduktion der toxischen Nebenwirkungen die Anwendung in einem älteren, komorbiden Patientenkollektiv erlauben (109, 115). Die höchste Inzidenz für das Auftreten maligner Neoplasien des Blutes liegt in der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre (30, 115). Die Erweiterung der oberen Altersgrenze von 50 Jahren bei MA auf bis zu 70 Jahre bei RIC machte die HSZT zugänglich für die am häufigsten betroffene Altersgruppe (108) und führte zu einer beträchtlichen Zunahme weltweit durchgeführter Stammzelltransplantationen (115). RIC-Protokolle zeichnen sich durch den Einsatz von Zytostatika mit ausgeprägter immunsuppressiver Wirkung wie Fludarabin aus (110). Diese werden mit alkylierenden Chemotherapeutika oder mit fraktionierter, in der Gesamtdosis auf 2-4 Gy reduzierter, TBI und optionaler T-Zell-Depletion kombiniert (110). Je stärker die Reduktion der Chemo- und Strahlenintensität ausfällt, umso mehr begründet sich der therapeutische Erfolg der allogenen HSZT im antileukämischen Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effekt (Graft-versus-Leukemia; s. Kapitel 2.2) (30, 116).

Eine Kombination aus sequenzieller Reinduktionstherapie und RIC stellt das durch Schmid et al. insbesondere für Hochrisiko-AML- und -MDS-Patient\_innen entwickelte FLAMSA-RIC-Protokoll dar (117). „FLAMSA“ steht als Akronym für die zu Beginn verwendete Polychemotherapie bestehend aus Fludarabin, Amsacrin und Cytarabin (AraC) (118). An eine viertägige Konditionierung zum Erreichen einer stabilen Remission schließt sich nach dreitägiger Ruhephase eine RIC-Therapie mit konsekutiver HSZT an (30). Die Durchführung einer RIC wird somit durch eine drastische initiale Reduktion der Tumorlast auch in schnell proliferierenden Erkrankungen ermöglicht. Das FLAMSA-RIC-Protokoll stellt folglich eine Strategie für Hochrisiko-AML und -MDS sowie für refraktäre Erkrankungen dar (30).

Im Vergleich myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierung ergeben sich insbesondere aufgrund der ausgeprägten Zytotoxizität konventioneller Konditionierungsregime Unterschiede bezüglich des Nebenwirkungsprofils und der behandlungsassoziierten Mortalität (TRM) (Transplantationsbedingte Komplikationen; s. Kapitel 2.1.8) (2, 108). In der Behandlung hochaktiver, schnell proliferierender Erkrankungen ist die MA der RIC hingegen überlegen (30). Dies liegt darin begründet, dass unter RIC die Zeitspanne bis zur Ausprägung eines suffizienten GvL-Effektes aufgrund der schnellen Krankheitsprogredienz häufig nicht erreicht werden kann (30). Folglich sollte eine RIC bei hochaktiven Erkrankungen idealerweise in kompletter Remission (CR) durchgeführt werden (119). Eine retrospektive Studie der Acute Leukemia Working Party der EBMT zum Vergleich myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierung bei an AML erkrankten Personen über 50 Jahren zeigte signifikant verringerte TRM- und aGvHD-Inzidenzen der Grade II-IV bei Anwendung von RIC, jedoch auch eine signifikant höhere Rezidivrate (120). Die erste prospektive Vergleichsstudie wurde von Bornhäuser et al. an Personen im Alter von 18-60 Jahren mit Hochrisiko-AML in erster CR durchgeführt (115). Abgesehen von einer geringeren

Akuttoxizität mit reduzierter Häufigkeit schwerer oraler Mukositis bei Verwendung von RIC konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich OS, DFS, NRM, Rezidivhäufigkeit, Auftreten opportunistischer Infektionen und Auftreten chronischer GvHD beobachtet werden. Ringden et al. untersuchten an AML und CML erkrankte Personen mit einer oberen Altersgrenze von 60 Jahren und beobachteten unter Anwendung von RIC eine früher einsetzende Thrombopoese, geringere Inzidenzen oraler Mukositis, hämorrhagischer Zystitis und seltenere CMV-Infektionen (121). In einer 2017 durch Kröger et al. veranlassten randomisierten Studie zum Vergleich der Konditionierungsansätze bei an MDS erkrankten Personen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich OS und DFS nach zwei Jahren Beobachtungszeit festgestellt werden (122). Die Wahl der Intensität des Konditionierungsregimes soll laut den aktuellen Leitlinien der DHGO bzw. der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT) individuell in Abhängigkeit der Aktivität der Grunderkrankung, des Rezidivrisikos, des Komorbiditätenindex und des Empfängeralters getroffen werden (28).

### 2.1.8 Transplantationsbedingte Komplikationen

Die allogene HSZT entspricht einem komplexen Therapieverfahren mit dem Ziel der Heilung der hämatoonkologischen Grunderkrankung bei Erhaltung höchstmöglicher Lebensqualität. Der Erfolg der Transplantation ist in großem Maße abhängig von der Kontrolle eines großen Spektrums potenzieller Komplikationen und erfordert eine engmaschige Betreuung der Patient\_innen (123). Trotz ihres kurativen Potenzials geht die allogene HSZT mit einem nicht unerheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher (124).

Die zahlreichen transplantationsassoziierten Komplikationen begründen sich zum größten Teil durch die Akuttoxizität der Konditionierung, medikamentenspezifische Nebenwirkungen, die Infektionsgefahr während der Neutropenephase, unzureichendes Engraftment bzw. die Transplantatabstoßung, das Rezidivrisiko sowie durch immunologische Komplikationen (2, 124). D'Souza et al. präsentieren in ihrer Übersichtsarbeit Daten zu HSZT-Verfahren, Entwicklungen und Endpunkten aus den USA, basierend auf den an das Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) übermittelten Informationen aus dem Jahr 2018 (125). Die 100-Tage-Gesamtüberlebensrate nach allogener HSZT betrug 92 %, wobei die Mortalitätsrate in Abhängigkeit der Stammzellquelle differierte und von 6 % bei HLA-identen Geschwisterspender\_innen bis 11 % bei Nabelschnurrestblut reichte. Als Haupttodesursachen innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener HSZT wurden Rezidive (27 %), Organversagen (25 %), Infektionen (20 %) und das Auftreten von GvHD (10 %) ermittelt (125). Ab 100 Tagen nach Transplantation führte das Rezidiv der Grunderkrankung mit 61 % die Liste der Todesursachen an, gefolgt von Infektionen (11 %), Organversagen (10 %) und GvHD (9 %). Organspezifische

Komplikationen werden in großem Maße durch die Toxizität der Konditionierungstherapie verursacht, weisen einen akuten Beginn und teilweise symptomatische Überschneidungen mit der akuten GvHD auf (126). Zu den am häufigsten betroffenen Organsystemen zählen Gastrointestinaltrakt (GIT), Leber, Gefäßsystem, Harnblase und Lunge (126). Vielfach treten Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe als gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Weiterhin kommt es häufig zu oropharyngealer Mukositis mit Schleimhautschäden (2). Eine schwerwiegende Komplikation der Leber stellt die Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) dar, welche bereits wenige Tage nach HSZT auftritt und in ein hepatorenales Syndrom mit der Gefahr des Multiorganversagens (MOV) übergehen kann (127). Als führende Komplikation des Gefäßsystems wird die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) beschrieben, für welche die Dialysepflichtigkeit als prognostisch ungünstiger Faktor gilt (126). Während die hämorrhagische Zystitis eine Komplikation mit variierendem Schweregrad darstellt (126), ist die Lungentoxizität mit der diffus-alveolären Hämorrhagie als häufigste nicht-infektiöse Ursache Grund für ein frühes Versterben nach Transplantation (128). Vor allem die Verwendung von TBI und Alkylanzien im Rahmen der myeloablativen Konditionierung konnte als Risikofaktor für die VOD und die hämorrhagische Zystitis ermittelt werden (110, 126).

Eine weitere gängige Komplikation mit beträchtlicher Mortalität in der Akutphase stellen Infektionen des immunsupprimierten Empfängerorganismus dar (2). Innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation besteht ein erhebliches Risiko für systemische Infektionen durch bakterielle Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt (129). Begünstigt durch auf die Konditionierung folgende mukosale Barrierestörungen können diese in die Blutbahn gelangen und einen septischen Verlauf nach sich ziehen (129). Außerdem stellen Mykosen durch Aspergillus- und Candida-Spezies sowie persistierende Herpesviren eine Bedrohung in der Frühphase dar (2). Während der sich ca. von Tag 30 bis Tag 100 erstreckenden Zweitphase nach HSZT dominieren Herpesviren, darunter vor allem das Cytomegalovirus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV), sowie Aspergillen und der Schlauchpilz *Pneumocystis jirovecii* das Erregerspektrum (129). In der Spätphase nach Transplantation werden vermehrt Infektionen mit bekapselten Bakterien und den Herpeserregern Varizella-Zoster-Virus (VZV) und EBV beobachtet (129).

Aufgrund der insbesondere für immunsupprimierte Patient\_innen potenziell drastischen Folgen einer Infektion, sind die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen und die Einhaltung von Hygienevorschriften im Rahmen der allogenen HSZT elementar (130). Als Prophylaxemedikation gegen bakterielle Erreger kommen bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten in erster Linie Fluorchinolone zum Einsatz (129). Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Virus (HSV)- und VZV-Infektionen findet Aciclovir Anwendung. Im Jahr 2018 erfolgte die Zulassung des nicht-nukleosidischen Virostatikums Letemovir zur

Prophylaxe der CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung bei Patient\_innen unter allogener HSZT als Alternative zu dem nach heutigem Kenntnisstand nebenwirkungsreicheren Valganciclovir (131, 132). Die Prophylaxemedikation gegen Candida- bzw. Aspergillus-Spezies erfolgt mittels Azolantimykotika, gegen Pneumocystis jireovecii wird Cotrimoxazol eingesetzt (129).

Die Transplantatabstoßung ist eine seltene, jedoch gravierende, hauptsächlich durch Empfänger-T-Zellen vermittelte Komplikation (133). Erhöhte Inzidenzen konnten nach RIC, nach HLA-differenter bzw. HLA-haploidenter HSZT und nach T-Zell-Depletion beobachtet werden (134). Die primäre Abstoßung ohne Anzeichen von Engraftment wird von der sekundären Abstoßung mit vorübergehendem Anstieg der Spenderzellen im Empfängerorganismus unterschieden (133). Chimärismusanalysen sind als Diagnostikum unbedingt notwendig, um ein drohendes Transplantatversagen bzw. ein Rezidiv frühzeitig identifizieren und diesem entgegen wirken zu können (135).

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) stellt eine häufige, für die allogene HSZT typische Komplikation dar, welche sowohl akut als auch chronisch verlaufen kann und nicht selten mit einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (89). Aufgrund der Vielseitigkeit der GvHD und ihrer zentralen Bedeutung für diese Arbeit wird der GvHD ein eigenes Kapitel gewidmet (Graft-versus-Host-Disease; s. Kapitel 2.4).

Die Langzeitkomplikationen nach allogener HSZT sind zahlreich und können für betroffene Personen eine starke Beeinträchtigung der Gesundheit, des Wohlbefindens und der Lebensqualität bedeuten (89). Zu den Langzeiteffekten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Organfunktionsstörungen wie chronische Nierenerkrankungen, Endokrinopathien, Beeinträchtigungen des Knochenstoffwechsels, sexuelle Funktionsstörungen, Infertilität und das Auftreten von Sekundärmalignomen (108, 123). Als Risikofaktoren für Sekundärneoplasien wie Lymphome, MDS und solide Tumoren konnten die moderate bis schwere chronische GvHD (136), die Anwendung intensiver TBI mit Strahlendosen >12 Gy (123) sowie die Anwendung von Fludarabin-basierten Konditionierungsstrategien identifiziert werden (137).

### 2.1.9 Komplikationen des Mundraums

Zu den behandlungsassoziierten Komplikationen des Mundraums bei Durchführung der allogenen HSZT gehören zum einen direkte Gewebeschäden durch Polychemotherapie bzw. Bestrahlung und zum anderen das Auftreten von Infektionen als Folge von Gewebeschädigung und Myelosuppression (138). Die orale cGvHD als weitere Komplikation wird im Verlauf ausführlich besprochen (orale GvHD; s. Kapitel 2.4.7).

Für die toxische Gewebeschädigung spielt die Intensität der Konditionierungstherapie eine entscheidende Rolle. Die Inzidenz oraler Komplikationen bei Verwendung hochdosierter

Chemotherapeutika im Rahmen myeloablativer Konditionierungsregime wird auf 80 % geschätzt (139). Dazu zählen die oropharyngeale Mukositis, die zumeist reversible Speicheldrüsendysfunktion, Geschmacksveränderungen sowie Schmerzen und Blutungen im Mund- und Rachenbereich (138). Bei Verwendung von TBI kommt es bei bis zu 90 % der Patient\_innen zum Auftreten höhergradiger oraler Mukositis (140). Weiterhin kann die Parotis irreversibel geschädigt werden (138). Die orale Mukositis (OM) tritt mit einer Inzidenz von 75-100% nach HSZT auf und stellt damit die Hauptkomplikation des Mundraums dar (141). Dabei werden sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad der OM durch die Intensität der Konditionierung und insbesondere durch den Einsatz von TBI beeinflusst (139). Als weiterer Risikofaktor für das Auftreten oraler Mukositis gilt die Verwendung von Methotrexat (MTX) im Rahmen der GvHD-Prophylaxe (142). Klinisch äußern sich mukositische Veränderungen als Schleimhautschäden von erythematösen Läsionen bis hin zu tiefen Ulzerationen, welche sich nach unterschiedlichen Skalen wie der Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) in Schweregrade von 0 bis 5 einteilen lassen (139, 143).

Infektionen des Mundraums können durch Erreger der patienteneigenen Mundflora, durch Erreger chronischer Erkrankungen des Zahnhalteapparates sowie durch exogen erworbene Erreger verursacht werden (138). Infolge der Gewebeschädigung durch Chemotherapie und Bestrahlung können ein Verlust der Schleimhautbarriere und eine verminderte Speichelproduktion resultieren (144). Diese Veränderungen begünstigen insbesondere in Kombination mit der aufgrund schmerzhafter Läsionen eingeschränkten Mundhygiene die Entstehung lokaler Infektionen des Mundraums (138). Bergmann et al. konnten bei Patient\_innen unter antibiotischer Therapie eine deutliche Abnahme der physiologischen Mundflora bei gleichzeitiger Zunahme pathogener Erreger wie *E. faecalis*, Enterobacteriaceae und Candida Spezies beobachten (145). Als weiterer Infektionsfokus sind akute Exazerbationen vorbestehender chronischer Erkrankungen des Zahnhalteapparates zu berücksichtigen. Bei der chronischen Parodontitis bilden Mikroorganismen einen Biofilm in destruiertem Gewebe um die Zahnwurzel (138). Hierzu gehören gram-negative Anaerobier, Streptokokken, Koagulase-negative Staphylokokken, Pseudomonas-Spezies, Candida albicans und HSV (146).

Oben genannte Komplikationen können je nach Ausmaß die Nahrungsaufnahme und Kommunikationsfähigkeit sowie das Wohlbefinden der Patient\_innen stark beeinträchtigen und zu Untergewicht, sozialem Rückzug und psychischen Folgeerscheinungen führen (138).

## 2.2 Graft-versus-Leukemia (GvL)

### 2.2.1 T-Zellen

Der Graft-versus-Leukemia (GvL)- bzw. Graft-versus-Malignancy (GvM)-Effekt beschreibt die immunologische Reaktion transplantierte Spenderlymphozyten gegen Leukämiezellen des Empfängerorganismus (88). Die immunologische Auseinandersetzung im Rahmen der GvL-Reaktion wirkt sich durch Zerstörung der Tumorzellen in einer Verringerung des Rezidivrisikos aus und wird daher bei der allogenen HSZT gezielt mittels Spender-Lymphozyten-Infusionen provoziert (Donor-Lymphozyten-Infusion; s. Kapitel 2.3) (147). Maßgeblich am GvL-Effekt beteiligt sind zytotoxische CD8<sup>+</sup>-Spender-T-Zellen, welche ihre Zielzellen über auf der Zelloberfläche exprimierte HLA-Moleküle erkennen (HLA-System; s. Kapitel 2.1.4) (88). In Abhängigkeit davon, ob die entsprechenden Zielstrukturen ausschließlich auf hämatopoetischen Zellen oder sowohl auf hämatopoetischen als auch auf nicht-hämatopoetischen Zellen wie Epithelien präsentiert werden, kann ein isolierter GvL-Effekt oder ein GvL-Effekt in Kombination mit einer GvHD resultieren (31). Mittels DLI-Therapie wird ein GvL-Effekt in Abwesenheit von GvHD angestrebt (31). Bezüglich der Separierung von GvL-Effekt und GvHD werden verschiedene Ansätze verfolgt, darunter die Transfusion leukämiereaktiver Immunzellen sowie die selektive Depletion alloreaktiver T-Zellen (148).

Zu den Verfahren des adoptiven Immunzelltransfers zählt neben der DLI die Therapie mittels gentechnisch modifizierten CAR-T-Zellen (148). Bei letzterem Verfahren werden autologe zytotoxische T-Zellen mit rekombinanten Antigenrezeptoren ausgestattet, welche die HLA-unabhängige Erkennung tumorspezifischer Antigene ermöglichen und mit einer zielgerichteten Modulation der T-Zell-Antwort kombinieren (149, 150). Die T-Zellen werden hierfür per Leukapherese isoliert, in-vitro mittels CAR-kodierenden viralen Vektoren modifiziert, im Anschluss multipliziert und schließlich in den Patientenorganismus infundiert (151). In der klinischen Anwendung finden sich bis heute fünf durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassene CAR-T-Zell-Produkte, darunter vier CD19-spezifische CAR für die Behandlung von B-Zell-Neoplasien sowie ein CAR mit Spezifität für BCMA (b-cell maturation antigen), welcher in der Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) eingesetzt wird (151, 152). Die Untersuchung allogener CAR-T-Zellprodukte als schnell verfügbare Therapieoption ist derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Forschung (153, 154).

### 2.2.2 NK-Zellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) werden der unspezifischen Immunabwehr zugeordnet und sind in der Lage, virusinfizierte sowie neoplastische Zellen zu erkennen und diese mittels Freisetzung von Proteasen und Perforinen zu lysieren (155). Bereits in den 1990er Jahren

konnte die Rolle von NK-Zellen für den GvL-Effekt anhand verringerter Rezidivraten nach adoptivem NK-Zell-Transfer in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden (156). Besonders aussichtsreich erscheint die Therapie mit NK-Zellen, da diese in der Lage sind, eine potente antileukämische Reaktion ohne das Auftreten dosislimitierender Faktoren wie GvHD oder Zytotoxizität hervorzurufen (157, 158).

NK-Zellen zeichnen sich durch die Expression von CD56-Rezeptoren aus und lassen sich aufgrund der fehlenden Expression von CD3 phänotypisch von anderen Lymphozytenpopulationen abgrenzen (159). Weiterhin befinden sich auf der Zelloberfläche diverse aktivierende wie inhibitorische Rezeptoren, deren Signale in einem komplexen Wirkungsgleichgewicht zusammenwirken und je nach Ligandenkombination eine Toleranzinduktion oder aber eine Zell-Lyse bewirken (155, 158). Zu den inhibitorischen Rezeptoren gehören die KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), welche körpereigene HLA-Klasse-I-Moleküle erkennen und eine Autoinhibition der NK-Zelle bewirken (157). Ein ausbleibendes inhibitorisches Signal kann hingegen, im Zusammenspiel mit weiteren Signalen, zur Zytolyse der entsprechenden Zelle führen.

Im Gegensatz zur T-Zell-Therapie wurden bei der Therapie mit NK-Zellen keine erhöhten GvHD-Inzidenzen beobachtet (160). Dies lässt sich dadurch erklären, dass das alleinige Fehlen eines mit dem KIR der transferierten NK-Zelle kompatiblen HLA-Klasse-I-Moleküls auf der Oberfläche der Empfängerzellen für die Exekution einer Zell-Lyse nicht ausreichend ist (155). Vielmehr müssen zusätzlich aktivierende Rezeptoren, wie der NKG2D (natural killer group 2 member D)-Rezeptor, bedient werden. Dieser wird auf Zellen unter genotoxischem bzw. zellulärem Stress, wie Leukämiezellen, jedoch nicht auf gesundem Gewebe exprimiert (155). Folglich erklärt sich, dass ein HLA-/KIR-Ligand-Rezeptor-Mismatch zwischen Spender\_in und Empfänger\_in gezielt angestrebt wird, um ein größtmögliches Ausmaß des GvL-Effektes zu erreichen, ohne eine schwere GvHD zu provozieren (158). Positive Auswirkungen eines HLA-/KIR-Ligand-Rezeptor-Mismatches zwischen Spender\_in und Empfänger\_in auf die Rezidivrate konnten insbesondere bei HLA-haploidenten Transplantationen (148, 161), sowie nach umfangreicher T-Zell-Depletion des Transplantates beobachtet werden (162).

Ähnlich der CAR-T-Zell-Therapie besteht auch für NK-Zellen die Möglichkeit der Anwendung CAR-basierter Techniken, welche sich derzeit für die Behandlung von B-Zell-Neoplasien in präklinischer Erprobung befinden (151). Im Gegensatz zu der sehr wirksamen, jedoch von starken Nebenwirkungen begleiteten CAR-T-Zell-Therapie stellt sich die CAR-NK-Zell-Therapie als nebenwirkungsärmere Alternative mit vergleichbarem Wirkprofil dar, welche zum heutigen Zeitpunkt weiterer Studien bezüglich Langzeiteffizienz und der weiteren Untersuchung potenzieller Zielantigene bedarf (151, 163).



## 2.3 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI)

Laut CIBMTR stellen Rezidive hämatologischer Grunderkrankungen sowohl in den ersten 100 Tagen nach Stammzelltransplantation als auch im Zeitraum danach mit 27 % bzw. 61 % die Haupttodesursache nach allogener HSZT dar (125). Als Rezidiv einer hämatologischen Erkrankung gilt der erneute hämatologische oder molekulare Krankheitsnachweis nach vorheriger Etablierung einer kompletten Remission (164).

Als Donor-Lymphozyten-Infusion wird die Übertragung mononukleärer Spenderzellen in den Empfängerorganismus im Sinne eines adoptiven Immunzelltransfers bezeichnet (164, 165). Angestrebt wird dabei das Erreichen einer stabilen Remission durch Verstärkung des GvL-Effektes (39). Therapeutisch finden DLI Anwendung bei einem Rezidiv der Grunderkrankung (164). Weiterhin können DLI in prophylaktischer Intention bei hohem Rezidivrisiko oder in präemptiver Absicht bei Nachweis residueller Erkrankung bzw. bei gemischtem Chimärismus appliziert werden (164). Die Indikationsstellung zur DLI sollte in Abhängigkeit des zu erwartenden Ansprechens der Grunderkrankung, der Dauer des krankheitsfreien Intervalls nach Transplantation und des Risikos einer GvHD gestellt werden (164).

Die Aufbereitung der DLI kann sowohl aus bereits entnommenen, kryokonservierten Stammzellapheresaten als auch durch nachträgliche Entnahme aus dem Spenderorganismus erfolgen (39). Die Verabreichung von DLI erfolgt durch wiederholte Gaben in ansteigender Dosierung, wobei die Ausgangsdosis alle vier bis acht Wochen um eine halbe Logstufe gesteigert wird (164). Bei prophylaktischen Gaben wird eine Anfangsdosis zwischen  $0,1-1 \times 10^6$  CD3<sup>+</sup>-T-Zellen/kgKG angestrebt. Für präemptive und therapeutische DLI ist hingegen der Beginn in höherer Dosierung mit  $5-10 \times 10^6$  CD3<sup>+</sup>-T-Zellen/kgKG nötig (164). Ein Therapieerfolg macht sich in der Regel erst Wochen bis Monate nach DLI bemerkbar, eine molekulare Remission tritt meist erst nach sechs Monaten oder später ein (166).

Als klassische DLI werden unfraktionierte Spender-T-Zell-Infusionen bezeichnet (39). Da diese gegen alle fremden Histokompatibilitätsantigene gerichtet sein können, stellt das Auftreten einer GvHD die Hauptkomplikation nach DLI dar (167). Zum Zeitpunkt der DLI-Administration sollten folglich weder Anzeichen einer GvHD noch einer akuten Infektion vorliegen und die immunsuppressive Medikation sollte beendet sein (164). Eine Möglichkeit für die Verringerung des GvHD-Risikos besteht in der Depletion von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen (168, 169), wobei der GvL-Effekt durch die verbleibenden CD4<sup>+</sup>-T-Zellen unterhalten wird (170). Soiffer et al. führten eine randomisiert-kontrollierte Studie zu der prophylaktischen DLI-Administration bei Patient\_innen nach KMT durch und verglichen CD8<sup>+</sup>-T-Zell-depletierte DLI mit unselektierten DLI (168). Nach Erhalt der CD8<sup>+</sup>-depletierten DLI kam es nicht zum Auftreten von aGvHD, während in der Gruppe mit unselektierten DLI 67 % der Personen eine aGvHD entwickelten (168).

Im direkten Vergleich der DLI von unverwandten HLA-kompatiblen und HLA-differenten Spender\_innen nach T-Zell-depletierter HSZT ergaben sich in einer retrospektiven Studie bezüglich aGvHD-Inzidenz, Remissionserhaltung und 5-Jahres-Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede (171).

Die besten Ansprechraten auf DLI weisen die CML und das niedrigmaligne NHL auf (164). Während bei AML, MDS, MM und Hodgkin-Lymphomen ein intermediäres Ansprechen besteht, ist bei ALL und dem hochmalignen NHL mit einer niedrigen Sensitivität zu rechnen (164). Als Gründe für die geringe Sensitivität der AML gegenüber DLI werden die hohe Proliferationsrate der AML-Leukämiezellen und Immune-Escape-Mechanismen, wie veränderte Antigenpräsentation und regulatorische T-Zellen, diskutiert (39). Regulatorische T-Zellen (CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>) supprimieren die GvL-Reaktion gegenüber Tumorgewebe, wirken jedoch gleichzeitig gesundem Gewebe gegenüber toleranzinduzierend und spielen damit eine Rolle in der Prävention der GvHD (148). Die Depletion regulatorischer-CD25<sup>+</sup>-T-Zellen ist derzeit Gegenstand klinischer Studien (148).

## 2.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

### 2.4.1 Definition und Pathophysiologie der GvHD

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ist definiert als eine aus genetischer Inkompatibilität von Spender- und Empfängerorganismus resultierende, hauptsächlich durch Spender-T-Zellen vermittelte Immunreaktion gegen gesundes Empfängergewebe (8). Die Intensität der Immunreaktion ist dabei maßgeblich vom Grad der HLA-Inkompatibilität abhängig (22, 82). Mit einer Inzidenz von 30-40 % gilt die GvHD als eine der Hauptkomplikationen der allogenen HSZT (172) und ist in 10 % der transplantationsassoziierten Todesfälle ursächlich für ein Versterben innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation (125). Gleichzeitig ist das Auftreten von GvHD mit dem protektiven GvL-Effekt und folglich mit geringeren Rezidivraten assoziiert (173, 174).

Im Jahr 1966 postulierte Billingham drei grundlegende Voraussetzungen für die Entstehung der GvHD, welche in ihren Grundzügen bis heute Gültigkeit besitzen (175). Demnach müsse das Transplantat immunkompetente Zellen enthalten, der Empfängerorganismus müsse Zelloberflächenantigene präsentieren, welche im Spenderorganismus nicht existieren und Empfänger\_innen dürften nicht fähig sein, eine für die Beseitigung der transplantierten Zellen ausreichende Immunantwort zu generieren (175).

Entsprechend der klinischen Manifestationen (Klinik der GvHD; s. Kapitel 2.4.2) lässt sich die GvHD anhand der Kriterien der National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) in eine akute und eine chronische Form einteilen (176). Die beiden Ausprägungsformen der GvHD werden als zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten mit verschiedener Ätiologie und Pathophysiologie verstanden, wobei Mischformen möglich sind (82). Während bei der aGvHD eine inflammatorische Komponente vorherrscht, imponiert die cGvHD als variables Krankheitsbild, welches Ähnlichkeiten mit autoimmunologischen Erkrankungen aufweist (172, 177).

Ferrara et al. beschrieben die Pathogenese der akuten GvHD im Jahr 2009 anhand eines Drei-Phasen-Modells (8). Die erste Phase des Modells beschreibt die Beschädigung und entzündliche Aktivierung des Empfängergewebes durch die vorausgegangene Konditionierungstherapie. Es folgt die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) und -6 (IL-6), die Hochregulierung von HLA- und Adhäsionsmolekülen auf Empfängerzellen und die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APC) (86, 178). In der zweiten Phase folgt nach Interaktion mit Empfänger-APCs die Aktivierung von Spender-T-Lymphozyten, welche im Anschluss differenzieren und proliferieren (8). Weiterhin erfolgt die Ausschüttung zusätzlicher Zytokine wie Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und die Aktivierung multipler Entzündungszellen, darunter natürliche Killerzellen (NK), zytotoxische T-Zellen (CTL) und

Makrophagen (8). Die dritte Phase wird durch die Autor\_innen als Effektorphase bezeichnet und ist geprägt von der Einwanderung der Effektorzellen in die Empfängerorgane und die Zerstörung des Empfängergewebes durch Induktion von Apoptose über den Fas/Fas-Liganden-Pathway und die Ausschüttung von Effektormolekülen wie Perforinen, Proteasen und TNF- $\alpha$  (8). Zum weiteren Verständnis der Pathogenese akuter GvHD trugen in den darauffolgenden Jahren Erkenntnisse über die Rolle des Mikrobioms und die Aktivierung des Inflammasoms in Epithelien und APCs bei (86, 179). Außerdem wurde der Einfluss regulatorischer T-Zellen näher untersucht, welche durch die Suppression von Effektor-T-Zellen und APCs toleranzinduzierend wirken und das Potenzial besitzen, eine GvHD abzuschwächen (GvHD-Prophylaxe; s. Kapitel 2.4.5) (180).

Die Pathophysiologie chronischer GvHD beschreibt einen komplexen Mechanismus, dessen zahlreiche Komponenten bislang in tierexperimentellen Studien nur in Anteilen nachvollzogen werden konnten (181, 182). Den bestehenden Modellen zufolge zeichnet sich die cGvHD im Gegensatz zur aGvHD durch gestörte zentrale und periphere Toleranzmechanismen unter Beteiligung allo- und autoreaktiver Spender-T- und -B-Zellen aus (8, 183).

B-Zellen sind an der Entstehung und Unterhaltung chronischer GvHD zum einen durch Antigenpräsentation und Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen beteiligt (184). Zum anderen tragen B-Zellen durch Antikörperproduktion gegen Allo- und Autoantigene zur Entstehung von cGvHD bei (183). Diesbezüglich konnten in männlichen Empfängern nach allogener HSZT von weiblichen Spenderinnen Antikörper gegen Y-chromosomal kodierte Minor-Histokompatibilitätsantigene identifiziert werden (185). Bei Personen mit cGvHD wurden zudem erhöhte Antikörperspiegel gegen nicht-polymorphe Autoantigene wie den PDGF-Rezeptor (platelet-derived growth factor) beschrieben (183, 186), denen insbesondere in der Entstehung von Fibrosen eine Rolle zugeschrieben wird (182). Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen dauerhaft erhöhten BAFF-Spiegeln (B-cell activating factor) und einer verzögerten Rekonstitution naiver B-Zellen bei Persistenz aktivierter allo- und autoreaktiver B-Zellen beobachtet werden (187).

Bezüglich der T-Lymphozyten wurde im Mausmodell eine sowohl durch CD8<sup>+</sup>- als auch durch CD4<sup>+</sup>-Zellen vermittelte Pathogenese festgestellt (182, 188). Die cGvHD wird als Folge dysfunktionaler zentraler Immuntoleranzmechanismen aufgrund von Thymusepithelschäden im Empfängerorganismus verstanden. Zum einen gilt die beeinträchtigte Thymusfunktion als ursächlich für eine insuffiziente Rekonstitution von CD4<sup>+</sup>- und regulatorischen T-Zellen (183). Zum anderen wird eine aus der Thymusdysfunktion resultierende gestörte negative Selektion angenommen, welche zur Entstehung autoreaktiver CD4<sup>+</sup>-T-Zellen führt (188).

## 2.4.2 Klinik der GvHD

Die klinische Manifestation der GvHD kann sehr vielseitig sein und sich stark zwischen der akuten und der chronischen Form unterscheiden (6, 172). Während die aGvHD vornehmlich die Haut, den Gastrointestinaltrakt (GIT) und die Leber betrifft (82, 177), kann die cGvHD eine Vielzahl an Organen betreffen, darunter Haut und Hautanhangsgebilde, Bindegewebe, Mundhöhle, Augen, Speichel- und Tränendrüsen, Genitalien, GIT, Leber, Lunge, Muskeln, Faszien und Gelenke (177, 189).

Die aGvHD der Haut tritt mit einer Inzidenz von 30-60% nach allogener HSZT auf (13) und kann sich zeitgleich mit dem Engraftment der Spenderzellen manifestieren (8), jedoch auch erst bei Reduktion der Immunsuppression oder nach DLI-Gabe auftreten (86). Charakteristisch für die aGvHD der Haut ist ein juckendes, makulopapulöses Erythem, welches sich über den ganzen Körper ausbreiten kann (8). Prinzipiell kann sich eine aGvHD der Haut in verschiedener Intensität äußern und von Erythemen mit fleckigem Exanthem bis zur vollständigen Epithelablösung mit Lyell-Syndrom reichen (86). Zu den Symptomen der aGvHD des GIT gehören Diarrhoe und Erbrechen sowie abdominelle Schmerzen (8). Die klinische Unterscheidung zwischen der aGvHD der Leber und transplantationsbedingten Leberschäden, verursacht durch virale Infektionen oder konditionierungsbedingte Toxizität, gestaltet sich schwierig, kann jedoch histologisch mittels Biopsie-Entnahme ermittelt werden (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (8).

Die cGvHD kann sich sehr variabel präsentieren und manifestiert sich zumeist innerhalb der ersten drei Jahre nach allogener HSZT (172, 176). Die Inzidenz chronischer GvHD nach allogener HSZT wird auf 35-70% geschätzt und ist abhängig von der Stammzellquelle, der angewandten Immunsuppression sowie der HLA-Kompatibilität und dem Verwandtschaftsgrad zwischen Spender\_in und Empfänger\_in (190, 191). Klinisch weist die cGvHD Ähnlichkeiten mit einer Vielzahl an Autoimmunerkrankungen auf, darunter die Sklerodermie, das Sjögren-Syndrom, die primär biliäre Cholangitis (PBC), Immunzytopenien und der systemische Lupus erythematodes (189, 192, 193). Typische organspezifische Symptome wurden durch die NIH Consensus Conference erarbeitet (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (189). Im Folgenden werden exemplarisch einige diagnostische Kriterien der jeweiligen Organsysteme aufgelistet. Laut NIH Consensus Conference reichen die diagnostischen cGvHD-Kriterien der Haut von Poikiloderma über Lichen ruber planus, Lichen sclerosus und Morphea-ähnliche Manifestationen bis hin zur tiefen Hautsklerose. An Mundschleimhaut und Zunge umfassen die diagnostischen Kriterien ebenfalls lichenoide Veränderungen, charakteristischerweise mit hyperkeratotischer weißer Streifung (orale cGvHD; s. Kapitel 2.4.7) (189). Die diagnostischen Kriterien des Genitalbereichs beinhalten Lichen planus- und Lichen sclerosus-ähnliche Merkmale, sowie vaginale Vernarbungen und Verwachsungen bei Frauen bzw. Phimosen und narbige urethrale Strikturen bei Männern

(189). Im GIT zählen endoskopisch sichtbare ösophageale Netze, Strikturen und konzentrische Ringe zu den durch die NIH Consensus Conference erarbeiteten diagnostischen Zeichen (189). Typische klinische Symptome der gastrointestinalen cGvHD umfassen Dysphagie, Nausea, Erbrechen, chronische Diarrhoe, Malabsorption und konsekutiven Gewichtsverlust (13). An der Lunge zählt ausschließlich die Bronchiolitis obliterans als diagnostisches Kriterium, welche mittels Lungenfunktionstestung oder Biopsie gesichert werden kann (189) und mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist (13). Diagnostische cGvHD-Zeichen des muskuloskeletalen Apparates schließen meist an Unterarmen und Beinen auftretende Faszitiden ein, welche häufig mit Sklerosen der darüber liegenden Hautschichten assoziiert sind und in Gelenkkontrakturen resultieren können (189). An weiteren Manifestationsorten der cGvHD, wie Haaren, Augen und Leber, wurden durch die NIH Consensus Conference keine diagnostischen Kriterien festgelegt, jedoch häufige Symptome aufgelistet. Zu diesen gehören die vernarbende und nicht-vernarbende Alopezie, die Keratokonjunktivitis sicca, die akute Hepatitis und die Cholestase mit erhöhten Transaminasen (189).

Laut Lee et al. weisen etwa die Hälfte der von cGvHD betroffenen Personen eine Beteiligung von mindestens drei Organsystemen auf (194). Die Lebensqualität von Patient\_innen mit cGvHD kann durch physische und psychische Funktions- und Anpassungsstörungen stark beeinträchtigt werden und geht mit erhöhten Depressionsraten einher (172). Zu den GvHD-bedingten Komplikationen zählen unter anderem ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund der Anwendung immunsuppressiver Medikation sowie der Tod durch Organversagen (195). Außerdem wurde bei langfristiger Anwendung immunsuppressiver Medikation zur cGvHD-Therapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und des Mundraums beobachtet (196). In einer Fall-Kontroll-Studie konnten Curtis et al. insbesondere eine immunsuppressive Therapie mit Dauer >24 Monate, die Anwendung von Azathioprin und ausgeprägte cGvHD-Schweregrade als Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen identifizieren (196).

### 2.4.3 GvHD-Diagnostik

Die diagnostische Vorgehensweise bei GvHD variiert je nachdem, ob es sich um die akute oder chronische Form handelt. Die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer GvHD ergibt sich aus den im Jahr 2005 durch die NIH Consensus Conference entwickelten und im Jahr 2014 überarbeiteten Diagnostik-Kriterien (176, 189). Laut NIH-Kriterien werden zwei Hauptgruppen mit jeweils zwei Untergruppen unterschieden (s. Tabelle 1). Die klassische akute GvHD weist demnach aGvHD-typische Symptome (Klinik der GvHD; s. Kapitel 2.4.2) auf, tritt innerhalb von 100 Tagen nach Stammzelltransplantation oder DLI auf und bietet keine Anzeichen chronischer GvHD. Die späte aGvHD verhält sich identisch in Bezug auf die

klinische Symptomatik, tritt allerdings über 100 Tage nach Transplantation auf (176). Die klassische cGvHD wird nach NIH definiert als Auftreten cGvHD-typischer Symptome (Klinik der GvHD; s. Kapitel 2.4.2) in Abwesenheit aGvHD-typischer Symptome. In Abhängigkeit davon, ob die cGvHD ohne vorherige aGvHD, aus einer aGvHD heraus oder nach bereits abgeklungener aGvHD auftritt, wird diese gemäß den Leitlinien zusätzlich in „de novo“, „progressive“ und „quiescent“ eingeteilt (6). Das Overlap-Syndrom wird hingegen definiert als das zeitgleiche Auftreten beider GvHD-Formen zu einem beliebigen Zeitpunkt (176).

Tabelle 1: Kategorien akuter und chronischer GvHD (176)

Category		Time of Symptoms after HCT or DLI	Presence of acute GvHD Features	Presence of chronic GvHD Features
<b>Acute GvHD</b>	Classic acute GvHD	≤ 100 d	Yes	No
	Persistent, recurrent or late-onset acute GvHD	> 100 d	Yes	No
<b>Chronic GvHD</b>	Classic chronic GvHD	No time limit	No	Yes
	Overlap syndrome	No time limit	Yes	Yes

Abkürzungen: GvHD – Graft-versus-Host-Disease; HCT – Hämatopoetische Stammzelltransplantation; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Klinisch kann der organspezifische Schweregrad akuter GvHD anhand des von Glucksberg et al. entwickelten und durch Harris et al. modifizierten Staging-Modells ermittelt werden (s. Tabelle 2) (197, 198). Der aGvHD-Gesamtschweregrad ergibt sich in Zusammenschau der organspezifischen Beurteilung anhand eines ebenfalls nach Glucksberg et al. modifizierten Grading-Systems (s. Tabelle 3) (197, 198). Die Schweregradbeurteilung der aGvHD beschränkt sich dabei auf die hauptsächlich betroffenen Organsysteme Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt, wobei eine Differenzierung zwischen oberem und unterem GIT stattfindet.

Bei Verdacht auf akute GvHD der Haut oder des Darms ist die histologische Sicherung für die Diagnosestellung erforderlich (6, 86). In der Haut äußert sich die aGvHD histologisch in Form vakuoler Degeneration basaler Keratinozyten, Dyskeratose sowie als Epidermolyse mit Blasenbildung bis hin zum vollständigen Untergang des Epithels (199). Als histologische Kriterien der gastrointestinalen aGvHD werden die Anzahl der Apoptosen, das Vorkommen von Kryptenabszessen und der Epithelverlust herangezogen (200). Die Indikation zur Leberbiopsie sollte aufgrund des Blutungsrisikos abgewogen werden und ist nur notwendig, falls eine isolierte Erhöhung der Leberwerte besteht oder die immunsuppressive Therapie nicht zu einer Symptombesserung führt (6). Zu den histologischen aGvHD-Kriterien der

Leber zählen die lobuläre Hepatitis, Cholestase, abnormal konfigurierte Gallengänge, periduktale lymphozytäre Infiltrate und segmentale Nekrosen (201).

Tabelle 2: Staging der akuten GvHD (modifiziert nach Glucksberg et al.) (197, 198)

<b>Clinical stage</b>	<b>Skin (Active erythema)</b>	<b>Liver (Bilirubin)</b>	<b>Upper GI</b>	<b>Lower GI (stool output/day)</b>
<b>0</b>	No active (erythematous) GvHD rash	< 2 mg/dl	No or intermittent nausea, vomiting or anorexia	< 500 ml or < 3 episodes/day
<b>1</b>	Maculopapular rash < 25% BSA	2-3 mg/dl	Persistent nausea, vomiting or anorexia	500-999 ml or 3-4 episodes/day
<b>2</b>	Maculopapular rash 25-50% BSA	3,1-6 mg/dl		1000-1500 ml or 5-7 episodes/day
<b>3</b>	Maculopapular rash > 50% BSA	6,1-15 mg/dl		> 1500 ml or > 7 episodes/day
<b>4</b>	Generalized erythroderma (> 50% BSA) plus bullous formation and desquamation > 5%	> 15 mg/dl		Severe abdominal pain with or without ileus or grossly bloody stool (regardless of stool volume)

Abkürzungen: BSA – Body Surface Area

Tabelle 3: Grading der akuten GvHD (modifiziert nach Glucksberg et al.) (197, 198)

<b>Overall clinical Grade</b>	<b>Skin</b>	<b>Liver</b>	<b>Upper GI</b>	<b>Lower GI</b>
<b>0</b>	0	0	0	0
<b>I</b>	1-2	0	0	0
<b>II</b>	3	1	1	1
<b>III</b>	0-3	2-3	0-1	2-3
<b>IV</b>	4	4	0-1	4

Für die Diagnosestellung chronischer GvHD definierte die NIH Consensus Conference im Jahr 2005 klinische Symptome unterschiedlicher Gewichtung, welche in diagnostische, distinktive und andere Zeichen der cGvHD unterteilt werden (176). Folglich darf die Diagnose cGvHD bei Zutreffen eines diagnostischen Zeichens definitiv gestellt werden, während distinktive Zeichen eine histopathologische, labortechnische oder radiologische Bestätigung erfordern (176). Des Weiteren sollten andere Ursachen, wie Infektionen und



Medikamentenreaktionen ausgeschlossen werden (176). Die von der NIH-Consensus-Conference im Jahr 2005 für die Bewertung organspezifischer Manifestationen der cGvHD herangezogenen Organe umfassen Haut, Mund, Augen, GIT, Leber, Lunge, Gelenke, Faszien und den weiblichen Genitaltrakt. Jedem Organ wird entsprechend der Intensität der cGvHD eine Ziffer von 0 bis 3 zugeordnet, wobei 0 der Abwesenheit von cGvHD und 3 dem höchsten Schweregrad entspricht (Dokumentationsbogen cGvHD; s. Kapitel 8.1.2) (176). Zur Beurteilung des globalen Schweregrades der cGvHD wurde ein Assessment-Score mit den Ausprägungen mild, moderat und schwer entwickelt (s. Tabelle 4) (189). Der globale Schweregrad wird anhand der Anzahl und Intensität der organspezifischen Manifestationen ermittelt und legt besonderes Augenmerk auf einen cGvHD-Befall der Lunge.

Tabelle 4: NIH Global Severity of chronic GvHD (189)

	<b>mild</b>	<b>moderate</b>	<b>severe</b>
<b>Intensity</b>	all organs score $\leq 1$ (lung score 0)	3 organs score 1 or 1 organ score 2 (or lung score 1)	1 organ score 3 (or lung score $\geq 2$ )
<b>Number of organs involved</b>	1-2	$\geq 3$	

Inwiefern diagnostische Biomarker zur Diagnosestellung der cGvHD beitragen bzw. die Entwicklung einer cGvHD antizipieren können (prognostische Biomarker), wird derzeit in zahlreichen Studien untersucht (183, 202). Zu den bislang in Studien identifizierten Markern gehören unter anderem der lösliche BAFF, welcher sowohl diagnostische als auch prognostische Wertigkeit hat (203). Weiterhin als vielversprechend gelten der lösliche Chemokin-Ligand CXCL9 (204) sowie das Peptidhormon Adiponektin (205). Die Verifizierung der publizierten Biomarker in unabhängigen klinischen Studien ist erstrebenswert und Gegenstand aktueller Forschung (202, 203).

#### 2.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von GvHD

Für die Manifestation einer GvHD nach allogener HSZT konnten bereits diverse Risikofaktoren ermittelt werden, welche sich bezüglich akuter und chronischer GvHD unterscheiden (206). Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer aGvHD zählen der Grad der HLA-Disparität zwischen Spender- und Empfängerorganismus, die Kombination aus weiblicher Spenderin und männlichem Empfänger, die Verwendung peripherer Blutstammzellen als Stammzellquelle, eine unzureichend dosierte immunsuppressive Prophylaxe, hohes Spender- und Empfängeralter, Ganzkörperbestrahlung, Infektionen und erhöhte UV-Exposition (6, 206, 207). Für das Auftreten der cGvHD konnte eine

vorausgegangene aGvHD als einer der Hauptrisikofaktoren ermittelt werden (6, 183, 208). Als ursächlich wird die während akuter GvHD stattfindende Migration alloreaktiver T-Zellen in den Thymus und die Zerstörung von Thymusepithelzellen diskutiert (182, 183). Die Entstehung der cGvHD ist nach diesem Modell als Folge dysfunktionaler zentraler Immuntoleranzmechanismen im Empfängerorganismus und einer beeinträchtigten negativen Selektion aufgrund von Thymusepithelschäden anzusehen (188). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD wurden HLA-Disparitäten, die Transplantation von unverwandten Spender\_innen, die Kombination aus weiblicher Spenderin und männlichem Empfänger (183, 206), hohes Spender- und Empfängeralter (208), die Verwendung von PBSZ als Stammzellquelle (206, 209) und DLI-Gaben (167) beschrieben.

#### 2.4.5 GvHD-Prophylaxe

Die GvHD-Prophylaxe nimmt im Rahmen der allogenen HSZT eine entscheidende Rolle in der Reduktion der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) ein (125, 210). Gleichzeitig besteht durch Anwendung immunsuppressiver Prophylaxe-Maßnahmen die Gefahr der Reduktion des therapeutischen GvL-Effektes (148). Ziel der GvHD-Prophylaxe ist folglich die Anwendung möglichst spezifischer Prophylaxe-Maßnahmen zur Prävention der GvHD bei Erhaltung des GvL-Effektes (148, 211). Zu den etablierten Prophylaxe-Maßnahmen zählen die medikamentöse Immunsuppression und die in- oder ex-vivo T-Zell-Depletion mittels Antilymphozyten-Globulinen und monoklonalen Antikörpern (9, 212). Weitere vielversprechende Ansätze stellen die in-vivo T-Zell-Depletion mittels Cyclophosphamid (PTCy), die Zytokinmodulation sowie Fortschritte in der Entwicklung monoklonaler Antikörper dar (210).

Als immunmodulatorische Medikamente kommen vornehmlich die Calcineurin-Inhibitoren (CNI) Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus, der Folsäure-Antagonist Methotrexat (MTX), das Mykophenolsäure-Derivat Mycophenolat-Mofetil (MMF) sowie die mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus zum Einsatz (9, 213). Die sich mit der GvHD-Prophylaxe befassende Arbeitsgruppe der EBMT entwickelte standardisierte Empfehlungen bezüglich der Durchführung von Prophylaxe-Maßnahmen (214). Während für die myeloablative Konditionierung die Kombination aus CsA und MTX als Standard-Prozedere empfohlen wird, empfiehlt die EBMT für Transplantationen nach RIC die Kombination aus CsA und MMF (214). Beide Prophylaxe-Schemata können bei Transplantation von unverwandten Spender\_innen mit dem Antithymozyten-Globulin Thymoglobulin® oder dem Antilymphozyten-Globulin ATG-Fresenius kombiniert werden (214). Eine Anpassung der Intensität und Dauer der Prophylaxe-Medikation an den Remissionsstand der Grunderkrankung, das Empfängeralter und den Grad der HLA-Kompatibilität sollte jeweils vorgenommen werden (6).

CNI-basierte Verfahren stellen bis heute das Standardverfahren der GvHD-Prophylaxe dar (210). Der Wirkmechanismus der Calcineurin-Inhibitoren CsA und Tacrolimus beruht auf der Blockade der Transkription inflammatorischer Zytokine durch Bindung an Calcineurin (9). Zum Nebenwirkungsspektrum der CNI zählen die dosisabhängige Nephrotoxizität, das Auftreten von Hypomagnesiämie und Hyperkaliämie (9), Lebertoxizität (6) und, insbesondere bei Kombination mit mTOR-Inhibitoren, die transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (215). Um die Wirksamkeit zu verbessern und die Nebenwirkungen der CNI zu reduzieren, kann entsprechend der EBMT-Empfehlungen eine Kombination mit MTX oder MMF vorgenommen werden (210). Während MTX das Enzym Dihydrofolat-Reduktase inhibiert und auf diesem Weg die DNA-Synthese blockiert, hemmt MMF die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und beeinträchtigt somit die Proliferation aktivierter Lymphozyten (9, 178). Zu den Nebenwirkungen von MTX gehören ein verzögertes Engraftment, schwere Mukosiden sowie Nephro-, Pneumo- und Hepatotoxizität (57, 216). Bei Anwendung von MMF wurden schwere Diarrhoen und Anämien beschrieben (9).

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zur Wirksamkeit von CNI in Monotherapie oder in Kombination mit MTX zeigte keine Unterschiede bzgl. der Mortalität, jedoch signifikant niedrigere aGvHD-Inzidenzen in den Kombinationsarmen (217). Die Kombination aus Tacrolimus/MTX war der Kombination aus CsA/MTX bzgl. geringeren aGvHD-Inzidenzen und seltenerem Auftreten schwerer GvHD überlegen. Der Vergleich von MTX und MMF, jeweils in Kombination mit CsA, in retro- und prospektiven Studien nach myeloablativer KMT von HLA-identen Geschwisterspender\_innen zeigte vergleichbare aGvHD-Inzidenzen und Überlebensraten, jedoch ein schnelleres Engraftment unter MMF bei höherem Risiko einer CMV-Reaktivierung (218, 219). Eine weitere randomisierte, prospektive Studie zeigte nach HLA-identer HSZT eine geringere Toxizität unter MMF bei höheren Inzidenzen hochgradiger aGvHD, insbesondere nach Transplantation von unverwandten Spender\_innen (220).

Als alternative Kombinationsmöglichkeit stehen die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus zur Verfügung (178). Diese führen durch Blockade der Serin/Threonin-Kinase mTOR (mammalian target of Rapamycin) zu einer Proliferationshemmung von Effektor-T-Zellen bei Expansion regulatorischer T-Zellen (216). Gegenüber CNI sind mTOR-Inhibitoren weniger nephrotoxisch und bieten sich daher insbesondere für Patient\_innen mit eingeschränkter Nierenfunktion an (210). Das Nebenwirkungsprofil der mTOR-Inhibitoren umfasst Thrombozytopenien und Wundheilungsstörungen (9). In Kombination mit MTX konnte nach TBI-basierter Konditionierung ein vermehrtes Auftreten der Lebervenenverschlusskrankheit beobachtet werden (221). In Kombination mit CNI wurden signifikant häufiger Fälle transplantationsassoziiertes Mikroangiopathie registriert (215). In einer RCT zum Vergleich der Kombinationen Tacrolimus/Sirolimus und Tacrolimus/MTX bei

myeloablativer HSZT von HLA-identen Geschwisterspender\_innen zeigte sich unter Tacrolimus/Sirolimus ein schnelleres Engraftment sowie mildere Grade oropharyngealer Mukositis, jedoch keine Unterschiede bzgl. NRM, OS und dem Auftreten von aGvHD Grad II-IV und cGvHD (222). Bei Anwendung von RIC-Protokollen konnten geringere aGvHD-Inzidenzen der Grade II-IV durch Hinzufügen von Sirolimus zu Tacrolimus/MTX demonstriert werden (223).

Verfahren zur Depletion immunologisch aktiver Spenderlymphozyten können in-vivo und ex-vivo Anwendung als GvHD-Prophylaxe finden (212). In-vivo werden die polyklonalen Antithymozytenglobuline (ATG) ATGAM® und Thymoglobulin®, das Antilymphozytenglobulin (ALG) ATG-Fresenius (ATG-F) sowie der monoklonale Lymphozytenantikörper Alemtuzumab zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt (9, 212). Die Herstellung von ATG bzw. ALG erfolgt durch die Immunisierung von Kaninchen oder Pferden mit menschlichen Thymozyten bzw. T-Zell-Linien (210). In prospektiven randomisierten Vergleichsstudien konnten, nach Transplantation von HLA-identen Spender\_innen unter myeloablativer Konditionierung, bei Anwendung von CsA/MTX mit ATG-F gegenüber der Kontrollgruppe ohne ATG-F signifikant niedrigere cGvHD-Raten bei vergleichbarem Rezidivrisiko und OS gezeigt werden (40, 224). Der gegen das Oberflächenprotein CD52 (Campath 1-Antigen) gerichtete humanisierte monoklonale Antikörper Alemtuzumab richtet sich gegen diverse hämatopoetische Zellen und erzielt sowohl in-vivo als auch ex-vivo eine effektive T-Zell-Depletion (225, 226). In-vivo konnten insbesondere bezüglich Leber- und Darm-GvHD positive Effekte beobachtet werden (227). Risiken bei der Anwendung von ATG und Alemtuzumab als in-vivo T-Zell-Depletion stellen die Transplantatabstoßung, Rezidive aufgrund eines reduzierten GvL-Effektes und Infektionen bei verzögerter Immunrekonstitution dar (214, 228, 229).

Einen Durchbruch konnte die allogene HSZT während des letzten Jahrzehnts mit der Anwendung von PTCy verzeichnen (210, 230). Luznik et al. demonstrierten in einer initialen Studie die erfolgreiche Anwendung von PTCy als GvHD-Prophylaxe in Kombination mit Tacrolimus und MMF bei KMT von HLA-haploidenten Spender\_innen nach nicht-myeloablativer Konditionierung (231). Folgestudien, welche die Anwendung von PTCy in Monotherapie (232, 233) oder in Kombination mit mTOR-Inhibitoren (234) untersuchten, bestätigten dessen Wirksamkeit. Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht komplett verstanden, Wachsmuth et al. konnten jedoch im Mausmodell eine Beeinträchtigung der Funktion alloreaktiver CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bei Erhaltung regulatorischer T-Zellen zeigen (230). Im Vergleich von HLA-haploidenter HSZT mit PTCy und HLA-identer HSZT mit Standardprophylaxe zeigten sich keine Unterschiede bzgl. OS, allerdings niedrigere cGvHD-Inzidenzen unter PTCy (230). Der Einsatz von PTCy als GvHD-Prophylaxe nimmt aktuell weltweit zu und revolutioniert die allogene HSZT, indem er die HLA-haploidente Transplantation erleichtert (210, 230).

Weitere moderne Verfahren wie die Modulation co-stimulatorischer T-Zell-Pathways durch Checkpoint-Inhibition mittels Abatacept (CD28/CTLA-4-Blockade) befinden sich in klinischer Erprobung (235).

#### 2.4.6 GvHD-Therapie

Ziele der GvHD-Therapie sind das Abwenden destrukturierender immunologischer Prozesse, die Symptomlinderung und das Verhindern einer Krankheitsprogression ohne Beeinträchtigung der Immunrekonstitution oder des GvL-Effektes (177, 236). Neben der Anwendung immunmodulierender und -suppressiver Substanzen ist die Krankheits- und Therapieüberwachung von zentraler Bedeutung (236). Weiterhin kommt supportiven Maßnahmen wie adäquater Flüssigkeitssubstitution, parenteraler Zusatzernährung, antiinfektiver Prophylaxe und Therapie sowie der angemessenen Schmerztherapie ein hoher Stellenwert zu (6).

Laut der zuständigen Arbeitsgruppe der EBMT besteht die Erstlinientherapie der aGvHD aus der Anwendung systemischer Kortikosteroide (214). Bei milden Ausprägungen sollte dem systemischen Ansatz ein Therapieversuch mit topischen Steroiden vorausgehen (213). Die Indikation zur systemischen Therapie wird bei einem aGvHD-Gesamtschweregrad von  $\geq$  II gestellt (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (214). Die Initialdosis von 2 mg Methylprednisolon/kg KG pro Tag sollte beibehalten werden, bis alle Anzeichen akuter GvHD verschwunden sind und im Anschluss langsam und in Abhängigkeit des Therapieansprechens ausgeschlichen werden (214). Da für die GvHD-Therapie mittels Glukokortikoiden zumeist lange Therapiezeiträume erforderlich sind, stellen infektiöse Komplikationen und die Glukokortikoid-induzierte Toxizität ein beachtliches Risiko dar (213, 236). Durch Kombination der systemischen Therapie mit nicht-resorbierbaren Kortikosteroiden wie Budesonid bei Darm-aGvHD oder topischen Kortikosteroiden bei Haut-aGvHD kann die systemische Toxizität verringert und die therapieassoziierte Morbidität bzw. Mortalität reduziert werden (214, 237). Neue immunmodulatorische Verfahren zielen auf die Inhibition der CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Aktivität unter Umgehung einer systemischen Immunsuppression ab (238). Aktuell in klinischer Erprobung zur GvHD-Therapie befinden sich der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Sitagliptin, niedrig dosierte IL-2-Infusionen zur Stimulation regulatorischer T-Zellen sowie zelluläre Verfahren, wie der adoptive Transfer regulatorischer T-Zellen und mesenchymaler Stammzellen (238, 239). Bisher konnte sich jedoch gegenüber Kortikosteroiden keine der Therapieformen als Erstlinientherapie behaupten (240). Ein Ansprechen auf die Erstlinientherapie ist bei etwa 50% der Patient\_innen mit schwergradiger aGvHD zu erwarten (241). Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Langzeitüberleben und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (242).

Unabhängig von der Art des bei Steroidresistenz eingesetzten Zweitlinientherapieverfahrens besteht mit einem maximalen Langzeitüberleben von 30-50% der Patient\_innen eine schlechte Prognose (86, 243). Als steroidrefraktär gilt die aGvHD, falls nach sieben Tagen unter systemischer Glukokortikoid-Therapie kein Therapieansprechen zu verzeichnen ist oder, falls es trotz fünftägiger Behandlung zu einer klaren Krankheitsprogression kommt (214).

Im März 2022 erfolgte die Empfehlung für die Zulassung des JAK1/2-Inhibitors Ruxolitinib als Standardtherapie zur Behandlung der kortikosteroidrefraktären aGvHD und cGvHD durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (244). Die Empfehlung basiert auf den Phase-III-Studien REACH2 und REACH3, durch welche Vorteile in der Gesamtansprechrate, dem krankheitsfreien Überleben und der Symptomreduktion bei Anwendung von Ruxolitinib gegenüber der Kontrollgruppe demonstriert werden konnten (245, 246). Bislang erfolgte die Zweitlinientherapie mittels studienereprobten, off-label angewandten Substanzen wie Antilymphozytenantikörpern (ATG, Alemtuzumab), Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (Infliximab, Etanercept), Interleukin-2-Inhibitoren (Daclizumab, Basiliximab), immunsuppressiven Antimetaboliten (MMF) und mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) sowie extracorporaler Photopherese (ECP) (242).

Die Indikation zur cGvHD-Therapie wird laut EBMT in Abhängigkeit der Symptomschwere und der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression gestellt (214). Bei milder cGvHD der Haut sollten zunächst topische Kortikosteroide, topische CNI oder Phototherapie eingesetzt werden (13). Bei moderater oder schwerer cGvHD erfolgt die Erstlinientherapie mit systemischem Prednison oder Methylprednisolon in einer Dosierung von 0,5-1 mg/kg KG pro Tag (13, 214). Bei aufgrund vorausgegangener aGvHD bestehender Kortikosteroidtherapie wird die Kombination mit CsA empfohlen (214). Bei etwa 50% der Patient\_innen mit cGvHD ist ein Ansprechen auf die Erstlinientherapie zu erwarten (240), bei etwa 20% der Patient\_innen kann mittels Primärtherapie eine komplette Remission der cGvHD erreicht werden (247). Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie sollte frühestens nach einem Monat erfolgen (214). Indikationen für die Einleitung der Zweitlinientherapie mit Ruxolitinib stellen das Ausbleiben einer Symptombesserung nach vier bis acht Wochen oder eine deutliche Krankheitsprogression während des ersten Behandlungsmonats bzw. unter Ausschleichen der Therapie dar (13, 240, 246). Die Weiterführung der Kortikosteroidtherapie in Kombination mit CsA unter optimaler supportiver Versorgung wird durch die EBMT ebenfalls als Zweitlinientherapie anerkannt (214). Weitere Optionen stellen die ECP und die Kombination der Kortikosteroidtherapie mit weiteren Immunsuppressiva wie MMF, Rituximab, CNI oder mTOR-Inhibitoren als Strategie zur Einsparung von Kortikosteroiden dar (13, 214). Als erstes offizielles Zweitlinienmedikament zur Behandlung der cGvHD wurde der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Ibrutinib im Jahr 2017 durch die FDA zugelassen (240).

Weiterhin erfolgte durch die FDA im Juli 2021 die Zulassung des ROCK2 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2)-Inhibitors Belumosudil (248). Sowohl in einer offenen als auch in einer multizentrischen randomisierten Phase-II-Studie konnten vielversprechende Ergebnisse in Form von hohen Ansprechraten, erfolgreicher Kortikosteroidreduktion und geringer Toxizität gezeigt werden (249, 250).

Abgesehen von immunsuppressiver und antiinflammatorischer Therapie haben präventive, psychosoziale und pädagogische Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung einen hohen Stellenwert in der Therapie der cGvHD (251). Zu einer adäquaten Langzeitnachsorge gehört neben der Überwachung des Therapieansprechens die Überwachung und Behandlung medikamentenassoziierter Nebenwirkungen wie Infektionen, Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Osteoporose, Dyspepsie und Nierenfunktionsstörungen (213, 251). Eine multidisziplinäre Betreuung der Patient\_innen durch Transplantationsambulanz, Haus- und Facharztpraxen ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der vielseitigen Symptomatik unerlässlich (123, 252).

#### 2.4.7 Orale cGvHD

Die GvHD der Mundhöhle betrifft etwa 45-80% (11, 12) aller Personen mit cGvHD und geht häufig mit einer hohen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität einher (15, 253). Zu betroffenen Strukturen zählen die bukkale und labiale Mundschleimhaut, der weiche Gaumen, Zunge, Uvula und Lippen sowie Speicheldrüsen und periorales Gewebe (172, 254). Die organspezifische Diagnosestellung oraler cGvHD beruht auf den im Jahr 2005 erstmals veröffentlichten und im Jahr 2014 modifizierten Kriterien der NIH Consensus Conference (176, 189). Die vormals geltenden und dieser Arbeit zu Grunde liegenden Diagnosekriterien der oralen cGvHD aus dem Jahr 2005 umfassen lichenoid Veränderungen mit Wickham'scher Streifung, hyperkeratotische Plaques sowie die eingeschränkte Mundöffnung bei sklerotischem Geschehen (176). In der überarbeiteten Version von 2014 wurden sowohl isoliert auftretende hyperkeratotische Plaques als auch die verminderte Mundöffnung als Diagnosekriterien verlassen. Als distinktive Kriterien für eine cGvHD der Mundhöhle gelten nach wie vor erythematöse und ulzeröse Veränderungen, Xerostomie, Mukozelen, Mukosaatrophie und die Ausbildung von Pseudomembranen. Unter weiteren klinischen Kriterien oraler GvHD werden Gingivitis, Schleimhauterytheme und Schmerzen zusammen gefasst (189). Differenzialdiagnostisch sollten stets die HSV-Mukositis und medikamentöse Nebenwirkungen durch die Therapie mit MTX, Thiotepa oder Busulfan ausgeschlossen werden (6). Zu den histopathologischen Kriterien oraler cGvHD gehören die Hyperkeratose, die submukosale Lymphozyteninfiltration, die epitheliale Atrophie sowie die Basalzell-Apoptose (11).

Eine Einteilung der oralen cGvHD nach Schweregrad erlaubt die im Jahr 2006 veröffentlichte NIH-Skala zur Beurteilung oraler cGvHD (s. Tabelle 5), welche nach der durch Schubert et al. entwickelten Oral Mucositis Rating Scale (ORMS) modifiziert wurde (255, 256).

Tabelle 5: NIH oral chronic graft-versus-host disease clinical scoring instrument (14, 256)

Mucosal change	No evidence of cGvHD		Mild		Moderate		Severe	
	None	0	Mild or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or severe (<25%) erythema	2	Severe erythema (≥25%)	3
<b>Erythema</b>	None	0	Mild or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or severe (<25%) erythema	2	Severe erythema (≥25%)	3
<b>Lichenoid</b>	None	0	Hyperkeratotic changes (<25%)	1	Hyperkeratotic changes (25-50%)	2	Hyperkeratotic changes (>50%)	3
<b>Ulcers</b>	None	0	None	0	Ulcers involving (≤20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6
<b>Mucoceles</b>	None	0	1-5 mucoceles	1	6-10 scattered mucoceles	2	Over 10 mucoceles	3
Total score for all mucosal changes								

Um die Aktivität und das Therapieansprechen oraler cGvHD zu beurteilen, zieht die NIH-Skala die vier Kriterien Erythem der Mundschleimhaut, lichenoiden Läsionen, Ulzerationen und Mukozelen heran (256). Zur Beurteilung des Schweregrades der einzelnen Manifestationen wird die von erythematösen, lichenoiden oder ulzerösen Veränderungen betroffene Schleimhautfläche in Prozent bzw. die absolute Anzahl an Mukozelen herangezogen (14). Ermittelt werden die entsprechenden Punktwerte, ein Gesamtwert von 0-15 Punkten und ein Gesamtschweregrad, welcher als mild, moderat oder schwer kategorisiert wird (14). Im Jahr 2015 wurde die NIH-Skala auf Grundlage diverser Validierungsstudien durch die zuständige Arbeitsgruppe überarbeitet (257). Aufgrund mangelnder klinischer Korrelation soll die Anzahl der Mukozelen fortan nicht mehr zur Bewertung herangezogen werden, was in einem Score von maximal 12 Punkten resultiert (11, 258).

Als Risikofaktoren für das Auftreten oraler cGvHD wurden die Verwendung von PBSZ als Stammzellquelle sowie eine vorausgegangene aGvHD beschrieben (17, 75, 259). Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von TBI und einer cGvHD-Beteiligung der Speicheldrüsen diskutiert (260). Schubert et al. nennen außerdem vorbestehende Erkrankungen des Mundraums, hohes Empfängeralter und den mangelhaften Zugang zu



adäquater Nachsorge als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten oraler Komplikationen nach HSZT (261). Zu den Folgen oraler cGvHD gehören Hyposalivation mit konsekutiver Mundtrockenheit und herabgesetztem Schutz gegen Infektionen sowie epitheliale Verletzungen durch physikalische oder chemische Reizung (15). Insbesondere unter GvHD und begleitender immunsuppressiver Therapie kommt es zu einer verzögerten Rekonstitution T- und B-Zell vermittelter Immunreaktionen, wodurch Heilungsprozesse der Schleimhaut verzögert werden (139, 262). Sowohl Bakterien der patienteneigenen Mundflora als auch exogene Erreger, wie *Candida albicans*, und reaktivierte virale Erreger (HSV, VZV, EBV, CMV) stellen Infektionsquellen dar und unterhalten die bestehende Inflammation (139). Schmerzhaftes Läsionen und sklerodermatöse Veränderungen führen zu einer limitierten Mundöffnungsfläche und beeinträchtigen die Mundhygiene (14). Folglich resultiert ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Parodontose und Karies (15, 254). Des Weiteren tragen chemische Noxen wie Zigarettenrauch und physikalische Reizung wie schlecht sitzende Prothesen zur Unterhaltung der Inflammation bei und sind folglich strikt zu vermeiden (37).

Gravierende Langzeitkomplikationen oraler cGvHD stellen Sprechschwierigkeiten, Geschmacksveränderungen und Gewichtsreduktion durch erschwerte Nahrungsaufnahme dar (11). Die orale cGvHD stellt außerdem einen Risikofaktor für die Entstehung von Sekundärmalignomen, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle dar (254, 263). Die Mehrzahl der Behandler\_innen empfiehlt daher halbjährliche Screenings (16) mit Biopsie-Entnahme verdächtiger Läsionen (15).

Die Säulen der Behandlung oraler cGvHD sind die Symptomlinderung, die Funktionswiederherstellung und die Integritäterhaltung der natürlichen Schleimhautbarriere (12). Durch topische Behandlungsansätze kann ein erfolgreiches Therapieansprechen unter Umgehung von Nebenwirkungen einer systemischen immunsuppressiven Therapie erzielt werden (16, 264). Zu den lokalen Therapeutika gehören die topische Steroidtherapie (Budesonid-Mundspüllösung, Triamcinolon-Haftsalbe), topische CNI, die enorale Phototherapie (PUVA/UVB) und die Photobiomodulation (6, 15).

PUVA steht als Akronym für die Kombination des Photosensibilisators 8-Methoxypsoralen mit UVA-Licht-Bestrahlung und stellt eine erprobte Therapieform diverser dermatologischer Krankheitsbilder inklusive der lichenoiden cGvHD dar (264, 265). Der Wirkmechanismus wird auf die Inaktivierung exponierter T-Lymphozyten, die Reduktion der Freisetzung von Zytokinen durch mononukleäre Zellen und eine reduzierte Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen durch Keratinozyten zurückgeführt (264). Wolff et al. untersuchten die enorale Anwendung und stellten die Therapie mittels PUVA der Anwendung lokaler Kortikosteroide gegenüber (264). In 6 von 7 Fällen konnte insbesondere bei Patient\_innen mit steroidrefraktären Verläufen ein Therapieansprechen beobachtet werden. In 4 von 7 Fällen

konnte mittels PUVA-Therapie eine komplette Remission erreicht werden. Die Photobiomodulation (low-level laser) erfolgt mittels Applikation von Licht einer Wellenlänge von 660 nm auf alle beteiligten mukosalen Läsionen und stellt eine adjuvante Therapieoption in Ergänzung zu der Therapie mit lokalen oder systemischen Immunsuppressiva dar (266). Epstein et al. verzeichneten anhand klinischer Fallberichte unter Photobiomodulation eine Symptomreduktion von Xerostomie und Schleimhautallodynie sowie ein verbessertes Geschmacksempfinden und eine gesteigerte Mundöffnung (266). Finfter et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Einsatz der Photobiomodulation mit Augenmerk auf dem analgetischen Effekt bei Patient\_innen mit steroidrefraktärer oraler cGvHD und konnten in 73,4% der Behandlungen eine signifikante Schmerzreduktion auf der numerischen Ratingskala erzielen (267).

Zur Schmerzreduktion können weiterhin topische Lokalanästhetika eingesetzt werden (268). Für die Behandlung der Hyposalivation bei Speicheldrüsendysfunktion werden Cholinergika wie Pilocarpin, künstlicher Speichelersatz und zuckerfreie Kaugummis eingesetzt (6, 16). Bei sklerodermatöser perioraler Beteiligung und fibrotischem Gewebeumbau stellt die physikalische Therapie mittels Mundöffner die Therapie der Wahl dar (254). Bei schwerer Fibrose kann eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden, um die Mundöffnung zu verbessern und folglich die Nahrungsaufnahme und Mundpflege zu erleichtern (254). Die Aufklärung der Patient\_innen über adäquate Zahnpflege und Prophylaxe ist essenziell (15). Eine Begutachtung des Zahnstatus sollte alle drei bis sechs Monate durch erfahrene Untersucher\_innen erfolgen (16). Fluoridhaltige Lösungen sollen zum Schutz vor Karies beitragen, Chlorhexidin-Gurgellösungen finden zur Reduktion der Bakterienlast Anwendung (15).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit behandelt die retrospektive Auswertung von 412 in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erfolgten allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen im Zeitraum von 01.01.2010 bis 31.12.2015.

Zu den Einschlusskriterien zählen eine in oben genanntem Zeitraum an der Universitätsmedizin Mainz erfolgte allogene HSZT und das Vorliegen eines Transplant- sowie Ambulanzbriefs. Zu den Ausschlusskriterien zählen autologe oder syngene Transplantationen, Transplantatversagen, ein Patientenalter unter siebzehn Jahren, ein Überleben nach Transplantation für weniger als 30 Tage nach Transplantation, eine unzureichende Datenlage und ein zeitlicher Abstand von unter einem Jahr zwischen den Transplantationen bei zweifacher Transplantation. Die Transplantationen zweifach transplanterter Patient\_innen wurden getrennt erfasst. Dies betrifft 14 Patient\_innen bzw. 28 Transplantationen vor und 11 Patient\_innen bzw. 22 Transplantationen nach Anwendung der Ausschlusskriterien. Die initiale Kohorte umfasst 451 Patient\_innen und 465 Transplantationen. Nach Ausschluss umfasst das Kollektiv für die endgültige Auswertung 401 Patient\_innen und 412 Transplantationen.

#### 3.2 Datenerhebung

Die Auswahl der Patient\_innen erfolgte anhand aktualisierter Transplantationslisten der Stammzelltransplantationsambulanz der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Datenerfassung erfolgte in einem zweiten Schritt durch die Sichtung von Transplantations- und Ambulanzbriefen der entsprechenden Patientenakten im Archiv der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Nachfolgende Variablen wurden erhoben und anonymisiert in eine auf die spätere Analyse mittels SPSS ausgelegte Excel-Datenbank (Excel 2016-2021) eingepflegt: Empfängeralter bei Transplantation, Transplantationsdatum, ggf. Todesdatum, Geschlecht, Nikotinanamnese, Diagnose, Stammzellquelle, HLA-Übereinstimmung zwischen Spender\_in und Empfänger\_in, Konditionierung, TBI, TBI-Dosis, orale Mukositis, in-vivo T-Zell-Depletion, GvHD-Prophylaxe, Auftreten akuter GvHD, aGvHD-Datum, von aGvHD betroffene Organsysteme, aGvHD-overall-Stadium, Auftreten chronischer GvHD, cGvHD-Datum, von cGvHD betroffene Organsysteme, cGvHD-overall-Stadium, orale cGvHD, Schweregrad oraler GvHD nach NIH-Skala, DLI, Anzahl der DLI-Gaben, DLI-Datum, DLI-Startdosis,

kumulative DLI-Dosis, DLI-Art. Nicht dokumentierte Angaben wurden als unbekannt erfasst. Des Weiteren wurden Zeitspannen, wie die Tage zwischen Transplantationsdatum und Todesdatum bzw. letztem Ambulanzbrief innerhalb des Beobachtungszeitraumes (Follow-up), die Tage zwischen Transplantationsdatum und GvHD-Erstmanifestation, sowie die Tage zwischen Transplantationsdatum und DLI, anhand der dokumentierten Daten berechnet.

### 3.2.1 Kategorisierung von Variablen

Einige der erfassten Variablen werden für die statistische Untersuchung in verschiedene Untergruppen bzw. Ausprägungen kategorisiert, welche im Folgenden erläutert werden. Entsprechend des Empfängeralters bei Transplantation werden die Patient\_innen in drei Gruppen kategorisiert: <50 Jahre, 50-60 Jahre und >60 Jahre.

Das Merkmal „Diagnose“ umfasst die sechs Untergruppen AML, MDS, MPN, ALL, Lymphome und Sonstige (s. Tabelle 6). Die Einteilung der verschiedenen Leukämieformen zu den jeweiligen Untergruppen orientiert sich am Indikationskatalog der EBMT sowie an der im Jahr 2016 überarbeiteten WHO-Klassifikation hämatologischer und lymphatischer Tumoren (4, 269). Rezidive der Grunderkrankung werden der jeweiligen Untergruppe zugeordnet. Die Kategorien AML und MDS umfassen alle primären und sekundären Formen der jeweiligen Grunderkrankung. Während die Kategorie AML zusätzlich die Entitäten biphenotypische Leukämie, NK-Zell-Leukämie und Erythroleukämie einschließt, umfasst die Kategorie MDS außerdem die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). Die Kategorie MPN beinhaltet der WHO-Klassifikation entsprechend die chronisch myeloische Leukämie (CML), die chronische Neutrophilenleukämie, die Polycythaemia vera (PV), die primäre Myelofibrose (PMF), die essenzielle Thrombozythämie (ET), die chronische Eosinophilenleukämie und unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien. In der Diagnosegruppe ALL werden alle primären und sekundären akuten lymphatischen B- und T-Zell-Leukämieformen zusammengefasst. Die Kategorie Lymphome beinhaltet sämtliche B- und T-Zell-Lymphome, darunter Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das Plasmozytom, das multiple Myelom (MM), das Mantelzelllymphom, die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das Sézary-Syndrom. Die schweren aplastischen Anämien (SAA, VSAA), die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) werden in der Diagnosegruppe „Sonstige“ zusammengefasst.

Die Variable „Stammzellquelle“ wird in die zwei Untergruppen periphere Blutstammzellen (PBSZ) und Knochenmark (KM) unterteilt. Nabelschnurrestblut findet im vorliegenden Kollektiv keine Verwendung.

Tabelle 6: Diagnosegruppen

<b>AML</b>	Primäre AML Sekundäre AML Biphänotypische Leukämie Erythroleukämie NK-Zell-Leukämie
<b>MDS</b>	Primäres MDS Sekundäres MDS Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)
<b>MPN</b>	Chronische myeloische Leukämie (CML) Chronische Neutrophilenleukämie Polycythaemia vera (PV) Primäre Myelofibrose (PMF) Essenzielle Thrombozythämie (ET) Chronische Eosinophilenleukämie Unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien
<b>ALL</b>	Akute lymphatische B- und T-Zell-Leukämieformen
<b>Lymphome</b>	Hodgkin-Lymphom Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) Plasmozytom Multiples Myelom (MM) Mantelzelllymphom Chronische lymphatische Leukämie (CLL) Sézary-Syndrom
<b>Sonstige</b>	Schwere aplastische Anämien (SAA, VSAA) Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Abkürzungen: AML – Akute myeloische Leukämie; NK-Zellen – Natürliche Killerzellen; MDS – Myelodysplastisches Syndrom; MPN – Myeloproliferative Neoplasie; ALL – Akute lymphatische Leukämie

Das Merkmal „HLA-Status“ umfasst die Ausprägungen HLA-idente\_r Geschwisterspender\_in, HLA-kompatible\_r Fremdspender\_in, HLA-different und HLA-haploident. Als HLA-ident wird ein HLA-Status bei Übereinstimmung von zehn der zehn bestimmten Oberflächenantigene HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 gewertet. Als HLA-different wird eine Antigendifferenz an einem oder mehreren der soeben genannten HLA-Genorte betrachtet. Als HLA-haploident wird die Übereinstimmung eines HLA-Haplotyps definiert (HLA-System; s. Kapitel 2.1.4).

Die Variable „Konditionierung“ wird in die Subgruppen myeloablative Konditionierung (MA), intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) und Konditionierung nach FLAMSA-RIC-Protokoll (FLAMSA-RIC) eingeteilt. Die in dieser Arbeit angewandten Konditionierungsschemata werden in Tabelle 7 aufgelistet. Dabei orientiert sich die Zuteilung der Konditionierungsregime zu den Untergruppen an den aktuellen Leitlinien der DGHO bzw. an der von Bacigalupo et al. postulierten Einteilung der Konditionierungsschemata (28, 29). Das FLAMSA-RIC-Protokoll wird als eigene Ausprägung geführt, da bei diesem sowohl eine intensive Induktionstherapie als auch eine dosisreduzierte Konditionierung zum Tragen kommt (Konditionierung; s. Kapitel 2.1.7) (30). Die Anwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI) wird als Teil der Konditionierung erfasst und entsprechend der angewandten Gesamtstrahlendosis in die Dosierungen 12 Gy und  $\leq 5$  Gy eingeteilt.

Die Variable „T-Zell-Depletion“ wird aufgeteilt in die Kategorien Antithymozytenglobulin (ATG), Alemtuzumab und keine T-Zell-Depletion. Das Merkmal „GvHD-Prophylaxe“ wird in die vier Subgruppen Calcineurin-Inhibitor (CNI), Calcineurin-Inhibitor und Methotrexat (CNI/MTX), Calcineurin-Inhibitor und Mycophenolat-Mofetil (CNI/MMF) und Sonstige kategorisiert. Die CNI Ciclosporin A (CsA) und Tacrolimus werden als gleichwertig betrachtet. Der Untergruppe „Sonstige“ werden Prophylaxemedikationen wie MTX, Sirolimus/MMF und Prednisolon/MMF zugeordnet.

Bei Auftreten akuter GvHD wird das aGvHD-overall-Stadium nach Glucksberg bestimmt und in die Stadien I, II, III und IV eingeteilt (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (198). Intermediärstadien werden dem jeweils höheren Stadium zugeordnet. Die von aGvHD betroffenen Organe werden in die Gruppen Haut, GIT, Leber und Sonstige eingeteilt. Die ärztlich dokumentierte Angabe „Verdacht auf akute GvHD“ ohne histologischen Nachweis und ohne Therapieversuch wird nicht als aGvHD gewertet. Die chronische GvHD wird den NIH Consensus Conference Kriterien entsprechend in die drei cGvHD-overall-Stadien mild, moderat und schwer eingeteilt (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (176). Außerdem werden die von cGvHD betroffenen Organe erfasst und in die fünf Subgruppen Schleimhäute (Mundhöhle, Augen, Genitalien), Haut, Bewegungsapparat, Leber/GIT und Lunge kategorisiert. Bei Patient\_innen mit cGvHD der Mundhöhle wird mittels NIH-Skala zur Bewertung oraler GvHD ein dem Gesamtschweregrad entsprechender Zahlenwert bestimmt (orale cGvHD; s. Kapitel 2.4.7). Für die statistische Auswertung werden die mit Hilfe der NIH-Skala ermittelten Zahlenwerte zwischen 1 und 15 den Untergruppen 1-5, 6-10 und 11-15 zugeteilt.

Besteht die Indikation zur Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI), wird die Anzahl der DLI-Gaben, die DLI-Startdosis, die kumulative DLI-Dosis und die DLI-Art dokumentiert. Die DLI-Startdosis wird unterteilt in die Dosierungen  $< 10^6$  Zellen/kg KG,  $10^6$  Zellen/kg KG und  $> 10^6$  Zellen/kg KG. Die kumulative DLI-Dosis wird unterteilt in die Dosierungen

< 10<sup>6</sup> Zellen/kg KG,                      10<sup>6</sup> Zellen/kg KG,                      > 10<sup>6</sup> bis < 10<sup>7</sup> Zellen/kg KG,  
 > 10<sup>7</sup> bis < 4 x 10<sup>7</sup> Zellen/kg KG, > 4 x 10<sup>7</sup> bis < 6 x 10<sup>7</sup> Zellen/kg KG und > 6 x 10<sup>7</sup> Zellen/kg KG.  
 Die DLI-Art wird in die beiden Kategorien CD3<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> (nach CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Depletion) eingeteilt.

Tabelle 7: Konditionierungsschemata

<b>MA</b>	TBI (≥5 Gy Einzeldosis oder ≥8 Gy fraktioniert) / Cy Bu (> 8 mg/kg p.o.) / Cy Bu (> 8 mg/kg p.o.) / Flu Thio/Flu/Treo TBI (≥5 Gy Einzeldosis oder ≥8 Gy fraktioniert)/Flu/Thio TBI (≥5 Gy Einzeldosis oder ≥8 Gy fraktioniert)/Etoposid Treo/ATG/Cy/Etoposid Cy/ATG
<b>RIC</b>	Flu/BCNU/Mel Flu/Bu/Mel Flu/Bu/Cy Flu/Cy/TBI (2 Gy Gesamtdosis) Flu/Treo Flu/Mel/Alemtuzumab Flu/Cy Flu/TBI (2 Gy Gesamtdosis) Flu/AraC Flu/Cy/Alemtuzumab
<b>FLAMSA-RIC</b>	FLAMSA - Bu/Cy/ATG FLAMSA - TBI (≤5 Gy Einzeldosis oder ≥8 Gy fraktioniert) / Cy FLAMI - Bu/Cy FLAMI - TBI (≤5 Gy Einzeldosis oder ≥8 Gy fraktioniert) / Cy

Abkürzungen: TBI – Ganzkörperbestrahlung; Gy – Gray; Cy – Cyclophosphamid; Bu – Busulfan; Flu – Fludarabin; Thio – Thiopental; Treo – Treosulfan; ATG – Antithymozytenglobulin; BCNU – Carmustin (auch Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea); Mel – Melphalan; AraC – Cytosin-Arabinosid; FLAMSA – Fludarabin, Amsacrin, Cytosin-Arabinosid; FLAMI – Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Mitoxantron

### 3.2.2 Klassifikation der GvHD

Die Klassifikation akuter GvHD erfolgt anhand des standardisierten Dokumentationsbogens für akute GvHD der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz (Dokumentationsbogen aGvHD; s. Kapitel 8.1.1). Weiterhin werden klinische Parameter, wie Symptomkonstellationen, Ergebnisse klinischer, histologischer und laborchemischer

Untersuchungen, sowie der Zeitpunkt des Auftretens der GvHD erhoben. Das Staging erfolgt mittels eines nach Glucksberg et al. modifizierten Staging-Modells (197, 198). Im Anschluss erfolgt die Erfassung des Gesamtschweregrades akuter GvHD sowie die Einteilung in Gesamtschweregrade I bis IV anhand eines ebenfalls nach Glucksberg et al. modifizierten Grading-Modells (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (197, 198).

Der cGvHD-Gesamtschweregrad wird ebenfalls anhand eines standardisierten, in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz verwendeten Dokumentationsbogens bestimmt (Dokumentationsbogen cGvHD; s. Kapitel 8.1.2). Die Bestimmung des organspezifischen Schweregrades sowie des Gesamtschweregrades der cGvHD erfolgt entsprechend der 2005 erschienenen NIH Consensus Conference Kriterien in die Kategorien mild, moderat und schwer (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (176). Die Therapie der GvHD wurde während der Datenrecherche erhoben, später allerdings aufgrund mangelnder Datenlage bezüglich des Ansprechens der Therapie nicht in die Analyse einbezogen.

Klinische Kontrollen erfolgten in der Transplantationsambulanz der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin gemäß interner Standardvorgehensweise während der ersten 100 Tage einmal pro Woche, im weiteren Verlauf einmal alle zwei Wochen und schließlich einmal pro Monat. Nach Abschluss des ersten Jahres erfolgten Kontrollen in der Transplantationsambulanz einmal alle drei Monate. Ein ausführliches Screening auf cGvHD erfolgte über den gesamten Zeitraum alle drei Monate.



### 3.3 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Patienten- und Therapiedaten erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2016-2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Der Beobachtungszeitraum beginnt am 01.01.2010. Stichtag für das Ende der Nachbeobachtungszeit ist der 11.09.2017. Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 23.0 (International Business Machines Corporation, Statistical Package for Social Sciences, Armonak, USA) durchgeführt. Für die deskriptive Analyse werden stetige Parameter mit Minimum, Maximum, Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung sowie Median angegeben. Kategoriale Parameter werden als absolute und prozentuale Fallzahlen angegeben. Die Verteilung kategorialer Merkmale wird mittels Säulen- und Kreisdiagrammen veranschaulicht. Für die Gegenüberstellung einiger kategorialer Variablen werden Kreuztabellen erstellt.

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit bestehender Fachliteratur zu gewährleisten, werden kumulative Inzidenzen für die Entwicklung von aGvHD und cGvHD in Abhängigkeit der jeweiligen Schweregrade berechnet. Die kumulative Inzidenz berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle im betrachteten Zeitraum und der Anzahl an gesunden Personen unter Risiko zu Beginn des betrachteten Zeitraumes (270). Laut Robert Koch-Institut stellt die kumulative Inzidenz ein personenbezogenes Risikomaß dar und gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer Person unter Risiko, im entsprechenden Zeitraum zu erkranken (270).

Begleitend zu der statistischen Ausarbeitung erfolgten drei Beratungsgespräche durch die Mitarbeiter\_innen des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Inhalt der Gespräche waren neben der Fallzahlplanung die Plausibilitätskontrolle, die Auswahl statistischer Verfahren und die Besprechung der Ergebnisse.

## 3.4 Statistische Methoden

### 3.4.1 Signifikanztests

Mit Hilfe von Signifikanztests kann die Evidenz gegen die im Vorfeld formulierte Nullhypothese anhand des p-Wertes quantifiziert und interpretiert werden (271). Die Quantifizierung der Evidenz ist in dieser Arbeit ausreichend, da keine konkrete Entscheidung bezüglich des Verwerfens der Nullhypothese im Sinne von Hypothesentests notwendig ist. Um die Evidenz gegen die Nullhypothese mittels Signifikanztest interpretieren zu können, beschreiben Kirkwood und Sterne p-Werte bis 0,01 als deutliche Evidenz gegen die Nullhypothese und p-Werte bis 0,1 als schwache Evidenz gegen die Nullhypothese (272). Durch die Nullhypothese wird das Gegenteil der zu untersuchenden Fragestellung ausgedrückt. Im Fall dieser Arbeit lässt sich die Nullhypothese für die jeweiligen Fragestellungen verallgemeinern als

$H_0$ : Es besteht kein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Ausprägungen der zu untersuchenden Variable und dem Auftreten oraler cGvHD.

Die in der vorliegenden Arbeit mittels Signifikanztests untersuchten Fragestellungen unterteilen sich in zwei konfirmatorische Haupt- und zwölf explorative Nebenfragestellungen. Unter dem festgelegten Signifikanzniveau signifikante p-Werte konfirmatorischer Untersuchungen ermöglichen die Formulierung definitiver Ergebnisse, während signifikante p-Werte explorativer Untersuchungen vielmehr als Ausgangspunkt für die Formulierung weiterer Hypothesen dienen (273). Die Unterteilung in Haupt- und Nebenfragestellungen macht sich weiterhin bei der Festlegung des lokalen Signifikanzniveaus bemerkbar. Für alle Testverfahren wird das Signifikanzniveau auf einen p-Wert von  $p = 0,05$  festgelegt. Für die Hauptfragestellungen wird zudem eine Korrektur des lokalen Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Diese sieht vor, dass die p-Werte mit einem lokalen Signifikanzniveau von  $0,025$  ( $\alpha/\text{Anzahl der Fragestellungen} = 0,05/2 = 0,025$ ) verglichen werden. Um die Häufigkeitsverteilung der abhängigen Variable „Auftreten oraler cGvHD“ auf stochastische Unabhängigkeit von der jeweiligen unabhängigen Variablen zu überprüfen, werden die Ausprägungen der kategorialen Variablen mittels Kreuztabelle gegenübergestellt. Mithilfe von Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ -Test) werden die beobachteten Häufigkeiten mit den Häufigkeiten verglichen, welche unter der Nullhypothese erwartet werden und auf einen signifikanten Unterschied hin untersucht (274). Die Verteilungsannahmen der Chi-Quadrat-Tests besitzen Gültigkeit für Stichproben mit erwarteten Zelloberhäufigkeiten von mindestens 5 Fällen pro Ausprägung (275).

### 3.4.2 Binär logistische Regression

Die einfache binär logistische Regressionsanalyse dient der Quantifizierung des Einflusses einzelner Ausprägungen einer erklärenden Variable auf die zu untersuchende binäre Zielgröße (276). Die Auswahl erklärender Variablen für die binär logistische Regressionsanalyse erfolgt über die Bestimmung möglicher Risikofaktoren für die zu untersuchende Zielgröße „Auftreten oraler cGvHD“ bzw. über die Bestimmung bekannter Risikofaktoren mittels Literaturrecherche. Die möglichen Einflussfaktoren werden in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Potenzielle Einflussfaktoren für das Auftreten oraler cGvHD

<b>Patientenabhängige Faktoren</b>	Patientenalter bei Transplantation (206, 208, 277) Diagnose (208) Nikotinkonsum Hohes Empfängeralter (6)
<b>Spenderabhängige Faktoren</b>	PBSZ als Stammzellquelle (17, 277) HLA-Histokompatibilität (277)
<b>Transplantationsassoziierte Faktoren</b>	Konditionierungstherapie (261) Bestrahlung (278) T-Zell-Depletion GvHD-Prophylaxe (278, 279) aGvHD (17, 208, 277-279) Orale Mukositis DLI (279)

Abkürzungen: PBSZ – Periphere Blutstammzellen; HLA – Humane Leukozyten-Antigene; GvHD – Graft-versus-Host-Disease; aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Die Analyse mittels der Statistiksoftware SPSS liefert verschiedene Tabellen, wobei die Modellzusammenfassung die Güte des Modells anhand von Pseudo-R-Quadraten anzeigt. Während das R-Quadrat nach Cox & Snell Werte zwischen 0 und 0,75 annehmen kann, reicht Nagelkerkes R-Quadrat von 0 bis 1. Nagelkerkes R-Quadrat gibt dabei an, inwieweit die Varianz der abhängigen Variable durch die unabhängige Variable erklärt werden kann (280). Die Güte eines Modells wird in Abhängigkeit des Pseudo-R-Quadrates beurteilt und ist umso größer, je höher das Pseudo-R-Quadrat ausfällt. Ein Nagelkerke R-Quadrat < 0,1 steht für eine schlechte Erklärungsgüte des Modells, während ein Nagelkerke R-Quadrat von > 0,5 von einer guten Erklärungsgüte zeugt (280, 281). Die Signifikanz einer Merkmalsausprägung in der Koeffiziententabelle ist demnach trotz eines p-Wertes < 0,05 bei niedrigem Pseudo-R-Quadrat als gering zu werten.

Die Koeffiziententabelle gibt neben dem Regressionskoeffizienten  $B$  (entspricht der Schätzung des logarithmierten Odds Ratio) und dessen Standardfehler den Wald-Wert, das zugehörige Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und den  $p$ -Wert an (282). Der Wald-Wert errechnet sich mittels Division des geschätzten Regressionskoeffizienten  $B$  durch dessen geschätzten Standardfehler und stellt einen Indikator für die Signifikanz dar (275). Der Wert  $\text{Exp}(B)$  errechnet sich durch Potenzierung der Eulerschen Zahl mit dem Regressionskoeffizienten  $B$  und entspricht dem Odds Ratio, welches die Stärke des Zusammenhanges zweier binärer Variablen quantifiziert und damit die Effektstärke angibt (283). Eine Aussage über die Kausalität zwischen zwei Merkmalen wird dabei nicht getroffen. Der angegebene  $p$ -Wert gilt für die Nullhypothese, dass der Regressionskoeffizient  $B$  tatsächlich null entspricht und damit kein Unterschied in der Einflussnahme der betrachteten Ausprägung der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable im Vergleich zu der im jeweiligen Modell als Referenzkategorie ausgewählten Merkmalsausprägung besteht (282). Im Rahmen der binär logistischen Regressionsanalyse durchgeführte Untersuchungen sind definitionsgemäß explorativer Natur. Statt eine konkrete Fragestellung zu untersuchen, reihen sie sich vielmehr in den gesamtwissenschaftlichen Zusammenhang ein, indem sie Untersuchungsergebnisse vorheriger Studien bestätigen bzw. Ausgangspunkte für konfirmatorische Folgestudien darstellen (282). Die Beurteilung eines formal signifikanten  $p$ -Wertes erfolgt stets in Abhängigkeit der Güte des Modells und ist aufgrund des explorativen Ansatzes als auffällig, jedoch nicht notwendigerweise als statistisch signifikant anzusehen.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Neben der deskriptiven Analyse werden die Resultate der Signifikanztests sowie der binär logistischen Regressionsanalyse aufgeführt. Die ausführliche Interpretation und Diskussion der Ergebnisse folgt im Hauptteil der Arbeit (Diskussion; s. Kapitel 5).

### 4.1 Deskriptive Analyse

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Alle  $n = 412$  in der Auswertung betrachteten Transplantationen wurden von 2010-2015 in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Patientencharakteristika.

Das Alter bei Transplantation liegt mit einem Minimum von 17 Jahren und einem Maximum von 75 Jahren im Mittel bei 51 Jahren bei einem Median von 53 Jahren. In die Alterskategorie  $< 50$  Jahre fallen 156 (37,9%) Personen, 157 (38,1%) Personen waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 50 und 60 Jahre alt und 99 (24,0%) Personen waren bei Transplantation älter als 60 Jahre. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit mit Stichtag am 11.09.2017 verstarben 212 der Patient\_innen. Die Nachbeobachtungszeit endet mit dem Versterben bzw. mit dem letzten Kontakt (letzter Ambulanzbrief) innerhalb der Nachbeobachtungsfrist. Im Gesamtkollektiv beträgt die Nachbeobachtungszeit bei einem Minimum von 37 Tagen und einem Maximum von 2633 Tagen im Mittel 847 Tage bei einem Median von 632 Tagen. Nach Aufschlüsselung der Nachbeobachtungszeit in Abhängigkeit der Konditionierungsschemata zeigt sich für die FLAMSA-RIC-Kohorte mit einer mittleren bzw. medianen Nachbeobachtungszeit von 412 bzw. 279 Tagen ein kürzeres Nachbeobachtungsintervall als für Patient\_innen unter MA mit im Mittel 996 bzw. im Median 863 Tagen und RIC mit im Mittel 828 bzw. im Median 609 Tagen.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Empfängeralter bei Tx	Jahre
Minimum	17
Maximum	75
Mittelwert	51
Standardabweichung	13
Bereich	58
Median	53

Fortsetzung Tabelle 9

<b>Empfängeralter bei Tx nach Kategorien</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
< 50 Jahre	156	37,9	
50 - 60 Jahre	157	38,1	
> 60 Jahre	99	24,0	
<b>Tod</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
nein	200	48,5	
ja	212	51,5	
<b>Nachbeobachtungszeit insgesamt</b>	<b>Tage nach Tx</b>		
Minimum	37		
Maximum	2633		
Mittelwert	846,5		
Standardabweichung	675,9		
Bereich	2596		
Median	631,5		
<b>Nachbeobachtungszeit Konditionierung</b>	<b>Tage nach Tx</b>		
	<b>RIC (n = 241)</b>	<b>MA (n = 135)</b>	<b>FLAMSA-RIC (n = 36)</b>
Minimum	37	45	60
Maximum	2525	2633	1639
Mittelwert	828	995,5	411,5
Standardabweichung	657,9	715,9	388,5
Bereich	2488	2588	1579
Median	609	863	279
<b>Geschlecht</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
weiblich	171	41,5	
männlich	241	58,5	
<b>Nikotinkonsum</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
nein	329	79,9	
ja	83	20,1	

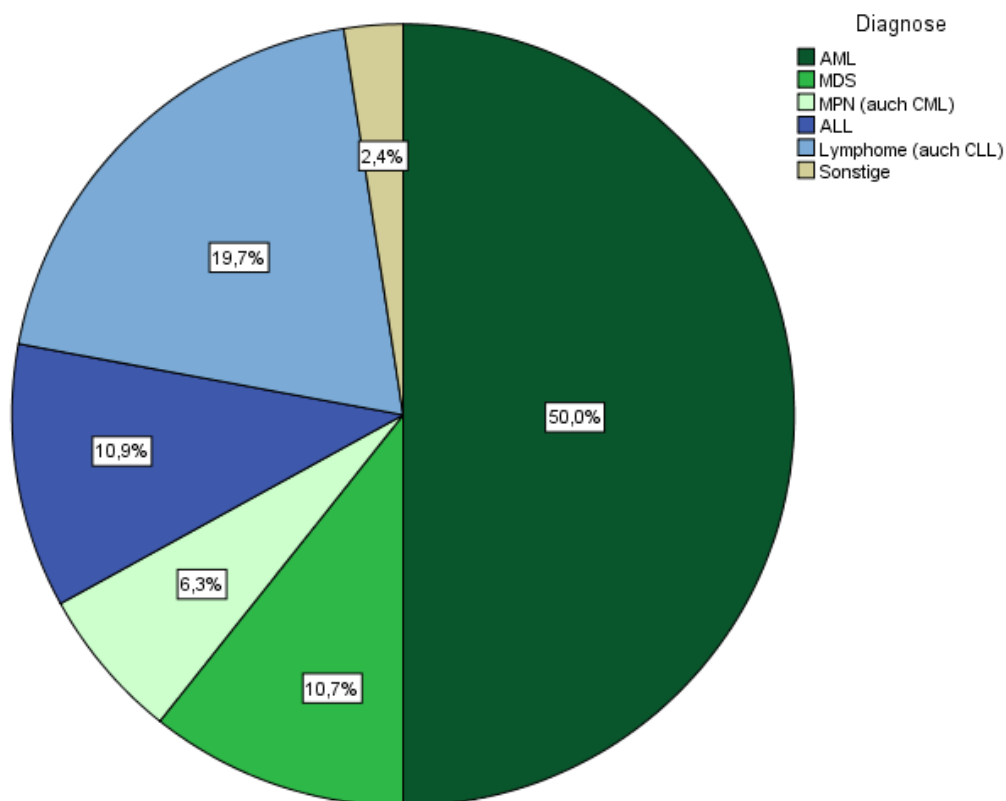
Fortsetzung Tabelle 9

Diagnose	n	%
AML	206	50,0
Lymphome	81	19,7
ALL	45	10,9
MDS	44	10,7
MPN	26	6,3
Sonstige	10	2,4

Abkürzungen: Tx – Transplantation; AML – Akute myeloische Leukämie; ALL – Akute lymphatische Leukämie; MDS – Myelodysplastisches Syndrom; MPN – Myeloproliferative Neoplasie

Von den in die Analyse eingeschlossenen Transplantationen erfolgten 171 (41,5%) bei weiblichen und 241 (58,5%) bei männlichen Personen. Die Diagnosehäufigkeiten im untersuchten Kollektiv werden durch Abbildung 1 demonstriert. Häufigste allogene Transplantationsindikation und damit häufigste Diagnose im untersuchten Kollektiv ist mit 206 (50,0%) Transplantationen die AML. Lymphome stellen die Indikation für 81 (19,7%) der Transplantationen dar.

Abbildung 1: Diagnosen im Kollektiv



#### 4.1.2 Transplantationscharakteristika

Die Transplantationscharakteristika der n = 412 für die Auswertung herangezogenen Transplantationen werden in Tabelle 10 dargestellt. Der HLA-Status beschreibt den Übereinstimmungsgrad der zur Typisierung herangezogenen HLA-Merkmale zwischen Spender\_in und Empfänger\_in (HLA-System; s. Kapitel 2.1.4). Im untersuchten Kollektiv fanden in 239 (58%) Fällen HLA-kompatible Transplantationen von Fremdspender\_innen und in 76 (18,4%) Fällen HLA-ident Transplantationen von Geschwisterspender\_innen statt. Weiterhin werden 94 (22,8%) HLA-differente und 3 (0,7%) HLA-haploidente Transplantationen herangezogen.

Tabelle 10: Transplantationscharakteristika

<b>HLA-Status</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
HLA-ident verwandt	76	18,4
HLA-kompatibel fremd	239	58,0
HLA-different	94	22,8
HLA-haploident	3	0,7
<b>Stammzellquelle</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
PBSZ	390	94,7
HLA-ident verwandt	66	16,0
HLA-kompatibel fremd	232	56,3
HLA-different	90	21,8
HLA-haploident	2	0,5
KM	22	5,3
HLA-ident verwandt	10	2,4
HLA-kompatibel fremd	7	1,7
HLA-different	4	1,0
HLA-haploident	1	0,2
<b>Konditionierung</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
RIC	241	58,5
MA	135	32,8
FLAMSA-RIC	36	8,7



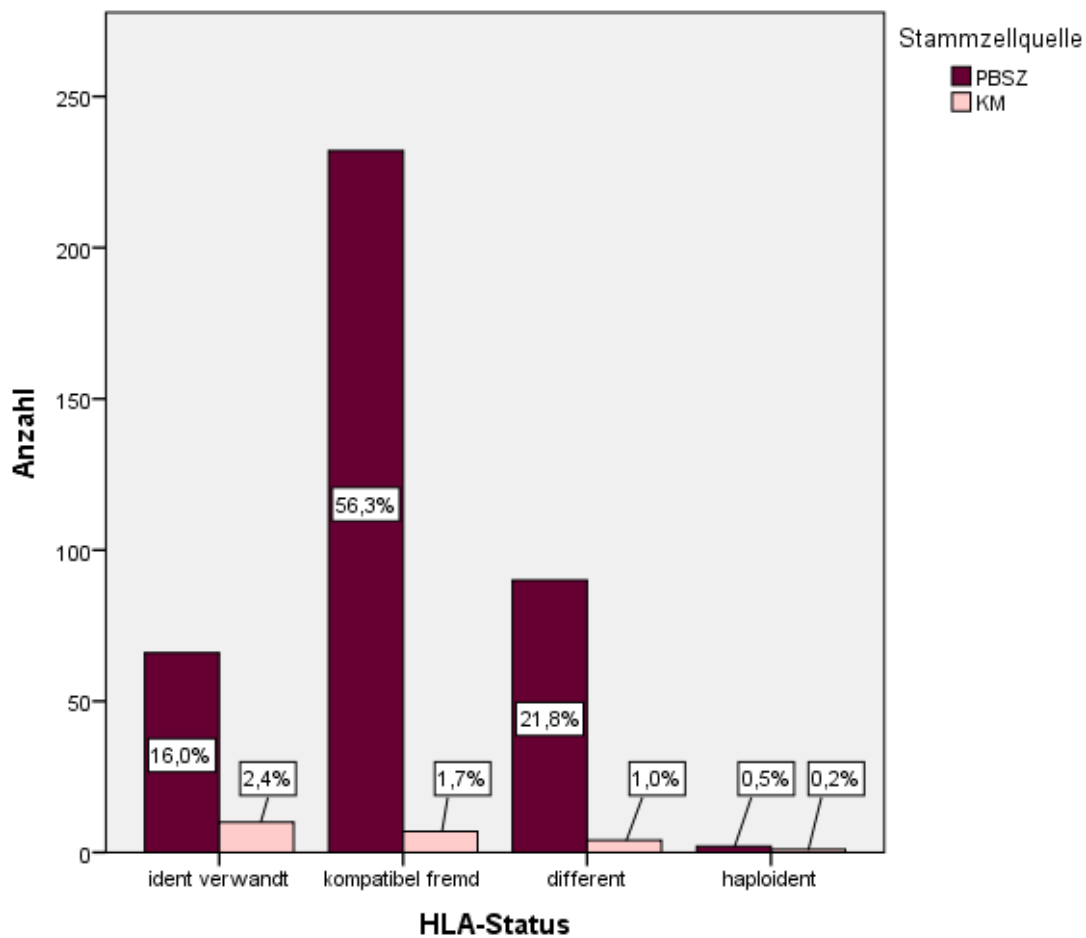
Fortsetzung Tabelle 10

<b>TBI (Gesamtdosis)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
keine	351	85,2
ja	61	14,8
≤5 Gy	15	3,6
12 Gy	46	11,2
<b>T-Zell-Depletion</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
ATG	192	46,6
Alemtuzumab	177	43,0
keine	43	10,4
<b>GvHD-Prophylaxe</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
CNI	225	54,6
CNI/MMF	96	23,3
CNI/MTX	79	19,2
Sonstige	12	2,9

Abkürzungen: PBSZ – Periphere Blutstammzellen; KM – Knochenmark; HLA – Humanes Leukozyten-Antigen; RIC – Reduced intensity conditioning; MA – Myeloablative Konditionierung; FLAMSA – Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin (AraC); TBI – Total body irradiation; ATG – Antithymozytenglobulin; GvHD – Graft-versus-Host-Disease; CNI – Calcineurin-Inhibitor; MMF – Mycophenolat-Mofetil; MTX – Methotrexat

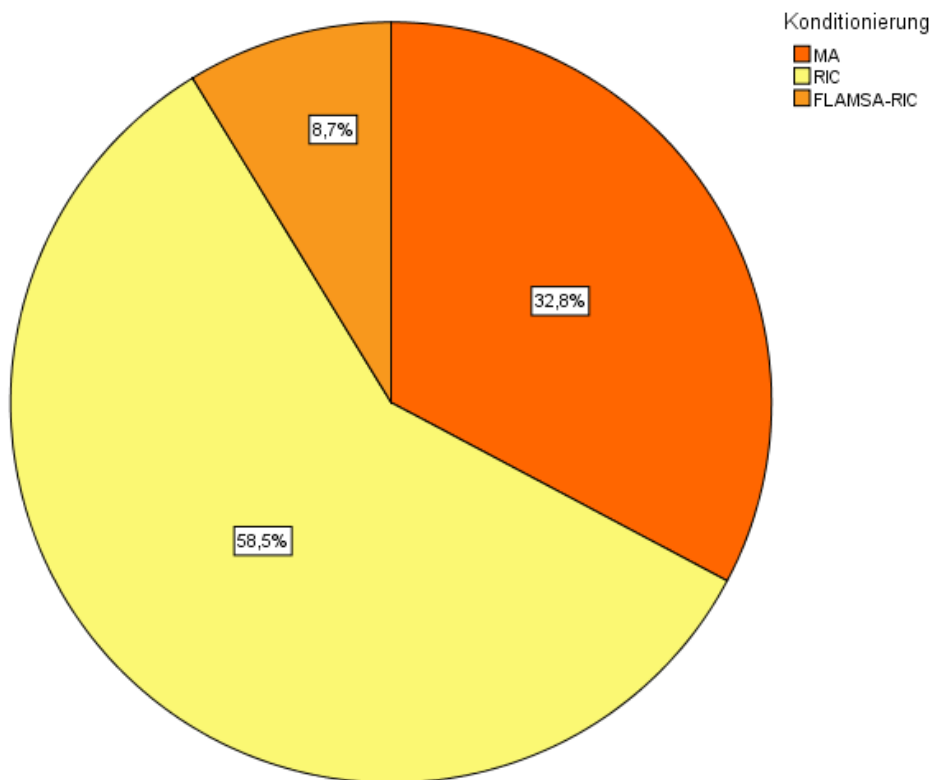
Die Verteilung der Stammzellquellen wird durch Abbildung 2 veranschaulicht. Bei 390 (94,7%) der Transplantationen dienen periphere Blutstammzellen (PBSZ) als Stammzellquelle. In 232 (56,3%) Fällen stammen diese von HLA-kompatiblen, unverwandten Spender\_innen. In 90 (21,8%) Fällen besteht ein Antigen-Mismatch im HLA-A, -B oder -C-Genort (HLA-different), in 66 (16,0%) Fällen stammen die PBSZ von HLA-identen Geschwisterspender\_innen und in 2 (0,5%) Fällen von HLA-haploidenten Spender\_innen. Bei insgesamt 22 (5,3%) Transplantationen wird Knochenmark als Stammzellquelle genutzt. Das Knochenmark stammt in 10 (2,4%) Fällen von HLA-identen Geschwisterspender\_innen und in 7 (1,7%) Fällen von HLA-identen Fremdspender\_innen. In 4 (1,0%) Fällen besteht ein HLA-differenten Status und in einem (0,2%) Fall stammt das KM von HLA-haploidenten Spender\_innen. Nabelschnurpräparate finden bei den betrachteten Transplantationen keine Verwendung.

Abbildung 2: Stammzellquellen



Die der allogenen HSZT vorausgehende Konditionierung erfolgt in 241 (58,5%) Fällen mittels RIC, in 135 (32,8%) Fällen mittels MA und in 36 (8,7%) Fällen nach FLAMSA-RIC-Protokoll (s. Abbildung 3). Eine TBI ist bei 61 (14,8%) der 412 Transplantationen Bestandteil des Konditionierungsregimes. In 46 (11,2%) Fällen erfolgt die TBI mit einer Gesamtdosis von 12 Gy, in 15 (3,6%) Fällen mit einer Gesamtdosis von  $\leq 5$  Gy.

Abbildung 3: Konditionierung



Die GvHD-Prophylaxe erfolgt bei 225 (54,6%) der Transplantationen mittels CNI in Monotherapie. Bei 96 (23,3%) Transplantationen kommt die Kombination CNI/MMF zum Einsatz. Die Kombination CNI/MTX findet Anwendung in 79 (19,2%) Fällen. Bei 369 (89,6%) der Transplantationen wird eine T-Zell-Depletion durchgeführt. Diese erfolgt in 192 (46,6%) Fällen mit ATG und in 177 (43,0%) Fällen mit Alemtuzumab.

#### 4.1.3 Orale Mukositis

Die orale Mukositis ist definiert als Mundschleimhautentzündung mit erythematösen, erosiven oder ulzerativen Veränderungen und tritt häufig im Rahmen der Chemo- bzw. Strahlentherapie auf (138, 139). Als Risikofaktor für das Auftreten oraler Mukositis wird die Anwendung von Hochdosis-Chemotherapie, insbesondere in Kombination mit TBI, beschrieben (139). Im vorliegenden Kollektiv tritt bei 156 (37,9%) der Transplantationen eine orale Mukositis auf (s. Tabelle 11). In der Gegenüberstellung der Variablen „orale Mukositis“ und „TBI“ mittels Kreuztabelle wird deutlich, dass 91,3% der Personen, die eine TBI mit einer Gesamtdosis von 12 Gy erfuhren, eine orale Mukositis entwickelten. Hingegen waren bei Anwendung von TBI mit einer Gesamtdosis von  $\leq 5$  Gy lediglich 20,0% der Patient\_innen betroffen. Ohne strahlentherapeutische Intervention entwickelten 31,6% der Patient\_innen eine orale Mukositis.

Tabelle 11: Kreuztabelle orale Mukositis und TBI

		Orale Mukositis		Gesamt
		Nein	Ja	
TBI	keine	n 240	n 111	n 351
		% 68,4 %	% 31,6 %	% 100 %
	≤ 5 Gy	n 12	n 3	n 13
		% 80,0 %	% 20,0 %	% 100 %
	12 Gy	n 4	n 42	n 45
		% 8,7 %	% 91,3 %	% 100 %
Gesamt		n 256	n 156	n 412
		% 62,1 %	% 37,9 %	% 100 %

Abkürzungen: TBI – total body irradiation

#### 4.1.4 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI)

Einen Überblick bezüglich der DLI-Anwendung gibt Tabelle 12. Insgesamt wurde bei 104 (25,2%) von 412 Transplantationen mindestens eine Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen allogener HSZT und DLI-Gabe beläuft sich im Mittel auf 213 Tage mit einem Minimum von 33 Tagen und einem Maximum von 1234 Tagen. Die mediane Zeit bis zur ersten DLI-Gabe nach Transplantation beträgt 148 Tage.

Die DLI-Startdosis beträgt bei 56 (53,8%) der DLI-Empfänger\_innen  $10^6$  Zellen/kg KG, in 38 (36,5%) Fällen weniger als  $10^6$  Zellen/kg KG und in 10 (9,6%) Fällen über  $10^6$  Zellen/kg KG. Die kumulative DLI-Dosis hingegen beträgt in 35 (33,7%) Fällen zwischen  $10^6$  und  $10^7$  Zellen/kg KG, in 30 (28,8%) Fällen  $10^6$  Zellen/kg KG und in 25 (24%) Fällen weniger als  $10^6$  Zellen/kg KG. Seltener kommen höhere kumulative DLI-Dosen, wie Dosen zwischen  $10^7$  und  $4 \times 10^7$  Zellen/kg KG in 8 (7,7%) Fällen sowie Dosen zwischen  $4 \times 10^7$  und  $6 \times 10^7$  Zellen/kg KG in 2 (1,9%) Fällen oder eine DLI-Dosis über  $6 \times 10^7$  Zellen/kg KG in 4 (3,8%) Fällen zum Einsatz.

Bei 81 (77,9%) DLI-Gaben kamen unfraktionierte CD3<sup>+</sup>-T-Zell-Konzentrate zum Einsatz. Bei 23 (22,1%) der DLI-Gaben wurden die Spenderlymphozyten vor Infusion einer CD8<sup>+</sup>-Depletion unterzogen (Donor-Lymphozyten-Infusion; s. Kapitel 2.3).

Tabelle 12: Häufigkeiten DLI-Gabe, Zeit bis DLI-Gabe nach Tx, DLI-Anzahl, DLI-Art

<b>DLI-Gabe</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nein	308	74,8
Ja	104	25,2
<b>Zeit bis DLI-Gabe nach Tx</b>		
	<b>Tage</b>	
Minimum	33	
Maximum	1234	
Mittelwert	213,1	
Standardabweichung	205,1	
Breite	1201	
Median	148	
<b>DLI-Startdosis pro kg KG</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
< 1 x 10 <sup>6</sup>	38	36,5
1 x 10 <sup>6</sup>	56	53,8
> 1 x 10 <sup>6</sup>	10	9,6
<b>Kumulative DLI-Dosis pro kg KG</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
< 1 x 10 <sup>6</sup>	25	24,0
1 x 10 <sup>6</sup>	30	28,8
1 x 10 <sup>6</sup> < X < 1 x 10 <sup>7</sup>	35	33,7
1 x 10 <sup>7</sup> < X < 4 x 10 <sup>7</sup>	8	7,7
4 x 10 <sup>7</sup> < X < 6 x 10 <sup>7</sup>	2	1,9
> 6 x 10 <sup>7</sup>	4	3,8
<b>DLI-Art</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
CD3 <sup>+</sup>	81	77,9
CD8 <sup>+</sup> -depletiert	23	22,1

Abkürzungen: DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion; Tx – Transplantation

#### 4.1.5 GvHD

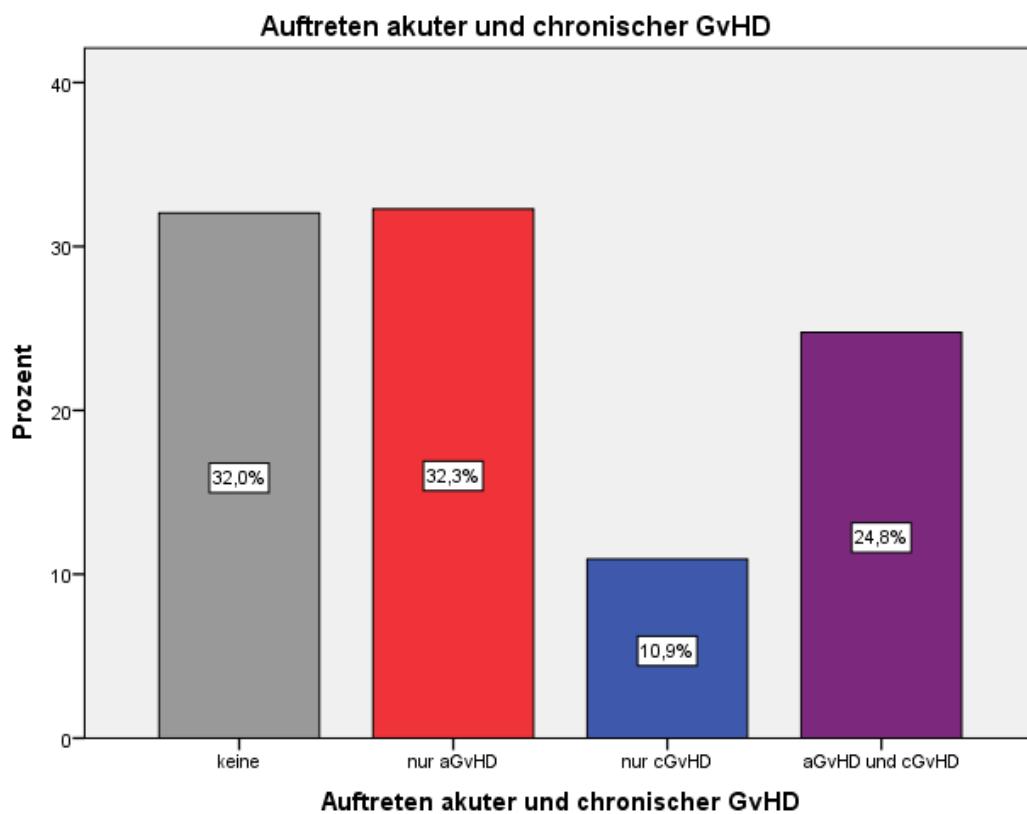
Die GvHD-Inzidenzen im Studienkollektiv werden durch Tabelle 13 beschrieben und in Abbildung 4 visualisiert. In 132 (32,0%) Fällen trat nach allogener HSZT keine Form der GvHD auf. Nach 133 (32,3%) Transplantationen entwickelt sich ausschließlich eine aGvHD und nach 45 (10,9%) Transplantationen ausschließlich eine cGvHD. In 102 (24,8%) Fällen kommt es sowohl zu akuter als auch zu chronischer GvHD. Die Gesamtinzidenzen der aGvHD und cGvHD werden in den Kapiteln 4.1.6 und 4.1.7 besprochen.

Tabelle 13: Auftreten akuter und chronischer GvHD

GvHD	n	%
Keine GvHD	132	32,0
Nur aGvHD	133	32,3
Nur cGvHD	45	10,9
aGvHD und cGvHD	102	24,8

Abkürzungen: aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease; cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease

Abbildung 4: Auftreten akuter und chronischer GvHD



#### 4.1.6 Akute GvHD

Tabelle 14 stellt die im Zusammenhang mit akuter GvHD beobachteten Parameter dar. Insgesamt tritt die aGvHD im untersuchten Kollektiv nach 235 (57,0%) Transplantationen innerhalb der Nachbeobachtungszeit auf. Die Zeiträume von Transplantation bis zur Erstmanifestation der aGvHD werden für das Gesamtkollektiv erfasst und in ein Auftreten vor und nach Tag 100 nach Transplantation eingeteilt. Es wird zudem zwischen de novo aGvHD (ohne DLI) und DLI-induzierter aGvHD unterschieden. Weiterhin werden die Zeiträume zwischen erster DLI-Gabe und dem Auftreten von aGvHD bestimmt.

Insgesamt tritt eine aGvHD im Mittel 86 Tage nach Transplantation mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 1198 Tagen bei einer Standardabweichung von 115 Tagen auf. Das mediane Auftreten akuter GvHD beläuft sich auf 67 Tage. In 168 (71,5%) Fällen tritt die aGvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation, in 67 (28,5%) Fällen nach über 100 Tagen nach Transplantation auf. Eine de novo aGvHD manifestiert sich bei n = 186 Personen mit einem mittleren Auftreten von 65 Tagen und einem Median von 60 Tagen. Eine DLI-induzierte aGvHD kann hingegen in n = 26 Fällen mit einem Mittelwert von 265 Tagen und einem Median von 153 Tagen beobachtet werden.

Tabelle 14: aGvHD-Inzidenzen, aGvHD-Organmanifestationen, aGvHD-overall-Stadium

<b>aGvHD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Nein	177	43,0	
Ja	235	57,0	
<b>Tage nach Tx</b>			
<b>Auftreten aGvHD nach Tx</b>	<b>insgesamt (n = 235)</b>	<b>ohne DLI (n = 186)</b>	<b>mit DLI (n = 26)</b>
Minimum	1	1	75
Maximum	1198	250	1198
Mittelwert	86,0	64,9	264,8
Standardabweichung	115,2	46,0	265,0
Bereich	1197	249	1123
Median	67	59,5	153,0
<b>Auftreten aGvHD bis Tag 100</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
≤ 100 Tage	168	71,5	
> 100 Tage	67	28,5	
<b>Auftreten aGvHD nach 1. DLI (n = 26)</b>	<b>Tage nach DLI</b>		
Minimum	3		
Maximum	1121		
Mittelwert	123,3		
Standardabweichung	261,8		
Bereich	1118		
Median	34,0		

Fortsetzung Tabelle 14

<b>aGvHD-Organmanifestationen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Haut	211	89,8
GIT	88	37,4
Leber	21	8,9
Sonstige (Lunge, Schleimhäute, Augen)	21	8,9
<b>aGvHD-overall-Stadium</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
I	61	26,0
II (auch I/II)	120	51,1
III (auch II/III)	40	17,0
IV (auch III/IV)	14	6,0

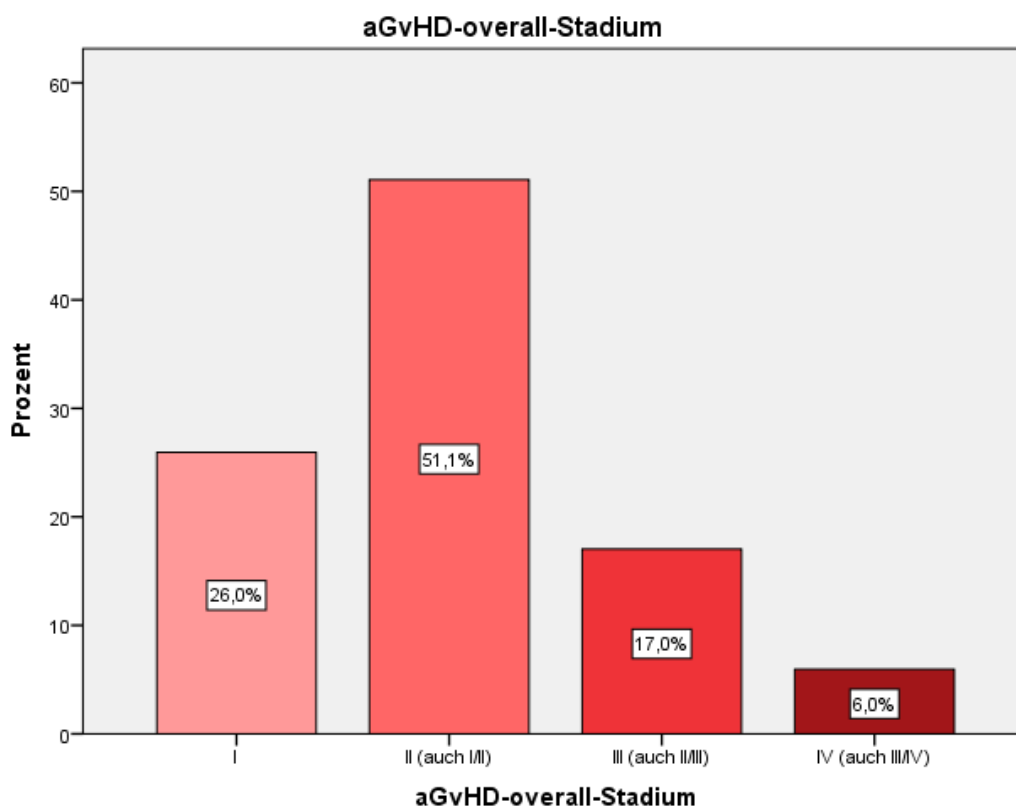
Abkürzungen: aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease; Tx – Transplantation; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion; GIT - Gastrointestinaltrakt

Der Zeitabstand von erster DLI bis zur Erstmanifestation der aGvHD beträgt im Mittel 123 Tage mit einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 1121 Tagen bei einer Standardabweichung von 262 Tagen.

Bei 89,9% aller Patient\_innen mit aGvHD kommt es zu einer Hautbeteiligung, womit die Haut das am häufigsten von aGvHD betroffene Organ im untersuchten Kollektiv darstellt. Gastrointestinale Manifestationen können bei 37,4% der Personen mit aGvHD beobachtet werden, während es bei 8,9% Personen zu einer Leberbeteiligung kommt. Bei ebenfalls 8,9% kommt es zu Manifestationen an für die aGvHD weniger typischen Organen wie der Lunge, den Augen, der Mundschleimhaut und der vaginalen Schleimhaut. In 61 (26,0%) Fällen zeigt sich mit einem Gesamtschweregrad von I ein milder Verlauf, während in 120 (51,1%) Fällen ein Gesamtschweregrad von II auftritt. Hochgradige aGvHD mit einem Gesamtschweregrad von III wird in 40 (17,0%) beobachtet, ein Gesamtschweregrad von IV tritt in 14 (6,0%) Fällen auf (s. Abbildung 5).



Abbildung 5: aGvHD-overall-Stadium



Die kumulativen aGvHD-Inzidenzen nach Gesamtschweregrad zeigen eine weitgehend homogene Progredienz über die Zeit (s. Tabelle 15). Die kumulative Inzidenz und damit die Wahrscheinlichkeit, bis Tag 30 nach HSZT an einer aGvHD zu erkranken, liegt bei 14,1%. Bis Tag 100 nach HSZT besteht eine Wahrscheinlichkeit von 40,8% für die Entwicklung einer aGvHD.

Tabelle 15: Kumulative aGvHD-Inzidenzen nach overall-Stadium über die Zeit

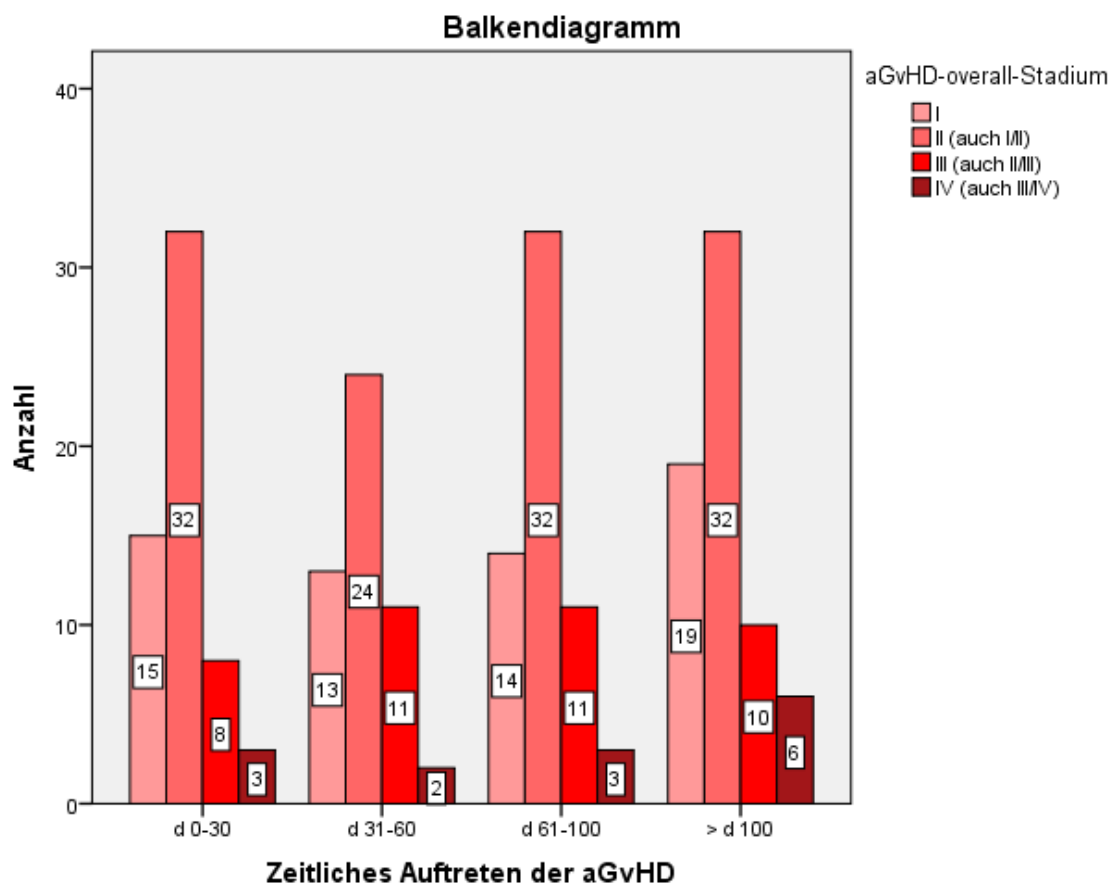
aGvHD-overall-Stadium	Tag 30	Tag 60	Tag 100
Grad I - IV	14,1 %	26,2 %	40,8 %
Grad I	3,6 %	6,8 %	10,2 %
Grad II	7,8 %	13,6 %	21,4 %
Grad III	1,9 %	4,6 %	7,3 %
Grad IV	0,7 %	1,2 %	1,9 %

Tabelle 16 und Abbildung 6 demonstrieren das zeitliche Auftreten der aGvHD aufgeteilt nach aGvHD-overall-Stadium. Für alle aGvHD-Grade zeigen sich gehäufte aGvHD-Inzidenzen vor Tag 100 nach HSZT. Die aGvHD-Inzidenzen von Tag 0-30, Tag 31-60 und Tag 61-100 weisen für die jeweiligen Grade ähnlich verteilte Inzidenzen auf.

Tabelle 16: Kreuztabelle aGvHD-overall-Stadium und zeitliches Auftreten der aGvHD

		Auftreten aGvHD				Gesamt	
		d 0-30	d 31-60	d 61-100	> d 100		
<b>aGvHD-overall-Stadium</b>	<b>Grad I</b>	Anzahl % innerhalb aGvHD-overall-Stadium	15 24,6 %	13 21,3 %	14 23,0 %	19 31,1 %	61 100,0 %
	<b>Grad II</b>	Anzahl % innerhalb aGvHD-overall-Stadium	32 26,7 %	24 20,0 %	32 26,7 %	32 26,7 %	120 100,0 %
	<b>Grad III</b>	Anzahl % innerhalb aGvHD-overall-Stadium	8 20,0 %	11 27,5 %	11 27,5 %	10 25,0 %	40 100,0 %
	<b>Grad IV</b>	Anzahl % innerhalb aGvHD-overall-Stadium	3 21,4 %	2 14,3 %	3 21,4 %	6 42,9 %	14 100,0 %
<b>Gesamt</b>		Anzahl % innerhalb aGvHD-overall-Stadium	58 24,7 %	50 21,3 %	60 25,5 %	67 28,5 %	235 100,0 %

Abbildung 6: aGvHD-Inzidenzen nach aGvHD-overall-Stadium über die Zeit



#### 4.1.7 Chronische GvHD

Tabelle 17 veranschaulicht die im Kontext chronischer GvHD ermittelten Daten. Die chronische GvHD tritt mit 147 (35,7 %) dokumentierten Fällen im Vergleich zur akuten GvHD deutlich seltener auf. Die Zeiträume von Transplantation bis zur Erstmanifestation der cGvHD werden für das Gesamtkollektiv sowie für die de novo cGvHD und die DLI-induzierte cGvHD getrennt betrachtet. Weiterhin werden die Zeiträume zwischen erster DLI-Gabe und dem Auftreten von cGvHD bestimmt.

Insgesamt tritt die cGvHD mit einem Minimum von 47 Tagen, einem Maximum von 2309 Tagen und einem Mittelwert von 354 Tagen bei einer Standardabweichung von 348 Tagen auf. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten chronischer GvHD betrug insgesamt 223 Tage. Für die de novo cGvHD ergibt sich ein Mittelwert von 321 Tagen mit einem Median von 186 Tagen. Eine DLI-induzierte cGvHD tritt im Mittel nach 474 Tagen mit einem Median von 322 nach Transplantation auf. Der zeitliche Abstand von erster DLI-Gabe bis zur Erstmanifestation der cGvHD beträgt hingegen im Mittel 293 Tage und im Median 158 Tage.

Tabelle 17: cGvHD-Inzidenzen, cGvHD-Organmanifestationen, cGvHD-overall-Stadium

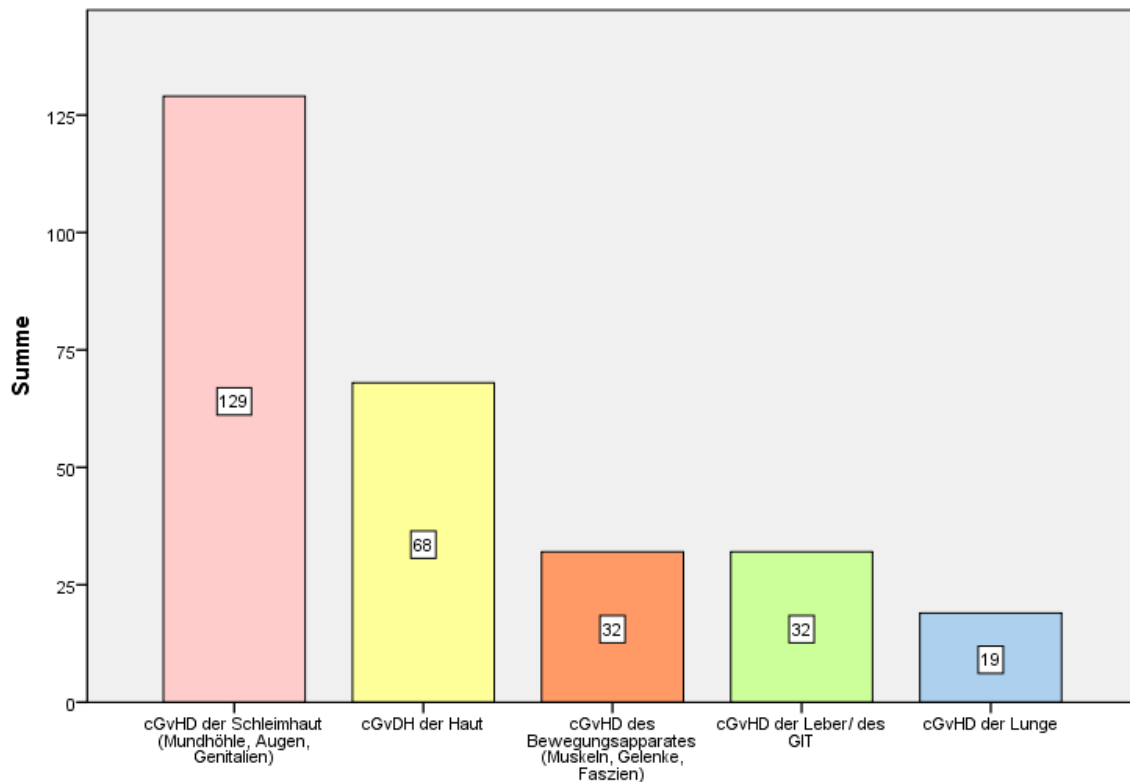
<b>cGvHD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Nein	265	64,3	
Ja	147	35,7	
		<b>Tage nach Tx</b>	
<b>Auftreten cGvHD nach Tx</b>	<b>insgesamt (n = 147)</b>	<b>ohne DLI (n = 108)</b>	<b>mit DLI (n = 35)</b>
Minimum	47	47	114
Maximum	2309	2028	2309
Mittelwert	354,2	321,2	473,8
Standardabweichung	347,7	311,7	436,4
Bereich	2262	1981	2195
Median	223	186	322
<b>Auftreten cGvHD nach 1. DLI (n = 35)</b>	<b>Tage nach DLI</b>		
Minimum	23		
Maximum	2209		
Mittelwert	293,3		
Standardabweichung	413,6		
Bereich	2186		
Median	158		

Fortsetzung Tabelle 17

<b>cGvHD-Organmanifestationen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Schleimhäute	129	87,8
Haut	68	46,3
Bewegungsapparat	32	21,8
Leber und GIT	32	21,8
Lunge	19	12,9
<b>Anzahl betroffener Organsysteme</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	71	48,3
2	34	23,1
3	28	19,0
4	13	8,8
5	1	0,7
<b>cGvHD-overall-Stadium</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
mild	56	38,1
moderat	72	49,0
schwer	19	12,9

Für die Kategorisierung des cGvHD-Organbefalls werden die Organmanifestationen in die Ausprägungen Schleimhaut (Mundschleimhaut, Augen, Genitalien), Haut, Bewegungsapparat (Muskeln, Faszien, Gelenke), Verdauungsapparat (Leber, Gastrointestinaltrakt) und Lunge gruppiert. Die Schleimhäute sind bei 87,8% aller Personen mit cGvHD betroffen und stellen somit den häufigsten Manifestationsort chronischer GvHD im untersuchten Kollektiv dar. Eine cGvHD der Haut tritt bei 46,3% aller Patient\_innen mit cGvHD auf. Der Bewegungsapparat und der Verdauungstrakt sind jeweils bei 21,8% der Personen mit cGvHD betroffen, die Lunge weist bei 12,9% der Patient\_innen eine cGvHD-Beteiligung auf (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: cGvHD-Organmanifestationen



Eine Übersicht über die Anzahl betroffener Organsysteme gibt Abbildung 8. In 71 (48,3%) Fällen ist ein Organsystem von cGvHD betroffen, in 34 (23,1%) Fällen weisen zwei Organsysteme Anzeichen chronischer GvHD auf. Drei Organsysteme sind in 28 (19,0%) Fällen betroffen, vier in 13 (8,8%) Fällen und lediglich in einem Fall (0,7%) sind fünf Organsysteme beteiligt.

Die Mehrzahl aller von cGvHD Betroffenen entwickelt mit 72 (49,0%) Fällen im Verlauf einen moderaten Gesamtschweregrad. Während nach 56 (38,1%) Transplantationen ein milder cGvHD-Gesamtschweregrad zu beobachten ist, kommt es in 19 (12,9%) Fällen zu einem hohen cGvHD-Gesamtschweregrad.

Abbildung 8: Anzahl von cGvHD betroffener Organsysteme

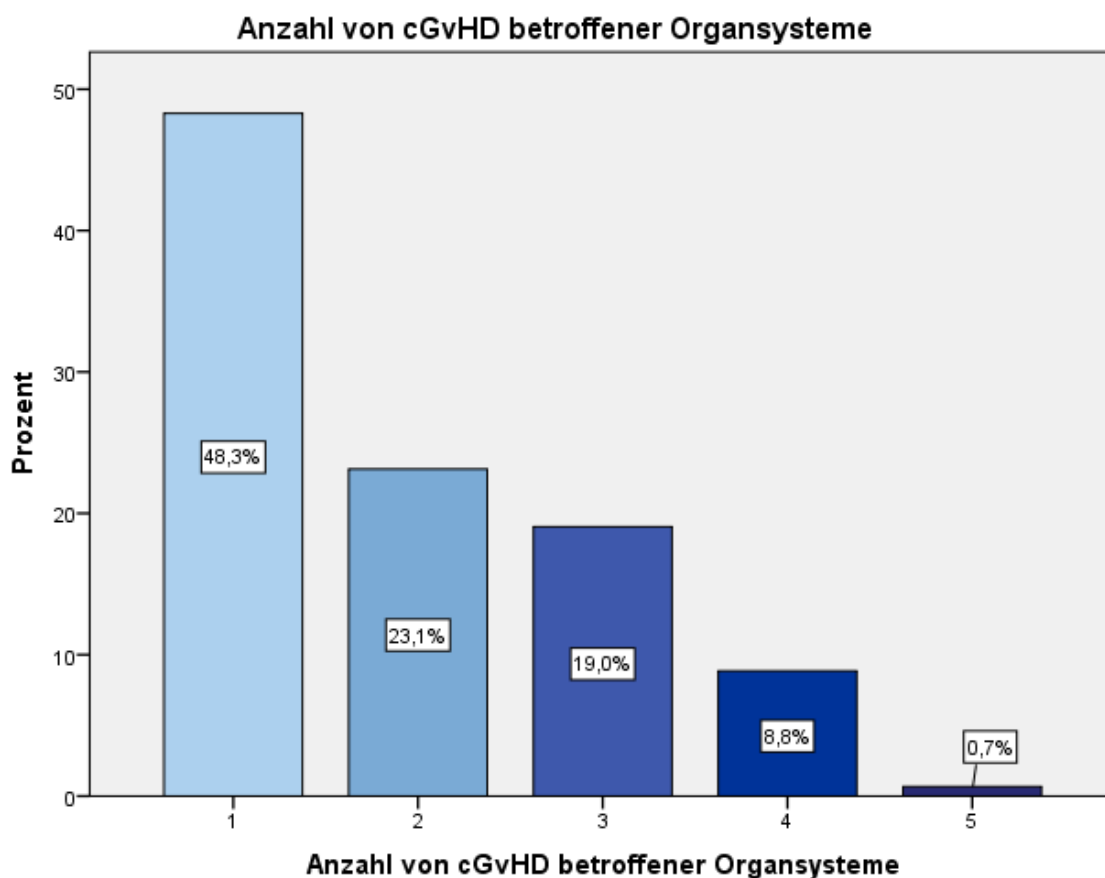


Tabelle 18 demonstriert die kumulativen cGvHD-Inzidenzen über die Zeit, aufgeteilt nach Gesamtschweregrad. Die kumulative cGvHD-Inzidenz und damit die Wahrscheinlichkeit, eine cGvHD innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation zu entwickeln, liegt im vorliegenden Kollektiv bei 24,0%. Die Wahrscheinlichkeit einer cGvHD-Manifestation innerhalb der ersten 4 Jahre nach Transplantation liegt bei 35,2%. Das Risiko, innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation eine schwere cGvHD zu entwickeln, liegt bei 4,6%.

Tabelle 18: Kumulative cGvHD-Inzidenzen nach overall-Stadium über die Zeit

cGvHD-overall-Stadium	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
mild - schwer	24,0%	32,3%	34,0%	35,2%
mild	8,5%	11,2%	12,6%	13,1%
moderat	11,9%	16,5%	16,7%	17,5%
schwer	3,6%	4,6%		

Abbildung 9 und Tabelle 19 zeigen das zeitliche Auftreten der cGvHD nach cGvHD-overall-Stadium. Hierbei wird deutlich, dass sich die cGvHD im untersuchten Kollektiv mehrheitlich im ersten Jahr nach HSZT manifestiert. Besonders ausgeprägt ist dies für die schwere cGvHD zu beobachten, welche mit einer Inzidenz von 78,9% innerhalb eines Jahres nach HSZT auftritt. Während für die schwere cGvHD keine Spätmanifestationen nach Ablauf des zweiten Jahres nach HSZT zu beobachten waren, werden auch über drei Jahre nach Durchführung der HSZT noch 4 Fälle milder und 3 Fälle moderater cGvHD dokumentiert.

Tabelle 19: Kreuztabelle cGvHD-overall-Stadium und zeitliches Auftreten der cGvHD

		Auftreten cGvHD				Gesamt	
		≤ J 1	J 1-2	J 2-3	> J 3		
cGvHD-overall-Stadium	<b>Mild</b>	Anzahl % innerhalb cGvHD-overall- Stadium	35 62,5 %	11 19,6 %	6 10,7 %	4 7,2 %	56 100,0 %
	<b>Moderat</b>	Anzahl % innerhalb cGvHD-overall- Stadium	49 68,1 %	19 26,4 %	1 1,4 %	3 4,2 %	72 100,0 %
	<b>Schwer</b>	Anzahl % innerhalb cGvHD-overall- Stadium	15 78,9 %	4 21,1 %	0 0,0 %	0 0,0 %	19 100,0 %
<b>Gesamt</b>		Anzahl % innerhalb cGvHD-overall- Stadium	99 67,3 %	34 23,1 %	7 4,8 %	7 4,8 %	147 100,0 %

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; J – Jahr

Abbildung 9: cGvHD-Inzidenzen nach cGvHD-overall-Stadium über die Zeit

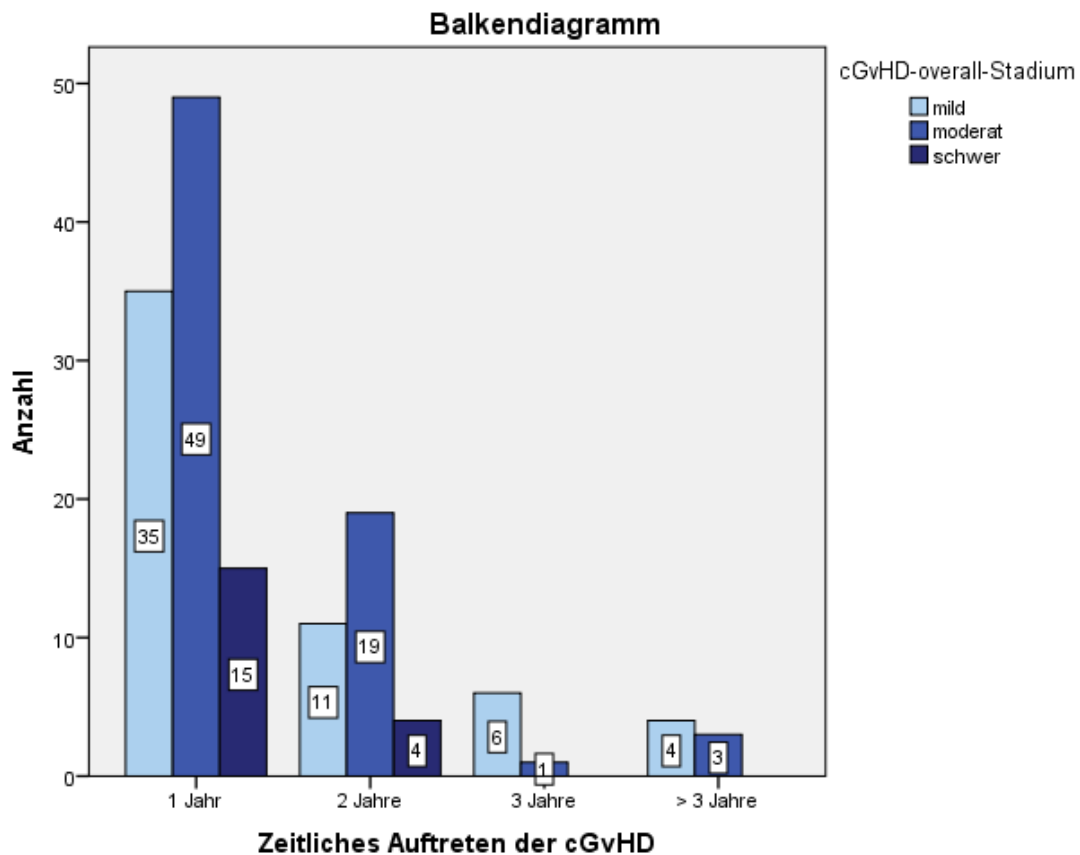


Tabelle 20 stellt die Inzidenzen chronischer und akuter GvHD gegenüber. Unter Patient\_innen mit vorbestehender aGvHD kommt es in 43,4% der Fälle zur Entwicklung einer cGvHD, während diese lediglich bei 25,4% der Personen ohne aGvHD auftritt. Das relative Risiko, bei vorbestehender aGvHD an einer cGvHD zu erkranken berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned}
 RR &= (A/(A+B))/(C/(C+D)) \\
 &= (102/(102+133))/(45/(45+132)) \\
 &= 1,707
 \end{aligned}$$

Ein relatives Risiko > 1 deutet auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer cGvHD bei vorausgegangener aGvHD hin (274).



Tabelle 20: Kreuztabelle cGvHD und aGvHD

		cGvHD		Gesamt	
		Ja	Nein		
<b>aGvHD</b>	<b>Ja</b>	Anzahl	A: 102	B: 133	235
		% innerhalb aGvHD	43,4 %	56,6 %	100,0 %
		% innerhalb cGvHD	69,4 %	50,2 %	57,0 %
<b>Nein</b>		Anzahl	C: 45	D: 132	177
		% innerhalb aGvHD	25,4 %	74,6 %	100,0 %
		% innerhalb cGvHD	30,6 %	49,8 %	43,0 %
<b>Gesamt</b>		Anzahl	147	265	412
		% innerhalb aGvHD	35,7 %	64,3 %	100,0 %
		% innerhalb cGvHD	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease

#### 4.1.8 Orale cGvHD

Eine Beteiligung der Mundhöhle im Rahmen chronischer GvHD tritt in 114 (27,7 %) Fällen und damit bei mehr als einem Viertel des Gesamtkollektivs auf (s. Tabelle 21). Innerhalb der Gruppe an cGvHD betroffener Patient\_innen (n = 147) weisen 114 (77,6 %) Personen eine Beteiligung der Mundhöhle auf. Die Gegenüberstellung von Nikotinkonsum und oraler cGvHD mittels Kreuztabelle in Tabelle 22 ergibt keinen Hinweis auf höhere Inzidenzen unter Raucher\_innen. 32,5 % der Personen, die angeben, in ihrem Leben regelmäßig Nikotin zu konsumieren oder konsumiert zu haben, entwickeln eine orale cGvHD. Unter den Personen ohne anamnestischen Nikotinkonsum entwickelt mit 26,4 % ein vergleichbarer Anteil eine cGvHD der Mundhöhle. Beide Inzidenzwerte sind vergleichbar mit der Gesamtinzidenz oraler cGvHD von 27,7 %.

Tabelle 21: Auftreten oraler cGvHD

<b>Orale cGvHD im Gesamtkollektiv</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ja	114	27,7
Nein	298	72,3
<b>Orale cGvHD innerhalb cGvHD (n = 147)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ja	114	77,6
Nein	33	22,4

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease

Tabelle 22: Kreuztabelle orale cGvHD und Nikotinkonsum

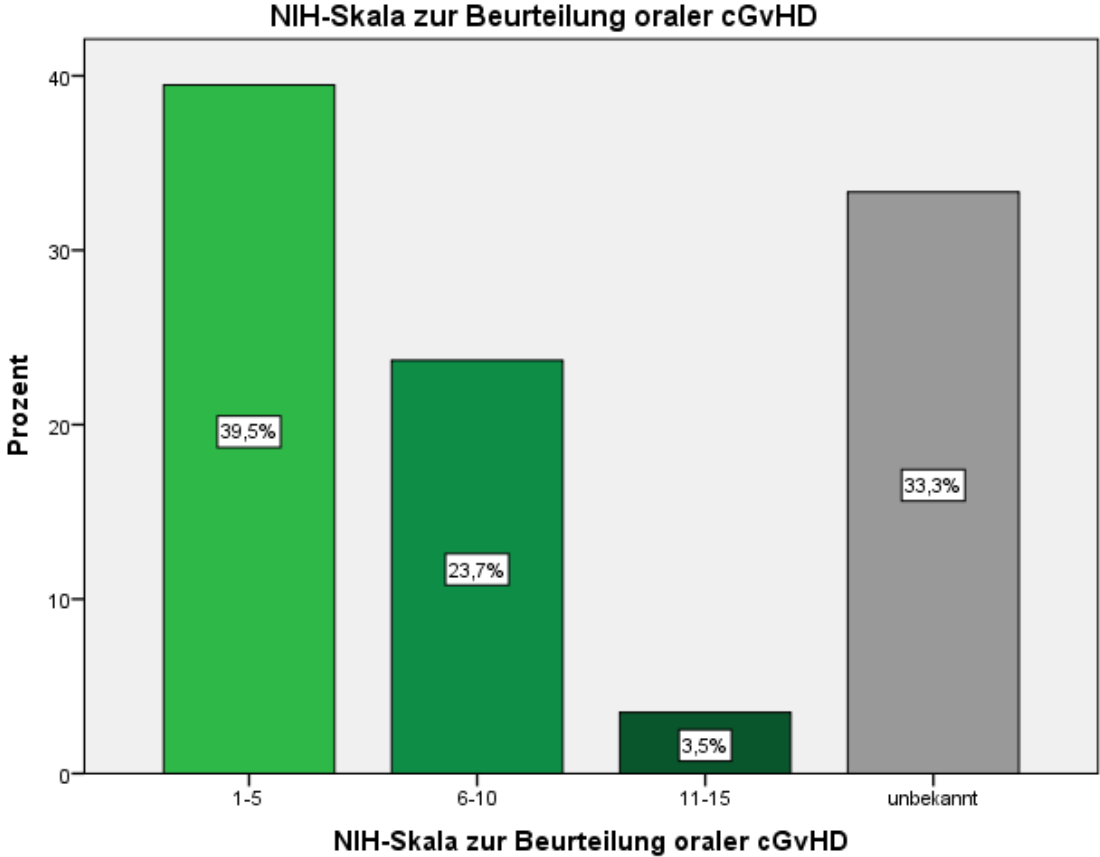
			Orale cGvHD		Gesamt
			Nein	Ja	
Nikotinkonsum	Nein	n	242	87	329
		%	73,6 %	26,4 %	100 %
	Ja	n	56	27	83
		%	67,5 %	32,5 %	100 %
Gesamt		n	298	114	412
		%	72,3 %	27,7 %	100 %

Mit Hilfe der NIH-Skala zur Beurteilung oraler cGvHD lässt sich der Schweregrad oraler cGvHD anhand eines Punktesystems quantifizieren (orale GvHD; s. Kapitel 2.4.7) (11, 256). Tabelle 23 zeigt die anhand der NIH-Skala im vorliegenden Kollektiv ermittelten Punktwerte. Der klinischen Beurteilung oraler cGvHD in dieser Arbeit liegt die im Jahr 2005 entwickelte NIH-Skala mit Punktwerten von 1-15 zugrunde. Die Betroffenen werden in drei Gruppen nach Schweregrad eingeteilt. Mit 45 (39,5%) Fällen ist der Großteil der Patient\_innen mit Punktwerten von 1-5 leichtgradig betroffen. In 27 (23,7%) Fällen können Punktwerte von 6-10 und damit eine mittelgradige Beteiligung ermittelt werden. Deutlich seltener kommt es in lediglich 4 (3,5%) Fällen zu einer hochgradigen Beteiligung der Mundhöhle mit Punktwerten von 11-15 (s. Abbildung 10). Die klinische Dokumentation lässt in 38 (33,3%) Fällen trotz vermerkter oraler cGvHD keine Rückschlüsse auf eine Schweregradbestimmung anhand der NIH-Skala zu. Entweder wurde kein Punktwert mittels NIH-Skala erhoben oder der entsprechende Dokumentationsbogen wurde der Papierakte nicht beigelegt. Für diese Patient\_innen kann retrospektiv kein Schweregrad ermittelt werden. Fehlende Werte werden als unbekannt erfasst (Datenerfassung; s. Kapitel 5.1).

Tabelle 23: Gesamtschweregrad oraler GvHD nach NIH-Skala

NIH-Skala zur Beurteilung oraler GvHD	n	%
1-5	45	39,5
6-10	27	23,7
11-15	4	3,5
unbekannt	38	33,3

Abbildungung 10: NIH-Skala zur Beurteilung oraler GvHD



## 4.2 Signifikanztests

### 4.2.1 Hauptfragestellungen

Wie im Methodenteil beschrieben (Signifikanztests; s. Kapitel 3.4.1), werden die Hauptfragestellungen als konfirmatorische Fragestellungen betrachtet und unterliegen daher der Bonferroni-Korrektur, welche das lokale Signifikanzniveau auf  $p = 0,025$  herabsetzt.

Die erste Hauptfragestellung befasst sich mit der Frage, ob ein stochastisch unabhängiger Zusammenhang zwischen der Art der Konditionierung mit den Ausprägungen „MA“, „RIC“ und „FLAMSA-RIC“ und der Zielgröße „orale cGvHD“ besteht. Tabelle 24 zeigt, dass die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregime im untersuchten Kollektiv stärker mit der Entwicklung einer cGvHD der Mundhöhle korreliert (34,8% aller Personen unter MA) als die Verwendung intensitätsreduzierter Regime (26,1% aller Personen unter RIC) bzw. als die Verwendung des FLAMSA-RIC-Protokolls (11,1% aller Personen unter FLAMSA-RIC). Der p-Wert im zweiseitigen Chi-Quadrat-Test nach Pearson beträgt 0,013 und ist damit unter dem lokalen Signifikanzniveau von  $p = 0,025$  als signifikant anzusehen (s. Tabelle 25). Abbildung 11 demonstriert die Fallzahlen oraler cGvHD in Abhängigkeit der Konditionierung.

Tabelle 24: Kreuztabelle orale cGvHD und Konditionierung

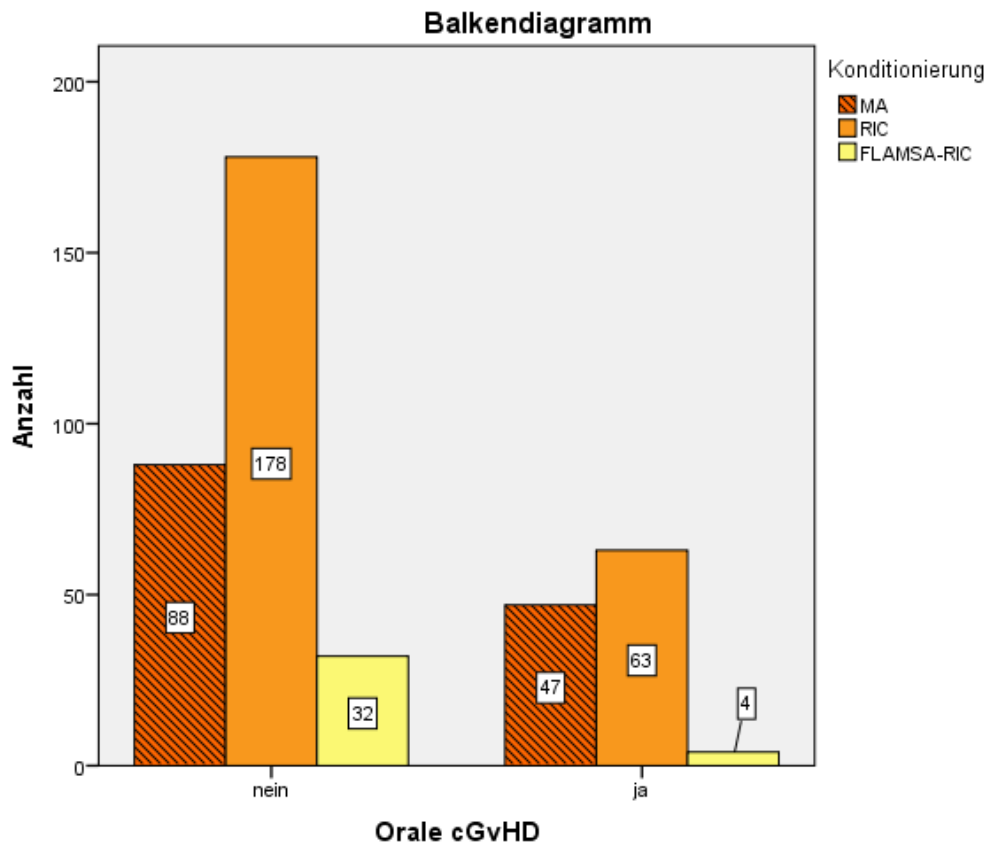
		Konditionierung			Gesamt	
		MA	RIC	FLAMSA-RIC		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	88	178	32	298
		Erwartete Anzahl	97,6	174,3	26,0	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	29,5%	59,7%	10,7%	100%
		% innerhalb Konditionierung	65,2%	73,9%	88,9%	72,3%
	Ja	Anzahl	47	63	4	114
		Erwartete Anzahl	37,4	66,7	10,0	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	41,2%	55,3%	3,5%	100%
		% innerhalb Konditionierung	34,8%	26,1%	11,1%	27,7%
Gesamt	Anzahl	135	241	36	412	
	Erwartete Anzahl	135	241	36	412	
	% innerhalb orale cGvHD	32,8%	58,5%	8,7%	100%	
	% innerhalb Konditionierung	100%	100%	100%	100%	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; MA – myeloablative Konditionierung; RIC – Reduced intensity conditioning; FLAMSA – Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin (AraC)

Tabelle 25:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Konditionierung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	8,657	2	0,013
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Abbildung 11: Orale cGvHD und Konditionierung



Mit der zweiten Hauptfragestellung wird der Zusammenhang zwischen einer vorausgegangenen aGvHD und der Ausprägung der Zielgröße „orale cGvHD“ untersucht. Während ein Drittel (33,6%) aller Personen mit vorausgegangener aGvHD eine chronische GvHD der Mundhöhle aufweist, tritt diese lediglich bei einem Fünftel (19,8%) aller Personen ohne akute GvHD auf (s. Tabelle 26). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt sich ein p-Wert von 0,002 (s. Tabelle 27), welcher nach Kirkwood und Sterne als deutliche Evidenz gegen die Nullhypothese zu werten ist (272).

Tabelle 26: Kreuztabelle orale cGvHD und aGvHD

		aGvHD		Gesamt	
		Nein	Ja		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	142	156	298
		Erwartete Anzahl	128	170	298
		% innerhalb orale cGvHD	47,7 %	52,3 %	100 %
		% innerhalb vorherige aGvHD	80,2 %	66,4 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	35	79	114
		Erwartete Anzahl	49	65	114
		% innerhalb orale cGvHD	30,7 %	69,3 %	100 %
		% innerhalb vorherige aGvHD	19,8 %	33,6 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	177	235	412	
	Erwartete Anzahl	177	235	412	
	% innerhalb orale cGvHD	43,0 %	57,0 %	100 %	
	% innerhalb vorherige aGvHD	100 %	100 %	100 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease

Tabelle 27:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und aGvHD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	9,667	1	0,002
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

#### 4.2.2 Nebenfragestellungen

Anhand der Nebenfragestellungen werden die Variablen „Diagnose“, „Empfängeralter bei Transplantation“, „Nikotinkonsum“, „HLA-Status“, „Stammzellquelle“, „TBI“, „orale Mukositis“, „GvHD-Prophylaxe“, „T-Zell-Depletion“, „DLI“, „DLI-Startdosis“ und „DLI-Art“ der Zielgröße „orale cGvHD“ mittels Kreuztabellen gegenübergestellt und der jeweilige Zusammenhang mittels Chi-Quadrat-Test auf stochastische Unabhängigkeit untersucht. Unter dem lokalen Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  signifikante Ergebnisse bieten die Grundlage für das Aufstellen weiterer Hypothesen und machen einen stochastisch unabhängigen Zusammenhang wahrscheinlich, bestätigen diesen jedoch nicht definitiv. Für die Größen „Diagnose“, „HLA-Status“, „GvHD-Prophylaxe“ und „T-Zell-Depletion“ können stochastisch unabhängige Zusammenhänge beobachtet werden. Die p-Werte der Prüfung des Zusammenhanges zwischen der Zielgröße und den Parametern „Empfängeralter bei Transplantation“, „Nikotinkonsum“, „Stammzellquelle“, „orale Mukositis“, „DLI-Gabe“, „DLI-Art“ und „DLI-Dosis“ resultieren nicht in signifikanten Ergebnissen. Ein stochastisch unabhängiger Zusammenhang ist damit unwahrscheinlich.

Die erste Nebenfragestellung befasst sich mit der Gegenüberstellung der Diagnosegruppe und oben genannter Zielgröße. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich mit  $p = 0,003$  (s. Tabelle 28) ein p-Wert im Signifikanzbereich, welcher nach Kirkwood und Sterne als deutliche Evidenz gegen die Nullhypothese zu werten ist (Signifikanztests; s. Kapitel 3.4.1) (272). Tabelle 29 demonstriert im Vergleich der relativen Häufigkeiten innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppe eine Prädisposition für die Entwicklung einer oralen cGvHD bei Vorliegen eines MDS. Während die orale cGvHD bei 21,4% aller Personen mit AML und 34,6% aller Personen mit MPN auftritt, kommt es bei 50% der Personen mit MDS zur Manifestation einer cGvHD der Mundhöhle. Die Häufigkeiten werden in Abbildung 12 veranschaulicht.

Tabelle 28:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Diagnose

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	17,695	5	0,003
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

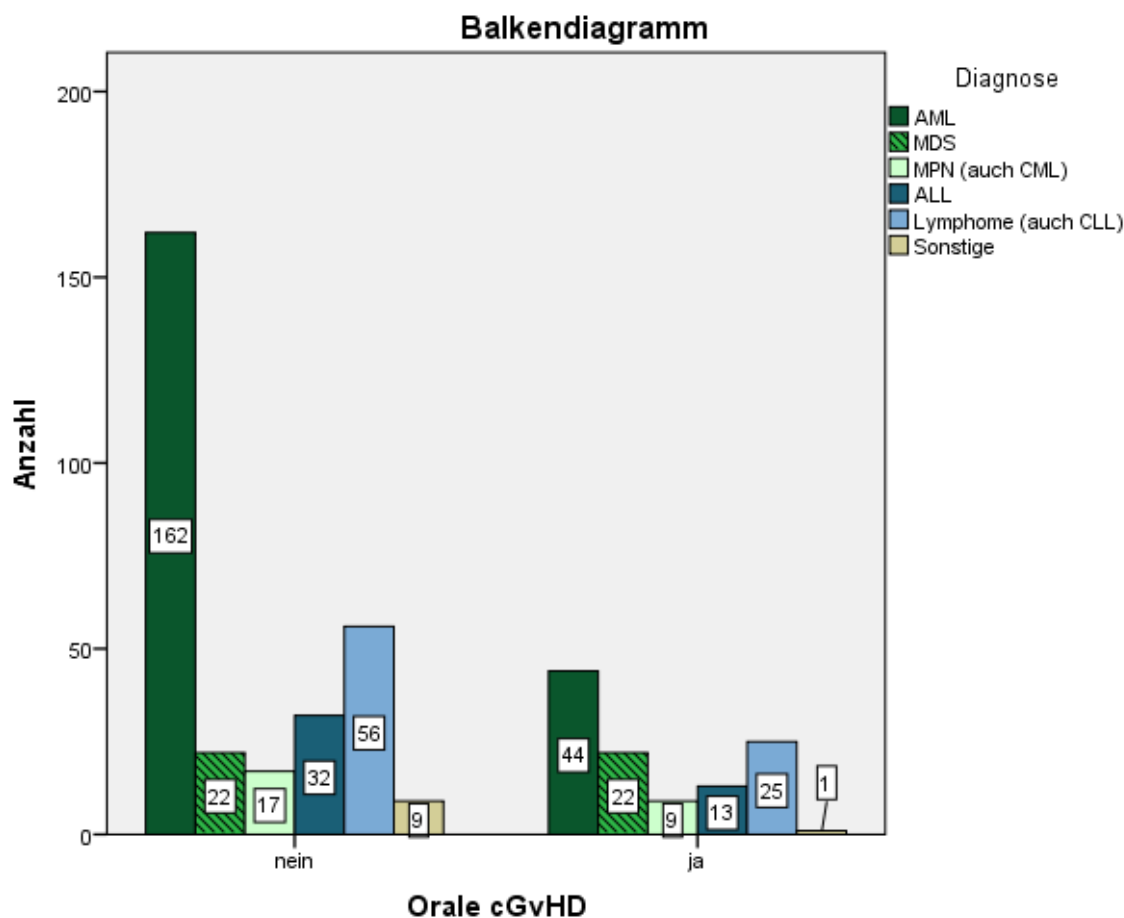
Tabelle 29: Kreuztabelle orale cGvHD und Diagnose

		Orale cGvHD		Gesamt	
		Nein	Ja		
<b>Diagnose</b>	<b>AML</b>	Anzahl	162	44	206
		Erwartete Anzahl	149,0	57,0	206,0
		% innerhalb Diagnose	78,6 %	21,4 %	100,0 %
		% innerhalb orale cGvHD	54,4 %	38,6 %	50,0 %
	<b>MDS</b>	Anzahl	22	22	44
		Erwartete Anzahl	31,8	12,2	44,0
		% innerhalb Diagnose	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% innerhalb orale cGvHD	7,4 %	19,3 %	10,7 %
	<b>MPN (auch CML)</b>	Anzahl	17	9	26
		Erwartete Anzahl	18,8	7,2	26,0
		% innerhalb Diagnose	65,4 %	34,6 %	100,0 %
		% innerhalb orale cGvHD	5,7 %	7,9 %	6,3 %
	<b>ALL</b>	Anzahl	32	13	45
		Erwartete Anzahl	32,5	12,5	45,0
		% innerhalb Diagnose	71,1 %	28,9 %	100,0 %
		% innerhalb orale cGvHD	10,7 %	11,4 %	10,9 %
	<b>Lymphome (auch CLL)</b>	Anzahl	56	25	81
		Erwartete Anzahl	58,6	22,4	81,0
		% innerhalb Diagnose	69,1 %	30,9 %	100,0 %
		% innerhalb orale cGvHD	18,8 %	21,9 %	19,7 %
<b>Sonstige</b>	Anzahl	9	1	10	
	Erwartete Anzahl	7,2	2,8	10,0	
	% innerhalb Diagnose	90,0 %	10,0 %	100,0 %	
	% innerhalb orale cGvHD	3,0 %	0,9 %	2,4 %	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	298	114	412	
	Erwartete Anzahl	298,0	114,0	412,0	
	% innerhalb Diagnose	72,3 %	27,7 %	100,0 %	
	% innerhalb orale cGvHD	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: AML – Akute myeloische Leukämie; ALL – Akute lymphatische Leukämie; MDS – Myelodysplastisches Syndrom; MPN – Myeloproliferative Neoplasie



Abbildung 12: Orale cGvHD und Diagnose



Weiterhin wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten oraler cGvHD und dem HLA-Status untersucht. Die Ausprägung haploident ( $n = 3$ ) wird für diese Untersuchung mit der Ausprägung different ( $n = 94$ ) zusammengefasst. Wie in Tabelle 30 aufgeführt, sind im Gruppenvergleich prozentual mit 39,5% am häufigsten Patient\_innen nach HLA-identer HSZT verwandter Spender\_innen von oraler cGvHD betroffen. Patient\_innen mit HLA-kompatibler HSZT unverwandter Spender\_innen entwickeln in 25,5% und damit seltener eine orale cGvHD. HLA-differente bzw. -haploidente Transplantate sind im untersuchten Kollektiv mit 23,7% am seltensten mit einer cGvHD der Mundhöhle assoziiert. Für die Gegenüberstellung der Zielgröße und der Variable HLA-Status mit den Ausprägungen „ident verwandt“, „kompatibel fremd“ und „different“ ergibt sich im Chi-Quadrat-Test ein unter dem lokalen Signifikanzniveau signifikanter p-Wert von  $p = 0,037$  (s. Tabelle 31). Die Fallzahlen oraler cGvHD in Abhängigkeit des HLA-Status werden in Abbildung 13 veranschaulicht.

Tabelle 30: Kreuztabelle orale cGvHD und HLA-Status

		HLA-Status			Gesamt	
		Ident verwandt	Kompatibel fremd	Different		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	46	178	74	298
		Erwartete Anzahl	55	172,9	70,2	298
		% innerhalb orale cGvHD	15,4 %	59,7 %	24,8 %	100 %
		% innerhalb HLA-Status	60,4 %	74,5 %	76,3 %	72,3 %
	Ja	Anzahl	30	61	23	114
		Erwartete Anzahl	21	66,1	26,8	114
		% innerhalb orale cGvHD	26,3 %	53,5 %	20,2 %	100 %
		% innerhalb HLA-Status	39,5 %	25,5 %	23,7 %	27,7 %
Gesamt	Anzahl	76	239	97	412	
	Erwartete Anzahl	76	239	97	412	
	% innerhalb orale cGvHD	18,4 %	58 %	23,5 %	100 %	
	% innerhalb HLA-Status	100 %	100 %	100 %	100 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; HLA – Humanes Leukozyten-Antigen

Abbildung 13: Orale cGvHD und HLA-Status

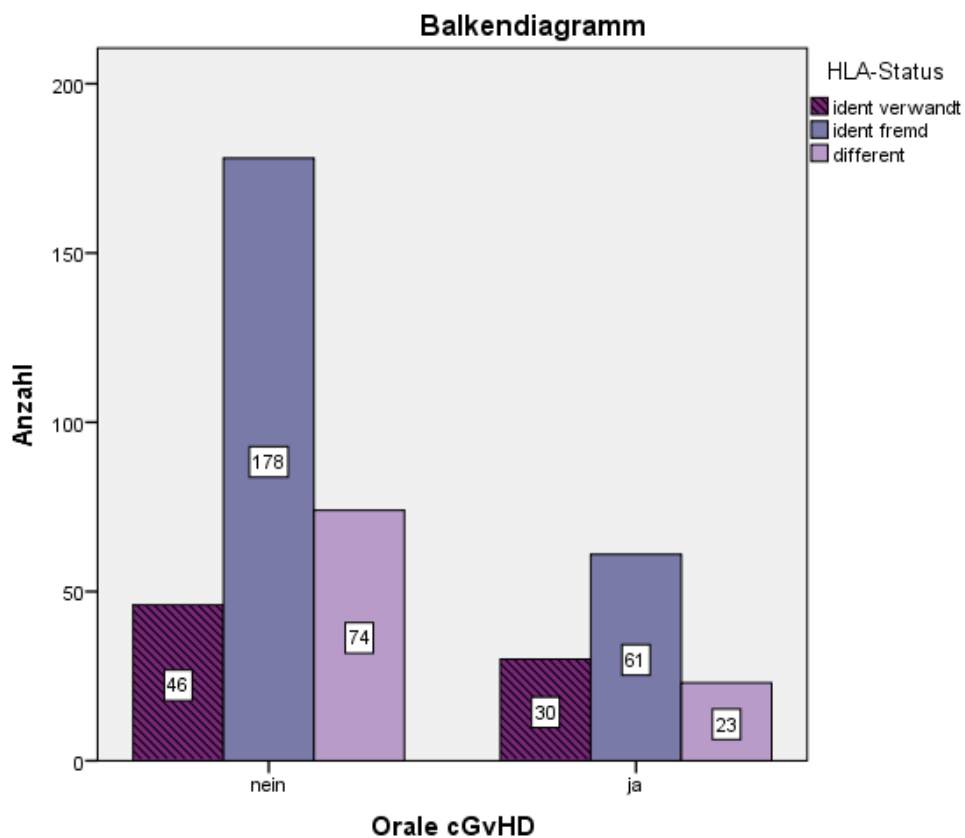


Tabelle 31:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und HLA-Status

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	6,601	2	0,037
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Die Analyse des Zusammenhanges zwischen der Zielgröße und der verwendeten GvHD-Prophylaxe mit den Ausprägungen „CNI“, „CNI/MTX“ und „CNI/MMF“ mittels Chi-Quadrat-Test ergibt mit  $p = 0,028$  einen p-Wert im Signifikanzbereich (s. Tabelle 33). Laut der zugehörigen Kreuztabelle (s. Tabelle 32) ist die Entwicklung einer oralen cGvHD im untersuchten Kollektiv am häufigsten bei Verwendung der Kombination „CNI/MTX“ zu beobachten (36,7% aller Personen unter CNI/MTX-Therapie). Unter allen Personen mit CNI/MMF als GvHD-Prophylaxe entwickelt mit 18,8% lediglich ein halb so großer Prozentsatz eine orale cGvHD. Die erwarteten Häufigkeiten für die Ausprägung Sonstige ( $n = 12$ ) für einige Zellen sind kleiner als 5 und genügen damit nicht den Voraussetzungen für die statistische Auswertung mit SPSS. In der folgenden Untersuchung werden diese Ausprägungen daher nicht berücksichtigt. Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der oralen cGvHD in Abhängigkeit der GvHD-Prophylaxemedikation.

Tabelle 32: Kreuztabelle orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe

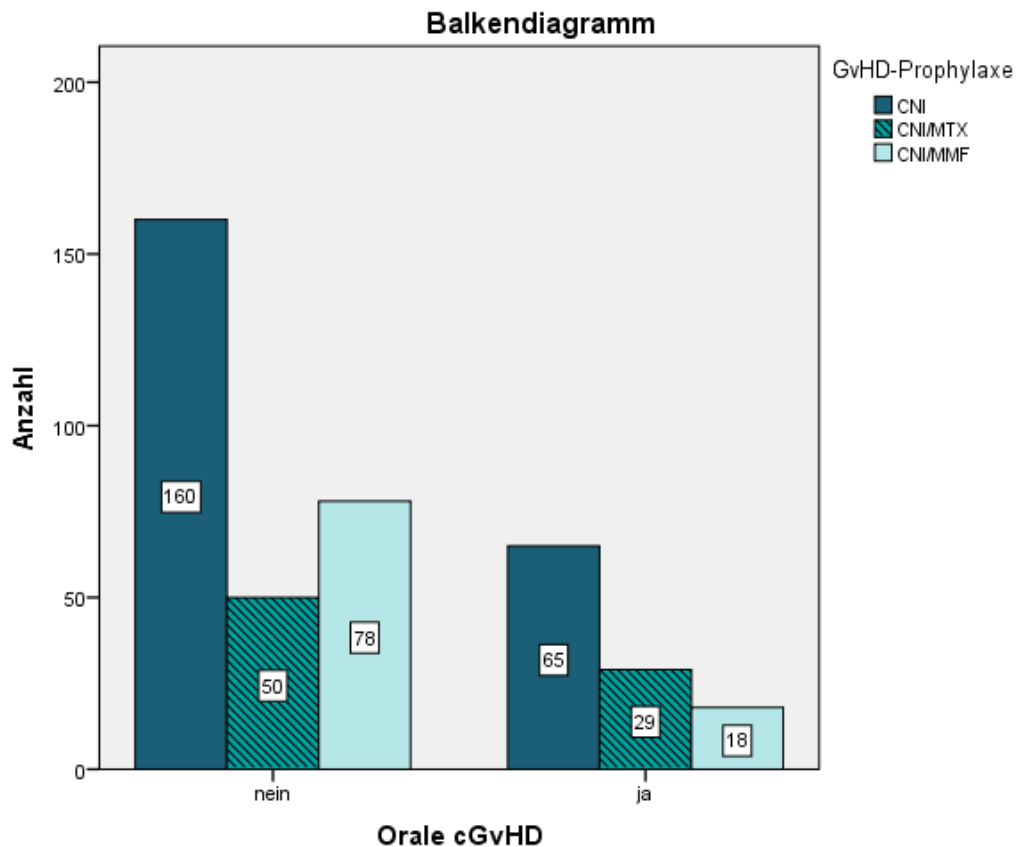
		GvHD-Prophylaxe			Gesamt	
		CNI	CNI/MTX	CNI/MMF		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	160	50	78	288
		Erwartete Anzahl	162	56,9	69,1	288
		% innerhalb orale cGvHD	55,6%	17,4%	27,1%	100%
		% innerhalb GvHD-Prophylaxe	71,1%	63,3%	81,3%	72,0%
	<b>Ja</b>	Anzahl	65	29	18	112
		Erwartete Anzahl	63	22,1	26,9	112
		% innerhalb orale cGvHD	58,0%	25,9%	16,1%	100%
		% innerhalb GvHD-Prophylaxe	28,9%	36,7%	18,8%	28,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	225	79	96	400	
	Erwartete Anzahl	225	79	96	400	
	% innerhalb orale cGvHD	56,3%	19,8%	24,0%	100%	
	% innerhalb GvHD-Prophylaxe	100%	100%	100%	100%	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; CNI – Calcineurin-Inhibitor; MMF – Mycophenolat-Mofetil; MTX – Methotrexat

Tabelle 33:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	7,135	2	0,028
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	400		

Abbildung 14: Orale cGvHD und GvHD-Prophylaxe



Die Exploration der stochastischen Unabhängigkeit des Zusammenhanges zwischen der Zielgröße und der Art der verwendeten T-Zell-Depletion mit den Ausprägungen „ATG“, „Alemtuzumab“ und „keine T-Zell-Depletion“ führt im Chi-Quadrat-Test ebenfalls zu einem unter dem lokalen Signifikanzniveau signifikanten p-Wert von  $p = 0,014$  (s. Tabelle 34). Patient\_innen ohne T-Zell-Depletion entwickeln mit 46,5 % deutlich häufiger eine cGvHD der Mundhöhle als Patient\_innen nach T-Zell-Depletion mittels ATG (25,0 % aller Patient\_innen unter ATG) oder dem monoklonalen Lymphozytenantikörper Alemtuzumab (26,0 % aller Patient\_innen unter Alemtuzumab) (s. Tabelle 35).

Tabelle 34:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und T-Zell-Depletion

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	8,561	2	0,014
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Tabelle 35: Kreuztabelle orale cGvHD und T-Zell-Depletion

		T-Zell-Depletion			Gesamt	
		keine	ATG	Alemtuzumab		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	23	144	131	298
		Erwartete Anzahl	31,1	138,9	128	298
		% innerhalb orale cGvHD	7,7 %	48,3 %	44,0 %	100 %
		% innerhalb T-Zell-Depletion	53,5 %	75,0 %	74,0 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	20	48	46	114
		Erwartete Anzahl	11,9	53,1	49	114
		% innerhalb orale cGvHD	17,5 %	42,1 %	40,4 %	100 %
		% innerhalb T-Zell-Depletion	46,5 %	25,0 %	26,0 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	43	192	177	412	
	Erwartete Anzahl	43	192	177	412	
	% innerhalb orale cGvHD	10,4 %	46,6 %	43,0 %	100 %	
	% innerhalb T-Zell-Depletion	100 %	100 %	100 %	100 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; ATG – Antithymozytenglobulin

Für die Untersuchung des Zusammenhanges von Empfängeralter bei Transplantation und der Entwicklung einer oralen cGvHD wird das Empfängeralter in die Kategorien „<50 Jahre“, „50-60 Jahre“ und „>60 Jahre“ gruppiert. Bezüglich der Entwicklung der Zielgröße zeigen sich mit 31,2% leicht erhöhte Häufigkeiten für die Altersgruppe 50-60 Jahre im Vergleich zu 23,2% in der Altersgruppe über 60 Jahre (s. Tabelle 37). Es ergibt sich kein signifikanter p-Wert in der Chi-Quadrat-Testung (s. Tabelle 36).

Tabelle 36:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Empfängeralter bei Tx nach Kategorien

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	2,001 <sup>a</sup>	2	0,368
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Tabelle 37: Kreuztabelle orale cGvHD und Empfängeralter bei Tx nach Kategorien

		Alter bei Tx			Gesamt	
		< 50 J	50 - 60 J	> 60 J		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	114	108	76	298
		Erwartete Anzahl	112,8	113,6	71,6	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	38,3%	36,2%	25,5%	100,0%
		% innerhalb Alter bei Tx	73,1%	68,8%	76,8%	72,3%
	Ja	Anzahl	42	49	23	114
		Erwartete Anzahl	43,2	43,4	27,4	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	36,8%	43,0%	20,2%	100,0%
		% innerhalb Alter bei Tx	26,9%	31,2%	23,2%	27,7%
Gesamt	Anzahl	156	157	99	412	
	Erwartete Anzahl	156,0	157,0	99,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	37,9%	38,1%	24,0%	100,0%	
	% innerhalb Alter bei Tx	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; Tx – Transplantation

Tabelle 38: Kreuztabelle orale cGvHD und Nikotinkonsum

		Nikotinkonsum		Gesamt	
		Nein	Ja		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	242	56	298
		Erwartete Anzahl	238,0	60,0	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	81,2%	18,8%	100,0%
		% innerhalb Nikotinkonsum	73,6%	67,5%	72,3%
	Ja	Anzahl	87	27	114
		Erwartete Anzahl	91,0	23,0	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	76,3%	23,7%	100,0%
		% innerhalb Nikotinkonsum	26,4%	32,5%	27,7%
Gesamt	Anzahl	329	83	412	
	Erwartete Anzahl	329,0	83,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	79,9%	20,1%	100,0%	
	% innerhalb Nikotinkonsum	100,0%	100,0%	100,0%	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease

Bezüglich des Nikotinkonsums ergeben sich mit 26,4 % ohne und 32,5% mit Nikotinkonsum vergleichbare prozentuale Häufigkeiten in Bezug auf die Zielgröße (s. Tabelle 38). Der zugehörige p-Wert war unter dem lokalen Niveau nicht signifikant (s. Tabelle 39).

Tabelle 39:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Nikotinkonsum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	1,227 <sup>a</sup>	1	0,268
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Die Stammzellquelle betreffend lassen sich mittels Kreuztabelle mit 28,2 % bei Anwendung von PBSZ gegenüber 18,2 % bei Anwendung von KM erhöhte Inzidenzen für das Auftreten der Zielgröße nach Verwendung peripherer Blutstammzellen beobachten (s. Tabelle 40). In der Signifikanztestung konnte jedoch keine stochastische Unabhängigkeit beobachtet werden (s. Tabelle 41).

Tabelle 40: Kreuztabelle orale cGvHD und Stammzellquelle

		Stammzellquelle		Gesamt	
		PBSZ	KM		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	280	18	298
		Erwartete Anzahl	282,1	15,9	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	94,0 %	6,0 %	100,0 %
		% innerhalb Stammzellquelle	71,8 %	81,8 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	110	4	114
		Erwartete Anzahl	107,9	6,1	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	96,5 %	3,5 %	100,0 %
		% innerhalb Stammzellquelle	28,2 %	18,2 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	390	22	412	
	Erwartete Anzahl	390,0	22,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	94,7 %	5,3 %	100,0 %	
	% innerhalb Stammzellquelle	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; PBSZ – periphere Blutstammzellen; KM - Knochenmark

Tabelle 41:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und Stammzellquelle

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	1,045	1	0,307
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Die Anwendung von TBI wird der Zielgröße mittels Kreuztabelle und entsprechend der verwendeten Gesamtstrahlendosis gegenübergestellt. Die Inzidenzen bei Anwendung einer hohen Gesamtstrahlendosis von 12 Gy sind mit 26,1 % vergleichbar mit den Inzidenzen ohne Anwendung von TBI mit 29,1 % (s. Tabelle 42). In der Signifikanztestung zeigt sich kein stochastisch unabhängiger Zusammenhang (s. Tabelle 43).

Tabelle 42: Kreuztabelle orale cGvHD und TBI

		TBI			Gesamt	
		keine	≤ 5 Gy	12 Gy		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	249	15	34	298
		Erwartete Anzahl	253,9	10,8	33,3	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	83,6 %	5,0 %	11,4 %	100,0 %
		% innerhalb TBI	70,9 %	100 %	73,9 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	102	0	12	114
		Erwartete Anzahl	97,1	4,2	12,7	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	89,5 %	0,0 %	10,5 %	100,0 %
		% innerhalb TBI	29,1 %	0,0 %	26,1 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	351	15	46	412	
	Erwartete Anzahl	351,0	15,0	46,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	85,2 %	3,6 %	11,2 %	100,0 %	
	% innerhalb TBI	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 43:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und TBI

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	6,482	3	0,090
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		



Die Inzidenzen für das Auftreten der Zielgröße unterschieden sich bei Gegenüberstellung der Variable „orale Mukositis“ nur marginal (s. Tabelle 44) und resultierten in der Signifikanztestung nicht in einem unabhängigen Zusammenhang in Bezug zur Zielgröße (s. Tabelle 45).

Tabelle 44: Kreuztabelle orale cGvHD und orale Mukositis

		Orale Mukositis		Gesamt	
		Nein	Ja		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	185	113	298
		Erwartete Anzahl	185,2	112,8	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	62,1 %	37,9 %	100,0 %
		% innerhalb orale Mukositis	72,3 %	72,4 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	71	43	114
		Erwartete Anzahl	70,8	43,2	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	62,3 %	37,7 %	100,0 %
		% innerhalb orale Mukositis	27,7 %	27,6 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	256	156	412	
	Erwartete Anzahl	256,0	156,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	62,1 %	37,9 %	100,0 %	
	% innerhalb orale Mukositis	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease

Tabelle 45:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und orale Mukositis

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	0,001	1	0,970
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Zwischen den Ausprägungen der unabhängigen Variable „DLI-Gabe“ und der Zielgröße lassen sich mit 30,8% nach DLI gegenüber 26,6% ohne DLI leicht erhöhte Inzidenzen beobachten (s. Tabelle 47). Diese weisen unter dem festgelegten Signifikanzniveau keinen signifikanten p-Wert auf (s. Tabelle 46).

Für die angewandte DLI-Startdosis können zwischen den Ausprägungen  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kgKG mit 34,2% und  $1 \times 10^6$  Zellen/kgKG mit 30,4% mittels Kreuztabelle ähnliche Inzidenzen für das Auftreten der Zielgröße beobachtet werden (s. Tabelle 49). Für eine DLI-Startdosis  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kgKG wird mit 20,0% im Vergleich zwar eine geringere

Inzidenz für das Auftreten der Zielgröße ermittelt, mittels Chi-Quadrat-Test ergibt sich jedoch kein Hinweis auf stochastische Unabhängigkeit (s. Tabelle 48). Bezüglich der DLI-Art zeigen sich mit 30,9% ohne CD8<sup>+</sup>-Depletion und 30,4% mit CD8<sup>+</sup>-Depletion vergleichbare Inzidenzen für das Auftreten der Zielgröße (s. Tabelle 51). In der Signifikanztestung ergeben sich keine Hinweise auf stochastische Unabhängigkeit (s. Tabelle 50).

Tabelle 46:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	0,668	1	0,414
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	412		

Tabelle 47: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI

		DLI		Gesamt	
		Nein	Ja		
<b>Orale cGvHD</b>	<b>Nein</b>	Anzahl	226	72	298
		Erwartete Anzahl	222,8	75,2	298,0
		% innerhalb orale cGvHD	75,8 %	24,2 %	100,0 %
		% innerhalb DLI	73,4 %	69,2 %	72,3 %
	<b>Ja</b>	Anzahl	82	32	114
		Erwartete Anzahl	85,2	28,8	114,0
		% innerhalb orale cGvHD	71,9 %	28,1 %	100,0 %
		% innerhalb DLI	26,6 %	30,8 %	27,7 %
<b>Gesamt</b>	Anzahl	308	104	412	
	Erwartete Anzahl	308,0	104,0	412,0	
	% innerhalb orale cGvHD	74,8 %	25,2 %	100,0 %	
	% innerhalb DLI	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Tabelle 48:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI-Startdosis

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	0,760	2	0,684
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	104		

Tabelle 49: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI-Startdosis

		DLI-Startdosis			Gesamt	
		< 1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/ kg KG	1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/ kg KG	> 1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/ kg KG		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	25	39	8	72
		Erwartete Anzahl	26,3	38,8	6,9	72,0
		% innerhalb orale cGvHD	34,7 %	54,2 %	11,1 %	100,0 %
		% innerhalb DLI-Dosis	65,8 %	69,6 %	80,0 %	69,2 %
	Ja	Anzahl	13	17	2	32
		Erwartete Anzahl	11,7	17,2	3,1	32,0
		% innerhalb orale cGvHD	40,6 %	53,1 %	6,3 %	100,0 %
		% innerhalb DLI-Dosis	34,2 %	30,4 %	20,0 %	30,8 %
Gesamt	Anzahl	38	56	10	104	
	Erwartete Anzahl	38,0	56,0	10,0	104,0	
	% innerhalb orale cGvHD	36,5 %	53,8 %	9,6 %	100,0 %	
	% innerhalb DLI-Dosis	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Tabelle 50: Kreuztabelle orale cGvHD und DLI-Art

		DLI-Art		Gesamt	
		CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> (CD8 <sup>+</sup> -depl.)		
Orale cGvHD	Nein	Anzahl	56	16	72
		Erwartete Anzahl	56,1	15,6	72,0
		% innerhalb orale cGvHD	77,8 %	22,2 %	100,0 %
		% innerhalb DLI-Art	69,1 %	69,6 %	69,2 %
	Ja	Anzahl	25	7	32
		Erwartete Anzahl	24,9	7,1	32,0
		% innerhalb orale cGvHD	78,1 %	21,9 %	100,0 %
		% innerhalb DLI-Art	30,9 %	30,4 %	30,8 %
Gesamt	Anzahl	81	23	104	
	Erwartete Anzahl	81,0	23,0	104,0	
	% innerhalb orale cGvHD	77,9 %	22,1 %	100,0 %	
	% innerhalb DLI-Art	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Abkürzungen: cGvHD – chronische Graft-versus-Host-Disease; DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion; CD – Cluster of Differentiation

Tabelle 51:  $\chi^2$ -Test orale cGvHD und DLI-Art

	<b>Wert</b>	<b>df</b>	<b>Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)</b>
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	0,002	1	0,969
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	104		

### 4.3 Binär logistische Regressionsanalyse

Die binär logistische Regressionsanalyse untersucht den Einfluss der jeweiligen Merkmalsausprägungen einer unabhängigen Variable auf die binäre Zielgröße „orale cGvHD“ im Vergleich zur gewählten Referenzkategorie. Als lokales Signifikanzniveau wird ein p-Wert von  $p = 0,05$  festgelegt. Ein statistisch signifikanter p-Wert ist im Rahmen explorativer Untersuchungen stets relativ und in Zusammenschau mit der Güte des Modells zu bewerten (Binär logistische Regression; s. Kapitel 3.4.2). Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung erlauben p-Werte im lokalen Signifikanzniveau keine definitive Aussage über die Einflussnahme der betrachteten Merkmalsausprägung auf die abhängige Variable. Vielmehr geben sie Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang und können einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen darstellen. Für Ausprägungen der Variablen „Diagnose“, „HLA-Status“, „Konditionierung“, „T-Zell-Depletion“ und „aGvHD“ können mittels logistischer Regressionsanalyse p-Werte im Signifikanzniveau beobachtet werden. Für die Variablen „Empfängeralter bei Tx“, „Nikotinkonsum“, „Stammzellquelle“, „TBI“, „orale Mukositis“, „GvHD-Prophylaxe“, „DLI“, „DLI-Art“ und „DLI-Startdosis“ kann hingegen kein auffälliger Unterschied zwischen den jeweiligen Merkmalsausprägungen festgestellt werden.

Die unabhängige Variable „Diagnose“ weist die Ausprägungen „AML“, „MDS“, „MPN“, „ALL“, „Lymphome“ und „Sonstige“ auf. Als Referenzkategorie wird die Ausprägung „AML“ gewählt. Wie in Tabelle 53 zu sehen, weist die Merkmalsausprägung „MDS“ mit  $p < 0,001$  verglichen mit der Referenzkategorie „AML“ als einzige einen p-Wert innerhalb des Signifikanzniveaus auf. Das Odds Ratio ist mit  $\text{Exp}(B) = 3,682$  (95%-Konfidenzintervall [1,868; 7,256]) größer als 1 und spricht somit für eine um den Faktor 3,7 höhere Chance für den Eintritt der Zielgröße bei Vorliegen eines MDS gegenüber der AML. Die Signifikanz des p-Wertes, die Höhe des Odds Ratio und damit die Stärke des Zusammenhanges sind vor dem Hintergrund einer Fehlerreduktion von 5,9% (Nagelkerkes R-Quadrat = erklärte Varianz = 0,059) als geringe Güte des Modells zu werten (s. Tabelle 52).

Tabelle 52: Modellzusammenfassung Diagnose

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,041	0,059

Tabelle 53: Binär logistische Regressionsanalyse Diagnose

Diagnose	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>AML</b>			16,563	5	0,005			
<b>MDS</b>	1,303	0,346	14,180	1	0,000	3,682	1,868	7,256
<b>MPN</b>	0,667	0,446	2,240	1	0,134	1,949	0,813	4,671
<b>ALL</b>	0,403	0,370	1,183	1	0,277	1,496	0,724	3,090
<b>Lymphome</b>	0,497	0,295	2,846	1	0,092	1,644	0,923	2,928
<b>Sonstige</b>	-0,894	1,068	0,701	1	0,403	0,409	0,050	3,316

Abkürzungen: AML – Akute myeloische Leukämie; MDS – Myelodysplastisches Syndrom; MPN – Myeloproliferative Neoplasie; ALL – Akute lymphatische Leukämie

Weiterhin wird der Einfluss des HLA-Status mit den Ausprägungen „HLA-ident verwandt“, „HLA-kompatibel fremd“ und „HLA-different“ auf oben genannte Zielgröße untersucht. Die Ausprägung „HLA-ident verwandt“ wird als Referenzkategorie ausgewählt. Die Ausprägung „HLA-haploident“ (n = 3) wird für diese Untersuchung mit der Ausprägung „HLA-different“ (n = 94) zusammengefasst. In diesem Fall ergeben sich sowohl für HLA-kompatible Transplantationen von Fremdspender\_innen (p = 0,02), als auch für HLA-differente Transplantationen (p = 0,027) p-Werte innerhalb des Signifikanzniveaus (Tabelle 54). Das Odds Ratio der Ausprägung „HLA-kompatibel fremd“ liegt mit  $\text{Exp}(B) = 0,525$  (95%-Konfidenzintervall [0,305; 0,905]) unter 1 und ist somit Indikator einer geringen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Zielgröße bei HLA-kompatiblen Transplantationen von Fremdspender\_innen, verglichen mit HLA-identen Transplantationen von Geschwisterspender\_innen. Durch Reziprokbildung ( $1/\text{OR} = 1/0,525 = 1,90$ ) lässt sich die Aussage treffen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Zielgröße im untersuchten Kollektiv laut vorliegender Analyse bei HLA-identer HSZT durch Geschwisterspender\_innen etwa doppelt so hoch ist wie bei HLA-kompatibler HSZT durch Fremdspender\_innen (orale GvHD; s. Kapitel 5.3.3).

Für den HLA-differenten Status ergibt sich ein Odds Ratio von  $\text{Exp}(B) = 0,477$  (95%-Konfidenzintervall [0,247; 0,919]). Gleichsam lässt sich hier das Reziprok des Odds Ratio ( $1/\text{OR} = 1/0,477 = 2,10$ ) bilden, womit im untersuchten Kollektiv eine etwa doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Zielgröße bei HLA-identer Transplantation von Geschwisterspender\_innen im Vergleich zur HLA-differenten Transplantation vorliegt. Die Güte des Modells ist mit einem Nagelkerke Pseudo-R-Quadrat von 0,022 und damit einer erklärten Varianz von 2,2% gering (s. Tabelle 55).

Tabelle 54: Binär logistische Regressionsanalyse HLA-Status

HLA-Status	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Ident verwandt			6,460	2	0,040			
Komp. fremd	-0,643	0,278	5,371	1	0,020	0,525	0,305	0,905
Different	-0,741	0,335	4,901	1	0,027	0,477	0,247	0,919

Abkürzungen: HLA – Humanes Leukozyten-Antigen

Tabelle 55: Modellzusammenfassung HLA-Status

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,015	0,022

Tabelle 57 zeigt die Untersuchung des Einflusses der Ausprägungen „MA“, „RIC“ und „FLAMSA-RIC“ auf die Zielgröße. Ein p-Wert innerhalb des Signifikanzniveaus ergibt sich mit  $p = 0,01$  für die Ausprägung „FLAMSA-RIC“ gegenüber der Referenzkategorie „MA“. Das entsprechende Odds Ratio von  $\text{Exp}(B) = 0,234$  (95 %-Konfidenzintervall [0,078; 0,702]) deutet auf eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Zielgröße bei Anwendung des FLAMSA-RIC-Protokolls, verglichen mit MA, hin. Erneut lässt sich der Einfluss der Variablen durch Reziprokbildung ( $1/\text{OR} = 1/0,234 = 4,27$ ) anschaulicher quantifizieren. Es lässt sich die Aussage treffen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer cGvHD der Mundhöhle laut Modell unter Anwendung von MA mehr als viermal höher ist als unter Konditionierung nach FLAMSA-RIC-Protokoll. Nagelkerkes R-Quadrat gibt mit 0,033 eine Fehlerreduktion von 3,3% und damit eine geringe Güte des Modells an (s. Tabelle 56).

Tabelle 56: Modellzusammenfassung Konditionierung

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,023	0,033

Tabelle 57: Binär logistische Regressionsanalyse Konditionierung

Konditionierung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>MA</b>			8,056	2	0,018			
<b>RIC</b>	-0,411	0,233	3,128	1	0,077	0,663	0,420	1,046
<b>FLAMSA- RIC</b>	-1,452	0,560	6,719	1	0,010	0,234	0,078	0,702

Abkürzungen: MA – Myeloablative Konditionierung; RIC – Reduced intensity conditioning; FLAMSA – Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin (AraC)

Hinsichtlich der T-Zell-Depletion wird der Einfluss der Ausprägungen „keine T-Zell-Depletion“, „ATG“ und „Alemtuzumab“ auf die Zielgröße untersucht. Als Referenzkategorie wird die Ausprägung „keine T-Zell-Depletion“ gewählt. Sowohl für die Ausprägung „ATG“ ( $p = 0,006$ ) als auch für die Ausprägung „Alemtuzumab“ ( $p = 0,01$ ) ergeben sich gegenüber der Referenzkategorie p-Werte innerhalb des Signifikanzniveaus (Tabelle 59). Das Odds Ratio der Ausprägung „ATG“ beträgt  $\text{Exp}(B) = 0,383$  (95%-Konfidenzintervall [0,194; 0,759]). Durch Reziprokbildung lässt sich dem Modell entsprechend aussagen, dass sich für das Eintreten der Zielgröße bei Auslassen der T-Zell-Depletion eine um den Faktor 2,61 höhere Wahrscheinlichkeit ergibt als unter Verwendung von ATG ( $1/\text{OR} = 1/0,383 = 2,61$ ). Für die Ausprägung „Alemtuzumab“ ergibt sich ein Odds Ratio von  $\text{Exp}(B) = 0,404$  (95%-Konfidenzintervall [0,203; 0,803]). Für das Eintreten der Zielgröße ergibt sich demnach ohne T-Zell-Depletion eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit als unter Verwendung von Alemtuzumab ( $1/\text{OR} = 1/0,404 = 2,48$ ). Nagelkerkes R-Quadrat beträgt 0,027 und zeugt somit bei einer Fehlerreduktion von 2,7% von einer geringen Güte des Modells (s. Tabelle 58).

Tabelle 58: Modellzusammenfassung T-Zell-Depletion

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,019	0,027



Tabelle 59: Binär logistische Regressionsanalyse T-Zell-Depletion

T-Zell-Depletion	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Keine ATG	-0,959	0,348	8,135	2	0,017			
Alemtuzumab	-0,907	0,351	7,582	1	0,006	0,383	0,194	0,759
			6,693	1	0,010	0,404	0,203	0,803

Abkürzungen: ATG – Antithymozytenglobulin

Um den Einfluss der dichotomen Variable „aGvHD“ auf die Zielgröße zu untersuchen, wird die Ausprägung „akute GvHD“ als Referenzkategorie festgelegt. Wie in Tabelle 60 zu sehen, ergibt sich für die Ausprägung „aGvHD“ mit  $p = 0,002$  ein  $p$ -Wert innerhalb des Signifikanzniveaus. Das Odds Ratio liegt bei  $\text{Exp}(B) = 2,055$  (95%-Konfidenzintervall [1,299; 3,249]). Folglich kann die Aussage getroffen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Zielgröße bei Patient\_innen mit vorausgegangener aGvHD im Vergleich zu Patient\_innen ohne aGvHD etwa doppelt so hoch ist. Die Güte des Modells ist anhand Nagelkerkes R-Quadrat mit 0,034 bzw. einer erklärten Varianz von 3,4% als niedrig zu werten (s. Tabelle 61).

Tabelle 60: Binär logistische Regressionsanalyse aGvHD

aGvHD	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
ja	0,720	0,234	9,482	1	0,002	2,055	1,299	3,249

Abkürzungen: aGvHD – akute Graft-versus-Host-Disease

Tabelle 61: Modellzusammenfassung aGvHD

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,024	0,034

Die Analyse des Empfängeralters bei Transplantation als Einflussfaktor auf die Zielgröße zeigt bei geringer Modellgüte keinen signifikanten p-Wert und entspricht damit den Beobachtungen der konfirmatorischen Statistik (s. Tabelle 62 und 63). Mit einem Odds Ratio über 1 deutet sich für die Merkmalsausprägung „50-60 Jahre“ im Vergleich zur Referenzkategorie „<50 Jahre“ ein erhöhtes und für die Merkmalsausprägung „>60“ Jahre ein geringeres Risiko für das Auftreten der Zielgröße an.

Tabelle 62: Binär logistische Regressionsanalyse Alter bei Tx

Alter bei Tx	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
< 50 J			1,991	2	0,369			
50 - 60 J	0,208	0,249	0,696	1	0,404	1,231	0,755	2,008
> 60 J	-0,197	0,299	0,434	1	0,510	0,821	0,457	1,475

Abkürzungen: Tx – Transplantation; J – Jahre

Tabelle 63: Modellzusammenfassung Alter bei Tx

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,005	0,007

Bezüglich der explorativen Untersuchung der Beeinflussung der Zielgröße durch Nikotinkonsum ergibt sich kein signifikanter p-Wert (s. Tabelle 64). Es besteht eine geringe Güte des Modells (s. Tabelle 65).

Tabelle 64: Binär logistische Regressionsanalyse Nikotinkonsum

Nikotinkonsum	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
ja	0,294	0,266	1,222	1	0,269	1,341	0,797	2,257

Tabelle 65: Modellzusammenfassung Nikotinkonsum

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,003	0,004

In Bezug auf die Stammzellquelle ergibt der Vergleich der Ausprägungen „KM“ und „PBSZ“ keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Einflussnahme auf die Zielgröße (s. Tabelle 66). Ein OR <1 für die Ausprägung „KM“ deutet ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer oralen cGvHD an. Nagelkerkes Pseudo-R-Quadrat zeigt mit 0,004 eine geringe Modellgüte an (s. Tabelle 67).

Tabelle 66: Binär logistische Regressionsanalyse Stammzellquelle

Stammzell- quelle	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>KM</b>	-0,570	0,564	1,020	1	0,312	0,566	0,187	1,709

Abkürzungen: KM – Knochenmark

Tabelle 67: Modellzusammenfassung Stammzellquelle

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,003	0,004

Für die Anwendung von TBI ergeben sich im Vergleich zur Referenzkategorie „keine TBI“ keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Einflusses der verwendeten Gesamtstrahlendosis auf die Zielgröße (s. Tabelle 69). Nagelkerkes Pseudo-R-Quadrat zeigt mit 0,035 eine geringe Modellgüte an (s. Tabelle 68).

Tabelle 68: Modellzusammenfassung TBI

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,024	0,035

Tabelle 69: Binär logistische Regressionsanalyse TBI

TBI	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
keine TBI			0,111	3	0,990			
≤ 5 Gy	-20,310	10377,78	0,000	1	0,998	0,000	0,000	
12 Gy	-0,149	0,356	0,175	1	0,675	0,862	0,429	1,730

Für die orale Mukositis lässt sich mit einem Odds Ratio nahe 1 für das vorliegende Kollektiv keine Aussage bzgl. einer positiven oder negativen Beeinflussung der Zielgröße treffen (s. Tabelle 70).

Tabelle 70: Binär logistische Regressionsanalyse orale Mukositis

Orale Mukositis	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
ja	-0,009	0,227	0,001	1	0,970	0,992	0,635	1,548

Tabelle 71: Modellzusammenfassung orale Mukositis

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,000	0,000

Unter den Ausprägungen der GvHD-Prophylaxe weist die Kombination „CNI/MMF“ verglichen mit der Referenzkategorie „CNI“ mit  $p = 0,059$  einen  $p$ -Wert nahe des Signifikanzniveaus auf (s. Tabelle 72). Die Betrachtung des zugehörigen Odds Ratio von  $\text{Exp}(B) = 0,568$  (95%-Konfidenzintervall [0,316; 1,023]) gibt Hinweise auf eine negative Beeinflussung der Zielgröße. Durch Reziprokbildung lässt sich ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Risiko für das Auftreten der Zielgröße bei Anwendung von alleinigem CNI im Vergleich zur Anwendung von CNI/MMF ermitteln ( $1/\text{OR} = 1/0,568 = 1,76$ ). Es besteht eine geringe Modellgüte (s. Tabelle 73).

Tabelle 72: Binär logistische Regressionsanalyse GvHD-Prophylaxe

GvHD-Prophylaxe	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>CNI</b>			7,736	3	0,052			
<b>CNI/MTX</b>	0,356	0,276	1,666	1	0,197	1,428	0,831	2,452
<b>CNI/MMF</b>	-0,566	0,300	3,553	1	0,059	0,568	0,316	1,023
<b>Sonstige</b>	-0,709	0,788	0,808	1	0,369	0,492	0,105	2,309

Abkürzungen: CNI – Calcineurin-Inhibitor; MTX – Methotrexat; MMF – Mycophenolat-Mofetil

Tabelle 73: Modellzusammenfassung GvHD-Prophylaxe

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,020	0,028

Die Analyse des Einflusses der Größen „DLI“, „DLI-Art“ und „DLI-Startdosis“ mittels univariater Regressionsanalyse resultiert bei jeweils geringer Modellgüte (s. Tabelle 75, 77 und 79) nicht in signifikanten p-Werten der untersuchten Ausprägungen gegenüber der jeweiligen Referenzkategorie (s. Tabelle 74, 76 und 78).

Tabelle 74: Binär logistische Regressionsanalyse DLI

DLI	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
<b>ja</b>	0,185	0,248	0,554	1	0,457	1,203	0,740	1,956

Abkürzungen: DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Tabelle 75: Modellzusammenfassung DLI

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,002	0,002

Tabelle 76: Binär logistische Regressionsanalyse DLI-Art

DLI-Art	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
CD3+	0,020	0,513	0,002	1	0,969	1,020	0,373	2,789

Abkürzungen: DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion; CD – Cluster of Differentiation

Tabelle 77: Modellzusammenfassung DLI-Art

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,000	0,000

Tabelle 78: Binär logistische Regressionsanalyse DLI-Startdosis

DLI-Dosis	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
< 1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/kg KG			0,743	2	0,690			
1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/kg KG	-0,176	0,449	0,155	1	0,694	,838	0,348	2,020
> 1 x 10 <sup>6</sup> Zellen/kg KG	-0,732	0,861	0,723	1	0,056	,481	0,089	2,601

Abkürzungen: DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Tabelle 79: Modellzusammenfassung DLI-Startdosis

Schritt	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	0,008	0,011

## 5 Diskussion

### 5.1 Datenerfassung

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgt retrospektiv und umfasst einen Zeitraum von fünf Jahren. Die Dokumentation der für die vorliegende Untersuchung herangezogenen Parameter fand demnach unabhängig von der konkreten Fragestellung dieser Arbeit statt. Trotz standardisierter Anamnese- und Untersuchungsbögen unterliegen die Transplantations- und Ambulanzbriefe einer gewissen untersucherabhängigen Variabilität und sind teilweise mangelhaft in Bezug auf explizit für die Fragestellung dieser Arbeit benötigte Parameter. Vereinzelt sind in Arztbriefen dokumentierte Angaben bzgl. Auftreten und Intensität der GvHD anhand der Papierakten aufgrund fehlender Untersuchungsbögen rückblickend nicht objektivierbar. Bedingt durch den retrospektiven Charakter der Studie ist die Rekonstruktion der GvHD-Klassifizierung in diesen Fällen nicht möglich. Beispielsweise wird die Angabe „Verdacht auf aGvHD“ im Ambulanzbrief daher nicht als aGvHD erfasst, falls weder ein Untersuchungsbogen noch entsprechende Biopsie-Ergebnisse bzw. die Einleitung einer Therapie dokumentiert wurden.

Die NIH-Skala zur Beurteilung oraler cGvHD kann bei mangelhafter Datenlage nachträglich nicht rekonstruiert werden und resultiert in unbekanntem Punktwert bei 38 von 114 Fällen. In diesem Zusammenhang scheint der Nutzen der in der vorliegenden Patientenkohorte häufig nicht dokumentierten NIH-Skala zur Beurteilung oraler GvHD für den klinischen Alltag diskutabel. Mögliche Gründe für die niedrigen Dokumentationsraten sind zum einen die Untersuchervariabilität während des Beobachtungszeitraums und zum anderen eine fehlende Konsequenz für den klinischen Alltag.

Bezüglich der Nikotinanamnese geben 83 (20,1 %) Personen an, in ihrem Leben regelmäßig Nikotin zu konsumieren oder konsumiert zu haben. Die übrigen 329 (79,9 %) Patient\_innen verneinen entweder den Nikotinkonsum oder es ist keine gezielte Nikotinanamnese aus der Patientenakte ersichtlich. In diesen Fällen bleibt unklar, ob eine Dunkelziffer bei nicht konsequent geführter Nikotinanamnese besteht oder ob tatsächlich eine negative Nikotinanamnese erhoben, jedoch nicht explizit dokumentiert wurde. Da der im untersuchten Kollektiv erhobene Raucheranteil (20,1 %) mit den Daten der Raucherstatistik des Bundesgesundheitsministeriums (23,8 %) vergleichbar ist, wird die fehlende Nikotinanamnese als negative Nikotinanamnese gewertet (284).

## 5.2 Studiendesign, Vergleichbarkeit, Limitationen

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die retrospektive Herausarbeitung und Bewertung prädisponierender Faktoren für das Auftreten oraler cGvHD. Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Analyse. Die Evidenz und Ergebnisqualität müssen vor diesem Hintergrund betrachtet werden.

Die Kohorte ist mit  $n = 412$  Transplantationen groß gewählt, um zu einer besseren statistischen Aussagekraft der Ergebnisse beizutragen. Durch die unizentrische Erhebung der Patientendaten kann weitestgehend eine Übereinstimmung bzgl. der Anwendung von Konditionierungs- und Prophylaxeschemata sowie der Definition von Diagnosekriterien und klinischen Endpunkten gewährleistet werden. Gleichzeitig sind verbesserte Outcomes gegen Ende der Nachbeobachtungszeit aufgrund der Weiterentwicklung von Prophylaxe- und Behandlungsansätzen nicht auszuschließen. Das Follow-up erfolgt vom Tag der Transplantation bis zum Versterben der Patient\_innen bzw. bei Überleben im Sinne einer Rechtszensurierung bis zur letzten Vorstellung in der Transplantationsambulanz vor dem Stichtag der Nachbeobachtungszeit am 11.09.2017. Der Beobachtungszeitraum variiert damit von minimal 37 Tagen bis maximal 7,2 Jahre (2633 Tage) (Patientencharakteristika; s. Kapitel 4.1.1).

Die Manifestation der cGvHD ereignet sich bestehender Literatur zu Folge meist innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation (176), mit einem Maximum zwischen drei Monaten bis zwei Jahren (13). Mit einem Median von 1,7 Jahren (631,5 Tage) bietet die Nachbeobachtungszeit dieser Arbeit demnach für einen Großteil der Personen einen ausreichend langen Zeitraum zur Beurteilung des Auftretens chronischer GvHD. Eine Dunkelziffer in Bezug auf die Inzidenz chronischer GvHD besteht bei Personen, welche innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation versterben. Aufgrund der verkürzten Überlebensdauer resultiert hier eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine cGvHD zu entwickeln.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird zum einen eingeschränkt durch den retrospektiven Charakter und die damit einhergehende rückblickende Beurteilung der zur Verfügung stehenden Daten. Zum anderen wird die Vergleichbarkeit durch die Heterogenität des Patientenkollektivs erschwert. Die Fallzahlen bestimmter Subgruppen sind teilweise sehr gering, sodass eine Zusammenfassung unter „Sonstige“ erfolgt. Als Beispiel sind die von der klassischen GvHD-Prophylaxe mittels CNI, CNI/MTX oder CNI/MMF abweichenden Medikamente zu nennen. In der Signifikanztestung bzw. der Gegenüberstellung mittels Kreuztabelle ergeben sich für Ausprägungen mit niedrigen Fallzahlen zum Teil erwartete Häufigkeiten  $< 5$ , welche den SPSS-Anforderungen nicht genügen und daher nicht in die Untersuchung miteinbezogen werden können (Nebenfragestellungen; s. Kapitel 4.2.2).



Eine weitere Limitation der Untersuchung liegt in der stets geringen Modellgüte der logistischen Regression, wodurch Aussagen bzgl. des Einflusses einzelner Ausprägungen auf die Zielgröße trotz signifikanter p-Werte relativiert werden.

## 5.3 Auftreten der GvHD

### 5.3.1 Akute GvHD

Insgesamt sind 57 % der Patient\_innen im untersuchten Kollektiv von akuter GvHD betroffen. Diese Prozentzahl ist vergleichbar mit den Angaben bestehender Literatur, wonach eine aGvHD-Inzidenz von 30-60 % beschrieben wird (13, 285). Die Erstmanifestation der aGvHD tritt im Gesamtkollektiv im Median nach 67 Tagen auf (Tabelle 14; s. Kapitel 4.1.6). Zeitlich stimmt diese Beobachtung mit dem Engraftment der Spenderzellen bei beginnender hämatopoetischer Rekonstitution nach HSZT überein (36). Die Etablierung der Spender-T-Zellen kann sich ab Tag 20 über einen Zeitraum von bis zu 180 Tagen oder länger erstrecken (286). Der ermittelte mediane Zeitpunkt liegt hinter den Beobachtungen von Flowers et al., welche in einer komparativen Analyse von Risikofaktoren für akute und chronische GvHD ein medianes Auftreten der aGvHD nach 20 Tagen beschreiben (206). Die späteste aGvHD-Erstmanifestation beobachteten die Autor\_innen in ihrer Untersuchung nach 711 Tagen (206). Das späte Auftreten der aGvHD in der vorliegenden Arbeit mit einem Maximum nach 1198 Tagen, sowie der deutlich höhere Median können durch die Anwendung von DLI erklärt werden. In einer separaten Gegenüberstellung zeigt sich ohne DLI ein medianes Auftreten von de novo aGvHD nach 59,5 Tagen. Die späteste de novo aGvHD-Erstmanifestation wird an Tag 250 nach Transplantation beobachtet. Mit DLI beläuft sich der Median DLI-induzierter aGvHD hingegen auf 153 Tage mit einem Minimum an Tag 75 und einem Maximum an Tag 1198 nach Transplantation.

Die unabhängig von der DLI-Applikation beobachteten aGvHD-Inzidenzen aller Grade in Bezug zu Tag 100 nach HSZT zeigen im untersuchten Kollektiv mit 71,5 % eine deutliche Häufung vor Tag 100, bestätigen jedoch zugleich mit einem Auftreten von 28,5 % nach Tag 100 die im Jahr 2005 durch die NIH Consensus Conference überarbeitete GvHD-Definition (GvHD-Diagnostik; s. Kapitel 2.4.3) (176). Die kumulativen aGvHD-Inzidenzen aller Grade liegen im untersuchten Kollektiv innerhalb der ersten 100 Tage bei 40,8 % (Tabelle 15; s. Kapitel 4.1.6). Für die aGvHD-Grade II-IV bzw. III-IV wird eine kumulative 100-Tage-Inzidenz von 30,6 % bzw. 9,2 % beobachtet.

In einer retrospektiven Kohortenstudie ermittelten Jagasia et al. die kumulativen aGvHD-Inzidenzen für die Grade II-IV und III-IV an Tag 100 nach HSZT, aufgeteilt nach HLA-Status (287). Für die Transplantation von HLA-identen Geschwisterspender\_innen beobachteten die Autor\_innen an Tag 100 nach HSZT kumulative Inzidenzen der aGvHD-Grade II-IV bzw. III-IV von 39 % bzw. 16 %. Nach Transplantation von HLA-identen Fremdspender\_innen lagen die kumulativen Inzidenzen der aGvHD Grad II-IV bzw. III-IV bis Tag 100 nach Transplantation laut Autor\_innen hingegen bei 59 % bzw. 32 % (287). Finke et al. betrachteten die kumulativen aGvHD-Inzidenzen in einer prospektiven, randomisierten

Studie in Abhängigkeit der Anwendung von ATG (40). Die Autor\_innen beschreiben Inzidenzen von 33% mit ATG bzw. 51% ohne ATG für die aGvHD-Grade II-IV und von 11,7% mit ATG bzw. 24,5% ohne ATG für die aGvHD-Grade III-IV (40).

Die kumulative aGvHD-Inzidenz in der vorliegenden Arbeit ist mit 30,6% der aGvHD-Manifestationen Grad II-IV bis Tag 100 nach HSZT vergleichbar mit den bestehenden Literaturangaben (Tabelle 15; s. Kapitel 4.1.6). Die kumulative Inzidenz der aGvHD-Grade III-IV von 9,2% fällt deutlich geringer aus als die entsprechende durch Jagasia et al. beschriebene kumulative Inzidenz, kann jedoch mit der durch Finke et al. beobachteten kumulativen aGvHD-Inzidenz der ATG-Gruppe verglichen werden. Im vorliegenden Kollektiv erhalten 89,6% und damit ein Großteil der Patient\_innen eine T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab.

Die Organmanifestationen akuter GvHD betreffen im untersuchten Kollektiv zu 89,8% die Haut, zu 37,4% den Gastrointestinaltrakt und zu 8,9% die Leber (Tabelle 14; s. Kapitel 4.1.6). Erwartungsgemäß ist die Haut das am häufigsten von aGvHD betroffene Organ (288). Die Prozentzahlen sind bis auf die geringe Anzahl an Lebermanifestationen mit den Beobachtungen anderer Autor\_innen vergleichbar (8).

### 5.3.2 Chronische GvHD

Von chronischer GvHD sind im untersuchten Kollektiv insgesamt 35,7% der Patient\_innen betroffen. In der Literatur wird die Inzidenz chronischer GvHD mit 35-70% angegeben (190, 191), womit die Inzidenz des untersuchten Kollektivs im unteren Bereich liegt. Der Median bis zum Zeitpunkt der Erstmanifestation chronischer GvHD liegt in der vorliegenden Arbeit bei 223 Tagen (Tabelle 17; s. Kapitel 4.1.7). Hier lässt sich eine Assoziation von DLI mit einem späten Auftreten chronischer GvHD beobachten. Für die de novo cGvHD ohne DLI beläuft sich der Median auf 186 Tage. Diese Beobachtung deckt sich mit dem durch Flowers et al. beschriebenen medianen Auftreten nach 162 Tagen (206). Im untersuchten Kollektiv tritt die cGvHD ohne DLI spätestens nach 5,6 Jahren (2028 Tage) bzw. mit DLI spätestens nach 6,3 Jahren (2309 Tage) auf. Die späte Erfassung kann durch die mitunter lange Nachbeobachtungszeit ermöglicht werden. Auch hinsichtlich der Spätmanifestationen korrelieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den vorbeschriebenen Beobachtungen. Flowers et al. beschreiben die späteste cGvHD-Erstmanifestation nach 7,7 Jahren (2805 Tage) (206).

Bei 99 von 147 Patient\_innen (67,3%) tritt die cGvHD im vorliegenden Kollektiv im ersten Jahr nach Transplantation auf (Tabelle 19; s. Kapitel 4.1.7). In einer durch Arai et al. durchgeführten retrospektiven Studie aus dem Jahr 2015 entwickelten 91,3% aller Patient\_innen mit cGvHD diese innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation (289). Diese Beobachtung verdeutlicht die Notwendigkeit einer intensiven Betreuung und

regelmäßigen körperlichen Untersuchung durch erfahrene Untersucher\_innen insbesondere im ersten Jahr nach Transplantation (123). Die literarischen Angaben bzgl. des zeitlichen Auftretens der cGvHD variieren zwischen verschiedenen Autor\_innen und in Abhängigkeit von HLA-Status, GvHD-Prophylaxe und T-Zell-Depletion.

Lee et al. führten im Jahr 2002 eine Validierungsstudie eines auf Organbeteiligung basierenden cGvHD-Scores zur Untersuchung der Korrelation zwischen cGvHD-Schweregrad und TRM, Rezidiv, DFS sowie Gesamtüberleben durch (290). Zu diesem Zweck analysierten die Autor\_innen drei unabhängige Datensätze und verglichen zwei erprobte cGvHD-Scores mit dem zu validierenden Score. In zwei der Gruppen erfolgte die HSZT von HLA-identen Geschwisterspender\_innen und in einer Gruppe von HLA-identen unverwandten Spender\_innen. In keiner der Gruppen wurde eine T-Zell-Depletion angewandt. Lee et al. beobachteten kumulative 1- bzw. 2-Jahres-Inzidenzen von 42-63 % bzw. 45-67 % für das Auftreten chronischer GvHD, wobei die kumulativen Inzidenzen mit 63 % bzw. 67 % unter Empfänger\_innen von HLA-identen unverwandten Spender\_innen am höchsten ausfielen (290). Im in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv fallen die kumulativen cGvHD-Inzidenzen mit 24,0 % nach einem und 32,3 % nach zwei Jahren im Vergleich deutlich niedriger aus (Tabelle 18; s. Kapitel 4.1.7).

Storb et al. beschreiben kumulative 3-Jahres-Inzidenzen von 49 % für HLA-identen Transplantationen von Geschwisterspender\_innen bzw. von 50 % für HLA-identen Transplantationen von Fremdspender\_innen (174). Die Studienteilnehmer\_innen erhielten eine Konditionierungstherapie mit TBI in niedriger Strahlendosis und Fludarabin, gefolgt von MMF in Kombination mit einem CNI (174). Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit wurde hingegen eine niedrigere kumulative 3-Jahres-Inzidenz von 34,0 % beobachtet.

Finke et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie die Manifestationszeitpunkte chronischer GvHD nach GvHD-Prophylaxe mittels CsA/MTX in Kombination mit oder ohne ATG (40). In der Gruppe mit ATG lag die kumulative 2-Jahres-Inzidenz chronischer GvHD bei 30,8 %, in der Gruppe ohne ATG hingegen bei 58,8 % (40). Im vorliegenden Kollektiv wird bei 89,6 % der Transplantationen eine T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab durchgeführt (Tabelle 10; s. Kapitel 4.1.2). Die kumulative cGvHD-Inzidenz nach 2 Jahren entspricht mit 32,3 % in etwa der von Finke et al. beobachteten Inzidenz der ATG-Gruppe.

Die Schleimhäute sind im betrachteten Kollektiv in 87,8 % und damit am häufigsten von cGvHD betroffen. Die Haut ist in 46,3 % Manifestationsort chronischer GvHD (im untersuchten Kollektiv hauptsächlich Sklerodermie). Während Bewegungs- und Verdauungsapparat jeweils in 21,8 % von cGvHD betroffen sind, tritt eine cGvHD der Lunge in 12,9 % der Fälle ein (Tabelle 17; s. Kapitel 4.1.7). Arai et al. analysierten im Jahr 2015 in einer retrospektiven Studie die cGvHD-Charakteristika von über 26.500 Personen aus der

CIBMTR-Datenbank, aufgeteilt in drei Zeitintervalle von 1995-1999, 2000-2003 und 2004-2007 (289). In genannter Studie war der Verdauungsapparat mit 79-90% Hauptmanifestationsort chronischer GvHD. Die Schleimhäute waren mit 53-82% als zweithäufigstes Organ betroffen. Eine cGvHD der Haut manifestierte sich in 51-71% der Fälle, in 14-17% kam es zu einer cGvHD-Beteiligung der Lunge (289). Wie anhand der vorgestellten Studie durch Arai et al. ersichtlich, unterliegen die Organmanifestationen in verschiedenen Kohorten stets einer gewissen Streuung. Während der Beobachtungszeitraum des vorliegenden Kollektivs von 2010-2017 reicht, wurde die jüngste von Arai et al. beschriebene Kohorte über den Zeitraum von 2004-2007 beobachtet. Eine Unterscheidung bzgl. der Organmanifestation ist nicht ungewöhnlich, da die cGvHD ein multifaktorielles Geschehen darstellt, welches den sich über die Zeit ändernden Prophylaxe-, Konditionierungs- und Diagnosestandards unterliegt. Weiterhin liegen der durch Arai et al. vorgestellten Untersuchung und der vorliegenden Arbeit unterschiedliche cGvHD-Diagnosekriterien zu Grunde. Die im Jahr 2005 durch die NIH Consensus Conference entwickelten GvHD-Diagnostik-Kriterien, welche in der vorliegenden Arbeit angewandt werden, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im durch Arai et al. untersuchten Kollektiv noch nicht etabliert.

Die Häufigkeiten betroffener Organsysteme reichen von 48,3% bei singulärer cGvHD-Manifestation über 23,1% bei zwei, 19,0% bei drei, 8,8% bei vier bis 0,7% bei fünf betroffenen Organsystemen (Tabelle 17; s. Kapitel 4.1.7). Damit sind die Ergebnisse bis auf die Beteiligung von fünf oder mehr Organsystemen, für welche durch Arai et al. Häufigkeiten von bis zu 14% beschrieben werden, vergleichbar mit den Angaben anderer Autor\_innen (289). Der cGvHD-Gesamtschweregrad fällt im untersuchten Kollektiv in 49,0% der Fälle moderat aus. Bei 38,1% der Patient\_innen kommt es zu einer milden Ausprägung der cGvHD und bei 12,9% zu einer schweren Form. Im Vergleich zu den durch Arai et al. untersuchten Kohorten (mild 34-42%, moderat 27-36%, schwer 15-21%) ergibt sich für das vorliegende Kollektiv eine prozentual niedrigere Anzahl schwerer cGvHD bei häufigerem Vorkommen moderater cGvHD (289). Beiden Studien liegt das durch Lee et al. entwickelte Grading-System zu Grunde (290).

### 5.3.3 Orale GvHD

Für das Auftreten oraler cGvHD kann im vorliegenden Kollektiv eine Inzidenz von  $n = 114$  beobachtet werden. Im Gesamtkollektiv sind damit 27,7% aller Patient\_innen von oraler cGvHD betroffen. Innerhalb der Gruppe der Patient\_innen mit cGvHD weisen hingegen 77,6% der Personen eine Beteiligung der Mundhöhle auf (Tabelle 21; s. Kapitel 4.1.8). Die ermittelten Werte entsprechen den in der Literatur vorbeschriebenen Inzidenzen oraler cGvHD von 45-80% bei Personen mit cGvHD (11, 12). Die NIH-Skala zur Beurteilung von

Aktivität und Therapieansprechen oraler cGvHD wurde im Jahr 2006 durch die NIH Consensus Conference entwickelt (256). Im Jahr 2015 folgte auf die Durchführung von Validierungsstudien durch diverse Forschungsgruppen die Überarbeitung der Skala durch die NIH Consensus Conference (14, 257, 291). Zu den Hauptkritikpunkten der Validierungsstudien gehörte zum einen die mangelhafte klinische Vergleichbarkeit von Patient\_innen mit gleichen Gesamtpunktwerten und zum anderen der fehlende Nachweis einer unabhängigen Korrelation zwischen Mukozelen und der Krankheitsaktivität oraler cGvHD (14, 291). Zu den 2015 vorgenommenen Änderungen der NIH-Skala zur Beurteilung oraler cGvHD gehören neben der Begriffsänderung von „Hyperkeratose“ in „lichenoiden Veränderungen“ das Herausstreichen der absoluten Anzahl an Mukozelen aus der Bewertung, sodass die NIH-Skala statt von 0-15 Punkten nun von 0-12 Punkten reicht (257). Der Beurteilung oraler cGvHD in der vorliegenden Arbeit mit Beobachtungszeitraum von 2010-2017 liegt ausschließlich die 2005 entwickelte NIH-Skala zugrunde. Anhand der NIH-Skala können in 39,5% der Fälle Punktwerte von 1-5 ermittelt werden. Während 23,7% der Patient\_innen mit oraler cGvHD einen moderaten Verlauf mit Punktwerten von 6-10 aufweisen, zeigen mit 3,5% weitaus weniger Personen ausgeprägte Manifestationen mit Punktwerten über 10 (Tabelle 23; s. Kapitel 4.1.8). In 38 (33,3%) Fällen wurde durch die Untersucher\_innen eine cGvHD der Mundhöhle dokumentiert, ohne dass eine Schweregradbeurteilung nach NIH-Skala ersichtlich war. Erneut ist in diesem Zusammenhang auf den retrospektiven Charakter dieser Arbeit und die damit einhergehende erschwerte Datenerfassung zu verweisen. Es lässt sich zudem spekulieren, dass eine Quantifizierung des Schweregrades mittels NIH-Skala insbesondere bei schweren Verläufen durchgeführt wurde. Die NIH-Skala lässt sich rückwirkend nicht anwenden, die Punktwerte der n = 38 Patient\_innen bleiben folglich unbekannt.

Elad et al. führten im Jahr 2015 eine Evaluierungsstudie durch, in welcher sie die Einbettung der ursprünglichen NIH-Skala in den klinischen Alltag spezialisierter Zentren untersuchten (16). Die Studie zeigt die Anwendung der Skala in 42% der teilnehmenden Zentren (16). Als mögliche Ursachen für die geringe Integration in den klinischen Alltag formulieren die Autor\_innen verschiedene Vermutungen. Zum einen lasse sich die Relevanz der NIH-Skala für den klinischen Alltag diskutieren, da diese ursprünglich als Forschungsinstrument zur Verlaufsdokumentation in klinischen Studien entwickelt wurde (16). Zum anderen sei die Anwendung der Skala zeitaufwändig und erfordere Übung und Erfahrung für eine angemessene Nutzung (16). In einer vorausgegangenen Studie kritisieren Elad et al. die mangelhafte Eignung der NIH-Skala für die Bewertung des Therapieansprechens und die Ableitung einer therapeutischen Konsequenz aus der Gesamtpunktzahl (14). Auch in der klinischen Anwendung an der Universitätsmedizin Mainz wird der unklare prognostische bzw. therapeutische Nutzen der NIH-Skala anhand der inkompletten Dokumentation deutlich.

## 5.4 Einflussfaktoren auf die Zielgröße orale cGvHD

### 5.4.1 Patientencharakteristika

#### 5.4.1.1 Patientenalter

In Bezug auf das Patientenalter ergeben sich weder in der Signifikanztestung noch mittels logistischer Regressionsanalyse Hinweise auf eine Korrelation zwischen hohem Empfängeralter und oraler cGvHD-Inzidenz. Für das Auftreten von sowohl aGvHD als auch cGvHD lassen sich in der Literatur Hinweise auf erhöhte Inzidenzen bei fortgeschrittenem Empfängeralter finden (206, 289, 292). In der vorliegenden Arbeit lassen sich für Patient\_innen, welche im Alter von 50-60 Jahren eine allogene HSZT erhalten, leicht erhöhte Inzidenzen oraler cGvHD beobachten (Tabelle 37; s. Kapitel 4.2.2). Ein signifikanter p-Wert ergibt sich nicht. Im Vergleich mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fachliteratur ergeben sich explizit für die orale cGvHD keine Hinweise auf eine Assoziation von oraler cGvHD und Empfängeralter.

#### 5.4.1.2 Diagnose

Für die Diagnose MDS lässt sich im untersuchten Patientenkollektiv ein mit  $p = 0,003$  stochastisch unabhängiger Zusammenhang zwischen MDS und der Entwicklung einer oralen cGvHD beobachten. Während die Inzidenz oraler cGvHD im Gesamtkollektiv bei 27,7 % liegt, kommt es bei Patient\_innen mit MDS in 50,0 % der Fälle zur Manifestation einer cGvHD der Mundhöhle (Tabelle 28 und 29; s. Kapitel 4.2.2). Mittels binär logistischer Regressionsanalyse ergibt sich für das MDS im Vergleich mit der AML ein um den Faktor 3,7 höheres Risiko, eine orale cGvHD zu entwickeln (Tabelle 53; s. Kapitel 4.3). Einen Erklärungsansatz für diese Beobachtung stellt die rasche Krankheitsprogression bei Patient\_innen mit akuten Leukämien und verkürzter Überlebensdauer trotz Therapieausschöpfung dar (125). Folglich agiert ein frühzeitiges Versterben von Patient\_innen mit rasch progredienter Grunderkrankung als kompetitives Risiko gegenüber der Entwicklung einer chronischen GvHD. Bei Vorliegen von im Vergleich zur AML weniger schnell proliferierenden Erkrankungen, wie MDS und CML, werden sowohl für die akute als auch für die chronische GvHD erhöhte Inzidenzen beschrieben (289, 293).

#### 5.4.1.3 Nikotinkonsum

Auf eine Assoziation zwischen Nikotinkonsum und dem Auftreten oraler cGvHD deuten in der vorliegenden Arbeit weder die Ergebnisse der konfirmatorischen Analyse noch der logistischen Regression hin. In der Gegenüberstellung mittels Kreuztabelle zeigen sich mit 32,5% leicht erhöhte Häufigkeiten oraler cGvHD bei positiver Nikotinanamnese im Vergleich

zu 26,4 % bei negativer Nikotinanamnese (Tabelle 38; s. Kapitel 4.2.2). In einer prospektiven Studie zur Beurteilung des Gesundheitsstatus ein Jahr nach allogener HSZT beschreiben Socie et al. neben dem Einsatz von TBI und dem Auftreten von cGvHD eine positive Nikotinanamnese als unabhängigen Risikofaktor für eine beeinträchtigte Lungenfunktion (294). Für eine Korrelation von Nikotinkonsum und dem Auftreten oraler cGvHD lassen sich in der berücksichtigten Literatur keine Anhaltspunkte finden.

## 5.4.2 Transplantationscharakteristika

### 5.4.2.1 HLA-Status

Der Grad der Übereinstimmung der gewebetypisierten HLA-Genorte zwischen Spender- und Empfängerorganismus stellt ein zentrales Thema der allogenen HSZT dar (Spendersuche und -auswahl; s. Kapitel 2.1.6) (84, 102).

Woolfrey et al. verglichen in einer retrospektiven Untersuchung die Ergebnisse HLA-identer Transplantationen (8/8-Match) mit den Verläufen von Transplantationen mit HLA-Mismatch an einem der Genorte HLA-A, -B, -C oder -DRB1 (105). Für HLA-idente Konstellationen konnten ein Jahr nach HSZT höhere Überlebensraten beobachtet werden als für Transplantationen mit HLA-Mismatch. Insbesondere HLA-B- und -C-Antigen-Mismatches gingen mit erhöhten Inzidenzen der aGvHD-Grade III-IV, geringerem Leukämie-freiem Überleben und erhöhter Mortalität einher (105). Flowers et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Rolle des HLA-Status als Risikofaktor für das Auftreten akuter und chronischer GvHD (206). Im Vergleich mit Transplantationen von HLA-identen Geschwisterspender\_innen beobachteten die Autor\_innen bei HSZT von HLA-kompatiblen Fremdspender\_innen, HLA-differenten Familienspender\_innen und HLA-differenten Fremdspender\_innen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer aGvHD der Grade II-IV sowie für das Auftreten höhergradiger cGvHD (206). HLA-Differenzen und die Transplantation von HLA-kompatiblen Fremdspender\_innen hatten dabei einen stärkeren Einfluss auf die akute als auf die chronische GvHD (206). Als ideale Spender\_innen gelten folglich HLA-idente Geschwisterspender\_innen mit übereinstimmenden elterlichen HLA-Haplotypen (21, 81).

Im vorliegenden Patientenkollektiv kann in Bezug auf die Zielgröße „orale cGvHD“ entgegen den Beobachtungen in bestehender Fachliteratur kein Vorteil für die HLA-idente HSZT von Geschwisterspender\_innen gegenüber der HLA-kompatiblen HSZT von Fremdspender\_innen bzw. der HLA-differenten HSZT gezeigt werden. Im Gegenteil ist die HLA-differente HSZT mit 23,7 % am seltensten mit der Entstehung oraler cGvHD assoziiert, während 25,5 % aller Personen nach HLA-kompatibler HSZT von Fremdspender\_innen und 39,5 % aller Personen nach HLA-identer HSZT von Geschwisterspender\_innen eine orale cGvHD entwickeln (Tabelle 30; s. Kapitel 4.2.2).



In der logistischen Regressionsanalyse zeigt sich eine etwa doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten oraler cGvHD nach HLA-identer Geschwister-HSZT, verglichen mit der HLA-kompatiblen HSZT durch Fremdspender\_innen und der HLA-differenten bzw. -haploidenten HSZT (Tabelle 54; s. Kapitel 4.3). Eine mögliche Ursache für die erhöhten Raten oraler cGvHD nach HLA-identer HSZT von Geschwisterspender\_innen im untersuchten Kollektiv stellt die standardmäßige T-Zell-Depletion mittels ATG bzw. Alemtuzumab bei der Fremdspende dar. Vor HLA-identer Geschwisterspende erhalten Patient\_innen nach Mainzer Protokoll nicht zwingend eine T-Zell-Depletion. Finke et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie an einem Kollektiv mit Transplantationen von unverwandten Spender\_innen die Anwendung der Standard-GvHD-Prophylaxe (CNI/MTX) mit und ohne ATG-Fresenius und konnten durch die Ergänzung um ATG-F einen cGvHD-reduktiven Effekt demonstrieren (40). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen vor diesem Hintergrund interpretiert werden.

Eine weitere potenzielle Ursache für die erhöhten Raten oraler cGvHD nach HLA-identer HSZT von Geschwisterspender\_innen kann die Geschlechterkonstellation darstellen. Während die Kombination aus männlichem Spender und männlichem Empfänger, männlichem Spender und weiblicher Empfängerin sowie weiblicher Spenderin und weiblicher Empfängerin als unbedenklich gelten, sind für die Konstellation aus weiblicher Spenderin und männlichem Empfänger aufgrund der Inkompatibilität der Y-chromosomalen mHags erhöhte GvHD-Inzidenzen bekannt (287, 295). Insbesondere für die Entstehung der cGvHD werden erhöhte Inzidenzen bei männlichen Empfängern nach HSZT von einer weiblichen Spenderin beschrieben (206).

#### 5.4.2.2 Stammzellquelle

Als Stammzellquelle dienen periphere Blutstammzellen, Knochenmark und Nabelschnurrestblut (33). In der Literatur ist die Verwendung von PBSZ im Vergleich zu der Anwendung von KM sowohl für die akute als auch für die chronische GvHD als Risikofaktor vorbeschrieben (287, 289). Remberger et al. beobachteten insbesondere für die schwere cGvHD eine Korrelation mit PBSZ als Stammzellquelle (296). Flowers et al. ermittelten hingegen eine starke Assoziation zwischen der Anwendung von PBSZ und erhöhten Inzidenzen chronischer, nicht jedoch akuter GvHD (206). Friedrichs et al. führten im Auftrag der EBMT eine multizentrische, randomisierte Studie zur Beurteilung der Langzeitergebnisse nach allogener HSZT mit PBSZ gegenüber KM durch (75). Ihren Beobachtungen zufolge besteht unter Empfänger\_innen von PBSZ fünf Jahre nach HSZT ein signifikant höherer Behandlungsbedarf mittels systemischer Immunsuppression. Weiterhin berichten die Autor\_innen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer cGvHD der Haut, der Leber oder der Mundschleimhaut nach Anwendung von PBSZ (75). Erhöhte Inzidenzen oraler cGvHD nach

Anwendung peripherer Blutstammzellen werden ebenfalls in einem Review durch Baird et al. beschrieben (259). Als ursächlich für die vermehrte GvHD-Entwicklung nach Anwendung von PBSZ werden erhöhte Zellzahlen immunkompetenter T-Zellen im Transplantat nach Mobilisierung mittels G-CSF diskutiert (209).

Im Vergleich mit der Fachliteratur lassen sich in der vorliegenden Arbeit mittels Chi-Quadrat-Testung bei Verwendung von PBSZ mit 28,2% erhöhte Inzidenzen für das Auftreten der Zielgröße gegenüber 18,2% bei Verwendung von KM beobachten (Tabelle 40; s. Kapitel 4.2.2). Eine signifikante Korrelation zwischen der Stammzellquelle und der Zielgröße kann nicht festgestellt werden. Die Risikoquantifizierung der logistischen Regressionsanalyse deutet ein geringeres Risiko für das Auftreten der Zielgröße bei HSZT mit KM an, der p-Wert der Untersuchung befindet sich jedoch außerhalb des Signifikanzbereichs (Tabelle 66; s. Kapitel 4.3). Als mögliche Ursache für die divergierenden Angaben kommt die in der vorliegenden Arbeit mit  $n = 22$  vergleichsweise niedrige Fallzahl an KMT gegenüber der Anzahl an PBSZT ( $n = 390$ ) in Frage. Weiterhin ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Anwendung von T-Zell-Depletion mittels ATG bzw. Alemtuzumab bei 46,6% bzw. 43,0% der Personen im Kollektiv und den daraus resultierenden reduzierten GvHD-Raten nicht auszuschließen (210). In dem durch Flowers et al. untersuchten Kollektiv belief sich die Anwendung von ATG auf lediglich 3% (206), in der durch Friedrichs et al. durchgeführten prospektiven Langzeitstudie findet ATG keine Anwendung (75).

#### 5.4.2.3 Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie dient der Vorbereitung der Empfänger\_innen auf die Stammzelltransplantation und kann einen myeloablativen Ansatz, eine intensitätsreduzierte Strategie oder eine Kombination daraus (FLAMSA-RIC) verfolgen (Konditionierung; s. Kapitel 2.1.7). In bestehender Fachliteratur finden sich diverse Studien, welche den Einfluss der Konditionierungstherapie in Form von MA oder RIC auf unterschiedliche Endpunkte nach Durchführung einer allogenen HSZT vergleichen. Die Forschungsgruppen Abdul Wahid et al. und Ma et al. verglichen die GvHD-Entwicklung nach MA und RIC anhand von Metaanalysen und beschreiben eine Assoziation zwischen erhöhter aGvHD-Inzidenz und der Anwendung myeloablativer Konditionierung (297, 298). Modi et al. bestätigen in einer aktuellen Studie die vorbeschriebenen erhöhten aGvHD-Inzidenzen der Grade III-IV nach MA mittels Busulfan und Fludarabin (299). Myeloablative Konditionierungsregime zeichnen sich durch eine ausgeprägte Toxizität aus und werden vor allem bei aggressiven hämatologischen Erkrankungen mit schneller Krankheitsprogression und hohem Rezidivrisiko eingesetzt (28). Als ursächlich für die erhöhten aGvHD-Inzidenzen nach HSZT mit MA wird die vermehrte Freisetzung inflammatorischer Zytokine und die konsekutive Schädigung des Empfängergewebes angenommen (207, 300).

Hinsichtlich chronischer GvHD beobachteten Abdul Wahid et al. und Ma et al. geringere Inzidenzen nach RIC im Vergleich mit MA (297, 298). Auch Arai et al. beschreiben eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von cGvHD nach Anwendung von RIC (289). Im untersuchten Kollektiv resultiert die Analyse der Korrelation von Konditionierungstherapie und Inzidenz oraler cGvHD mit einem p-Wert von 0,013 in einem stochastisch unabhängigen Zusammenhang (Tabelle 25; s. Kapitel 4.2.1). Den Ergebnissen der Fachliteratur entsprechend ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregime dabei am stärksten mit der Entwicklung einer cGvHD der Mundhöhle assoziiert. Insgesamt tritt die orale cGvHD bei 34,8% aller Patient\_innen unter MA, bei 26,1% aller Patient\_innen unter RIC und bei 11,1% aller Patient\_innen unter FLAMSA-RIC auf (Tabelle 24; s. Kapitel 4.2.1). Mit Hilfe der logistischen Regression lässt sich in der vorliegenden Arbeit der Einfluss myeloablativer Konditionierung auf die Zielgröße quantifizieren. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten oraler cGvHD ist demnach unter MA um den Faktor 4,3 größer als unter FLAMSA-RIC (Tabelle 57; s. Kapitel 4.3). Im direkten Vergleich von MA und RIC ergibt sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Einflussnahme auf die Zielgröße.

Bei Betrachtung der Nachbeobachtungszeit in Abhängigkeit der Konditionierungsstrategie (Tabelle 9; s. Kapitel 4.1.1) zeigt sich im vorliegenden Kollektiv für Patient\_innen unter FLAMSA-RIC eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 412 Tagen bei einem Median von 279 Tagen. Diese liegt deutlich unter der Nachbeobachtungszeit für MA mit einer mittleren bzw. medianen Nachbeobachtungszeit von 996 bzw. 863 Tagen und RIC mit einer mittleren bzw. medianen Nachbeobachtungszeit von 828 bzw. 609 Tagen. Patient\_innen, welche eine FLAMSA-RIC-Konditionierung erhalten, zeichnen sich aufgrund ihrer Grunderkrankung durch ein höheres Risikoprofil aus. Das Versterben aufgrund eines Frührezidivs einer Hochrisiko-AML oder eines Hochrisiko-MDS bzw. einer refraktären Grunderkrankung stellt ein konkurrierendes Risiko zur Entwicklung einer cGvHD dar. Neben der im Vergleich mit MA und RIC geringeren Fallzahl der Patient\_innen mit FLAMSA-RIC-Konditionierung gilt es, die kürzere Nachbeobachtungszeit bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen.

Heinicke et al. führten im Auftrag der EBMT eine retrospektive Studie durch, in welcher sie verschiedene Endpunkte nach allogener HSZT und Konditionierung mit entweder Busulfan und Fludarabin (MA) oder FLAMSA-TBI bzw. FLAMSA-Busulfan (FLAMSA-RIC) bei AML-Patient\_innen untersuchten (301). Bezüglich der cGvHD-Raten stellten sie zwei Jahre nach HSZT eine Inzidenz von 34,7% in der MA-Gruppe und von 28% in der FLAMSA-Busulfan-Gruppe fest, ein signifikanter bzw. stochastisch unabhängiger Zusammenhang wurde nicht nachgewiesen (301).

#### 5.4.2.4 Orale Mukositis

Die orale Mukositis stellt eine Akutkomplikation der HSZT dar, welche sich klinisch durch erythematöse, ulzerative und erosive Läsionen äußern kann (138). Ihre Entstehung wird auf Schleimhautschäden zurückgeführt, welche durch Anwendung intensiver Radio- und Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung induziert werden (Komplikationen des Mundraums; s. Kapitel 2.1.9) (139, 143). In der vorliegenden Arbeit entwickeln 91,3% der Personen nach TBI mit 12Gy und 20,0% der Personen nach TBI mit  $\leq 5$ Gy eine orale Mukositis (Tabelle 11; s. Kapitel 4.1.3). Die Inzidenzen im Gesamtkollektiv liegen mit 37,9% unter den in der Literatur vorbeschriebenen Inzidenzen von 75-100% (139, 141). Eine orale cGvHD tritt im betrachteten Kollektiv bei 27,6% aller Patient\_innen mit oraler Mukositis und bei 27,7% aller Patient\_innen ohne orale Mukositis auf (Tabelle 44; s. Kapitel 4.2.2). Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Häufigkeiten und kein stochastisch unabhängiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten oraler Mukositis und der Entwicklung einer cGvHD des Mundraums. Auch in der Regressionsanalyse kann kein Einfluss oraler Mukositis auf die abhängige Variable gezeigt werden (Tabelle 70; s. Kapitel 4.3). Laut Literatur werden die orale Mukositis und die orale GvHD als Manifestationen beschrieben, welche zeitgleich auftreten können, jedoch zwei voneinander klar abzugrenzende Entitäten darstellen (138). Konkrete Hinweise auf eine Beeinflussung oraler cGvHD durch eine vorangegangene orale Mukositis finden sich in der betrachteten Literatur nicht.

#### 5.4.2.5 GvHD-Prophylaxe

Die Anwendung der GvHD-Prophylaxe verfolgt das Ziel der Reduktion und Prävention von GvHD bei Erhaltung des GvL-Effektes (148). Zum Einsatz kommen verschiedene Immunsuppressiva wie CNI, MTX, MMF und m-TOR-Inhibitoren. Durch Kombination der Medikamentengruppen kann eine bessere Wirksamkeit bei geringerem Nebenwirkungsprofil erzielt werden (GvHD-Prophylaxe; s. Kapitel 2.4.5) (9, 210). In der vorliegenden Arbeit finden hauptsächlich CNI (Cyclosporin A oder Tacrolimus) bzw. die Kombination eines CNI mit entweder MTX oder MMF Anwendung.

Hamilton et al. verglichen die Kombinationen CsA/MTX und CsA/MMF nach myeloablativer HSZT von HLA-identen Geschwisterspender\_innen in einer prospektiven, randomisierten Langzeitstudie (219). Außer geringeren Mukositis-Raten und einem schnelleren Engraftment unter CsA/MMF beobachteten die Autor\_innen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Endpunkte aGvHD, cGvHD, OS, Rezidivrate und Infektionsrate (219). Chhabra et al. führten eine retrospektive Vergleichsstudie nach RIC-HSZT mit PBSZ von HLA-identen Geschwister- bzw. Fremdspender\_innen durch und konnten unter CsA/MMF eine Risikoreduktion der aGvHD-Grade II-IV und III-IV, sowie höhere NRM-Raten unter Tacrolimus/MMF beobachten (302). Bezüglich der Endpunkte cGvHD und Gesamtüberleben

ist laut den Autor\_innen im Hinblick auf die GvHD-Prophylaxemedikation jedoch kein Unterschied nachweisbar (302). In der vorliegenden Arbeit kann in der Signifikanztestung mit  $p = 0,028$  ein stochastisch unabhängiger Zusammenhang zwischen der GvHD-Prophylaxe und dem Auftreten oraler cGvHD ermittelt werden (Tabelle 33; s. Kapitel 4.2.2). Unter den Patient\_innen mit ausschließlich CNI als Prophylaxemedikation entwickeln 28,9% der Personen eine orale cGvHD. Während 36,7% aller Personen nach CNI/MTX-Therapie eine orale cGvHD entwickeln, weist mit 18,8% ein nur halb so großer Prozentsatz aller Personen mit CNI/MMF eine Beteiligung der Mundhöhle auf (Tabelle 32; s. Kapitel 4.2.2). Bei Gegenüberstellung der Prophylaxe mittels alleinigem CNI und CNI/MMF ergibt sich in der binär logistischen Regressionsanalyse für CNI ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Risiko für das Auftreten der Zielgröße ( $p = 0,059$ ) (Tabelle 72; s. Kapitel 4.3).

Diese Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zu den Beobachtungen einer retrospektiven Analyse durch Hamad et al. (218). Die Autor\_innen verglichen CsA/MTX mit CsA/MMF nach MA-HSZT und beschreiben unter der Kombination CsA/MMF insbesondere für die Haut deutlich niedrigere aGvHD-Inzidenzen bei gleichzeitig erhöhten cGvHD-Inzidenzen von Lunge, Augen und Mundraum. Die durch Hamad et al. beobachtete Inzidenz oraler cGvHD beträgt demnach 72,8% unter CsA/MMF gegenüber 56,4% nach CsA/MTX (218). Ein Kausalzusammenhang lässt sich laut den Autor\_innen nicht nachweisen (218). Eine mögliche Ursache für die divergierenden Ergebnisse der besprochenen Studien im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit bzw. der Studien untereinander stellt die erschwerte Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Studienbedingungen dar. Im Gegensatz zu der retrospektiven Betrachtung durch Hamad et al. liegt der vorliegenden Arbeit ein bzgl. der Faktoren Konditionierung, Stammzellquelle und HLA-Status gemischtes Patientenkollektiv zugrunde. Die Beeinflussung durch genannte Größen wird in der univariaten Analyse nicht miteinbezogen.

#### 5.4.2.6 T-Zell-Depletion

Die in-vivo T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab kann optional als Teil der GvHD-Prophylaxe eingesetzt werden. Durch Depletion alloreaktiver Spender-T-Zellen mittels spezifischer Antikörper wird eine Reduktion der GvHD-Raten angestrebt (GvHD-Prophylaxe; s. Kapitel 2.4.5) (212). Einige Autor\_innen demonstrieren sowohl für die akute als auch für die chronische GvHD eine Risikoreduktion bei Verwendung von ATG (206, 289, 303) bzw. Alemtuzumab (229). Finke et al. untersuchten in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie die Anwendung der GvHD-Prophylaxemedikation CsA/MTX in Kombination mit oder ohne ATG bei Patient\_innen nach MA-HSZT von HLA-identen Fremdspender\_innen (40). Für die aGvHD der Grade II-IV beschreiben die Autor\_innen eine Inzidenz von 33,0% mit ATG gegenüber 51,0% ohne ATG. Die kumulativen 2-Jahres-Inzidenzen schwerer

cGvHD lagen mit ATG bei 12,2% und ohne ATG bei 42,6% (40). Socie et al. beschreiben unter vergleichbaren Studienbedingungen eine 3-Jahres-Inzidenz schwerer cGvHD von 12,2% bei Anwendung von ATG gegenüber 45,0% ohne ATG (304).

Im untersuchten Kollektiv erfolgt bei 89,6% der Transplantationen eine T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab (Tabelle 10; s. Kapitel 4.1.2). Der positive Effekt der T-Zell-Depletion auf die GvHD-Entwicklung lässt sich in der vorliegenden Arbeit durch reduzierte Raten oraler cGvHD veranschaulichen. Personen ohne T-Zell-Depletion entwickeln mit 46,5% deutlich häufiger eine chronische GvHD der Mundhöhle als Personen nach T-Zell-Depletion mit ATG (25,0%) oder Alemtuzumab (26,0%) ( $p = 0,014$ ) (Tabelle 34 und 35; s. Kapitel 4.2.2). In der logistischen Regressionsanalyse ergibt sich gegenüber ATG für Patient\_innen ohne T-Zell-Depletion eine signifikante 2,6-mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Zielgröße (Tabelle 59; s. Kapitel 4.3). Gegenüber Alemtuzumab ergibt sich für Patient\_innen ohne T-Zell-Depletion ein um den Faktor 2,5 erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer oralen cGvHD ( $p = 0,010$ ). Im Hinblick auf die Entwicklung einer oralen cGvHD kann der positive Effekt der in-vivo T-Zell-Depletion demnach bestätigt werden.

Für die klinische Anwendung müssen jedoch insbesondere bezüglich des eng mit der GvHD verknüpften GvL-Effektes weitere Endpunkte berücksichtigt werden. Soiffer et al. betrachteten in einer retrospektiven Analyse den Einfluss der T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab nach RIC-HSZT auf GvHD-Inzidenz, Rezidivrisiko, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben (305). Neben reduzierten Inzidenzen für sowohl die akute als auch die chronische GvHD beobachteten die Autor\_innen höhere Rezidivraten und ein vermindertes krankheitsfreies Überleben bei Anwendung von ATG oder Alemtuzumab gegenüber dem Verzicht auf T-Zell-Depletion (305). Eine Abwägung gegenüber der potenziellen Beeinträchtigung des GvL-Effektes sollte den Autor\_innen zufolge demnach insbesondere im Hinblick auf die verwendete Konditionierungstherapie stattfinden (305). Im Gegensatz zu der Anwendung von ATG bei RIC-HSZT wird für die Anwendung von ATG in Kombination mit MA keine negative Beeinflussung der Rezidiv- oder Mortalitätsraten beschrieben (40, 224, 303).

#### 5.4.2.7 DLI

Donor-Lymphozyten-Infusionen werden nach allogener HSZT eingesetzt, um persistierende Tumorzellen zu eradizieren, einen gemischten Chimärismus in einen kompletten Chimärismus umzuwandeln oder ein Rezidiv der Grunderkrankung zu behandeln (306, 307). Neben der präemptiven und therapeutischen Anwendung können DLI bei hohem Rezidivrisiko außerdem prophylaktisch eingesetzt werden (Donor-Lymphozyten-Infusion; s. Kapitel 2.3) (164). Die GvHD stellt eine der Hauptkomplikationen nach DLI dar (167, 307). In der Literatur ist das Auftreten von GvHD nach DLI mit einer Inzidenz von 50-60%

vorbeschrieben (39). Scarisbrick et al. betrachteten die GvHD-Inzidenzen nach DLI-Gabe in einer retrospektiven Multicenterstudie und beobachteten bei 32% der Patient\_innen Manifestationen akuter und bei 44% der Patient\_innen Manifestationen chronischer GvHD (308). Im vorliegenden Kollektiv manifestiert sich die orale cGvHD bei 30,8% aller Personen mit und bei 26,6% aller Personen ohne DLI (s. Tabelle 47; s. Kapitel 4.2.2). Ferner wird die Assoziation zwischen DLI-Anwendung und GvHD in der vorliegenden Arbeit in Form des variierenden zeitlichen Auftretens akuter und chronischer GvHD in Abhängigkeit der DLI-Gabe deutlich (Tabelle 14 und 17; s. Kapitel 4.1.6 und 4.1.7). Mittels binär logistischer Regressionsanalyse ergibt sich kein Hinweis auf eine signifikante Beeinflussung der Zielgröße durch die Anwendung von DLI (Tabelle 74 und 75; s. Kapitel 4.3). Die Inzidenz oraler cGvHD nach DLI liegt leicht über den Beobachtungen durch Scarisbrick et al., in deren Kollektiv sich eine orale cGvHD in 22% der Fälle nach DLI-Gabe manifestierte (308).

Das Ziel der Separation von GvL-Effekt und GvHD wird durch unterschiedliche Verfahren verfolgt (39). Eine Möglichkeit stellt die ex-vivo Depletion alloreaktiver Spender-T-Zellen dar (168, 169). Je nach DLI-Art (unmanipuliert oder CD8<sup>+</sup>-depletiert) manifestiert sich die Zielgröße im untersuchten Kollektiv bei 30,9% der Personen mit unmanipulierten DLI und bei 30,4% der Personen mit CD8<sup>+</sup>-depletierten DLI (s. Tabelle 50; s. Kapitel 4.2.2). Weder die Ergebnisse der Signifikanztestung noch der Regressionsanalyse weisen eine Signifikanz unter dem lokalen Niveau auf.

Bar et al. untersuchen in einer retrospektiven Studie die Dosiseffekte therapeutischer DLI auf die Entwicklung akuter und chronischer GvHD und konnten eine DLI-Startdosis von  $\geq 10 \times 10^7$  CD3<sup>+</sup>-Zellen/kg KG als Risikofaktor für das Auftreten von GvHD identifizieren (309). Die Autor\_innen beobachteten bei Anwendung hoher DLI-Startdosen keine Verbesserung der Rezidivrate oder des Gesamtüberlebens und empfehlen folglich die Anwendung in geringeren Startdosierungen (309). Ein Vergleich der Studie durch Bar et al. mit der vorliegenden Untersuchung ist erschwert, da die DLI-Anwendung in dieser Arbeit nicht ausschließlich in therapeutischer Intention erfolgt. Weiterhin weicht die Einteilung der DLI-Dosisbereiche mit  $< 1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$  und  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG von der Einteilung durch Bar et al. ab. Bezüglich der DLI-Startdosis zeigt sich im untersuchten Kollektiv verglichen mit der Studie durch Bar et al. paradoxerweise für eine DLI-Startdosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG mit 20,0% eine niedrigere Inzidenz für die Entwicklung der Zielgröße als für DLI-Startdosierungen von  $< 1 \times 10^6$  bzw.  $1 \times 10^6$  (34,2% bzw. 30,4%) (Tabelle 49; s. Kapitel 4.2.2). Eine mögliche Erklärung liegt in der mit  $n = 10$  vergleichsweise geringen Fallzahl für die Anwendung einer DLI-Startdosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG begründet. Weder die Ergebnisse der Chi-Quadrat-Testung noch die der Regressionsanalyse liefern signifikante p-Werte (Tabelle 48 und 78; s. Kapitel 4.2.2 und 4.3).

#### 5.4.2.8 aGvHD

Die akute GvHD gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD (Risikofaktoren für das Auftreten von GvHD; s. Kapitel 2.4.4) (6, 206, 208). Ozawa et al. analysierten in einer retrospektiven Studie die fünf Jahre nach KMT von unverwandten Spender\_innen bestehenden kumulativen cGvHD-Inzidenzen, differenziert nach vorbestehender aGvHD und aGvHD-Grad (310). Die 5-Jahres-Inzidenz chronischer GvHD belief sich den Autor\_innen zufolge ohne vorherige aGvHD auf 32,4%, bei vorausgegangener aGvHD Grad I auf 44,4% und bei vorbestehender aGvHD der Grade III-IV auf 57,3% (310). Flowers et al. identifizierten in einer retrospektiven Studie die aGvHD der Grade III-IV als Risikofaktor für das Auftreten chronischer GvHD (206). Remberger et al. beschreiben für die aGvHD der Grade III-IV eine Assoziation mit schwerer cGvHD (296).

Auch im vorliegenden Kollektiv kann eine Assoziation zwischen vorausgegangener aGvHD und dem Auftreten von cGvHD beobachtet werden. 43,4% der Personen mit aGvHD entwickeln im Verlauf eine cGvHD, während eine cGvHD ohne vorausgegangene aGvHD lediglich bei 25,4% der Personen auftritt (Tabelle 20; s. Kapitel 4.1.7). Für die Zielgröße „orale cGvHD“ kann die aGvHD in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls als Risikofaktor identifiziert werden. Eine orale cGvHD manifestiert sich bei 33,6% der Patient\_innen mit vorheriger aGvHD. Patient\_innen, welche keine aGvHD entwickeln, weisen hingegen nur in 19,8% der Fälle eine orale cGvHD auf (Tabelle 26; s. Kapitel 4.2.1).

In der Signifikanztestung zeigt sich mit einem p-Wert von  $p = 0,002$  eine deutliche Evidenz gegen die Nullhypothese (Tabelle 27; s. Kapitel 4.2.1). Die Quantifizierung der Einflussnahme der unabhängigen Variable „aGvHD“ auf die Zielgröße mittels logistischer Regressionsanalyse resultiert in einem mehr als doppelt so hohen Risiko für die Entwicklung einer oralen cGvHD bei vorheriger aGvHD ( $p = 0,002$ ) (Tabelle 60; s. Kapitel 4.3). Folglich gilt es, der Prävention, Erfassung und Therapie der aGvHD sowohl in Bezug auf das akute Krankheitsgeschehen als auch im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung einer cGvHD bzw. cGvHD des Mundraums, besondere Beachtung zu schenken.



## 5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Als primäres Ziel verfolgt diese Arbeit die Identifizierung und Quantifizierung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung oraler cGvHD. An dieser Stelle werden patientenspezifische Faktoren von therapieassoziierten Faktoren unterschieden. Zu den untersuchten patientenspezifischen Faktoren gehören das Empfängeralter bei Transplantation, das Geschlecht, die zur Indikationsstellung für eine allogene HSZT führende Diagnose und der Nikotinkonsum. Die genannten Patientencharakteristika sind unveränderlich und durch Therapiemodifikationen nicht beeinflussbar. Zu den therapieassoziierten Faktoren zählen der HLA-Status zwischen Empfänger- und Spenderorganismus, die Stammzellquelle, die Konditionierungstherapie, die Anwendung von TBI, die TBI-Dosis, die Art der GvHD-Prophylaxe, die Anwendung von T-Zell-Depletion, das Auftreten oraler Mukositis, das Auftreten von aGvHD sowie die Anwendung von DLI, die verwendete DLI-Art und die verwendete DLI-Startdosis.

Diese Arbeit soll auf prädisponierende Faktoren für die orale cGvHD aufmerksam machen und in der klinischen Anwendung dazu dienen, gefährdete Patient\_innen frühzeitig zu identifizieren. Zum einen können Patient\_innen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung einer oralen cGvHD gezielt geschult und für erste Anzeichen der Erkrankung sensibilisiert werden. Zum anderen können transplantationsassoziierte Risikofaktoren für die Entstehung oraler cGvHD gezielt gemieden werden. Aus der Analyse möglicher patienten- und transplantationsassoziiertes Risikofaktoren ergeben sich folgende Kernaussagen:

1. Die Diagnose MDS stellt einen Risikofaktor für das Auftreten oraler cGvHD dar.
2. Eine vorausgegangene aGvHD geht mit einem zweifach erhöhten Risiko für das Auftreten der Zielgröße einher und lässt sich damit als einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten oraler cGvHD bestätigen.
3. Für das Auftreten oraler cGvHD besteht bei Verwendung von MA eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit gegenüber RIC bzw. FLAMSA-RIC.
4. Durch T-Zell-Depletion mittels ATG bzw. Alemtuzumab kann eine signifikante Risikoreduktion der oralen cGvHD-Rate um den Faktor 2,6 bzw. 2,4 erreicht werden.
5. In der vorliegenden Arbeit ergibt sich in Bezug auf die orale cGvHD kein Vorteil für die HLA-idente HSZT von Geschwisterspender\_innen gegenüber der HLA-kompatiblen HSZT von Fremdspender\_innen bzw. von HLA-differenten Spender\_innen.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die klinische Praxis an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit der bestehenden Fachliteratur im Sinne einer Outcome-Analyse und zeigt auf, inwiefern Patient\_innen unter Risiko den analysierten Risikofaktoren ausgesetzt sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen einige der in der Literatur genannten Risikofaktoren für das Auftreten chronischer GvHD und zeigen deren Gültigkeit für die orale cGvHD auf. Dazu zählen eine vorausgegangene aGvHD, die Konditionierung mittels MA und der Verzicht auf T-Zell-Depletion. Für weitere vorbeschriebene cGvHD-Risikofaktoren, wie die Verwendung von PBSZ, ein hohes Empfängeralter und Anwendung von DLI zeichnen sich Trends ab, deren p-Werte jedoch außerhalb des Signifikanzniveaus liegen. Die allogene HSZT von unverwandten oder HLA-differenten Spender\_innen geht – entgegen den Beobachtungen anderer Autor\_innen – nicht mit einem erhöhten Risiko für die cGvHD des Mundraums einher. Nicht zuletzt aufgrund der in Zusammenschau mit bestehender Fachliteratur teilweise widersprüchlichen Ergebnisse besteht bzgl. der Untersuchung von Risikofaktoren für die orale cGvHD in Zukunft Bedarf an großen randomisiert-kontrollierten Studien.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Sensibilisierung für das Krankheitsbild der chronischen GvHD des Mundraums leisten und einen Überblick über Risikofaktoren für das Auftreten der oralen cGvHD vermitteln. Die aktuelle Herausforderung besteht darin, zu eruieren, inwieweit gefährdete Patient\_innen von einer Reduktion des Risikos für das Auftreten oraler cGvHD profitieren, ohne dass der angestrebte GvL-Effekt kompromittiert wird.

## 6 Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt für viele maligne Erkrankungen des Blutes die einzige potenziell kurative Therapieoption dar. Sie beschreibt einen Vorgang, bei dem hämatopoetische Stammzellen eines gesunden Spenderorganismus auf einen erkrankten Empfängerorganismus übertragen werden. Dabei stellt die GvHD eine häufige Komplikation mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich insbesondere auf die chronische GvHD des Mundraums und dient der Ermittlung von Einflussfaktoren auf deren Entstehung. Sie verfolgt das Ziel der Optimierung von Transplantationsvorbereitung, -durchführung und Nachsorge. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von n = 412 Transplantationen, welche im Zeitraum zwischen 01.01.2010 und 31.12.2015 im Zentrum für Stammzelltransplantation der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erfolgten, retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet. Das mediane Alter bei Transplantation beträgt 53 (17-75) Jahre, die Nachbeobachtungszeit beläuft sich im Median auf 632 Tage. Die häufigste zur Indikationsstellung der allogenen HSZT führende Diagnose ist mit einem Anteil von 50 % die AML. In der deutlichen Mehrzahl der Fälle erfolgt mit 56,3 % aller Transplantationen die Transplantation peripherer Blutstammzellen von HLA-identen Fremdspender\_innen. Die Konditionierungstherapie wird nach MA-, RIC- oder FLAMSA-RIC-Protokoll durchgeführt. In 89,6 % der Transplantationen erfolgt eine in-vivo T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab. Die Gesamtinzidenz akuter GvHD liegt bei 57,0 %. Hauptmanifestationsort der aGvHD war die Haut mit 89,8 %. Nach 35,7 % der Transplantationen kommt es zur cGvHD, wobei in 87,8 % der Fälle eine Schleimhautmanifestation auftritt. Die chronische GvHD des Mundraums manifestiert sich bei 77,6 % der Patient\_innen mit chronischer GvHD.

Als Hauptrisikofaktoren für die Zielgröße „orale cGvHD“ können in dieser Arbeit die Diagnose MDS, die Konditionierung nach MA-Protokoll und eine vorausgegangene aGvHD identifiziert werden. Als protektive Faktoren stellen sich die T-Zell-Depletion mittels ATG oder Alemtuzumab und die GvHD-Prophylaxe mittels CNI/MMF dar. Die Analyse der Einflussfaktoren „Konditionierung“, „aGvHD“ und „T-Zell-Depletion“ resultiert in signifikanten Ergebnissen, welche den Beobachtungen der gängigen Fachliteratur in Bezug auf die cGvHD im Allgemeinen entsprechen. Für die Variable „HLA-Status“ ergibt sich ein im Kontext der Literatur diskordantes Ergebnis, welches durch die standardmäßige T-Zell-Depletion bei der Fremdspende im Vergleich zu der zurückhaltenden T-Zell-Depletion vor HLA-identer Geschwisterspende erklärbar ist.

Die orale cGvHD kann je nach Ausprägung für die betroffenen Personen gravierende physische und psychosoziale Folgen haben. Diese können sich in Form von schmerzhaften Läsionen der Mundhöhle, eingeschränkter Nahrungsaufnahme, Artikulationsschwierigkeiten

und sozialem Rückzug manifestieren. Die hohe Inzidenz oraler cGvHD von 77,6% bei Patient\_innen mit cGvHD, wie sie in der Transplantationsambulanz der Universitätsmedizin Mainz im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit beobachtet werden konnte, deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Autor\_innen. In Anbetracht der hohen Inzidenz oraler cGvHD und der mitunter schwerwiegenden Folgen der Erkrankung besteht dringender Forschungsbedarf mittels randomisiert-kontrollierter Studien bezüglich der weiteren Exploration von Risikofaktoren sowie daran angepasster Therapiestrategien. Mit Hilfe der in dieser Arbeit ermittelten Einflussfaktoren soll im gesamtwissenschaftlichen Kontext zu einer besseren Prävention von Komplikationen und einer zielgerichteten Versorgung gefährdeter und für die orale cGvHD prädisponierter Patient\_innen im Rahmen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation beigetragen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone marrow transplantation*. 2005;36(9):757-69.
2. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest*. 2014;32(7):349-62.
3. Dreger P, Bornhäuser M, Bug G, Einsele H, Kröger N, Wagner-Drouet E, et al. Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie: Indikationen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen bei Erwachsenen 2022 [updated 04.07.2022; cited 01.11.2022] [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04-HSCT%20CAR%20Indikationen%202022%20V4\\_20220704\\_.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04-HSCT%20CAR%20Indikationen%202022%20V4_20220704_.pdf)].
4. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(10):1525-52.
5. Passweg J, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. Transplant Activity Survey 2020 Summary 2020 [updated 01.05.2022; cited 01.11.2022] [Available from: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey>].
6. Zeiser R, Dreger P, (DAG-KBT). GVHD-Prophylaxe und Therapie 2016 [updated 01.11.2016; cited 01.11.2022] [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-09\\_GvHD-Prophylaxe%20und%20Therapie.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-09_GvHD-Prophylaxe%20und%20Therapie.pdf)].
7. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(1):30-7.
8. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61.
9. Schmeier-Jürchott A, Schwerdtfeger R, Schleuning M. Medikamentöse Immunsuppression In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 86-90 p.
10. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, Al-Khaffaf A, Beqiri L, Kaiser C, et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and of the oral cavity: a large retrospective study. *International journal of hematology*. 2018;108(6):615-21.
11. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53).
12. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dental clinics of North America*. 2008;52(1):79-109, viii-ix.
13. Wolff D, Greinix HT. Chronische GVHD In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 110-7 p.
14. Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of the National Institutes of Health (NIH) scale for oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1):62-9.

15. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clinical oral investigations*. 2011;15(2):127-39.
16. Elad S, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Mouradian N, Correa EM, Schubert MM, et al. Clinical approach in the management of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in a series of specialized medical centers. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(6):1615-22.
17. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(2):265-70.
18. Pavletic SZ, Smith LM, Bishop MR, Lynch JC, Tarantolo SR, Vose JM, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. *American journal of hematology*. 2005;78(4):265-74.
19. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):219-34.
20. Zeiser R, Marks R, Bertz H, Finke J. Allogene Stammzelltransplantationen In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie*. 5., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed MEDIZIN; 2014. 1312 S. 484-502 p.
21. Fleischhauer K, Arrieta-Bolanos E, Ayuk F, Fürst D, Füssel M, Horn P, et al. Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation 2021 [updated 29.09.2021; cited 01.11.2022] [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Konsensus%20Stammzellspenderwahl%20\\_2021\\_09\\_29\\_final%20exp.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Konsensus%20Stammzellspenderwahl%20_2021_09_29_final%20exp.pdf)].
22. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;354(17):1813-26.
23. Cheuk DK. Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *World J Transplant*. 2013;3(4):99-112.
24. Szer J. WMDA Finance & Activities Report 2020 [Website] 2020 [updated 22.06.2021; cited 28.06.2021] [Available from: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2021/06/WMDA-Activities-Report1.pdf>].
25. Korbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(24):6411-6.
26. Wehler D, Meyer RG. Vorbereitung des Spenders und des Patienten In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 70-74 p.
27. Weisdorf DJ, Millard HR, Horowitz MM, Hyare PS, Champlin R, Ho V, et al. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission. *Cancer*. 2017;123(11):2025-34.
28. Nicolaus Kröger AB, Dietger Niederwieser, Gerald Wulf, (DAG-HSZT). Konditionierung 2020 [updated 01.11.2020; cited 01.11.2022] [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html>].
29. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.

30. Schmid C, Kolb H-J. Dosisreduzierte Konditionierte In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 78-82 p.
31. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008;112(12):4371-83.
32. Rowe JM. Graft-versus-disease effect following allogeneic transplantation for acute leukaemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2008;21(3):485-502.
33. Kögler G, Rox JM. Gewinnung für die therapeutische Anwendung In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 6-9 p.
34. Finke J. Allogene Stammzelltransplantation In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie. 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 352-59 p.
35. Gazitt Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image processes, utilizing similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antineoplastic-specific antibodies. *Leukemia*. 2004;18(1):1-10.
36. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010;115(19):3861-8.
37. Ayuk F, Bug G, (DAG-KBT). Langzeitnachsorge nach SZT 2016 [updated 01.06.2016; cited 01.11.2022] [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-11\\_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-11_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf)].
38. 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. *Blood*. 1995;86(5):2041-50.
39. Orti G, Barba P, Fox L, Salamero O, Bosch F, Valcarcel D. Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Experimental hematology*. 2017;48:1-11.
40. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):855-64.
41. Beelen DW, Mytilineos J. Jahresbericht 2019 Deutsches Register für Stammzelltransplantationen [Website] 2019 [updated 01.09.2020; cited 11.06.2021] [Available from: <http://www.drst.de/drst/download/jb2019.pdf>].
42. Mein P, Müller C. Jahresbericht 2019 Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland [Website] 2019 [updated 20.11.2020; cited 11.06.2021] [Available from: [https://www.zkrd.de/wp-content/uploads/2020/10/ZKRD\\_Jahresbericht\\_2019.pdf](https://www.zkrd.de/wp-content/uploads/2020/10/ZKRD_Jahresbericht_2019.pdf)].
43. Thomas ED. Landmarks in the development of hematopoietic cell transplantation. *World J Surg*. 2000;24(7):815-8.
44. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 1956;2(4993):626-7.
45. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 1957;257(11):491-6.

46. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959;38:1709-16.
47. Billingham RE, Brent L. Acquired tolerance in newborn mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1957;69(4):678-80.
48. Barnes DW, Loutit JF, Micklem HS. "Secondary disease" of radiation chimeras: a syndrome due to lymphoid aplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 1962;99:374-85.
49. Barnes DW, Ilbery PL, Loutit JF. Avoidance of secondary disease in radiation chimaeras. *Nature.* 1958;181(4607):488.
50. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol.* 1958;20(1-4):156-66.
51. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958;181(4625):1735-6.
52. Billingham RE. Reactions of grafts against their hosts. *Science.* 1959;130(3381):947-53.
53. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation.* 1970;9(6):571-87.
54. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer research.* 1965;25(9):1525-31.
55. Storb R, Epstein RB, Graham TC, Thomas ED. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation.* 1970;9(3):240-6.
56. Deeg HJ, Storb R, Weiden PL, Raff RF, Sale GE, Atkinson K, et al. Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: engraftment, graft-versus-host disease, and induction of intolerance. *Transplantation.* 1982;34(1):30-5.
57. 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. *The New England journal of medicine.* 1986;314(12):729-35.
58. Berger DP. Hämatopoese und Entstehung hämatopoetischer Neoplasien In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie.* 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 27-29 p.
59. Hallek M, Re D, Wolf J. Grundlagen der Hämatopoese In: Schölmerich, J. (Hrsg.) *Medizinische Therapie 2007 | 2008.* 3. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. LXXXIV, 1962 S. 304-307 p.
60. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000;100(1):157-68.
61. Shizuru JA, Negrin RS, Weissman IL. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hemato-lymphoid system. *Annual review of medicine.* 2005;56:509-38.
62. Wuchter P, Ho AD. Mobilisierung und Charakterisierung In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 3-5 p.
63. Abkowitz JL, Catlin SN, McCallie MT, Gutter P. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood.* 2002;100(7):2665-7.



64. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *The New England journal of medicine*. 2004;351(22):2265-75.
65. Prindull G, Prindull B, Meulen N. Haematopoietic stem cells (CFUc) in human cord blood. *Acta Paediatr Scand*. 1978;67(4):413-6.
66. Behringer D, Jüttner E, Burger J. CD-Antigene und Immunzytologie In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 79-87 p.
67. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *Journal of immunology*. 1984;133(1):157-65.
68. Uchida N, Tsukamoto A, He D, Frieria AM, Scollay R, Weissman IL. High doses of purified stem cells cause early hematopoietic recovery in syngeneic and allogeneic hosts. *J Clin Invest*. 1998;101(5):961-6.
69. Engelhardt M, Lange W, Fetscher S, Waller CF, Lübbert M. Autologe Stammzelltransplantation In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 346-51 p.
70. Remberger M, Gronvold B, Ali M, Mattsson J, Egeland T, Lundin KU, et al. The CD34(+) Cell Dose Matters in Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Peripheral Blood Stem Cells from Sibling Donors. *Clin Hematol Int*. 2020;2(2):74-81.
71. Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1986;67(2):529-32.
72. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *The New England journal of medicine*. 1989;321(17):1174-8.
73. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet*. 1995;346(8969):214-9.
74. Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2009;44(10):621-6.
75. Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, Russell NH, Ruutu T, Shapira MY, et al. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(4):331-8.
76. Holig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhauser M, Mengling T, Schmidt AH, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*. 2009;114(18):3757-63.
77. Switzer GE, Bruce JG, Harrington D, Haagenson M, Drexler R, Foley A, et al. Health-related quality of life of bone marrow versus peripheral blood stem cell donors: a prespecified subgroup analysis from a phase III RCT-BMTCTN protocol 0201. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):118-27.

78. Wiesneth M, Schrezenmeier H. Herstellung und Inverkehrbringen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 25-27 p.
79. Heiden M, Seitz R. Anwendung am Menschen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 28-29 p.
80. Grüllich C, Houet L, Finke J. HLA-System und MHC In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie. 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 88-90 p.
81. Waßmuth R, Ottinger H. HLA In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 63-65 p.
82. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:139-70.
83. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2007;13(8):965-74.
84. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Current opinion in immunology.* 2008;20(5):588-93.
85. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Muller C, Confer D, et al. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". *Bone marrow transplantation.* 2019;54(8):1179-88.
86. Holler E, Wolff D. Akute GVHD In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 105-10 p.
87. Hudecek M, Bartsch K, Tschiedel S, Niederwieser D. [Minor antigens - major impact. The role of minor histocompatibility antigens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2008;133(28-29):1511-6.
88. Distler E, Herr W. T-Zellen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 118-20 p.
89. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 2011;1(4):e16.
90. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(10):579-90.
91. Muller LP, Muller-Tidow C. The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Deutsches Arzteblatt international.* 2015;112(15):262-70.
92. Ottinger H, Kordelas L. Spenderauswahl, Scores In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 66-69 p.
93. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone marrow transplantation.* 2012;47(6):749-56.

94. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
95. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(4):905-13.
96. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):407-14.
97. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*. 2020;189(6):1016-27.
98. Schmidt A. Spenderdateien, Register In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 60-62 p.
99. ZKRD. Nationale Spenderzahlen: 9.841.377 [Website] 2022 [updated 11.09.2022; cited 14.09.2022] [Available from: <https://www.zkrd.de>.
100. WMDA. Total No. of donors and cords in our database: 39.539.120 [Website] 2022 [updated 14.09.2022; cited 14.09.2022] [Available from: <https://share.wmda.info/display/LP/Welcome>.
101. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.
102. 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.
103. 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.
104. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(25):1794-800.
105. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(6):885-92.
106. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(4):476-82.
107. Hölig K. Anforderungen an Spender In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 10-13 p.
108. Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D, Malard F, Nagler A, Mohty M. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission - a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2015;100(7):859-69.

109. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91(3):756-63.
110. Stelljes M. Konventionelle Konditionierung In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 75-78 p.
111. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;122(24):3871-8.
112. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*. 2013;122(24):3863-70.
113. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Jama*. 2011;306(17):1874-83.
114. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*. 1997;89(8):3048-54.
115. Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1035-44.
116. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108(3):1092-9.
117. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5675-87.
118. Owattanapanich W, Ungprasert P, Wais V, Kungwankiatichai S, Bunjes D, Kuchenbauer F. FLAMSA-RIC for Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(9).
119. Wais V, Kundgen L, Bohl SR, von Harsdorf S, Schlenk RF, Dohner K, et al. Reduced-toxicity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in elderly or comorbid patients with AML using fludarabine, BCNU and melphalan: disease stage at transplant determines outcome. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(1):94-6.
120. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19(12):2304-12.

121. Ringden O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hagglund H, et al. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med.* 2013;274(2):153-62.
122. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hubel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(19):2157-64.
123. Wagner EM. Nachsorgeuntersuchungen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 176-9 p.
124. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(16):2230-9.
125. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2020;26(8):e177-e82.
126. Sayer H. Organspezifische Komplikationen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 162-4 p.
127. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):27-42.
128. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):641-5.
129. Leroux S, Ullmann A. Infektiologie In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 166-72 p.
130. Bertz H. Infektionsprophylaxe In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 180-1 p.
131. El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1481-91.
132. Bernhard Wörmann NKg, Helmut Ostermann. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug) Letermovir 2018 [updated 05.06.2018; cited 28.03.2023] [Available from: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/copy\\_of\\_letermovir/letermovir-dgho-dag-kbt-stellungnahme-20180605.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/copy_of_letermovir/letermovir-dgho-dag-kbt-stellungnahme-20180605.pdf).
133. Faul C. Transplantatabstoßung In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete.* 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 102-4 p.
134. Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringden O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clinical transplantation.* 2011;25(1):E68-76.

135. Thiede C, Meyer R, Bader P. Chimärismusanalysen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 157-61 p.
136. Wagner EM, Deeg H-J. Sekundärmalignome In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 200-6 p.
137. Shimoni A, Shem-Tov N, Chetrit A, Volchek Y, Tallis E, Avigdor A, et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning; the incidence is not reduced. *Leukemia*. 2013;27(4):829-35.
138. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004;1(4):219-29.
139. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:378281.
140. Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G. SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients. *Oral diseases*. 2013;19(7):721-7.
141. Legert KG, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(8):2133-40.
142. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(5):383-8.
143. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(4):605-16.
144. Dens F, Boogaerts M, Boute P, Declerck D, Demuyneck H, Vinckier F. Quantitative determination of immunological components of salivary gland secretion in transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1996;17(3):421-3.
145. Bergmann OJ. Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(3):355-66.
146. Flynn MJ, Slots J. Beta-hemolytic streptococci in advanced periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1993;8(5):295-7.
147. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(5):371-80.
148. Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Strategies for Enhancing and Preserving Anti-leukemia Effects Without Aggravating Graft-Versus-Host Disease. *Frontiers in immunology*. 2018;9:3041.
149. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*. 2013;3(4):388-98.

150. Rössig C. Genetische Manipulation von T-Zellen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 141-4 p.
151. Miazek-Zapala N, Slusarczyk A, Kusowska A, Zapala P, Kubacz M, Winiarska M, et al. The "Magic Bullet" Is Here? Cell-Based Immunotherapies for Hematological Malignancies in the Twilight of the Chemotherapy Era. *Cells*. 2021;10(6).
152. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2022;386(7):640-54.
153. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):185-99.
154. Morgan MA, Buning H, Sauer M, Schambach A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved "Off-the-Shelf" CAR T and CAR NK Cells. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1965.
155. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008;112(3):461-9.
156. Zeis M, Uharek L, Glass B, Gaska T, Steinmann J, Gassmann W, et al. Allogeneic NK cells as potent antileukemic effector cells after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Transplantation*. 1995;59(12):1734-6.
157. Stern M, Passweg J. NK-Zellen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 134-7 p.
158. Shaffer BC, Hsu KC. How important is NK alloreactivity and KIR in allogeneic transplantation? Best practice & research *Clinical haematology*. 2016;29(4):351-8.
159. Ritz J, Schmidt RE, Michon J, Hercend T, Schlossman SF. Characterization of functional surface structures on human natural killer cells. *Adv Immunol*. 1988;42:181-211.
160. Ruggeri L, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Allogeneic hematopoietic transplantation and natural killer cell recognition of missing self. *Immunol Rev*. 2006;214:202-18.
161. Velardi A, Ruggeri L, Mancusi A. Killer-cell immunoglobulin-like receptors reactivity and outcome of stem cell transplant. *Current opinion in hematology*. 2012;19(4):319-23.
162. Uharek L. NK-Zellen In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 120-3 p.
163. Marofi F, Saleh MM, Rahman HS, Suksatan W, Al-Gazally ME, Abdelbasset WK, et al. CAR-engineered NK cells; a promising therapeutic option for treatment of hematological malignancies. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):374.
164. Zeiser R, Bader P, (DAG-KBT). Prävention und Behandlung von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation 2020 [updated 01.09.2020; cited 01.11.2022] [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-12\\_Prävention%20und%20Behandlung%20von%20Rezidiven%20nach%20allogener%20Stammzelltransplantation.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-12_Prävention%20und%20Behandlung%20von%20Rezidiven%20nach%20allogener%20Stammzelltransplantation.pdf)].
165. de Lima M, Porter DL, Battitwalla M, Bishop MR, Giralto SA, Hardy NM, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):4-13.

166. Kolb H-J. Donor-Lymphozyten-Infusion In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 128-34 p.
167. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best practice & research Clinical haematology.* 2008;21(2):205-22.
168. Soiffer RJ, Alyea EP, Hochberg E, Wu C, Canning C, Parikh B, et al. Randomized trial of CD8+ T-cell depletion in the prevention of graft-versus-host disease associated with donor lymphocyte infusion. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2002;8(11):625-32.
169. Meyer RG, Britten CM, Wehler D, Bender K, Hess G, Konur A, et al. Prophylactic transfer of CD8-depleted donor lymphocytes after T-cell-depleted reduced-intensity transplantation. *Blood.* 2007;109(1):374-82.
170. Falkenburg JH, Warren EH. Graft versus leukemia reactivity after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2011;17(1 Suppl):S33-8.
171. Innes AJ, Beattie R, Sergeant R, Damaj G, Foroni L, Marin D, et al. Escalating-dose HLA-mismatched DLI is safe for the treatment of leukaemia relapse following alemtuzumab-based myeloablative allo-SCT. *Bone marrow transplantation.* 2013;48(10):1324-8.
172. Murray J, Stringer J, Hutt D. Graft-Versus-Host Disease (GvHD). In: Kenyon M, Babic A, editors. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT.* Cham (CH)2018. p. 221-51.
173. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2012;18(11):1727-33.
174. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(12):1530-8.
175. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey lectures.* 1966;62:21-78.
176. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie 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 : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2005;11(12):945-56.
177. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nature reviews Immunology.* 2012;12(6):443-58.
178. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1547-55.
179. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, Menezes CC, Khanin R, Dudakov JA, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2012;209(5):903-11.
180. Sakai R, Komai K, Iizuka-Koga M, Yoshimura A, Ito M. Regulatory T Cells: Pathophysiological Roles and Clinical Applications. *Keio J Med.* 2020;69(1):1-15.



181. Flynn R, Du J, Veenstra RG, Reichenbach DK, Panoskaltis-Mortari A, Taylor PA, et al. Increased T follicular helper cells and germinal center B cells are required for cGVHD and bronchiolitis obliterans. *Blood*. 2014;123(25):3988-98.
182. Min CK. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol*. 2011;46(2):80-7.
183. Socie G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;124(3):374-84.
184. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon MS. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;114(24):4919-27.
185. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, Guo L, Zorn E, Lee SJ, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood*. 2005;105(7):2973-8.
186. Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trappolini S, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;110(1):237-41.
187. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, Cutler CS, Bhuiya NS, Schowalter M, et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(16):3865-74.
188. Wu T, Young JS, Johnston H, Ni X, Deng R, Racine J, et al. Thymic damage, impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells. *Journal of immunology*. 2013;191(1):488-99.
189. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401 e1.
190. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(4):589-603.
191. Palmer JM, Lee SJ, Chai X, Storer BE, Flowers ME, Schultz KR, et al. Poor agreement between clinician response ratings and calculated response measures in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1649-55.
192. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215-33.
193. Socie G, Ritz J, Martin PJ. Current challenges in chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1 Suppl):S146-51.
194. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2008:134-41.
195. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105(11):4200-6.

196. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socie G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 2005;105(10):3802-11.
197. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):4-10.
198. 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.
199. Ziemer M, Haeusermann P, Janin A, Massi D, Ziepert M, Wolff D, et al. Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin: an interobserver comparison. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(7):915-24.
200. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation proceedings*. 1974;6(4):367-71.
201. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. 1986;90(2):460-77.
202. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, Cooke KR, Lathrop J, Griffith LM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):780-92.
203. Adom D, Rowan C, Adeniyi T, Yang J, Paczesny S. Biomarkers for Allogeneic HCT Outcomes. *Frontiers in immunology*. 2020;11:673.
204. Kitko CL, Levine JE, Storer BE, Chai X, Fox DA, Braun TM, et al. Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis. *Blood*. 2014;123(5):786-93.
205. Nakasone H, Binh PN, Yamazaki R, Tanaka Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood*. 2011;117(12):3469-72.
206. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.
207. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004;101(9):1936-46.
208. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(8):755-61.
209. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.

210. Goptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Frontiers in immunology*. 2021;12:605726.
211. Rezvani AR, Storb RF. Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of autoimmunity*. 2008;30(3):172-9.
212. Finke J. T-Zell-Depletion In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 94-97 p.
213. Garnett C, Apperley JF, Pavlu J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(6):366-78.
214. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(2):168-73.
215. Shayani S, Palmer J, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khoo T, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(2):298-304.
216. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Rodriguez R, Chen W, Smith D, Mitchell A, et al. Anti-thymocyte globulin (thymoglobulin), tacrolimus, and sirolimus as acute graft-versus-host disease prophylaxis for unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1734-44.
217. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(8):643-53.
218. Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, Uhm J, Gupta V, Seftel M, et al. Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. *American journal of hematology*. 2015;90(5):392-9.
219. Hamilton BK, Bolwell B, Kalaycio M, Rybicki L, Hanna R, Sobecks R, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(12):1578-80.
220. Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(7):937-47.
221. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, Richardson P, Ho VT, Linden E, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112(12):4425-31.
222. Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014;124(8):1372-7.
223. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, et al. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced

intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *British journal of haematology*. 2016;173(1):96-104.

224. Kroger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(1):43-53.

225. Novitzky N, Thomas V, du Toit C. Prevention of graft vs. host disease with alemtuzumab 'in the bag' decreases early toxicity of stem cell transplantation and in multiple myeloma is associated with improved long-term outcome. *Cytotherapy*. 2008;10(1):45-53.

226. Kanda J, Lopez RD, Rizzieri DA. Alemtuzumab for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *International journal of hematology*. 2011;93(5):586-93.

227. Ali R, Ramdial J, Algaze S, Beitinjaneh A. The Role of Anti-Thymocyte Globulin or Alemtuzumab-Based Serotherapy in the Prophylaxis and Management of Graft-Versus-Host Disease. *Biomedicines*. 2017;5(4).

228. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Pierini A, Falzetti F, Carotti A, et al. "Designed" grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(7):967-73.

229. Finazzi MC, Boschini C, Craddock C, Rambaldi A, Ward J, Malladi RK. Characteristics of graft-versus-host disease occurring after alemtuzumab-containing allogeneic stem cell transplants: incidence, organ involvement, risk factors and survival. *British journal of haematology*. 2020;188(4):550-9.

230. Wachsmuth LP, Patterson MT, Eckhaus MA, Venzon DJ, Gress RE, Kanakry CG. Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2357-73.

231. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(6):641-50.

232. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3497-505.

233. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-30.

234. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE, et al. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(11):1828-34.

235. Watkins B QM, Bratrude B, Betz K, Brown M, Rhodes, J ea. T cell costimulation blockade with abatacept nearly eliminates early severe acute graft versus host disease after HLA mismatched (7/8 HLA matched) unrelated donor transplant, with a favorable impact on disease-free and overall survival. *Blood*. 2017;130:212.

236. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:251-64.

237. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109(10):4557-63.
238. Braun LM, Zeiser R. Immunomodulatory Therapies for the Treatment of Graft-versus-host Disease. *Hemasphere*. 2021;5(6):e581.
239. Guo WW, Su XH, Wang MY, Han MZ, Feng XM, Jiang EL. Regulatory T Cells in GVHD Therapy. *Frontiers in immunology*. 2021;12:697854.
240. Gonzalez RM, Pidala J. Evolving Therapeutic Options for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):756-72.
241. Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903-6.
242. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(8):1150-63.
243. Toubai T, Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;136(4):429-40.
244. Medizinprodukte BfAu. CHMP Meeting Highlights März 2022 2022 [updated 03.2022; cited 23.05.2022] [Jakavi (Ruxolitinib): Erweiterung der Indikation auf die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit akuter Graft-versus-Host-Krankheit oder chronischer Graft-versus-Host-Krankheit, die auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien nur unzureichend ansprechen. Jakavi war zuvor für die Behandlung von Myelofibrose und Polycythaemia vera zugelassen worden.]. Available from: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/EU-und-Internationales/CHMP-Ausschuss/Meeting-Highlights/2022-03.html>.
245. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(19):1800-10.
246. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2021;385(3):228-38.
247. Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(43):732-40.
248. FDA. FDA approves belumosudil for chronic graft-versus-host disease [Website] 2021 [updated 16.07.2021; cited 14.08.2021] [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belumosudil-chronic-graft-versus-host-disease>].
249. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, Salhotra A, Weisdorf DJ, Zoghi B, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(17):1888-98.
250. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Belumosudil for Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD) After 2 or More Prior Lines of Therapy: The ROCKstar Study. *Blood*. 2021.

251. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(7):1167-87.
252. Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, Lawitschka A, Bertz H, Wolff D. Langzeitnachsorge nach allogener Stammzelltransplantation. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(4):51-8.
253. Fassil H, Bassim CW, Mays J, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral chronic graft-vs.-host disease characterization using the NIH scale. *Journal of dental research*. 2012;91(7 Suppl):45S-51S.
254. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;120(17):3407-18.
255. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer*. 1992;69(10):2469-77.
256. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(3):252-66.
257. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):984-99.
258. Elad S, Aljitawi O, Zadik Y. Oral Graft-Versus-Host Disease: A Pictorial Review and a Guide for Dental Practitioners. *Int Dent J*. 2021;71(1):9-20.
259. Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Current opinion in hematology*. 2006;13(6):426-35.
260. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral diseases*. 2013;19(4):327-46.
261. Schubert MM, Pizzigatti Correa ME, Peterson DE. Oral Complications of Hematopoietic Cell Transplantation In: Forman, S.J.; Negrin, R.S.; Antin, J.H.; Appelbaum, F.R. (Hrsg.) *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Volume 2*. 5. Aufl. ed. West Sussex: John Wiley & Sons; 2016. XXII, 1775 S. 242-256 p.
262. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(3):301-12.
263. Khan FM, Sy S, Louie P, Ugarte-Torres A, Berka N, Sinclair GD, et al. Genomic instability after allogeneic hematopoietic cell transplantation is frequent in oral mucosa, particularly in patients with a history of chronic graft-versus-host disease, and rare in nasal mucosa. *Blood*. 2010;116(10):1803-6.

264. Wolff D, Anders V, Corio R, Horn T, Morison WL, Farmer E, et al. Oral PUVA and topical steroids for treatment of oral manifestations of chronic graft-vs.-host disease. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2004;20(4):184-90.
265. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(12):1611-28.
266. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Lill M, Linhares YP, Chang J, Barasch A, et al. Photobiomodulation therapy in the management of chronic oral graft-versus-host disease. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(2):357-64.
267. Finfter O, Avni B, Grisariu S, Haviv Y, Nadler C, Rimon O, et al. Photobiomodulation (low-level laser) therapy for immediate pain relief of persistent oral ulcers in chronic graft-versus-host disease. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2021;29(8):4529-34.
268. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(4):375-96.
269. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
270. Koch-Institut R. Glossar Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Inzidenzmaße 2016 [updated 14.09.2016; cited 19.07.2022] [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe\\_glossar\\_catalog.html?cms\\_lv2=3686288](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html?cms_lv2=3686288)].
271. Held L, Rufibach K, Seifert B. Einführung Testen von Hypothesen In: Held, L.; Rufibach, K.; Seifert, B.(Hrsg.) *Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 1. Aufl. ed. München: Pearson; 2013. 448 S. 98-99 p.
272. Kirkwood BR, Sterne JAC. Using P-values and confidence intervals to interpret the results of statistical analyses In Kirkwood, B.R.; Sterne, J.A.C (Hrsg.) *Essential Medical Statistics* 2. Aufl. ed. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2003. X, 512 S. 71-79 p.
273. Held L, Rufibach K, Seifert B. Konfirmatorische und explorative Studien In: Held, L.; Rufibach, K.; Seifert, B.(Hrsg.) *Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 1. Aufl. ed. München: Pearson; 2013. 448 S. 351 p.
274. Weiß C. Tests zum Vergleich von Häufigkeiten In: Weiß, C. (Hrsg.) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. XVIII, 331 S. 155-68 p.
275. Schumacher M, Schulgen G, Olschewski M. Statistische Analyse eines qualitativen Zielkriteriums - Auswertung einer klinischen Studie zur Behandlung des akuten Herzinfarkts In: Schumacher, M.; Schulgen, G. (Hrsg.) *Methodik klinischer Studien Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. 3. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. XXIII, 436 S. 55-76 p.
276. Held L, Rufibach K, Seifert B. Überdispersion In: Held, L.; Rufibach, K.; Seifert, B.(Hrsg.) *Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 1. Aufl. ed. München: Pearson; 2013. 448 S. 208-9 p.

277. Chao NJ. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of chronic graft-versus-host disease [Website] 2020 [updated 08.04.2020; cited 16.07.2021] [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-chronic-graft-versus-host-disease?search=chao%20chronic%20gvhd&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H89544863](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-chronic-graft-versus-host-disease?search=chao%20chronic%20gvhd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H89544863)].
278. Yang F, Lu D, Hu Y, Huang X, Huang H, Chen J, et al. Risk Factors for Graft-Versus-Host Disease After Transplantation of Hematopoietic Stem Cells from Unrelated Donors in the China Marrow Donor Program. *Annals of transplantation*. 2017;22:384-401.
279. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1695-700.
280. Muijs D. *Doing Quantitative Research in Education with SPSS*: SAGE Publications; 2010. 264 S. 159-65 p.
281. Backhaus K, Erichson, B., Plinke, W., Weiber, R. *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 11. Aufl. ed. Berlin: Springer; 2006.
282. Held L, Rufibach K, Seifert B. Einfache logistische Regression In: Held, L.; Rufibach, K.; Seifert, B.(Hrsg.) *Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 1. Aufl. ed. München: Pearson; 2013. 448 S. 196-7 p.
283. Hemmerich W. *StatistikGuru: Odds Ratio* 2016 [cited 02.10.2022] [Available from: <https://statistikguru.de/lexikon/odds-ratio.html>].
284. Bundesgesundheitsministerium. *Rauchen* [Website] 2021 [updated 08.01.2021; cited 16.08.2021] [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>].
285. Ringden O, Shrestha S, da Silva GT, Zhang MJ, Dispenzieri A, Remberger M, et al. Effect of acute and chronic GVHD on relapse and survival after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):831-7.
286. Gerbitz A, Winkler J. Immunrestitution In: Herr, W.; Theobald, M.; Ehninger, G.; Einsele, H.; Meyer, R.G. (Hrsg.) *Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015. XXXI, 333 S. 152-6 p.
287. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307.
288. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(4):761-7.
289. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(2):266-74.
290. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100(2):406-14.



291. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD Oral Mucosal Score using component-specific measures. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(1):116-21.
292. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5728-34.
293. Luger S, Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome--who? when? and which? *Bone marrow transplantation*. 2002;30(4):199-206.
294. Socie G, Mary JY, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, Ribaud P, et al. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2001;113(1):194-201.
295. Spierings E, Kim YH, 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(8):1244-53.
296. Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringden O. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood*. 2005;105(2):548-51.
297. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian N, Sze-Wei EY, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev*. 2014;23(21):2535-52.
298. Ma S, Shi W, Li Z, Tang L, Wang H, Xia L, et al. Reduced-intensity versus Myeloablative Conditioning Regimens for Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2020;11(17):5223-35.
299. Modi D, Singh V, Kim S, Ayash L, Deol A, Ratanatharathorn V, et al. Comparison of myeloablative and reduced intensity conditioning unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplant outcomes for AML using thymoglobulin for GVHD prophylaxis. *Annals of hematology*. 2021;100(4):969-78.
300. Markey KA, MacDonald KP, Hill GR. The biology of graft-versus-host disease: experimental systems instructing clinical practice. *Blood*. 2014;124(3):354-62.
301. Heinicke T, Labopin M, Schmid C, Polge E, Socie G, Blaise D, et al. Reduced Relapse Incidence with FLAMSA-RIC Compared with Busulfan/Fludarabine for Acute Myelogenous Leukemia Patients in First or Second Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2224-32.
302. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, Costa L, Pidala JA, Couriel DR, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(1):73-85.
303. Mohty M, Labopin M, Balere ML, Socie G, Milpied N, Tabrizi R, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell

transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24(11):1867-74.

304. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011;117(23):6375-82.

305. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011;117(25):6963-70.

306. Orti G, Lowdell M, Fielding A, Samuel E, Pang K, Kottaridis P, et al. Phase I study of high-stringency CD8 depletion of donor leukocyte infusions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2009;88(11):1312-8.

307. Greiner J, Gotz M, Bunjes D, Hofmann S, Wais V. Immunological and Clinical Impact of Manipulated and Unmanipulated DLI after Allogeneic Stem Cell Transplantation of AML Patients. *J Clin Med*. 2019;9(1).

308. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, Gupta ED, Kolade S, Shaw B, et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):62-7.

309. Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, Bruno B, Hari P, Chauncey T, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(6):949-57.

310. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *British journal of haematology*. 2007;137(2):142-51.

311. Berger DP. Allgemeinzustand von Tumorpatienten („Performance Status Scales“) In: Berger, D.P.; Engelhardt, R.; Mertelsmann, R. (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und internistische Onkologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. ed: ecomed Medizin; 2006. 1049 S. 42-43 p.

## 8 Anhang

### 8.1 GvHD-Dokumentation

#### 8.1.1 Dokumentationsbogen aGvHD

Dokumentationsbogen akuter GvHD der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz  
modifiziert nach Harris (197), Performance-Status WHO/ECOG und Karnofsky-Index (311)

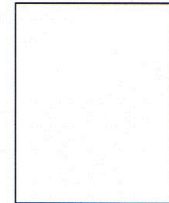


**UNIVERSITÄTSmedizin.**  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Hämatologie, Onkologie und Pneumologie MAINZ

#### Akute GVHD – Dokumentationsbogen

Datum: \_\_\_\_\_ Arzt: \_\_\_\_\_

Tag nach Tx: \_\_\_\_\_ Tag nach DLI: \_\_\_\_\_



#### **Stage (jedes Organ einzeln) Harris 2016**

Stage	Haut (body surface)	Leber (Bili mg/dl)	Upper GI	Lower GI (Diarrhoe/d)
1	<25%	2-3	Übelkeit/Erbrechen	>500ml oder 4x/d Diarrhoe
2	25-50%	3,1-6		>1000ml oder 4-7x/d D.
3	>50%	6,1-15		>1500ml oder >7x/d D.
4	Blasen, Desquamation	>15		Schmerzen / Ileus / Blutung

#### **Overall Grading**

Grade	Stage Haut	Stage Leber	Stage GI
I°	1 + 2 (<50%)		
II°	1-3	1 (<3mg/dl)	1 (500-1000ml), 4x Diarrhoe, <b>upper GI</b>
III°	2-3	2-3 (5-25,5mg/dl)	2-3 (>1000ml), >4x Diarrhoe
IV°	2-4	2-4 (5-25,5mg/dl)	2-4 (>1000ml), Schmerz, Blutung, Ileus)

#### **Performance-Status**

WHO / ECOG		Karnofsky	
normal	0	normale Aktivität	100%
Arbeitsfähigkeit	1	geringe Einschränkung	90%
		Tagesablauf mit Anstrengung möglich	80%
<50% bettlägrig	2	selbständige Versorgung	70%
		gelegentlich Hilfe	60%
Pflege	3	Pflege	50%
		spez. Hilfe	40%
100% bettlägrig	4	100% bettlägrig	30%
		Hospitalisierung	20%
		Moribund	10%

#### **Sonstige Beteiligung**

Augen (Sicca)	Eosinophilie
Schleimhäute (MSH, genital)	Thrombopenie

#### **Histologie**

Organ	Datum	Befund	Organ	Datum	Befund
Haut			Magen		
Leber			Darm		

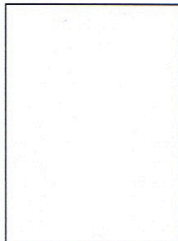
#### **Aktuelle Therapie:**

Steroid-refraktär       Steroid-abhängig       overlapp-Syndrom (somit cGVHD!)

Einschätzung Arzt:    Verbesserung       stabil       Verschlechterung

### 8.1.2 Dokumentationsbogen cGvHD

Dokumentationsbogen chronischer GvHD der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz modifiziert nach Filipovich et al. (176) und Jagasia et al. (189), NIH-Skala zur Beurteilung oraler cGvHD modifiziert nach Pavletic (256)



## Dokumentation chronische GVHD

Datum: \_\_\_\_\_ Arzt: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Verlauf: gebessert  stabil  verschlechtert

Bemerkung / Differentialdiagnosen:

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>PERFORMANCE SCORE:</b> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
<b>KPS ECOG LPS</b>				
<b>SKIN†</b> <input type="text"/>				
<b>SCORE % BSA</b>	<input type="checkbox"/> No BSA involved	<input type="checkbox"/> 1-18% BSA	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA	<input type="checkbox"/> >50% BSA
<u>GVHD features to be scored by BSA:</u>				
<b>Check all that apply:</b>				
<input type="checkbox"/> Maculopapular rash/erythema				
<input type="checkbox"/> Lichen planus-like features				
<input type="checkbox"/> Sclerotic features				
<input type="checkbox"/> Papulosquamous lesions or ichthyosis				
<input type="checkbox"/> Keratosis pilaris-like GVHD				
<b>SKIN FEATURES SCORE:</b>	<input type="checkbox"/> No sclerotic features	<input type="checkbox"/> Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)		<b>Check all that apply:</b>
				<input type="checkbox"/> Deep sclerotic features
				<input type="checkbox"/> "Hidebound" (unable to pinch)
				<input type="checkbox"/> Impaired mobility
				<input type="checkbox"/> Ulceration
<u>Other skin GVHD features (NOT scored by BSA)</u>				
<b>Check all that apply:</b>				
<input type="checkbox"/> Hyperpigmentation				
<input type="checkbox"/> Hypopigmentation				
<input type="checkbox"/> Poikiloderma				
<input type="checkbox"/> Severe or generalized pruritus				
<input type="checkbox"/> Hair involvement				
<input type="checkbox"/> Nail involvement				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				
<b>MOUTH</b> <i>Lichen planus-like features present:</i>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	<input type="checkbox"/> Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake
<input type="checkbox"/> Yes				
<input type="checkbox"/> No				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				



	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>EYES</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requirement of lubricant eye drops $\leq 3$ x per day)	<input type="checkbox"/> Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring lubricant eye drops $> 3$ x per day or punctal plugs), <b>WITHOUT</b> new vision impairment due to KCS	<input type="checkbox"/> Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) <b>OR</b> unable to work because of ocular symptoms <b>OR</b> loss of vision due to KCS
<i>Keratoconjunctivitis sicca (KCS) confirmed by ophthalmologist:</i>				
<input type="checkbox"/> Yes				
<input type="checkbox"/> No				
<input type="checkbox"/> Not examined				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				
<b>GI Tract</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptoms without significant weight loss* ( $<5\%$ )	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with mild to moderate weight loss* (5-15%) <b>OR</b> moderate diarrhea without significant interference with daily living	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with significant weight loss* $>15\%$ , requires nutritional supplement for most caloric needs <b>OR</b> esophageal dilation <b>OR</b> severe diarrhea with significant interference with daily living
<i>Check all that apply:</i>				
<input type="checkbox"/> Esophageal web/proximal stricture or ring				
<input type="checkbox"/> Dysphagia				
<input type="checkbox"/> Anorexia				
<input type="checkbox"/> Nausea				
<input type="checkbox"/> Vomiting				
<input type="checkbox"/> Diarrhea				
<input type="checkbox"/> Weight loss $\geq 5\%*$				
<input type="checkbox"/> Failure to thrive				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				
<b>LIVER</b>	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin and ALT or AP $< 3$ x ULN	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin with ALT $\geq 3$ to 5 x ULN or AP $\geq 3$ x ULN	<input type="checkbox"/> Elevated total bilirubin but $\leq 3$ mg/dL or ALT $> 5$ ULN	<input type="checkbox"/> Elevated total bilirubin $> 3$ mg/dL
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				
<b>LUNGS**</b>				
<b>Symptom score:</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	<input type="checkbox"/> Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring $O_2$ )
<b>Lung score:</b>	<input type="checkbox"/> FEV1 $\geq 80\%$	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV1 $\leq 39\%$
% FEV1 <input type="text"/>				
<i>Pulmonary function tests</i>				
<input type="checkbox"/> Not performed				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				

**Other indicators, clinical features or complications related to chronic GVHD (check all that apply and assign a score to severity (0-3) based on functional impact where applicable none = 0, mild = 1, moderate = 2, severe = 3)**

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ascites (serositis) ___  | <input type="checkbox"/> Myasthenia Gravis ___                    |  |
| <input type="checkbox"/> Pericardial Effusion ___ | <input type="checkbox"/> Peripheral Neuropathy ___                | <input type="checkbox"/> Eosinophilia $> 500/\mu\text{l}$ ___  |
| <input type="checkbox"/> Pleural Effusion(s) ___  | <input type="checkbox"/> Polymyositis ___                         | <input type="checkbox"/> Platelets $< 100,000/\mu\text{l}$ ___ |
| <input type="checkbox"/> Nephrotic syndrome       | <input type="checkbox"/> Weight loss $> 5\%*$ without GI symptoms | <input type="checkbox"/> Others (specify):                     |

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>JOINTS AND FASCIA</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	<input type="checkbox"/> Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	<input type="checkbox"/> Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
<b>P-ROM score</b> (see below)				
Shoulder (1-7):	___			
Elbow (1-7):	___			
Wrist/finger (1-7):	___			
Ankle (1-4):	___			

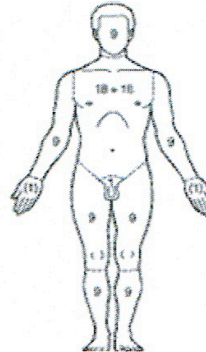
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):

<b>GENTIAL TRACT</b> (See Supplemental figure <sup>†</sup> )	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<input type="checkbox"/> Not examined	<input type="checkbox"/> No signs	<input type="checkbox"/> Mild signs <sup>†</sup> and females with or without discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Moderate signs <sup>†</sup> and may have symptoms with discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Severe signs <sup>†</sup> with or without symptoms
Currently sexually active				
<input type="checkbox"/> Yes				
<input type="checkbox"/> No				

<b>Shoulder</b>	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	<input type="checkbox"/> Not done
<b>Elbow</b>	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	<input type="checkbox"/> Not done
<b>Wrist/finger</b>	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	<input type="checkbox"/> Not done
<b>Ankle</b>	1 (Worst)	2	3	4 (Normal)				<input type="checkbox"/> Not done

Mucosal change	No evidence of cGVHD	Mild	Moderate	Severe
<b>Erythema</b>	None 0	Mild erythema or moderate erythema (<25%) 1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%) 2	Severe erythema (≥25%) 3
<b>Lichenoid</b>	None 0	Hyperkeratotic changes (<25%) 1	Hyperkeratotic changes (25-50%) 2	Hyperkeratotic changes (>50%) 3
<b>Ulcers</b>	None 0	None 0	Ulcers involving (≤20%) 3	Severe ulcerations (>20%) 6
<b>Mucocelles*</b>	None 0	1-5 mucocelles 1	6-10 scattered mucocelles 2	Over 10 mucocelles 3
*Mucocelles scored for lower labial and soft palate only				<b>Total score for all mucosal changes</b>

Organ	Diagnostisches Kriterium	erfüllt
Haut	Poikilodermie	
	Sklerose	
	Lichen planus /sklerosus	
	Morphea	
MSH	lichenoid / Sklerose	
Genital	Strikturen / lichenoid	
Ösophagus	Netz / Strikturen (endoskop.)	



**Risikogruppe chronische GVHD:**

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
Zahl der betroffenen Organsysteme	1-2	≥3	≥3
Schwere der Organmanifestationen	1 (außer Lunge)	≥2 (oder Lunge 1)	≥ 2 (oder Lunge 2-3)
Risikoparameter Thrombozytopenie und/oder progressiver Beginn	keiner	einer	beide
Kamofski-Index	≥80%	<80%	<80%

Hoch Risiko: Mittleres Risiko + Trombozytopenie und progressive onst oder Lunge Grad 2-3

Mittleres Risiko: 3 oder mehr Organsysteme, Schwere der Organmanifestation ≥2, oder progressiver Beginn oder Thrombozytopenie

**Overall Schweregrad chronische GVHD:**

	Mild	Moderate	Severe
Zahl Organsysteme	1-2	ab 3 Organen	
Schwere pro Organ	alle Organe Score 0-1 (keine Lungenbeteiligung)	ab 1 Organ Score 2 (oder Lunge Score 1)	ab 1 Organ Score 3 (oder Lunge Score 2)

## 8.2 SPSS-Syntax

### 8.2.1 SPSS-Syntax deskriptive Statistik

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=alter_tx
  /STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=alter_tx
  /STATISTICS=MEDIAN
  /ORDER=ANALYSIS
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=alter_tx_kat
  /BARCHART PERCENT
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=tod
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEDIAN
  /ORDER=ANALYSIS
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(kondi = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'kondi = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEDIAN
  /ORDER=ANALYSIS
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(kondi = 2).
VARIABLE LABELS filter_$ 'kondi = 2 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEDIAN
  /ORDER=ANALYSIS
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(kondi = 3).
VARIABLE LABELS filter_$ 'kondi = 3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=tx_tod amb_tod follow_up
  /STATISTICS=MEDIAN
  /ORDER=ANALYSIS
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=geschl nikotin diagn
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
* Diagrammerstellung.
GGRAPH
```

```
  /GRAPHDATASET          NAME="graphdataset"
  VARIABLES=diagn        COUNT()[name="COUNT"]
  MISSING=LISTWISE
  REPORTMISSING=NO
  /GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
BEGIN GPL
  SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
  DATA:   diagn=col(source(s), name("diagn")),
  unit.category()
  DATA:   COUNT=col(source(s), name("COUNT"))
  COORD:   polar.theta(startAngle(0))
  GUIDE:   axis(dim(1), null())
  GUIDE:   legend(aesthetic(aesthetic.color.interior),
  label("Diagnose"))
  SCALE:   linear(dim(1), dataMinimum(), dataMaximum())
  SCALE:   cat(aesthetic(aesthetic.color.interior), include("1",
  "2", "3", "4", "5", "6"))
  ELEMENT: interval.stack(position(summary.percent(COUNT))),
  color.interior(diagn))
END GPL.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES= szquelle1 szquelle2 hla
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
GGRAPH
  /GRAPHDATASET          NAME="graphdataset"
  VARIABLES=hla COUNT()[name="COUNT"] szquelle1
  MISSING=LISTWISE
  REPORTMISSING=NO
  /GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
BEGIN GPL
  SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
  DATA:   hla=col(source(s), name("hla"), unit.category())
  DATA:   COUNT=col(source(s), name("COUNT"))
  DATA:   szquelle1=col(source(s), name("szquelle1"),
  unit.category())
  COORD:   rect(dim(1,2), cluster(3,0))
  GUIDE:   axis(dim(3), label("HLA-Status"))
  GUIDE:   axis(dim(2), label("Anzahl"))
  GUIDE:   legend(aesthetic(aesthetic.color.interior),
  label("Stammzellquelle"))
  SCALE:   cat(dim(3), include("1", "2", "3", "4"))
  SCALE:   linear(dim(2), include(0))
  SCALE:   cat(aesthetic(aesthetic.color.interior), include("1",
  "2"))
  SCALE:   cat(dim(1), include("1", "2"))
  ELEMENT: interval(position(szquelle1*COUNT*hla),
  color.interior(szquelle1),
  shape.interior(shape.square))
END GPL.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES= geschl_konst
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES= kondi
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
* Diagrammerstellung.
```

```
GGRAPH
  /GRAPHDATASET          NAME="graphdataset"
  VARIABLES=kondi        COUNT()[name="COUNT"]
  MISSING=LISTWISE
  REPORTMISSING=NO
  /GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
BEGIN GPL
  SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
  DATA:   kondi=col(source(s), name("kondi")),
  unit.category()
  DATA:   COUNT=col(source(s), name("COUNT"))
  COORD:   polar.theta(startAngle(0))
  GUIDE:   axis(dim(1), null())
```



```

GUIDE:          legend(aesthetic(aesthetic.color.interior),
label("Konditionierung"))
SCALE: linear(dim(1), dataMinimum(), dataMaximum())
SCALE: cat(aesthetic(aesthetic.color.interior), include("1",
"2", "3"))
ELEMENT:
interval.stack(position(summary.percent(COUNT))),
color.interior(kondi))
END GPL.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES= tbi t_zell_depl gvhd_pro
/ORDER=ANALYSIS.

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=muko
/ORDER=ANALYSIS.

```

```

CROSSTABS
/TABLES=tbi BY muko
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT ROW
/COUNT ROUND CELL
/BARCHART.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=gvhd
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd
/ORDER=ANALYSIS.

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

```

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd = 1 & dli = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd = 1 & dli = 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

RECODE agvhd_tag_tx (MISSING=SYSMIS) (Lowest thru
100=1) (101 thru Highest=2) INTO agvhd_100.
VARIABLE LABELS agvhd_100 'Auftreten der aGvHD bis
Tag 100'.
EXECUTE.

```

```

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_100
/ORDER=ANALYSIS.

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd = 1 & dli = 1 & agvhd_tag_dli_1
> 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd = 1 & dli = 1 &
agvhd_tag_dli_1 > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_tx
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd_tag_dli_1 > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd_tag_dli_1 > 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES=agvhd_tag_dli_1
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_dli_1
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd_tag_dli_2 > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd_tag_dli_2 > 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES=agvhd_tag_dli_2
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_dli_2
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

```

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

```

```

RECODE agvhd_tag_tx (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru
30=1) (31 thru 60=2) (61 thru 100=3) (101 thru
Highest=4) INTO agvhd_tag_kat.
VARIABLE LABELS agvhd_tag_kat 'Zeitliches Auftreten
der aGvHD'.
EXECUTE.

```

```

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_tag_kat

```

```

/ BARCHART PERCENT
/ ORDER=ANALYSIS.

Kreuztabelle:

CROSSTABS
/ TABLES=agvhd_stad BY agvhd_tag_kat
/ FORMAT=AVALUE TABLES
/ CELLS=COUNT ROW COLUMN
/ COUNT ROUND CELL.

Diagramm:

CROSSTABS
/ TABLES=agvhd_tag_kat BY agvhd_stad
/ FORMAT=AVALUE TABLES
/ CELLS=COUNT
/ COUNT ROUND CELL
/ BARCHART.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(agvhd = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'agvhd = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_stad
/ BARCHART PERCENT
/ ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=agvhd_haut agvhd_git
agvhd_leber agvhd_sonstige
/ ORDER=ANALYSIS.

GRAPH
/ BAR(SIMPLE)=SUM(agvhd_haut) SUM(agvhd_git)
SUM(agvhd_leber) SUM(agvhd_sonstige)
/ MISSING=LISTWISE.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd
/ ORDER=ANALYSIS.

DESCRIPTIVES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEDIAN
/ ORDER=ANALYSIS

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd_tag_dli_1 > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd_tag_dli_1 > 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

DESCRIPTIVES VARIABLES=cgvhd_tag_dli_1
/ STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_dli_1
/ STATISTICS=MEDIAN
/ ORDER=ANALYSIS

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd_tag_dli_2 > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd_tag_dli_2 > 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

DESCRIPTIVES VARIABLES=cgvhd_tag_dli_2
/ STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_dli_2
/ STATISTICS=MEDIAN
/ ORDER=ANALYSIS

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

RECODE cgvhd_tag_tx (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru
365=1) (366 thru 730=2) (731 thru
1095=3) (1096 thru Highest=4) INTO
cgvhd_tag_kat1.
VARIABLE LABELS cgvhd_tag_kat1 'Zeitliches Auftreten
der cGvHD'.
EXECUTE.

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd = 10 & dli = 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd = 10 & dli = 0
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

DESCRIPTIVES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEDIAN
/ ORDER=ANALYSIS

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

DATASET ACTIVATE DataSet1.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd = 10 & dli = 1 &
cgvhd_tag_dli_1 > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd = 10 & dli = 1 &
cgvhd_tag_dli_1 > 0 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

DESCRIPTIVES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_tx
/ STATISTICS=MEDIAN
/ ORDER=ANALYSIS

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_tag_kat1
/ BARCHART PERCENT
/ ORDER=ANALYSIS.

Kreuztabelle:

CROSSTABS
/ TABLES=cgvhd_stad BY cgvhd_tag_kat1

```

```

/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.

Diagramm:

CROSSTABS
/TABLES=cgvhd_tag_kat1 BY cgvhd_stad
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL
/BARCHART.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd = 10).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd = 10 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_stad
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=anzahl_org
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=cgvhd_schleimh
cgvhd_haut cgvhd_beweg cgvhd_leber cgvhd_lunge
/ORDER=ANALYSIS.

GRAPH
/BAR(SIMPLE)=SUM(cgvhd_schleimh)
SUM(cgvhd_haut) SUM(cgvhd_beweg) SUM(cgvhd_leber)
SUM(cgvhd_lunge)
/MISSING=LISTWISE.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=agvhd BY cgvhd
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL
/BARCHART.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(cgvhd = 10).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cgvhd = 10 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=msh
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(msh = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'msh = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=niH
/BARCHART PERCENT
/ORDER=ANALYSIS.

FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE.

CROSSTABS
/TABLES=nikotin BY msh
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.

FREQUENCIES VARIABLES=dli
/ORDER=ANALYSIS.

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(dli = 1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'dli = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=dli_dos_start dli_dos_kum
dli_art
/ORDER=ANALYSIS.

DESCRIPTIVES VARIABLES=dli_tag_tx
/STATISTICS=MEAN STDDEV RANGE MIN MAX.

FREQUENCIES VARIABLES=dli_tag_tx
/STATISTICS=MEDIAN
/ORDER=ANALYSIS

```

## 8.2.2 SPSS-Syntax Signifikanztests

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY kondi  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY agvhd  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

Kreuztabelle Diagnose:

CROSSTABS

```
/TABLES=diagn BY msh  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL
```

Diagramm Diagnose:

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY diagn  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY hla_diff_haplo  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY gvhd_pro_ausschluss  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY t_zell_depl  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY alter_tx_kat  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY nikotin  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY szquelle1  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY tbi  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY muko  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY dli  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY dli_dos_start  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=msh BY dli_art  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

## 8.2.3 SPSS-Syntax binär logistische Regressionsanalyse

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER diagn
/CONTRAST (diagn)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER hla_diff_haplo
/CONTRAST (hla_diff_haplo)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER kondi
/CONTRAST (kondi)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER tbi
/CONTRAST (tbi)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER t_zell_depl
/CONTRAST (t_zell_depl)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER agvhd
/CONTRAST (agvhd)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER alter_tx_kat
/CONTRAST (alter_tx_kat)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER nikotin
/CONTRAST (nikotin)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER szquelle1
/CONTRAST (szquelle1)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER muko
/CONTRAST (muko)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER gvhd_pro
/CONTRAST (gvhd_pro)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER dli
/CONTRAST (dli)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER dli_art
/CONTRAST (dli_art)=Indicator
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES msh
/METHOD=ENTER dli_dos_start
/CONTRAST (dli_dos_start)=Indicator(1)
/CLASSPLOT
/PRINT=GOODFIT CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

## 9 Danksagung

Gerne möchte ich mich bei dem Direktor der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen. Weiterer Dank gilt meiner Betreuerin für die Überlassung des interessanten Themas und die Betreuung meiner Arbeit. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei den Mitarbeiter\_innen des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bedanken. Außerdem danke ich den Mitarbeiter\_innen des Ressorts Forschung und Lehre der Universitätsmedizin Mainz für den zuverlässigen Kontakt und die stets prompte Beantwortung aller Fragen bezüglich der Anmeldung des Promotionsvorhabens, der Registrierung als Promotionsstudierende und der Eröffnung des Promotionsverfahrens.

Besonderer Dank gilt weiterhin meinen engen Freundinnen und Kommilitoninnen für den offenen Austausch, die gegenseitige Unterstützung und Motivation während der Fertigstellung dieser Arbeit sowie während des gesamten Medizinstudiums. Meinem Partner möchte ich dafür danken, dass er mir während des Schreibprozesses stets mit seiner lebensfrohen und ausgeglichenen Art zur Seite stand. Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Mutter, die den Entstehungsprozess dieser Arbeit gespannt verfolgte, Bedenken sowie Freuden teilte, konstruktive Kritik äußerte und mich in jeder Lebenslage unterstützt. Abschließend möchte ich meinem Vater gedenken, der über ein Jahr vor Beginn dieser Arbeit verstarb. Ich weiß, wie sehr ihn die Nachricht über die Fertigstellung der Dissertation gefreut hätte.

