

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Abteilung Innere Medizin II – Onkologie und Hämatologie  
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,  
Rheumatologie)  
Komm. Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang A. Bethge

„Neue Autoimmunität nach allogener  
Stammzelltransplantation“

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Drinkova, Denisa

2020

Dekan: Professor Dr. B Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. Sebastian P. Haen
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Schulze-Osthoff

Tag der Disputation: 04.12.20

## **Den Patienten**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 <i>Geschichte der Stammzelltransplantation.....</i>	6
1.2 <i>Anwendungen und Ablauf der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....</i>	9
1.3 <i>Akute Komplikationen der allogenen HSZT .....</i>	11
1.4 <i>Langzeitkomplikationen.....</i>	22
1.5 <i>Klassische Autoimmunerkrankungen.....</i>	25
1.6 <i>Der immunologische Hintergrund der new autoimmunity .....</i>	27
1.7 <i>HLA-Moleküle.....</i>	29
1.8 <i>Zielsetzung der Studie .....</i>	36
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>39</b>
2.1 <i>Studiendesign .....</i>	39
2.2 <i>Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....</i>	39
2.3 <i>Einverständnis.....</i>	40
2.4 <i>Untersuchungsmethoden und Umgang mit Patientendaten .....</i>	40
2.5 <i>Auswahl der Daten für die retrospektive Datenanalyse .....</i>	41
2.6 <i>Statistische Auswertung.....</i>	42
2.7 <i>Theoretischer Hintergrund der Methoden .....</i>	42
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1 <i>Häufigkeit und zeitliches Auftreten von new autoimmunity.....</i>	45
3.2 <i>Einteilung der neuen Autoimmunität .....</i>	48
3.3 <i>Chimärismusbefunde bei Patienten mit new autoimmunity .....</i>	53
3.4 <i>Therapie der new autoimmunity.....</i>	56
3.5 <i>Therapieergebnis der new autoimmunity.....</i>	61
3.6 <i>Hämatologische Grunderkrankungen und Alter bei Diagnose .....</i>	67
3.7 <i>Geschlechterverteilung bei Patienten mit new autoimmunity.....</i>	70
3.8 <i>Anzahl Transplantationen, Alter und Zeit bis zur allogenen Stammzelltransplantation.....</i>	71
3.9 <i>Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.....</i>	74
3.10 <i>Konditionierung, GvHD-Prophylaxe und akute GvHD-Komplikationen..</i>	77
3.11 <i>Engraftment.....</i>	82

<i>3.12 Status der hämatologischen Grunderkrankung, Rezidive und Todesursachen .....</i>	<i>84</i>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>91</b>
<b>5 Schlussfolgerung .....</b>	<b>103</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>109</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>111</b>
<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>135</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>136</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Stammzelltransplantation

Das Verfahren der Transplantation von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen nahm seinen Anfang um 1949, als zum ersten Mal Atombomben zum Einsatz kamen und die „Strahlenkrankheit“ viele Opfer forderte (Little und Storb, 2002a). Entscheidend war die Beobachtung, dass Mäuse vor dem letalen Effekt ionisierender Strahlung auf das Knochenmark bewahrt werden konnten, wenn man ihre Milzen und Femurs mittels Blei abschirmte (Jacobson u. a., 1949). Kurze Zeit später wurde bekannt, dass die intravenöse Gabe von Knochenmarkzellen ebenfalls die Mortalität durch ionisierende Strahlung zu senken vermochte (Lorenz u. a., 1951) und dass die protektive Wirkung auf den im Knochenmark vorhandenen Stammzellen beruhte (Barnes und Loutit, 1954; Ford u. a., 1956; Main und Prehn, 1955; Nowell u. a., 1955; Trentin, 1956).

Die Erkenntnis, dass man Stammzellen von einem gesunden Spender transplantieren kann, bedeutete für die Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine Revolution in der Therapie. So konnten nun zytotoxische Medikamente oder Strahlentherapie in höherer Dosierung appliziert werden. Man erhoffte sich durch die Dosierung über der für Knochenmarkzellen bedrohliche Grenze eine effektivere Bekämpfung der entarteten Zellen (Little und Storb, 2002a). Anders als im Mausmodell, schien jedoch die interindividuelle Grenze für die Transplantation von Mensch zu Mensch zunächst unüberwindbar. In den Mausmodellen handelte es sich oft um durch Inzucht entstandene Tiere mit ähnlichem Erbgut, wo Histokompatibilität, also die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger, eine untergeordnete Rolle spielt (Bortin, 1970).

Pioniere in der Erforschung der Transplantation von Stammzellen waren Edward Donnall Thomas und seine Kollegen (Abbildung 1), die bereits 1955 die ersten

Stammzelltransplantationen an Menschen durchführten (Little und Storb, 2002a). 1965 wurde der erste Fall eines Patienten dokumentiert, bei dem sowohl ein dauerhaftes *engraftment*, also eine erfolgreiche Vermehrung und Differenzierung der transplantierten allogenen Stammzellen im Knochenmark, als auch eine Remission der Leukämie erreicht wurde (Mathé u. a., 1965). Der Patient verstarb an Folgen der *Graft-versus-host disease* (GvHD), die über allogene T-Zellen des Spenders vermittelt wird und meist Organe wie die Haut, den Darm oder die hämatopoetischen Zellen angreift. Prinzipiell kann jedoch jedes Organ von GvHD betroffen sein. Auch der *Graft-versus-Leukemia-effect* (GvL-Effekt) beruht auf allogenen T-Zellen. Bei diesem werden die malignen Zellen des Patienten, die von der zytotoxischen Therapie nicht erfasst wurden, von den transplantierten T-Zellen des Spenders abgetötet (McSweeney u. a., 2001).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation ist die Konditionierung. Diese bezeichnet eine intensive Form der Chemo- und Strahlentherapie, deren Ziel es ist, die malignen Zellen zu eliminieren. Klassischerweise werden dabei auch alle anderen Immunzellen im Knochenmark zerstört, daher werden die klassischen Konditionierungs-Protokolle als „myeloablativ“ bezeichnet. Bei nicht-myeloablativen Protokollen handelt es sich um Konditionierungs-Protokolle mit reduzierter Intensität, diese werden auch als *reduced intensity conditioning* (RIC) bezeichnet. Zumal es bei diesen Protokollen zu wesentlich weniger therapieassoziierten, toxischen Schäden am Organismus kommt, eignen sie sich besonders für ältere oder gesundheitlich labile Patienten (Thomas u. a., 1975). Die Inzidenz vieler maligner hämatologischer Erkrankungen gipfelt um das 60. Lebensjahr (Xie u. a., 2003). Die allogene Stammzelltransplantation ist hier oftmals die einzige kurative Option. Durch den Ausbau der Protokolle mit reduzierter Intensität für die Konditionierung werden unter bestimmten Bedingungen inzwischen Patienten, die über 70 Jahre alt sind, allogenen transplantiert (Haen u. a., 2016). Ein weiterer Vorteil der nicht-myeloablativen Konditionierungs-Protokolle ist, dass antigenpräsentierende dendritische Zellen erhalten bleiben, die eine entscheidende Rolle beim GvL-Effekt spielen (McSweeney u. a., 2001).



**Abbildung 1: Das „Seattle Team“ mit Nobelpreisträger E. D. Thomas um 1990 (Little und Storb, 2002b). Mit freundlicher Genehmigung von Dan Hallett und Fred Hutch.**

Entscheidenden Fortschritt im RIC brachte auch die Anwendung der Chemotherapeutika Cyclophosphamid und Busulfan. Hierdurch wurde die Abstoßung der transplantierten hämatopoetischen Zellen vermindert, was wiederum die Bekämpfung der Tumorzellen vergleichbar effektiv wie bei der klassischen myeloablativen Konditionierung machte (Deeg u. a., 1988; Storb u. a., 1989, 1970; Storb und Deeg, 1986). Ein weiterer Meilenstein war die Entdeckung der *major histocompatibility complexes* (MHC) und *minor histocompatibility antigens* (miHAG), die auf der Zelloberfläche des Empfängers präsentiert werden. Beim Menschen werden diese Proteine auch *Human Leukocyte Antigen* (HLA) genannt. Daher sind die Begriffe MHC und HLA beim Menschen als synonym anzusehen. Die HLA-Proteine werden in den HLA-Genen kodiert. Im Falle einer Nichtübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger werden die HLA-Moleküle zum Angriffspunkt der T-Zellen des Spenders, die die GvHD vermitteln (Epstein u. a., 1968; Storb u. a., 1971; Thomas u. a., 1975).

## **1.2 Anwendungen und Ablauf der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation**

Die Hauptindikationen zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) sind zurzeit maligne hämatologische Erkrankungen. Zu diesen zählen unter anderem Leukämien, myelodysplastische Syndrome, folliculäre Lymphome, diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, akute lymphoblastische Leukämien, multiple Myelome und Hodgkin-Lymphome (Majhail u. a., 2015). Auch kann die HSZT als Therapie für schwere Autoimmunerkrankungen, Neuroblastome in der Kinderheilkunde, Hämoglobinopathien, Hodentumore, angeborene Immundefizite und metabolische Erkrankungen dienen (Cutler und Antin, 2005). Um eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen, muss zunächst ein HLA-kompatibler Stammzellspender gefunden werden. Viele Zentren streben eine HLA-Übereinstimmung in den Genloki HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR und HLA-DQ an, um die Wahrscheinlichkeit einer schweren GvHD zu vermindern. Von jedem Elternteil wird ein Allel pro Genlokus vererbt. Sind Spender und Empfänger HLA-ident, stimmen sie in allen zehn Allelen überein. In diesem Fall spricht man von einer „10/10 Übereinstimmung“ (Aschan, 2006). Am häufigsten stammen die Zellen von HLA-identen Familienmitgliedern, meist Geschwistern oder nichtverwandten, HLA-identen Spendern (Kumar, 2007). Da in den letzten Jahrzehnten die Zahl der Geschwister tendenziell abnimmt, steigt die Zahl der nicht-verwandten Spender. Momentan können etwa 30 % der Patienten einen geeigneten Spender innerhalb der Familie finden (Hows u. a., 1993). Zwar stellen eineiige Zwillinge aus immunologischer Sicht perfekte Spender dar, allerdings kommt es hier wegen der engen genetischen Verwandtschaft häufiger zu Rezidiven der malignen Grunderkrankung (Horowitz u. a., 1990). Dem Spender können die Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen werden. Hierfür werden mittels multipler Punktionen im Bereich der spinae iliaceae posteriores Stammzellen aspiriert. Eine andere Möglichkeit stellt die Entnahme mittels Leukapherese aus dem peripheren Blut dar. Hierbei muss dem Patienten fünf

Tage zuvor Granulozyten stimulierender Faktor (GSF) verabreicht werden, da die Stammzellen so mobilisiert werden und ins periphere Blut gelangen (Anderlini u. a., 2001; Barriga, F. Ramírez, P. Wietstruck, A. Rojas, 2012). Nach der Entnahme können die Stammzellen kryokonserviert gelagert werden (Cutler und Antin, 2005). Bei der Stammzellspende aus dem peripheren Blut können mehr kernhaltige Zellen gefunden werden, sowohl CD3<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> T-Zellen als auch natürliche Killerzellen. Ein weiterer Vorteil der peripheren Stammzellspende ist das schnellere *engraftment* von Neutrophilen, Erythrozyten und Thrombozyten (Bensinger und Storb, 2001). Trotz der hohen T-Zellzahlen kommt es nicht zu häufigerem Auftreten von akuter GvHD als bei Zellen aus Knochenmarkpunktionen. Es wird vermutet, dass es bei der peripheren Stammzellspende zu einem Shift der T-Zellen von Th-1- zu Th-2 Zellen kommt. Die Th-2-Zellen produzieren Zytokine, die die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  durch die Th-1- Zellen hemmen (Ferrara u. a., 1996). Bei der peripheren Stammzellspende kommt es jedoch häufiger zu chronischer GvHD. Da Patienten mit nicht-maligner Grunderkrankung nicht von dem damit einhergehenden GvL-Effekt profitieren würden, wird die periphere Stammzellspende bei dieser Patientengruppe seltener verwendet (Bensinger und Storb, 2001; Negrin, 2015). Der Empfänger durchläuft oft eine myeloablative oder auch nicht-myeloablative Konditionierung, deren Intensität, wie bereits erwähnt, auch vom Alter des Patienten abhängt. Bei nicht verwandten Spendern und jungen Patienten wird meist eine höhere Intensität der Konditionierung bevorzugt (Nagler u. a., 2001). Wie bereits erwähnt, ist das Ziel der Konditionierung zum einen, die Tumorlast zu minimieren, zum anderen die Myeloablation, um eine Abstoßung des Transplantats durch das Immunsystem des Empfängers zu verhindern. Dies wurde üblicherweise durch eine Kombination von *Total body irradiation* (TBI) und alkylierenden Chemotherapeutika mit nicht überlappenden toxischen Nebenwirkungen erreicht. Mit der Zeit wurde der bereits erwähnte GvL-Effekt entdeckt, der es erlaubte, die Intensität der Konditionierungen herabzusetzen (Gyurkocza und Sandmaier, 2014). So wurde die Kombination aus TBI und Cyclophosphamid,

der Standard um das Jahr 1970, in den 1980 Jahren teilweise durch eine besser verträgliche Kombination aus Busulfan und Cyclophosphamid ersetzt (Kanda u. a., 2003). Neben der klassischen Konditionierung wird auch manchmal Antithymozytenglobulin (ATG) eingesetzt. ATG ist ein polyklonaler Antikörper, der durch die Depletion von T-Zellen in vivo beim Empfänger eine wirksame Immunsuppression bewirkt und damit eine Abstoßung des Transplantats verhindert. Hauptsächlich wird ATG jedoch nach der Transplantation verabreicht, da es hier als Prävention gegen GvHD wirkt, indem die neu infundierten T-Zellen des Spenders abgetötet werden (Kekre und Antin, 2017). Einigen Studien zufolge kommt es bei ATG-Gabe paradoxerweise häufiger zu Transplantatabstoßung, Infektionen oder Rezidiven, vor allem bei der CML (Goldman u. a., 1988). Die Transplantatabstoßung lässt sich durch eine sogenannte *Donor lymphocyte infusion* (DLI) also einer Spenderlymphozyteninfusion behandeln. Die dabei infundierten T-Zellen des Spenders schützen das Transplantat vor der Abstoßung durch das Immunsystem des Empfängers (Mackinnon u. a., 1995). Das *engraftment* wird üblicherweise definiert als das Erreichen einer Neutrophilenzahl über 500/ $\mu$ l und findet bei allogenen HSZT meist zwischen 14 und 28 Tagen nach Transplantation statt. Die Zahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen kann dabei als Surrogat-Parameter für die T-Zell-Immunität dienen. Trotzdem gibt es keinen sicheren Biomarker für die Funktion des Immunsystems. Daher wird die antibiotische Prophylaxe zum Schutz vor bakteriellen Infektionen meist drei bis sechs Monate nach Transplantation beibehalten (Hatzimichael und Tuthill, 2010).

### **1.3 Akute Komplikationen der allogenen HSZT**

Als akut werden Komplikationen einer Stammzelltransplantation eingestuft, wenn sie innerhalb von 100 Tagen nach Stammzelltransplantation auftreten, aber auch wenn sie während der Konditionierung auftreten (Rimkus, 2009). Die immunologischen Aspekte ausgenommen, ähneln die Komplikationen einer allogenen HSZT jenen einer intensiven antineoplastischen Therapie (Jaing,

2011). Zu den häufigsten akuten Komplikationen mit nicht Rezidiv-bedingter Mortalität (NRM) zählen Toxizitäten der Lunge, GvHD und Infektionen. Zu den Risikofaktoren für akute Komplikationen gehören fortgeschrittenes Lebensalter, Adipositas, fortgeschrittene maligne Grunderkrankung und diverse Organdysfunktionen, zu diesen gehören insbesondere Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen. Eine der häufigsten akuten Komplikationen einer Stammzelltransplantation ist die orale Mukositis (Nemes u. a., 2018). Studien zufolge sind etwa 75 % der Patienten während und nach Transplantation von oraler Mukositis betroffen. Kombinierte Konditionierungsregime mit TBI führen zu höheren Raten an Mukositis als Chemotherapie alleine (Stiff, 2001). Dabei ist der Schweregrad der Mukositis unter anderem abhängig vom Chemotherapeutikum. So sind Etoposid, Melphalan und Methotrexat mit den schwersten Formen von Mukositis assoziiert (Pico u. a., 1998). Auch kardiale Erkrankungen werden zu den häufigsten akuten Komplikationen der Stammzelltransplantation gezählt (Blaes u. a., 2016). Als kardiotoxisch wird z.B. die Verwendung von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid eingestuft. Auch ein Alter zwischen 45 und 59 Jahren, Bestrahlung der Brust und Adipositas sind mit kardialen Folgeschäden in der Phase der Konditionierung assoziiert (Morandi u. a., 2005). Einer der Scores, die für die Risikostratifizierung verwendet werden können, ist der sogenannte *Hematopoetic cell transplantation-specific comorbidity Index* (HCT-CI) (Sorrer u. a., 2005). Zuvor wurde der *Charlson Comorbidity Index* (CCI) verwendet.

Dieser wird in nächster Zeit aktualisiert werden, ein Vorschlag dafür wurde auf dem Kongress der *American Society of Hematology* (ASH) Dezember 2018 in San Diego vorgestellt, siehe Abstract Nr. 0207. Zu den Kategorien des aktuellen Scores (in Tabelle 1 dargestellt) gehören Arrhythmie, KHK, Herzinfarkt oder Herzversagen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, zerebro-vaskuläre Erkrankungen, psychische Erkrankungen, milde Hepatopathien, Adipositas, Infektionen, rheumatologische Erkrankungen, peptische Ulzera, eine verminderte Nierenfunktion, milde, moderate oder

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

schwere Lungenfunktionsstörungen, ein primärer solider Tumor in der Anamnese sowie Herzklappenerkrankungen.

<b>Komorbiditäten</b>	<b>Definition Komorbiditäten im HCT-CI-Score</b>	<b>Gewichtung im HCT-CI-Score</b>	<b>Gewichtung im ehemaligen CCI-Score</b>
Arrhythmie	Vorhofflimmern oder –flattern, Sick-Sinus-Syndrom und ventrikuläre Arrhythmien	1	0
Kardial	Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Ejektionsfraktion $\leq 50\%$	1	1
Chronisch entzündliche Erkrankungen des Darms	M. Crohn oder Colitis ulcerosa	1	0
Diabetes	Falls Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin notwendig, aber nicht bei Diät als Therapie allein	1	1
Psychiatrische Erkrankungen	Depression oder Angsterkrankung mit erforderlicher psychiatrischer Behandlung oder Konsil	1	Nicht enthalten
Milde Hepatopathien	Chronische Hepatitis, Bilirubin $\geq 1,5 \times$ der oberen Normgrenze (ULN) oder ALT/AST $\geq 2,5 \times$ der ULN	1	1
Übergewicht	Patienten mit Body-Mass-Index (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$	1	Nicht enthalten
Infektion	Erforderliche Weiterführung der antimikrobiellen Therapie nach Tag 0	1	Nicht enthalten
Tabelle 1: (1/3) Der HCT-CI Score zur Risikoabschätzung bei Stammzelltransplantationen			

<b>Komorbiditäten</b>	<b>Definition Komorbiditäten im HCT-CI-Score</b>	<b>Gewichtung im HCT-CI-Score</b>	<b>Gewichtung im ehemaligen CCI-Score</b>
Rheumatologisch	SLE, RA, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Mischkollagenose	2	1
Peptische Ulzera	Erforderliche Therapie	2	1
Moderate oder schwere Erkrankungen der Niere	Serumkreatinin > 2 mg/dl, Dialyse erforderlich oder vorgangeangene Nierentransplantation	2	1
Moderate Erkrankung der Lunge	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität und / oder Forciertes expiratorisches Volumen > 65 – 80 % oder Dyspnoe bei geringer Aktivität	2	1
Zustand nach solidem Tumor	Zu beliebigen Zeitpunkt in der Geschichte des Patienten	3	2
Erkrankungen der Herzklappen	Ausgenommen Mitralklappenprolaps	3	0
Schwere Erkrankung der Lunge	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität und / oder Forciertes expiratorisches Volumen ≤65 %, Dyspnoe in Ruhe oder sauerstoffpflichtig	3	1
Schwere oder moderate Erkrankungen der Leber	Leberzirrhose Bilirubin > 1,5 × ULN oder ALT/AST > 2,5 × ULN	3	3
Tabelle 1: (2/3) Fortgesetzt. Der HCT-CI Score zur Risikoabschätzung bei Stammzelltransplantationen			

Komorbiditäten	Definition Komorbiditäten im neuen HCT-CI-Score	Gewichtung im HCT-CI-Score	Gewichtung im ehemaligen CCI-Score
zerebro-vaskuläre Erkrankungen	Transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall	1	1

Tabelle 1: (3/3) Fortgesetzt. Der HCT-CI Score zur Risikoabschätzung bei Stammzelltransplantationen

**Tabelle 1: Der HCT-CI Score zur Risikoabschätzung bei Stammzelltransplantationen Modifiziert (Sorrer u. a., 2005).**

Die Transplantation selbst findet zwischen 12 und 72 h nach der letzten Chemo- oder Strahlentherapie statt (Rimkus, 2009). In der Phase der Aplasie, wenn die Neutrophilenzahl unter 500/ $\mu$ l liegt, ist der Patient besonders gefährdet, Infektionen zu entwickeln. Diese tragen wesentlich zur Mortalität und Morbidität der Patienten bei. In einer multizentrischen, prospektiven Studie von 2017 liegt die durch Infektionen verursachte Mortalität bei 21 %. Insgesamt kommen bakterielle Infektionen mit grampositiven Erregern häufiger vor, die Mortalität von 13 % ist jedoch im Vergleich zur Mortalität von 45 % bei gramnegativen Erregern niedriger (Schuster u. a., 2017). Dabei scheint es bei Patienten mit nicht-myeloablativen Konditionierungsregimen seltener zu bakteriellen Infektionen zu kommen, was mit der niedrigeren gastrointestinalen Toxizität und Myelosuppression zusammenhängen könnte (Jaing, 2011; Junghanss u. a., 2002). Zu den Risikofaktoren für bakterielle Infektionen gehören ein CMV positiver Status sowie eine Neutropenie (Junghanss u. a., 2002). Nach der Transplantation und vor dem *engraftment* kommt es vor allem zu Infektionen mit Bakterien und Angehörigen der *Candida*-Spezies. In der frühen post-*engraftment*-Phase, also 30 bis 100 Tage nach Transplantation, kommt es

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

insgesamt am häufigsten zu Bakteriämien, betroffen sind etwa 52 % der Patienten (Schuster u. a., 2017). Kommt es zur manifesten Infektion, sind die häufigsten Erreger in dieser Phase CMV, *Pneumocystis jiroveci* und Aspergillen. Während der späten post-*engraftment*-Phase, also später als 100 Tagen nach Transplantation, treten typischerweise Infektionen mit respiratorischen Viren, bekapselten Bakterien und CMV auf (Afessa und Peters, 2006). Bei etwa 25 % der Patienten kommt es nach Transplantation zu Pneumonien. In den Fällen, in denen eine Ursache ausgemacht werden kann, sind zu 10 % virale, zu 9 % bakterielle und zu 11 % fungale Erreger verantwortlich. Von letzteren entfielen 5 % auf *Pneumocystis jiroveci* (Chen u. a., 2003).

Früher wurde „akute GvHD“ definiert als erstmalig auftretend zwischen dem Zeitpunkt des *engraftment* und 100 Tagen nach Transplantation (Rimkus, 2009). Zurzeit werden akute und chronische GvHD nach ihrer klinischen Erscheinung unterschieden. Der Zeitpunkt spielt dabei eine untergeordnete Rolle. So kann die akute GvHD zu jedem beliebigen Zeitpunkt, also auch später als 100 Tage nach Transplantation auftreten (Travnik u. a., 2011). Häufig wird diese durch reife CD4<sup>+</sup> oder CD8<sup>+</sup> T-Zellen verursacht, die gegen MHC-Moleküle und miHAGs des Empfängers gerichtet sind. Auch antigenpräsentierende Zellen des Empfängers, wie z.B. dendritische oder Langerhanszellen, die die Konditionierung überlebt haben, können im Falle einer Nichtübereinstimmung in den HLA-Genen GvHD auslösen (Shlomchik, 2007). Es wird vermutet, dass die Toxizität der Konditionierung und die damit verbundenen Gewebeschäden für die Aktivierung der humoralen und zellulären Komponenten des Immunsystems, die an der Genese von GvHD beteiligt sind, mitverantwortlich sind. Auch Endothelzellen sind in den immunologischen Prozess, der zur GvHD führt, involviert. So können Endothelzellen die Präsentation von MHC-II-Molekülen herauf regulieren und im entzündeten Gewebe der Antigenpräsentation für naive T-Zellen dienen (Turesson, 2004). Durch Neovaskularisation in beschädigtem Gewebe wird der Weg für T-Zellen geebnet, dieses zu infiltrieren und dort geprent zu werden. Die Neovaskularisation beginnt dabei schon sehr früh, also oft schon innerhalb von zwei Tagen nach Transplantation (Haen, 2017). Auch Lymphangiogenese

unterstützt die Genese der akuten GvHD. Eine Studie von 2017 zeigt, dass sowohl im Mausmodell als auch in Darmbiopsaten von Patienten das Auftreten von Lymphangiogenese mit akuter GvHD korreliert. Ferner stellte man fest, dass die Gabe von einem monoklonalen Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor 3 (VEGFR-3) akute GvHD vermindern kann und das Gesamtüberleben verbessert (Mertlitz u. a., 2017). Auch bestimmte Mikroorganismen aus dem Darm können den immunologischen Prozess aggravieren (Blazar u. a., 2012). Da die akute GvHD die schwerste akute Komplikation der Stammzelltransplantation ist, wurde bereits um das Jahr 1980 die Gabe von Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Ciclosporin eingeführt, die die Aktivierung von Lymphozyten verhindert (Deeg u. a., 1982). Heute werden diese häufig mit Mycophenolat-Mofetil und Methotrexat kombiniert und in den ersten 180 Tagen nach Transplantation verabreicht (Shlomchik, 2007). Auch die präventive Gabe von ATG kann, wie bereits erwähnt, akute GvHD verringern (Ayas u. a., 2003; Bacigalupo u. a., 2001). Trotz Prophylaxe kommt es bei 40-60 % der Patienten noch immer zu einer akuten GvHD (Choi und Reddy, 2014). Studien zufolge beträgt die Mortalität nach GvHD 50 % (Barton-Burke u. a., 2008; Mackinnon u. a., 1995). Aktuell besteht das Bestreben, den GvL-Effekt auch ohne die häufig damit einhergehende GvHD zu erreichen, wie es oft im Rahmen von DLI passiert (Kolb u. a., 1990; Sullivan u. a., 1989). In den Fällen, in denen der GvL-Effekt nicht mit höherem GvHD-Auftreten assoziiert war, schienen polymorphe *Minor Histocompatibility*-Moleküle eine Rolle zu spielen, die auf der Oberfläche der Tumorzellen exprimiert werden und als Angriffspunkt für das Immunsystem fungieren (Warren u. a., 1998). Ein vielversprechender Ansatz ist, modifizierte T-Zellen zu transplantieren, die auf spezifische Tumorantigene ausgerichtet sind. Da auch virale Infektionen zu den häufigsten transplantationsassoziierten Todesursachen zählen, könnte die Gabe von gegen EBV oder CMV ausgerichteten T-Zellen sehr effektiv sein (Appelbaum, 2001). Die früheste und häufigste Manifestation der GvHD betrifft die Haut. Die akute GvHD kann nach den Glucksberg-Kriterien in verschiedene Grade eingeteilt werden. Die Glucksberg-Kriterien beschreiben die GvHD Läsionen auf den

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Organen Haut, Leber und Darm. Grad I liegt vor, wenn maximal 50 % der Haut von GvHD betroffen ist. Als Grad II wird bezeichnet, wenn mehr als 50 % der Haut betroffen sind, generalisierte Erythrodermie oder ein Bilirubin von bis zu 3 mg/dl vorliegt. Als Grad II gilt auch, wenn täglich zwischen 500 und 1000 ml Stuhl ausgeschieden wird. Grad III liegt vor bei Erythrodermie oder wenn mehr als 50 % der Haut betroffen sind, zusätzlich liegt das Bilirubin hier bei über 15 mg/dl und es kommt zu einem Stuhlvolumen von über 1500 ml/Tag. Grad IV umfasst einen Karnovsky-Index unter 30 %, generalisierte Erythrodermie mit bullösen Effloreszenzen, mehr als 2000 ml Stuhl pro Tag oder starke Bauchschmerzen bzw. Ileus. Die Odds Ratio für die Mortalität im ersten Jahr liegt bei Patienten mit GvHD Grad I und II bei 0,8 verglichen mit Patienten ohne akute GvHD. Liegt akute GvHD Grad III vor, steigt die Odds Ratio auf bis zu 2,2. Bei Grad IV beträgt die Odds Ratio für die Mortalität im ersten Jahr bis zu 13,1 (Martino u. a., 1999). Typische klinische Präsentationen von chronischer GvHD sind orale oder kutane Läsionen, letztere können lichenoiden oder sklerodermiformen Charakter haben und üben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität aus. (Vasconcelos u. a., 2013) Ein Beispiel für eine chronische GvHD der Haut ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Frühe kutane chronische GvHD (Hymes u. a., 2006).**

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Der wichtigste Risikofaktor für akute oder chronische GvHD ist eine vorausgegangene Episode von GvHD, was die Relevanz der Prophylaxe unterstreicht. Weitere Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter von Spender und Empfänger sowie nicht T-Zell-depletierte Transplantate (Ratanatharathorn u. a., 2001). Wie bereits erwähnt, wird die T-Zell-Depletion durch die Gabe von ATG erreicht, wobei dieses als polyklonaler Antikörper mithilfe von Komplementfaktoren die Lyse von T-Zellen bewirkt. Allerdings scheint ATG darüber hinaus auch andere immunmodulierende Effekte zu haben. Neben der Aktivierung von regulatorischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen induziert es Apoptose in B-Zellen und moduliert Schlüssel-moleküle auf der Zelloberfläche von Endothelzellen und T-Lymphozyten, die das Zusammenspiel zwischen T-Zellen und Endothel vermitteln (Mohty, 2007).

GvHD wird häufig mit Substanzen bekämpft, die sich in der Therapie von Autoimmunerkrankungen etabliert haben. Die Ansprechraten variieren zwischen 20 bis 80 %, gute Ergebnisse werden dabei vor allem bei Manifestationen in der Kutis, im Weichteilgewebe, in der oralen Mukosa und der Leber erzielt. Manifestationen der Lunge, wie Bronchiolitis obliterans, haben in der Regel schlechtere Ansprechraten und dadurch eine infauste Prognose (Ratanatharathorn u. a., 2001). Eine neue Strategie für die Bekämpfung von GvHD könnte die in vivo Infusion von regulatorischen T-Zellen sein, deren Expansion durch zusätzliche Gabe von Interleukin-2- und Histon-Deazetylase-Inhibitoren verstärkt werden kann (Blazar u. a., 2012). In dieser Phase, wenn die Spenderstammzellen sich im Knochenmark des Spenders angesiedelt haben und beginnen sich zu vermehren und zu differenzieren, kann es durch die plötzliche Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen vor allem aus neutrophilen Granulozyten zum sogenannten *engraftment syndrome* kommen. Dieses wird durch Fieber, erythematösen Hautausschlag und ein nicht kardial bedingtes Lungenödem symptomatisch (Spitzer, 2001). Eine weitere mögliche Komplikation ist das Transplantatversagen. Bei diesem siedeln sich die transplantierten Spenderzellen sich primär an oder es kommt zu einer

sekundären Abstoßung. In beiden Fällen liegt ein fehlender Spenderchimärismus vor, was bedeutet, dass sich die autologen Zellen des Patienten erneut vermehrt haben (Wolff, 2002). Bei einem primären Transplantatversagen steigt die Zahl der Neutrophilen Granulozyten nie über  $0,5 \times 10^9/l$  (Olsson u. a., 2015). Zum sekundärem Transplantatversagen kommt es häufiger, wenn Konditionierungen reduzierter Intensität zum Einsatz kommen (Olsson u. a., 2013). Dieser Typ des Transplantatversagens wird vor allem durch T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) des Empfängers vermittelt. Eine NK-Zell-induzierte Abstoßung kann teilweise durch die Gabe von Cyclophosphamid und TBI vor Transplantation und Antimetaboliten wie Methotrexat nach Transplantation verhindert werden (Martin u. a., 1988). Zu den Risikofaktoren gehört vor allem eine fehlende Übereinstimmung in den HLA-Genen zwischen Spender und Empfänger (Beatty u. a., 1985). Daneben können auch vorangegangene Schwangerschaften und Bluttransfusionen das Risiko für Transplantatabstoßung erhöhen (Mattsson u. a., 2008). Auch niedrigere Dosen transplantierte Stammzellen und die nicht Übereinstimmung im ABO-System scheinen das Risiko für Transplantatabstoßungen zu erhöhen (Storb u. a., 1977). Ebenso scheinen virale Infektionen mit CMV, Humanes Herpesvirus 6 und Parvovirus das Auftreten zu begünstigen (Mattsson u. a., 2008). Eine Möglichkeit der Therapie des Transplantatversagens besteht in der erneuten Transplantation von Stammzellen. Um deren Effektivität zu erhöhen, wird eine höhere Dosis an transplantierten Stammzellen sowie eine stärkere Immunsuppression beim Empfänger empfohlen. Auf Konditionierungen reduzierter Intensität sollte verzichtet werden. Dennoch sollte im Transplantat die Zahl der T-Zellen mittels Depletion reduziert werden, da hohe T-Zellzahlen mit dem Auftreten von GvHD korrelieren (Kernan u. a., 1986). Falls der Grad der HLA-Übereinstimmung dabei nicht vermindert wird, kann man einen neuen Spender erwägen. Ebenso sollten die bereits genannten Infektionen, die mit Transplantatversagen assoziiert sind, vor einer erneuten Transplantation suffizient behandelt werden (Byrne u. a., 2000; Wolff, 2002).

#### 1.4 Langzeitkomplikationen

Spätfolgen stellen neben akuten Komplikationen von allogenen Stammzelltransplantation immer noch bedeutende Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität der Patienten dar. Trotzdem wurde das Überleben im Laufe der Zeit durch neue Therapiemöglichkeiten besonders in den Bereichen schwere GvHD, Infektionen und Organschäden drastisch verbessert (McSweeney u. a., 2001; Mohty und Mohty, 2011). Chronische GvHD ist derzeit ein zentraler Risikofaktor für zahlreiche Langzeitkomplikationen (Fraser u. a., 2006). Zu diesen zählen unter anderem Organdysfunktionen und Infektionen, denen eine unzureichende Rekonstitution der Immunität zugrunde liegen könnte, sowie sekundäre maligne Erkrankungen oder späte Rezidive der malignen Grunderkrankung.

Als Spätkomplikationen von allogenen Stammzelltransplantationen werden alle Ereignisse definiert, die später als drei Monate nach Transplantation auftreten. Diese können weiter in verspätete (drei Monate bis zwei Jahre nach Transplantation), späte (zwei Jahre bis zehn Jahre nach Transplantation) und sehr späte Komplikationen (mehr als zehn Jahre nach Transplantation) unterteilt werden (Tichelli u. a., 2008b). Das Risiko, diese zu entwickeln, hängt von der Grunderkrankung des Patienten sowie von der Transplantationsmodalität, der Konditionierung, der Quelle des Transplantats und vom Auftreten chronischer GvHD ab. Das Auftreten chronischer GvHD scheint wiederum vor allem von der Intensität der Konditionierung und der nachfolgenden Immunsuppression abzuhängen (Mohty und Mohty, 2011). Es konnte gezeigt werden, dass *reduced intensity conditioning* (RIC), also Konditionierungs-Protokolle mit reduzierter Intensität, die akute Toxizität der Transplantation auf den Organismus verringern. Allerdings wird das Risiko von chronischer GvHD nicht gesenkt, was daran liegen könnte, dass RIC vor allem bei älteren Patienten mit fortgeschrittenen Stadien von malignen hämatologischen Erkrankungen angewandt wird, bei denen Stammzellen aus dem peripheren Blut transplantiert wurden (Bensinger u. a.,

1996; Mohty u. a., 2003). Wie bereits erwähnt, hat sich gezeigt, dass es bei Transplantationen mit Stammzellen aus dem peripheren Blut häufiger zu chronischer GvHD kommt (Mohty und Mohty, 2011). Bei Transplantationen mit Stammzellen, die aus Nabelschnurblut gewonnen werden, scheint es dagegen seltener zu GvHD zu kommen (Narimatsu u. a., 2008).

Die Intensität der Konditionierung hat auch Einfluss auf das Auftreten von Katarakt, was zu den häufigsten Spätfolgen der allogenen Stammzelltransplantation zählt. So gibt es eine starke positive Korrelation zwischen der Dosis der TBI bei Konditionierung und dem Entstehen von Katarakt (Belkacemi u. a., 1998; Tichelli u. a., 1993). Auch für die Azoospermie zeigt sich eine ähnliche Korrelation (Rovó u. a., 2013).

Eine der wenigen Ausnahmen in Bezug auf die Konditionierung bilden die Komplikationen, die die Niere betreffen. Hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit RIC und solchen mit *myeloablative conditioning* (MAC) gefunden. Vielmehr schienen fortgeschrittenes Alter bei Transplantation, Bluthochdruck, akute GvHD, Ciclosporingabe über mehr als sechs Monate und akutes Nierenversagen in der frühen Phase nach Transplantation unabhängige Risikofaktoren für renale Komplikationen zu sein (Al-Hazzouri u. a., 2008). Die Inzidenz von 23 % und das mediane Auftreten von etwa 2,5 Jahren nach Transplantation macht renale Komplikationen zu einem bedeutenden Risikofaktor für Morbidität, Mortalität und damit für eine Verringerung der Lebensqualität (Choi u. a., 2008; Hingorani u. a., 2007; Kersting u. a., 2007).

Kardiovaskuläre Komplikationen treten im Vergleich zu den bereits genannten Komplikationen relativ selten auf und könnten mit kardiotoxischer Chemotherapie, mediastinaler Bestrahlung, Geschlecht und Alter bei Transplantation zusammenhängen (Tichelli u. a., 2008a). Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind sie jedoch bei allogenen transplantierten Patienten häufiger anzutreffen und werden meist als sehr spät auftretende Spätfolgen klassifiziert. Die üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes, Hypertension und Dyslipidämie sind auch hier von großer Bedeutung. Ferner könnten einige davon von der allogenen Stammzelltransplantation

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

begünstigt werden (Tichelli u. a., 2007). Speziell Diabetes scheint mit der Anwendung von Bestrahlung in der Therapie zusammenzuhängen. Auch haben Patienten nach allogener Stammzelltransplantation verglichen mit Patienten nach autologer Stammzelltransplantation ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus und Bluthochdruck, was wiederum zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen führt (Scott Baker u. a., 2007).

Die Lunge gehört ebenfalls zu den am häufigsten von Langzeitkomplikationen betroffenen Organen. Die nicht-infektiösen Komplikationen der Lunge können in Bronchiolitis obliterans, Bronchiolitis obliterans-organisierende Pneumonie und Idiopathisches Pneumonitis Syndrom unterteilt werden (Yoshihara u. a., 2007). Von den Pneumonien bekannter Ursache finden sich etwa in 7 % der Fälle ein Idiopathisches Pneumonitis Syndrom (Chen u. a., 2003). Etwa 10 % der Patienten sind innerhalb des zweiten Jahres nach Transplantation von dieser Art der verspäteten und späten Komplikationen betroffen. Patienten mit chronischer GvHD, deren Lunge von einer dieser Erkrankungen betroffen sind, haben ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben (Patriarca u. a., 2006). Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit Bronchiolitis obliterans liegt bei etwa 13 % (Afessa u. a., 2001; Williams u. a., 2009). Es wurde auch hier eine Assoziation zwischen chronischer GvHD und dem Auftreten von nicht-infektiösen pulmonalen Komplikationen gefunden, was auf eine immunologische Genese deuten könnte (Filipovich u. a., 2005).

Chronische GvHD ist einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung aller soliden Tumore nach Stammzelltransplantation (Khan u. a., 2010). Das Risiko, sekundäre maligne Erkrankungen nach Stammzelltransplantation zu entwickeln, ist verglichen zur Kontrollpopulation gleichen Alters 3,8 mal höher (Kolb u. a., 1999). Neben dem mutagenen Potenzial von Chemotherapie scheint besonders die Bestrahlung im jungen Alter für die Entwicklung von soliden Tumoren, insbesondere von Schilddrüsentumoren, zu prädisponieren (Cohen u. a., 2007; Rizzo u. a., 2009). Zu den häufigsten Entitäten gehören Tumoren der Mundhöhle, Ösophagustumoren, Weichteilsarkome, Lungentumoren und Hirntumoren.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Wichtig für die Erforschung der Langzeitkomplikationen, insbesondere von sekundären Malignomen, ist der Beobachtungszeitraum. Je länger die Nachbeobachtungszeiträume werden, desto stärker vervielfacht sich das Risiko verglichen zur Normalbevölkerung (Kolb u. a., 1999).

### **1.5 Klassische Autoimmunerkrankungen**

1901 formulierte der Nobelpreisträger Paul Ehrlich zum ersten Mal die These, dass das Immunsystem Gewebe des eigenen Wirts angreifen könnte. Inzwischen wurden viele Fortschritte im Verständnis der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen erzielt. Auch die immunologischen Mechanismen der „Selbst-Toleranz“ wurden näher erforscht. Dennoch gelten bis heute Autoimmunerkrankungen sowohl in ihrer Pathogenese als auch in der Therapie als Herausforderung. Dadurch stellen sie eine bedeutende Bürde für die Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar („Living with the enemy“, 2018). Als prädisponierende Faktoren für viele Autoimmunerkrankungen gelten genetische, infektiöse und Umweltfaktoren. Eine Autoimmunerkrankung kann ein spezifisches Organ betreffen oder systemisch sein. Ein Beispiel für eine in der Regel organspezifische Erkrankung ist die Hashimoto-Thyreoiditis. Ein prominentes Beispiel für systemische Autoimmunerkrankungen ist die progressive systemische Sklerose. Systemische Autoimmunerkrankungen sind mit erheblich erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Auch wenn manche dieser Erkrankungen spezielle klinische Manifestationen vorweisen, haben sie viele gemeinsame Charakteristika. Zu diesen gehören Arthralgien und Arthritiden, Myalgien und der Befall von Lungen, Nieren und Nervensystem. Das kann die Unterscheidung zwischen den einzelnen Entitäten erschweren (Goldblatt und O’Neill, 2013). So kann bei bis zu 50 % der Patienten, bei welchen sich eine Autoimmunerkrankung mit Gelenkbeteiligung manifestiert, keine Diagnose innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn der Symptomatik gestellt

werden (Alarcón u. a., 1991). Geschätzt betreffen Autoimmunerkrankungen etwa 3 % der Population in Europa und Nordamerika. In über 75 % der Fälle sind Frauen betroffen (Smith und Germolec, 1999). Einer der Gründe dafür könnten die immunologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen sein (Whitacre, 2001). Die meisten Autoimmunerkrankungen zeigen Prävalenzen von 0,1–1 % in der Allgemeinbevölkerung. Bei Verwandten ersten Grades steigt die Prävalenz fünffach an. Bei homozygoten Zwillingen von Betroffenen steigert sich das familiär bedingt erhöhte Risiko nochmals um das Fünffache. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung von genetischen Faktoren. Trotzdem beträgt die Konkordanzrate von Zwillingen nicht mehr als 20–30 %, was die Bedeutung von Umweltfaktoren verdeutlicht (Wahren-Herlenius und Dörner, 2013). Auch hormonelle Faktoren könnten eine wichtige Rolle spielen. Ein Hinweis darauf wäre die hohe Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen im gebärfähigen Alter, wie es insbesondere bei Lupus Erythematodes der Fall ist (Straub, 2007). Viele Autoimmunerkrankungen beginnen im jüngeren Lebensalter (Amador-Patarroyo u. a., 2012; Vadasz u. a., 2013). Die Therapie von Autoimmunerkrankungen bestand lange Zeit lediglich in der Gabe von Immunsuppressiva. Neuere Behandlungskonzepte zielen auf die molekularen Mechanismen ab, die vielen Autoimmunerkrankungen zugrunde liegen. Beispiele für solche molekularen Mechanismen sind die Zytokine Interferon- $\beta$  und der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ . Die Gabe von Inhibitoren von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  scheint vor allem gute Wirkung auf Autoimmunerkrankungen zu haben, die die Gelenke betreffen. Bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Systemischer Lupus Erythematodes, Sjögren-Syndrom und Autoimmun-Myositis war die Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Inhibitoren bisher nicht erfolgversprechend (Aringer u. a., 2012; Dastmalchi u. a., 2008; Mariette u. a., 2004). Eine weitere kontrovers diskutierte Behandlungsmöglichkeit für therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen ist die Stammzelltransplantation (Bell und Bird, 2005; Swart u. a., 2017).

## **1.6 Der immunologische Hintergrund der *new autoimmunity***

*New autoimmunity* bezeichnet das Entstehen von Autoimmunerkrankungen in Patienten nach allogener oder autologer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen. Diese sogenannten „neuen Autoimmunerkrankungen“ werden in der Literatur wie bekannte Autoimmunerkrankungen beschrieben. Die neue Autoimmunität wird charakterisiert durch ihr erstmaliges Auftreten bei Patienten mit vollständigem Spenderchimärismus nach Transplantation (Mirza u. a., 2016). Wichtig ist, die *new autoimmunity* von Phänomenen wie der GvHD, Krankheitsrückfällen, Toxizitäten der Konditionierung, Nebenwirkungen von Medikamenten und Infektionen zu unterscheiden, was sich häufig als schwierig erweist. Zu den genauen Mechanismen der Entstehung von *new autoimmunity* ist noch sehr wenig bekannt.

Eine der wichtigsten und zugleich komplexesten Funktionen des Immunsystems ist es, „Selbst“ von „Nicht-Selbst“ zu unterscheiden (Delves und Roitt, 2000). Die Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenen Zellen wird vor allem von den primären lymphatischen Organen wie Thymus und Knochenmark vermittelt. Im Thymus werden die T-Zellen einer positiven wie einer negativen Selektion unterworfen und differenzieren hier mithilfe der dendritischen Zellen weiter aus. Dieser Mechanismus wird auch als „zentrale Toleranz“ bezeichnet (Griesemer u. a., 2010). Einige autoreaktive T-Zellen entkommen allerdings der zentralen Kontrolle und werden in der Peripherie durch regulatorische T-Zellen in Schach gehalten (Campbell und Koch, 2011; De Kleer u. a., 2006; Holbro u. a., 2012a; Mqadmi u. a., 2005). Die Suppression wird durch direkten Kontakt zwischen dendritischen Zellen, regulatorischen T-Zellen, Effektor-Zellen und humorale Mechanismen erreicht (Wing und Sakaguchi, 2012). Die GvHD scheint wie bereits erläutert unter anderem durch T-Zellen vermittelt zu werden. Dabei richten sich die allogenen T-Zellen des grafts gegen bestimmte Moleküle auf den Zellen des *host* dabei handelt es sich um MHC und miHAG (Spierings, 2014). Allerdings scheint es Hinweise zu geben, dass es weitere Mechanismen geben könnte, die

zur GvHD beitragen. So zum Beispiel die Induktion von Autoreaktivität im Rahmen der allogenen HSZT. Das passiert über mehrere Mechanismen: Einerseits könnte während der allogenen HSZT die Selektion im Thymus unterdrückt sein, wie im Mausmodell gezeigt wurde (Dertschnig u. a., 2015; Zhang u. a., 2016). Andererseits könnte die herabgesetzte Funktion des Thymus die immunologische Rekonstitution verhindern (Holbro u. a., 2012a; Krenger u. a., 2011). Auch die verminderte Funktion der regulatorischen T-Zellen, bedingt durch die Konditionierung vor der allogenen HSZT oder durch die nachfolgende Gabe von Immunsuppressoren könnte eine Rolle spielen (Drobyski u. a., 2009). Im Rahmen von Neovaskularisation in geschädigtem Gewebe, was meist sehr früh nach der Transplantation geschieht, könnte die Proliferation von Gewebespezifischen Gedächtniszellen gefördert werden. Bei diesen handelt es sich um T-Zellen, die gegen Alloantigene, Autoantigene und Tumorzellen gerichtet sind. Der Grund dafür ist, dass in entzündetem Gewebe Endothelzellen MHC-Moleküle herauf regulieren und somit als Antigen-präsentierende Zellen für naive T-Zellen fungieren (Haen, 2017; Riesner u. a., 2017). Diese Mechanismen der gestörten Regulation des Immunsystems könnten auch für die Entstehung von *new autoimmunity* eine Rolle spielen. Im Unterschied zur GvHD beschreibt diese vor allem Phänomene, die sich wie klassische Autoimmunerkrankungen verhalten und deren Effekte meist über Antikörper vermittelt werden. So zum Beispiel die autoimmunhämolytische Anämie, Thyreoiditis, Myasthenia gravis (Bohgaki u. a., 2008; T. Daikeler u. a., 2011; Sanz u. a., 2007) und die Immunthrombozytopenie (Ahmad u. a., 2004; Bohgaki u. a., 2008).

Da autologe und allogene Stammzelltransplantationen oft eine regulierende Wirkung auf das Immunsystem zu haben scheinen, werden sie wie bereits erwähnt, auch zur Behandlung schwerer Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Nicht selten entwickeln die Patienten jedoch eine sekundäre Autoimmunerkrankung nach der Stammzelltransplantation. Viele der Studien, die sich mit *new autoimmunity* befassen, wurden in diesem Setting durchgeführt. Hier kam es in einigen Fällen zu einem Transfer der Autoimmunerkrankung des Spenders auf den Empfänger, wie z.B. bei Psoriasis, Autoimmunthyreoiditis,

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Immunthrombozytopenie, Vitiligo, Zöliakie, Typ I Diabetes und Myasthenia gravis (Daikeler und Tyndall, 2007). Insgesamt war dies aber so selten der Fall, dass ein Transfer nicht als die Hauptursache von *new autoimmunity* angesehen werden kann (Sherer und Shoenfeld, 1998).

Noch sind wenige Daten zu der Entstehung von *new autoimmunity* insbesondere ohne vorherige Autoimmunerkrankung verfügbar. Eine Ausnahme bildet eine multizentrische Studie von Daikeler *u. a.* von 2013, in der Patienten nach Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut untersucht wurden. Hier wurden als Risikofaktoren für das Entwickeln einer neuen Autoimmunität jüngeres Patientenalter und eine nicht-maligne Grunderkrankung als Indikation für die Stammzelltransplantation eruiert (Daikeler *u. a.*, 2013). Eine weitere Ausnahme bildet eine Studie zur Autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) nach allogener HSZT. Hier hat die *new autoimmunity* AIHA nie allein zum Tod geführt, die Morbidität jedoch bedeutend erhöht. Als unabhängige Risikofaktoren wurden hier neben der nicht-Verwandtschaft des Spenders das Entwickeln einer schweren chronischen GvHD eruiert, was ein Hinweis auf eine ähnliche immunologische Genese sein könnte (Sanz *u. a.*, 2007). Eine Fallstudie untersuchte neu auftretende Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse nach allogener HSZT in pädiatrischen Patienten mit Sichelzellanämie. Hier wurde als Risikofaktor für das Entwickeln der obigen Autoimmunerkrankung der monoklonale IgG<sub>1κ</sub>-Antikörper Alemtuzumab gefunden (Williams *u. a.*, 2014).

## 1.7 HLA-Moleküle

Der Begriff „Humane Leukozytenantigene“ (HLA) beschreibt sowohl einen Komplex von Genen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6, als auch die Gruppe von Proteinen, für welche die HLA-Gene kodieren. Die HLA-Moleküle fungieren auf der Zellmembran als Peptidrezeptoren (Beck und Trowsdale, 2000). Diese spielen unter anderem eine wichtige Rolle bei der Abstoßung von Fremdgewebe bei Transplantationen, weshalb sie wie bereits erwähnt auch als *major*

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

*histocompatibility complex* (MHC) bezeichnet werden. Die beiden Begriffe sind beim Menschen synonym zu verwenden. HLA-Moleküle werden auch mit einer Vielzahl von Autoimmun- und Infektionserkrankungen assoziiert (Navarrete, 2000).

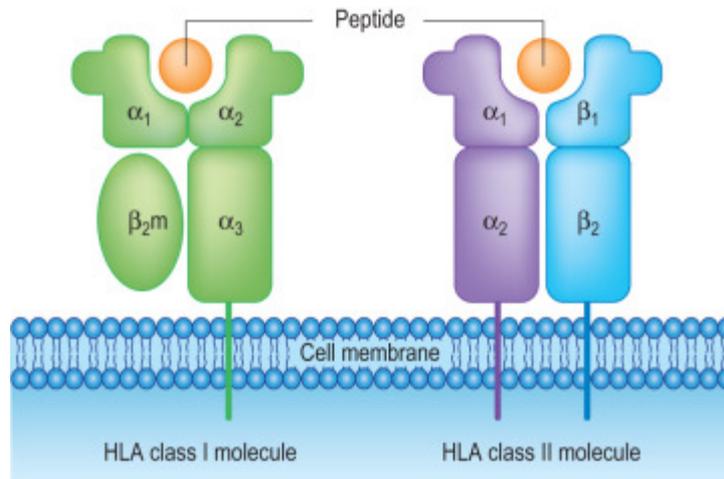
Die Bezeichnung „HLA“ wurde in der Zeit um 1958 gewählt, als diese zum ersten Mal identifiziert wurden (Thorsby, 2009). Damals wurden Alloantikörper gegen Leukozyten untersucht. Der Begriff „Alloantikörper“ bezeichnet dabei die in einem Organismus gebildeten Antikörper, die gegen ein fremdes Antigen gerichtet sind, das aus der gleichen biologischen Spezies stammt. Diese Antikörper werden auch als „Leukagglutinine“ bezeichnet und sind oft im Serum von Frauen zu finden, die mehrere Kinder auf die Welt gebracht haben oder aber bei Patienten nach Bluttransfusionen (Dausset, 1958; Payne und Rolfs, 1958; Van Rood u. a., 1958).

Diese im Serum vorhandenen Antikörper reagierten jedoch nicht mit den Antigenen auf den Leukozyten aller Probanden, wovon auf einen hohen genetischen Polymorphismus geschlossen wurde. Die Ausbildung solcher Antikörper wird mit Transplantatabstoßung assoziiert.

Die HLA-Region lässt sich in drei Abschnitte aufteilen, die unterschiedliche Lokalisationen auf dem Chromosom aufweisen und deren Genprodukte sich in ihrer Funktion unterscheiden („Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex“, 1999). Dabei handelt es sich um die Klasse I- und Klasse II-Region, die jeweils auch als MHC-I-Komplexe bzw. MHC-II-Komplexe bezeichnet werden und für die jeweiligen HLA-Moleküle kodieren. Außerdem kommen hier sogenannte „Pseudogene“ vor, die nicht exprimiert werden. Dazwischen liegt die Klasse III Region, auf der nur einzelne Klasse I HLA-Moleküle kodiert werden. In diesem Abschnitt liegen vor allem Gene für TNF (Tumor Nekrose-Faktoren),  $\alpha$ -Hydroxylase und Gene des Komplementsystems, z.B. C2, C4 und Faktor B.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Klasse I HLA-Moleküle bestehen aus zwei Untereinheiten, einer schweren Glykoproteinkette, die in der Zellmembran verankert ist und einer kleineren löslichen Untereinheit, dem  $\beta$ -2 Mikroglobulin, das auf Chromosom 15 und Chromosom 5 kodiert ist (Goodfellow u. a., 1975). Diese zwei Ketten sind nicht kovalent miteinander assoziiert. Der distale, peptidbindende Teil der schweren Kette variiert dabei zwischen den verschiedenen Klasse I MHC-Molekülen, während das  $\beta$ -2-Mikroglobulin konstant bleibt. Die Klasse I Moleküle werden bei Menschen je nach weiter in Klasse Ia und Klasse Ib eingeteilt. Die Ia Klasse enthält die klassischen HLA-A, HLA-B und HLA-C-Gene. Die Klasse Ib enthält die Gene für HLA-E, HLA-F und HLA-G. Diese unterscheiden sich von den Klasse Ia HLA-Molekülen dadurch, dass sie seltener exprimiert werden und weniger Polymorphie aufweisen. Die Struktur der Klasse I HLA-Moleküle wird in Abbildung 3 links graphisch dargestellt.



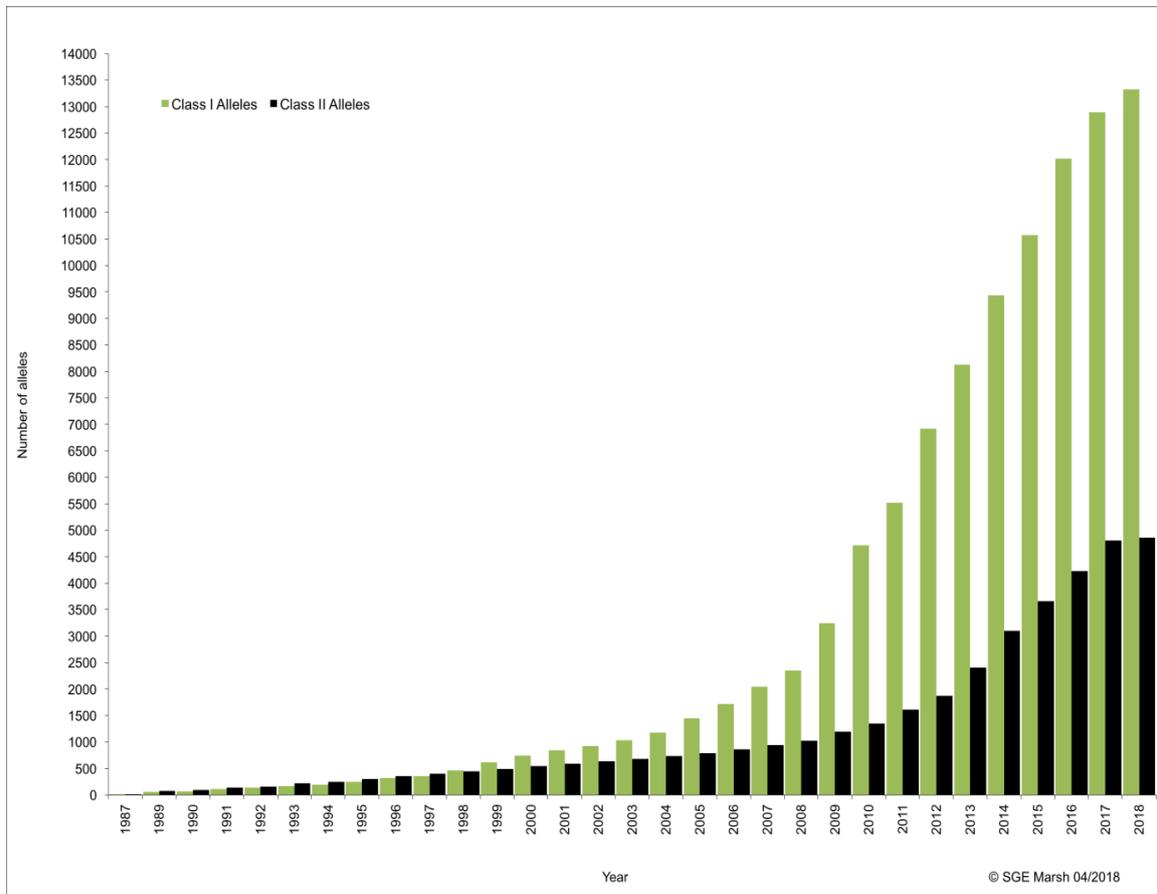
**Abbildung 3: Struktur der HLA-Moleküle (Monos und Winchester, 2019).**

Links ist ein HLA-Molekül der Klasse I, rechts ein HLA-Molekül der Klasse II abgebildet.

Die Klasse II HLA-Moleküle bestehen dagegen aus zwei Glykoprotein-Untereinheiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ), die beide in der Zellmembran verankert sind (Thorsby,

2009). Die Struktur der Klasse II HLA-Moleküle wird in Abbildung 3 rechts graphisch dargestellt. Die verschiedenen Subgruppen der Klasse II HLA-Gene kodieren jeweils für verschiedene  $\alpha$  oder  $\beta$  Glykoprotein-Untereinheiten. In der HLA-DR-Subregion gibt es z.B. ein Gen für die  $\alpha$ -Kette und neun Gene für die  $\beta$ -Kette (Thorsby, 2009). Daneben existieren noch die klassischen HLA-DQ und HLA-DP Subregionen sowie HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA und HLA-DOB, die für Klasse II HLA-Molekül ähnliche Proteine kodieren, die ebenfalls eine Rolle in der Antigenpräsentation spielen. In der Nomenklatur wird meist noch „A“ oder „B“ angefügt wird, um anzuzeigen, ob das entsprechende Gen für eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Kette kodiert, wie z.B. bei HLA-DQB1\*02 (Berger, 2001). In diesem Beispiel wurden nur die ersten zwei Digits angegeben, da hier der Schwerpunkt auf der Aminosäuresequenz des kodierten HLA-Moleküls liegt und nicht etwa auf nicht-kodierenden Sequenzen, synonymen Nukleotidaustauschen oder Besonderheiten in der Expression.

Jeder Mensch besitzt zwei Haplotypen, eines von der Mutter und einen vom Vater. Beide geerbten Allele je Subregionen der beiden Klassen werden kodominant exprimiert. Die Haplotypen der HLA-Gene werden jeweils als Set vererbt, sehr selten kommt es zur Rekombination während der Meiose. Gemäß den Mendel'schen Gesetzen haben Geschwister in 25 % der Fälle idente HLA-Gene, in 25 % der Fälle keine Übereinstimmung und sind in 50 % der Fälle haploid. Fast alle an der Ausprägung der HLA-Moleküle beteiligten Gene befinden sich auf dem kurzem Arm des Chromosom 6 und umfassen innerhalb der DNA über 3600 Kilobasen (Beck und Trowsdale, 2000). Diese Region, die mehr als 200 Gene umfasst, gehört zu den polymorphsten im menschlichen Körper (Holbro u. a., 2012a). Es werden vor allem für die Klasse I-HLA-Moleküle laufend neue Allele entdeckt (Robinson u. a., 2015). In Abbildung 4 ist das rasante Wachstum der HLA Datenbank des Internationalen Informationssystems für Immunogetenetik dargestellt. In dieser Datenbank werden die bekannten HLA-Allele gesammelt.



**Abbildung 4: Rasantes Wachstum der HLA-Datenbank des Internationalen Informationssystems für Immunoogenetik über die letzten Jahre (Robinson u. a., 2015).**

**Die Klasse I HLA-Moleküle werden von den grünen Balken, die Klasse II HLA-Moleküle von den schwarzen Balken dargestellt.**

Die Klasse I HLA-Moleküle werden auf den Zelloberflächen aller kernhaltigen Zellen exprimiert. Neben der Präsentation von Antigenen in Form von Peptiden dienen diese auch der Regulation des Immunsystems und dem Lipidstoffwechsel (Adams und Luoma, 2013). Klassischerweise wird ihnen die Aufgabe der Erkennung des „Selbst“ zugeordnet, da sie Antigene präsentieren, die aus dem eigenen Stoffwechsel einer Zelle stammen. Proteine, die durch Endozytose in die Zelle gelangen, werden nicht präsentiert. Damit kann das Immunsystem abnorme Produktion von Proteinen erkennen, wie es z.B. bei Tumorzellen der Fall ist (Jensen, 1999). Dabei kann sowohl ein Alloantigen in Form eines Peptids an MHC-I-Moleküle gebunden werden als auch ein körpereigenes Peptid an ein allogenes MCH-I-Molekül (Zinkernagel und Doherty, 1997). Die Klasse II HLA-

Moleküle, dienen eher der erworbenen Abwehr und werden nur auf antigenpräsentierenden Zellen wie B-Lymphozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen exprimiert (Banchereau und Steinman, 1998; Jensen, 1999). Sie präsentieren vor allem Peptide von Antigenen, die aus dem Extrazellularraum aufgenommen und im Endosom prozessiert wurden (Fernando und Vyse, 2011). Klasse II HLA-Moleküle spielen eine entscheidende Rolle für die Aktivierung von naiven T-Zellen. Diese reagieren nur dann auf Peptide, wenn diese an HLA-Moleküle auf antigenpräsentierenden Zellen gebunden sind (Banchereau und Steinman, 1998). Dabei interagiert der T-Zell-Rezeptor von  $CD8^+$  Zellen mit Klasse I HLA-Molekülen (Ziegler und Unanue, 1981). Bei  $CD4^+$  T-Zellen sind es Klasse II HLA-Moleküle (Mirza u. a., 2016). Das Phänomen, dass T-Zellen ein Peptid nur dann als fremd erkennen können, wenn es an ein HLA-Molekül einer bestimmten Klasse gebunden wird, wird auch als MHC-Restriktion bezeichnet. Diesem liegt die Architektur der Bindungsstelle auf dem HLA-Molekül zugrunde. Allerdings können nur antigenpräsentierende Zellen in Anwesenheit von Zytokinen kostimulatorische Moleküle wie CD80 und CD86 exprimieren, die für die Aktivierung von naiven T-Zellen verantwortlich sind. Trotzdem können naive  $CD8^+$  T-Zellen z.B. auf ein virales Antigen geprimt und aktiviert werden, selbst wenn das Virus nur Klasse I exprimierende Zellen befallen sollte. Hier kommt die besondere Fähigkeit der antigenpräsentierenden Zellen zum Tragen, die beide Klassen von HLA-Molekülen exprimieren können. Zudem können diese auch Peptide von Antigenen aus dem Extrazellularraum über Klasse I HLA-Moleküle präsentieren, was als *exogenous class I antigen processing pathway* bezeichnet wird.  $CD8^+$  T-Zellen können so durch die antigenpräsentierenden Zellen geprimt und in zytotoxische T-Zellen umgewandelt werden (Kovacsovic-Bankowski und Rock, 1995; Pfeifer u. a., 1993; Rock, 1996).

Die sogenannte HLA-Typisierung wird im Rahmen von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen verwendet, um nach übereinstimmenden HLA I und HLA II-Allelen zwischen Spender und Empfänger zu suchen, da der Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger mit dem Risiko für

Abstoßung oder Versagen des Transplantats sowie dem Auftreten von GvHD korreliert (Kanda u. a., 2003; Ozdemir und Civriz Bozdağ, 2018). Beispielhaft wird hier die Methode der sequenz-spezifischen Primer (SSP) vorgestellt. Bei dieser wird die aus einer Blutprobe gewonnene DNS einer PCR unterzogen. Dabei werden der Probe besondere Primer zugesetzt, die sich voneinander jeweils nur in wenigen Nukleotiden unterscheiden. Von diesen kann nur derjenige effizient DNS amplifizieren, der spezifisch für den in der Probe vorhandenen Polymorphismus ist und perfekt auf die Sequenz der Nukleotide passt, somit werden unspezifischer PCR-Reaktionen verhindert (Dunckley, 2012) (Mackinnon u. a., 1995). Anschließend unterlaufen die PCR-Produkte Gelelektrophorese. In dem Agarose-Gel befinden sich außerdem fluoreszierende Partikel, die an die DNS binden. Wird die Probe nun mit ultraviolettem Licht bestrahlt, können eventuell vorhandene amplifizierte HLA-Allele detektiert werden. Die Lichtsignale können inzwischen auch von einer Software analysiert werden (Ferrer u. a., 2005).

Es wurden inzwischen über 500 verschiedene Erkrankungen identifiziert, für die Träger von bestimmten genetischen HLA-Merkmalen eine erhöhte Suszeptibilität zeigen (Tiwari und Terasaki, 1985). In anderen Fällen können bestimmte HLA-Gene eine protektive Wirkung entfalten (Caillat-Zucman, 2009). So sind bei Spondylitis ankylosans HLA-B\*27:01, HLAB\*27:04 und HLA-B\*27:05 als prädisponierende, HLA-B\*27:06 und HLA-B\*27:09 als protektive Allele gefunden worden (Gough und Simmonds, 2007; Khan, 2013). Beispiele für Autoimmunerkrankungen mit aufgeklärten molekularen Mechanismen sind Zöliakie und Typ I Diabetes mellitus. Hier ist es gelungen, sowohl die involvierten Autoantigene als auch die dazugehörigen HLA-Varianten zu identifizieren (Caillat-Zucman, 2009). Bei anderen Erkrankungen wie Spondylitis ankylosans und Narkolepsie hingegen wurden zwar starke HLA-Assoziationen gefunden, aber nicht die dazugehörigen Autoantigene (Caillat-Zucman, 2009). Hinzu kommt, dass viele der HLA-assoziierten Erkrankungen multifaktoriell und polygen bedingt sind und auch Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle spielen (Caillat-Zucman,

2009). So beträgt die Konkordanz für Typ I Diabetes bei zweieiigen Zwillingen 40 bis 50 %, verglichen mit einer durchschnittlichen Rate von 0,4 % in der US-Bevölkerung (Barnett, A.H. Eff, C. Leslie, R. D. Pyke, 1981). Einerseits ist die Konkordanz (12-16 %) zwischen HLA-identen Geschwistern von Patienten zwar ein starker Hinweis für den Einfluss der HLA-Gene auf die Suszeptibilität, andererseits zeigt die noch viel stärker ausgeprägte Konkordanz zwischen monozygoten Zwillingen für Diabetes mellitus Typ I, dass auch andere Gene starken Einfluss auf die Pathogenese nehmen müssen (Larsen und Alper, 2004). Vermutlich werden dabei immunogene Peptide von krankheitsassoziierten HLA-Molekülen gebunden (Thorsby, 2009). Auch bei infektiösen Erkrankungen wie HIV und Tuberkulose Zusammenhänge mit der genetischen HLA-Ausstattung (Ghodke u. a., 2005). Es wurde auch belegt, dass HLA-Gene einen Einfluss auf das Ansprechen auf Impfungen haben. So bilden 10 % der Hepatitis-B-geimpften keine suffizienten Antikörper-Titer aus (Blackwell u. a., 2009). Die fehlende Immunantwort scheint vererbt zu werden (Kruskall u. a., 1992). Aber auch die angeborene Immunabwehr in Form der natürlichen Killerzellen wird von HLA-Genen beeinflusst, da diese auf Klasse I HLA-Moleküle auf Zellen reagieren. Auch Komplementfaktoren und TNF liegen innerhalb der HLA-Gene. Dieses unterstützt die Ergebnisse von Zwillingsstudien, dass die Suszeptibilität für verschiedene infektiöse Erkrankungen wie z.B. Tuberkulose, Lepra, Humanes Immundefizienz-Virus, Hepatitis-C und Hepatitis-B angeboren ist (Blackwell u. a., 2009; Hill, 1998).

### 1.8 Zielsetzung der Studie

Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es bisher nur wenige systematische Studien zu *new autoimmunity* nach allogener Stammzelltransplantation. Als Kriterium für die Klassifikation einer Erkrankung als *new autoimmunity* gilt das Neuauftreten nach allogener HSZT sowie eine klinische Symptomatik, die klassischen

Autoimmunerkrankungen ähnelt. Die *new autoimmunity* wird als eigenständiges Phänomen angesehen, das klar von GvHD, einem Rezidiv der Grunderkrankung oder von Toxizitäten der Konditionierung abgegrenzt werden muss, was in vielen Fällen eine Herausforderung darstellt. Es ist zurzeit auch sehr wenig über die Prognose und Behandlung der *new autoimmunity* bekannt, da bislang prospektive Studien fehlen. Die Häufigkeit von *new autoimmunity* war in den bisherigen Untersuchungen sehr heterogen (Bohgaki u. a., 2008; Thomas Daikeler u. a., 2011). In dieser Arbeit wird zum ersten Mal die neue Autoimmunität bei Patienten untersucht, deren maligne hämatologische Grunderkrankung mit allogener HSZT behandelt wurde.

Neben der Untersuchung der Häufigkeit und zeitlichem Auftreten nach Stammzelltransplantation ist das zentrale Ziel dieser Studie das Beschreiben der neuen Autoimmunität vor dem Hintergrund klassischer Autoimmunerkrankungen. So soll diese, analog zu klassischen Autoimmunerkrankungen, je nach betroffenen Organsystem und Pathomechanismus in verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Um zu untersuchen, ob die *new autoimmunity* dem Immunsystem des Spenders zugeschrieben werden kann, wurden die Chimärismusbefunde zum Zeitpunkt des Auftretens der *new autoimmunity* erfasst. Der Chimärismus gibt an, wie viel Prozent der Blutzellen genetisch dem Spender zugeschrieben werden können. Der Chimärismus sollte nach einer allogenen Stammzelltransplantation vollständig sein. In dieser Studie wurde in den Fällen, wo kein vollständiger Spenderchimärismus vorlag, untersucht, wie sich Veränderungen des Chimärismus auf die *new autoimmunity* auswirkten.

Auch die Therapie der neuen Autoimmunität wurde untersucht. Die unterschiedlichen Therapien wurden in symptomatische und ursächliche eingeteilt, um die verwendeten Therapiemöglichkeiten zu untersuchen. Um die Verläufe der neuen Autoimmunerkrankungen zu untersuchen, wurde die Zahl der angefangenen Therapien sowie das Therapieergebnis der *new autoimmunity* erfasst.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 1 Einleitung

Ein weiteres Ziel ist es, den Einfluss des Auftretens der *new autoimmunity* auf das Überleben zu untersuchen sowie die Zahl der Rezidive.

Um das Kollektiv der von *new autoimmunity* betroffenen Patienten zu untersuchen, sollten auch epidemiologische Daten zu den betroffenen Patienten gesammelt werden. Neben allgemeinen Daten wie Alter und Geschlecht wurde auch untersucht, welche maligne hämatologische Grunderkrankung den Anlass zur allogenen Stammzelltransplantation gegeben hatte. Auch allgemeine Transplantationscharakteristika wie Konditionierung, GvHD-Prophylaxe und die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger in Blutgruppe, CMV-Status, HLA-Status und Geschlecht wurden näher betrachtet. Auch wurde die Dauer von Transplantation bis zum *engraftment* berechnet. Das *engraftment* gibt als Maßzahl einen Hinweis auf die korrekte Ansiedlung und Funktion der Spenderstammzellen im Knochenmark des Empfängers.

Eine bisher offene Frage ist, was die Pathogenese der *new autoimmunity* ist und wie sich *new autoimmunity* von GvHD unterscheidet. Lange Zeit wurde angenommen, immunologische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger seien für die Aktivierung von T-Zellen des Spenders verantwortlich. Diese würden sich dann gegen Gewebe des Empfängers richten, was zu dem sehr heterogenen Bild der GvHD führen würde. Allerdings sprechen (wie in der Einleitung beschrieben) immer mehr Studien für die Tatsache, dass bei GvHD zusätzlich eine Dysregulation des Immunsystems vorliegt, welche durch die Konditionierung und immunsuppressive Therapie im Rahmen der HSZT bedingt sein könnte. So wurden 2016 zum ersten Mal Epitope auf T-Zellen gefunden, die als Autoantigene dienen, wobei die entsprechenden Epitope bei Spender und Empfänger identisch sind. Um diesen autoimmunen Mechanismus zu beschreiben, wurde der Begriff *Graft-versus-self* (GvS) eingeführt (Mirza u. a., 2016). Trotz aller Limitationen, die sich durch den retrospektiven Charakter dieser Studie ergeben, könnte sie dazu beitragen, die *new autoimmunity* gegen bekannte Phänomene wie GvHD oder klassische Autoimmunerkrankungen abzugrenzen und für mehr Klarheit in der aktuellen Terminologie sorgen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden retrospektiven Studie handelt es sich um eine deskriptive Datenanalyse, bei der ein Kollektiv von stammzelltransplantierten Patienten<sup>1</sup> auf das Phänomen der *new autoimmunity* untersucht wurde. Als *new autoimmunity* wurden dabei Phänomene definiert, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftraten. Diese wurden von den behandelnden Ärzten aufgrund ihrer Symptomatik nach bekannten Autoimmunerkrankungen benannt und in schriftlichen Untersuchungsbefunden festgehalten. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurden 78 Patienten identifiziert, die von *new autoimmunity* betroffen waren. Für diese wurden anhand der Patientenakten bestimmte Parameter erfasst. Anschließend wurden die Daten als kleine Fallserie systematisch ausgewertet.

### 2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Die Transplantationsdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) umfasste zum Zeitpunkt der Studie etwa 2000 Patienten. Von diesen wurden 1288 eruiert, bei denen ausreichend Daten vorlagen, um sie auf das Vorliegen einer *new autoimmunity* zu untersuchen. Diese Patienten waren im Zeitraum von 1998 bis 2016 in der Medizinischen Klinik Tübingen einmal oder mehrmals allogene Stammzelltransplantiert worden. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie endete November 2017. Die Datenerhebung selbst fand zwischen 2016 und 2017 statt. Außer der stattgehabten allogenen Stammzelltransplantation und einer danach neu aufgetretenen autoimmunen Erkrankung wurden keine weiteren Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Da für gewöhnlich keine

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 2 Material und Methoden

minderjährigen Patienten an der Medizinischen Klinik behandelt werden, finden sich solche folglich auch nicht in der Studie. In wenigen Fällen fand die Erstdiagnose der Grunderkrankung vor dem 18. Lebensjahr statt, die Transplantation erfolgte dann aber nach dem 18. Lebensjahr.

### **2.3 Einverständnis**

Vor Erhebung und Auswertung der Daten wurde am 23.09.2015 das positive Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen eingeholt (Referenznummer 818/2015 BO2). Bei der folgenden Studie handelt es sich um eine deskriptive, retrospektive Datenanalyse, die keine Auswirkungen auf diagnostische oder therapeutische Schritte hatte. Die Daten waren zum Zeitpunkt der Antragstellung bei der Ethik-Kommission bereits vorhanden. Eine Weitergabe der Daten an Dritte war nicht geplant. Eine Einwilligung wäre mit unverhältnismäßig hohem Aufwand verbunden gewesen und es bestand kein Anhalt dafür, dass die Probanden die Nutzung ihrer Daten abgelehnt hätten. Aus diesen Gründen beschloss die Ethik-Kommission in ihrer Stellungnahme, dass keine Einverständniserklärung der Patienten eingeholt werden müsse.

### **2.4 Untersuchungsmethoden und Umgang mit Patientendaten**

Die Diagnose der *new autoimmunity* war mithilfe von Anamnese, körperlicher Untersuchung, klinischer Chemie und Biopsien gestellt worden. Als bildgebende Diagnostik waren MRT, Ultraschall und Röntgen-Untersuchungen eingesetzt worden. Die Daten wurden in Form von Untersuchungsbefunden und Arztbriefen vorwiegend in elektronischen Patientenakten vermerkt. Diese befinden sich in der Transplantationsdatenbank des UKTs. Die Daten werden an der

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 2 Material und Methoden

Medizinischen Universitätsklinik unter den passwortgeschützten Benutzerkonten der beteiligten Wissenschaftler unter Berücksichtigung der geltenden Datenschutzrichtlinien gespeichert. Die gespeicherten Patientendaten werden nach 10 Jahren gelöscht.

## **2.5 Auswahl der Daten für die retrospektive Datenanalyse**

Die für die vorliegende retrospektive Datenanalyse gesammelten Daten umfassen unter anderem epidemiologische Daten der Patienten, wie z.B. Alter und Geschlecht sowie Daten zur Grunderkrankung und allogenen Stammzelltransplantation. Auch wurden Daten zu akuter und chronischer GvHD, eventueller Todesursache sowie zum rezidivfreien Überleben gesammelt. Dazu wurden zusätzliche Programme verwendet. So ist „IDAS“ zu nennen, ein Eigenprodukt der Abteilung II der Medizinischen Klinik, das von Andreas Hirneth hergestellt wurde. Weitere verwendete Programme waren „Lauris“ (Swisslab Laboratory Information System *and* Lauris Order Communication System, Roche Diagnostics, Grenzach-Wyhlen), „ISH“, ein Klinisches Arbeitsplatzsystem (SAP, Walldorf), „Radiologieportal“ (celsius37, Mannheim), „Centricity Web“ (GE Medical Systems, Chicago, IL). Außerdem wurde auf die interne Dokumentation des Stammzelllabors der Medizinischen Klinik und der Abteilung II der Medizinischen Klinik zugegriffen sowie auf Altakten aus dem Archiv zugegriffen. Dies war der Fall, wenn vor der Digitalisierung erhobene Untersuchungsbefunde nicht in die elektronischen Patientenakten eingescannt worden waren. Zur Therapie der *new autoimmunity* wurden die begonnen Therapien beschrieben, nach Wirkungsprinzip aufgezeichnet und das Ansprechen der *new autoimmunity* auf diese vermerkt. Alle genannten Daten und Parameter wurden standardisiert in einer Excel-Tabelle festgehalten.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für die Datenzusammenstellung und Erstellung von Graphiken wurde „Microsoft Excel 2010“ (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verwendet. Als statistische Kenngrößen wurde der arithmetische Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum bestimmt. Zur Veranschaulichung der deskriptiven Daten wurden Kreis- und Balkendiagramme verwendet. In der qualitativen Auswertung wurden statistische Methoden wie die Kaplan-Meier-Analyse, COX-Regression und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde bei diesem das übliche Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Durch den retrospektiven Charakter der Studie ließen sich fehlende Daten nicht vermeiden. Auf diese wird als „unbekannt“ jeweils in der entsprechenden Kategorie im Ergebnisteil hingewiesen.

## 2.7 Theoretischer Hintergrund der Methoden

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, wurde vor allem mit deskriptiven statistischen Verfahren gearbeitet. Für die qualitativen Merkmale, wie z.B. die verschiedenen Entitäten der *new autoimmunity*, wurden absolute und relative Häufigkeiten sowie der Modalwert bestimmt. Um diese zu veranschaulichen, wurden Kreis- und Balkendiagramme erstellt. Bei den quantitativen Merkmalen, wie z.B. dem Patientenalter, wurden Lagemaße wie der arithmetische Mittelwert, der Median, die Spannweite und die Standardabweichung berechnet (Spriestersbach u. a., 2009). Als induktive statistische Methode wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt (Du Prel u. a., 2010). Dieser wurde bei Parametern verwendet, die für die Rolle einer Entwicklung von *new autoimmunity* eine Rolle spielen könnten. In der Literatur werden z.B. Risikofaktoren wie

Lebensalter und Geschlecht geschildert. (siehe Einleitung) Um Ereigniszeitdaten, wie z.B. den Einfluss der *new autoimmunity* auf das Überleben zu untersuchen, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Die x-Achse gibt dabei die Zeit wieder, die y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt. Ist der Status des Patienten nicht bekannt, wird er „zensiert“, um das Ergebnis nicht zu verfälschen. Ist zum Beispiel ein Ereignis zum Zeitpunkt seiner letzten Nachsorge nicht eingetreten, stellt sich das in der Überlebenskurve an zum entsprechenden Zeitpunkt auf der x-Achse als Stufe dar. Mittels dieser lässt sich auch die Krankheitsprogressionszeit in verschiedenen Patientengruppen ermitteln. Die mediane Überlebenszeit spiegelt den Zeitraum wider, innerhalb dessen die Hälfte der Patienten noch am Leben sind. Ein anderer wichtiger Marker hier ist die 5-Jahres-Überlebensrate, also wie viele Patienten nach fünf Jahren noch am Leben sind. Die *Hazard-Ratio* beschreibt die momentane Sterberate zu bestimmten Zeitpunkten von bestimmten Gruppen. Die *Hazard-Ratio* wird als relatives Risiko definiert. Mittels des *log-rank-Test* können die Überlebenszeiten verschiedener Gruppen verglichen werden, ob signifikante Unterschiede vorliegen. Dafür muss die *Hazard-Ratio* innerhalb der Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit konstant bleiben oder aber die Unterschiede der *Hazard-Ratio* der verschiedenen Gruppen zueinander proportional sein. Bildlich gesprochen sollten sich die Kaplan-Meier Kurven der beiden Gruppen nicht schneiden. Die COX-Regression ist eine Methode zur Untersuchung von mehreren, gleichzeitig auf die Überlebenszeit einwirkenden Variablen. Mittels der COX-Regression kann auch die Größe des Einflusses bestimmter Variablen geschätzt werden. Auch hier sollte die jeweilige *Hazard-Ratio* zueinander proportional bleiben. Dafür wird z.B. das Sterberisiko innerhalb der verschiedenen Gruppen mit einer Referenzgruppe verglichen und jeweils als *Hazard-Ratio* angegeben. Normalerweise spiegelt die Referenzgruppe die Patienten mit dem längsten Überleben. Für die einzeln ausgerechneten *Hazard-Ratio* werden Konfidenzintervalle angegeben. Wenn die *Hazard-Ratio* über 1 liegt, sollte das Konfidenzintervall größer als 1 sein. Ein

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 2 Material und Methoden

Konfidenzintervall von 1 würde kein signifikanter Einfluss bedeuten. Möchte man eine multivariable Cox-Regression durchführen, müssen pro Variable mindestens zehn Ereignisse vorliegen (Zwiener u. a., 2011).

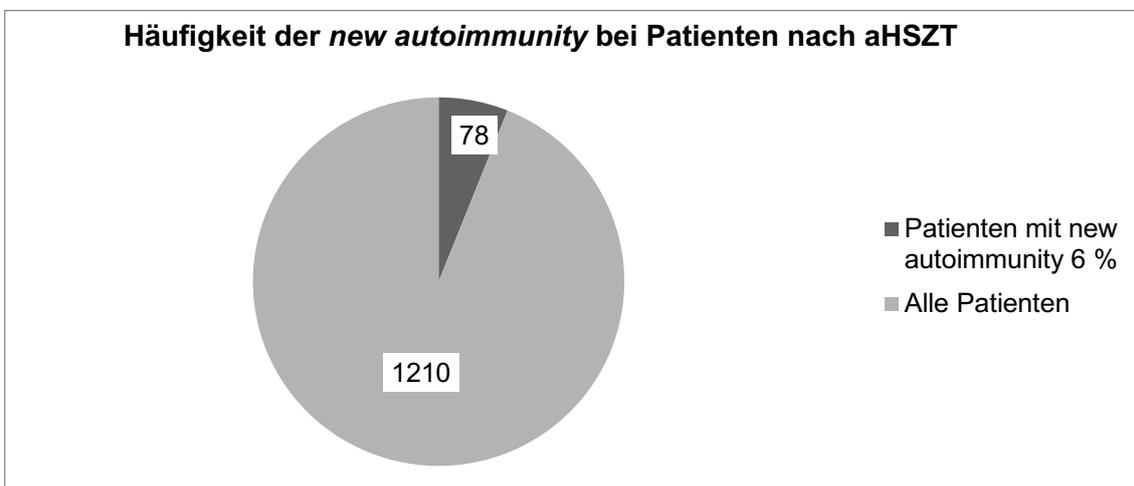
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Häufigkeit und zeitliches Auftreten von *new autoimmunity*

Die Studienpopulation umfasste zu Beginn alle Patienten, die aufgrund einer systemischen hämatologischen Grunderkrankung mit allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden. Von den etwa 2000 Patienten, die sich in der Datenbank befanden, lagen bei 1288 genügend Daten vor, um sie retrospektiv auf das Vorliegen einer dokumentierten Autoimmunerkrankung zu untersuchen. Diese Patienten waren im Zeitraum von 1998 bis 2016 allogener stammzelltransplantiert worden. Als *new autoimmunity* wurden Autoimmunerkrankungen definiert, die vor Transplantation nicht bestanden hatten. Die Methoden der Diagnosestellung unterschieden sich im Wesentlichen nicht von jenen bei klassischen Autoimmunerkrankungen. Eine Auflistung der Methoden findet sich im Methodenteil dieser Arbeit. Im Allgemeinen wurde Wert daraufgelegt, klar zwischen GvHD und Autoimmunerkrankung zu differenzieren. Dies war z.B. der Fall bei Autoimmunhepatitis. In manchen Fällen, wie z.B. bei vermuteten Autoimmunitäten der Schilddrüse, war aus unklaren Gründen auf weiterführende Diagnostik, wie z.B. Autoantikörper, verzichtet worden. Bei manchen Patienten war die Bezeichnung der Erkrankung in den verschiedenen Arztbriefen inkonsequent, was die Schwierigkeit der Differenzierung zwischen *new autoimmunity*, GvHD und Toxizität der Konditionierung verdeutlicht.

Von den insgesamt 1288 untersuchten Patienten waren 78 von *new autoimmunity* betroffen, was einem Anteil von 6 % entspricht. Abbildung 5 veranschaulicht den Anteil der von *new autoimmunity* betroffenen Patienten gegenüber der Gesamtkohorte. Allerdings lagen zu einigen Patienten sehr wenige Arztbriefe vor, da sie z.B. nach der Transplantation den Wohnort gewechselt hatten und nicht zu den Nachuntersuchungen erschienen. Daher

könnte es eine hohe Dunkelziffer von Patienten mit neuen Autoimmunitäten geben. In der Literatur finden sich Angaben zu Inzidenzen von *new autoimmunity* nur nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder nach Transplantation aus Nabelschnurblut. Die Angaben zur Inzidenz liegen hier zwischen 3,9 % und 7,7 % (Bohgaki u. a., 2008; Daikeler u. a., 2013). Im Vergleich dazu entsprechen die Inzidenzen von *new autoimmunity* in dieser Studie dem Erwartungswert. Alle weiteren Daten in diesem Abschnitt beziehen sich auf die von *new autoimmunity* betroffenen Patienten.



**Abbildung 5 : Häufigkeit der *new autoimmunity***

**Anzahl der Patienten mit *new autoimmunity* (schwarz) im Vergleich zu Patienten ohne Autoimmunerkrankung (grau). Abkürzung: aHSZT = allogene Stammzelltransplantation.**

Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Auftreten der *new autoimmunity* betrug 11,9 Monate. Waren keine genaueren Angaben zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der *new autoimmunity* verfügbar, wurde das Erstdiagnosedatum als Beginn der *new autoimmunity* definiert. Es kam zu insgesamt 109 neuen Autoimmunerkrankungen, wobei viele Patienten mehrere neue Autoimmunerkrankungen aufwiesen. So waren 69 % (n = 54) von nur einer *new autoimmunity* betroffen, 23 % (n = 18) von zwei, 6 % (n = 5) von drei und 1 % (n = 1) von vier gleichzeitig betroffen. Abbildung 6 zeigt den Anteil der Patienten mit mehreren neuen Autoimmunitäten.

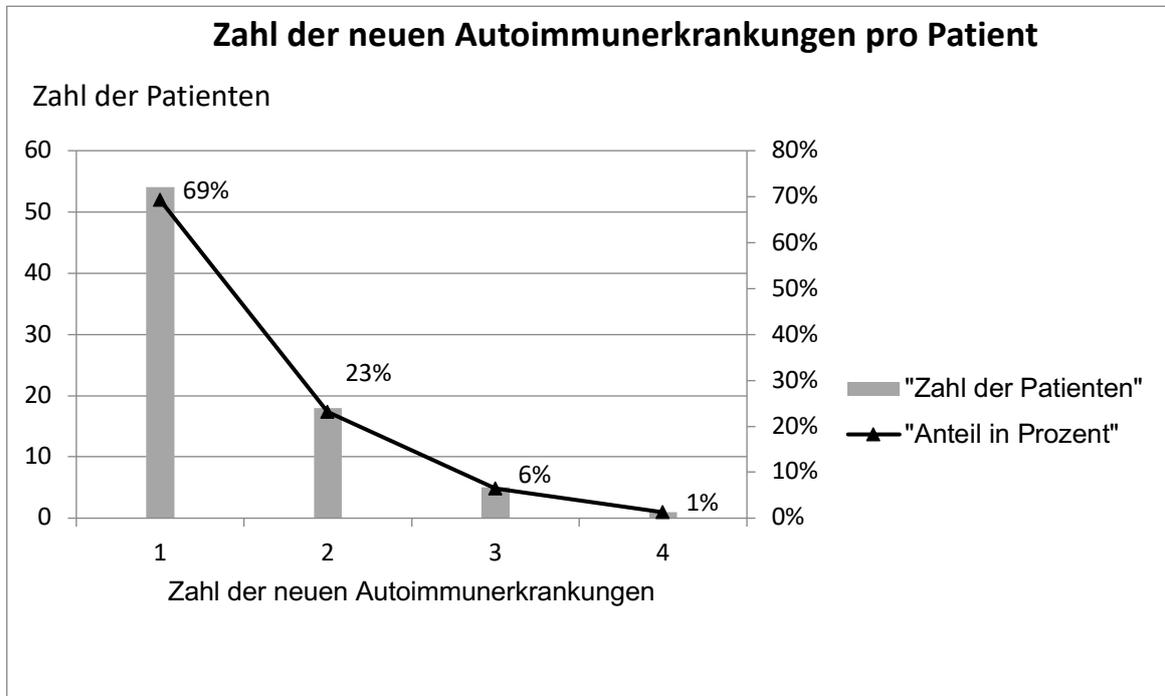


Abbildung 6: Zahl der neuen Autoimmunitäten pro Patient

Die grauen Balken repräsentieren die Zahl der Patienten (Skala links). Die schwarzen Dreiecke beziehen sich auf die rechte Skala und zeigen den prozentualen Anteil an allen Patienten, die von einer *new autoimmunity* betroffen sind. Die Nummer unter den Balken gibt die Zahl der Autoimmunerkrankungen wieder, von denen ein Patient gleichzeitig betroffen ist.

Insgesamt waren viele Patienten von mehreren Autoimmunitäten betroffen, wie es auch bei klassischen Autoimmunerkrankungen nicht selten der Fall ist. Die Dauer zwischen allogener Stammzelltransplantation und Erstdiagnose war innerhalb des Kollektivs der betroffenen Patienten sehr variabel.

### **3.2 Einteilung der neuen Autoimmunität**

Wie in der Einleitung beschrieben, können klassische Autoimmunerkrankungen systemisch oder organspezifisch sein. Manche Organe, wie z.B. die Lunge, können von verschiedenen Autoimmunerkrankungen betroffen sein. Bei den in dieser Studie untersuchten neuen Autoimmunerkrankungen verhält es sich nicht anders. Das erschwert nicht nur die Diagnose, sondern auch die Einteilung der Autoimmunerkrankungen in verschiedene Klassen. In der nachfolgenden Tabelle finden sich die in dieser Studie untersuchten Autoimmunerkrankungen nach Organsystem oder nach dem zugrundeliegenden Pathomechanismus sortiert. Diese Art der Einteilung wird auch bei klassischen Autoimmunerkrankungen angewandt. Zu den betroffenen Organen gehörten Lunge, Auge, endokrine und exokrine Drüsen und die Leber. Es fanden sich auch Autoimmunitäten, die sich gegen Blutzellen, die Blutgefäße oder das Bindegewebe richteten. Die Erkrankungen, die sich im Gewebe des muskuloskelettalen Apparats oder den serösen Häuten abspielten, wurden als rheumatologische Erkrankungen zusammengefasst. Daneben fanden sich seltene Entitäten, deren Einteilung schwieriger ist. Entsprechend ihrem gemeinsamen Charakteristikum wurden sie in die Kategorie „Antikörper vermittelt“ zusammengefasst.

Der größte Teil der neuen Autoimmunerkrankungen spielte sich mit 24 % (n = 26) in der Lunge ab, wovon Bronchiolitis obliterans mit 20 % (n = 22) den größten Anteil stellte. Deutlich seltener waren Asthma bronchiale (n = 2) sowie je ein Fall von nicht näher bezeichneter Bronchiolitis, chronisch eosinophiler Pneumonitis und idiopathischem Pneumonitis Syndrom.

Das am zweithäufigsten betroffene Organsystem war die Haut mit 19 % aller neuen Autoimmunitäten. Dabei kam es zu insgesamt zwölf neuen Autoimmunitäten, wobei Neurodermitis (n = 4) die häufigste Autoimmunerkrankung der Haut war. Häufig traten auch das Subakute Ekzem (n = 3) und Psoriasis (n = 3) auf. Lichen ruber planus und Lichen sclerosus traten bei jeweils zwei Patienten auf. Granuloma anulare, Rosazea, Vitiligo, Polymorphe Lichtdermatose, Generalisiertes makulopapulöses Exanthem und Alopecia areata kamen jeweils nur bei einem Patienten vor.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

18 % aller neuen Autoimmunitäten entfielen auf die endokrinen und exokrinen Drüsen. Unter diesem war mit neun Fällen das Sjögren-Syndrom besonders häufig. In fünf Fällen kam es zur Hypothyreose. Es fanden sich zwei Fälle von Hashimoto-Thyreoiditis und zwei Fälle von Morbus Basedow. In zwei Fällen wurden Schilddrüsen-Antikörper nachgewiesen, die im ersten Fall asymptomatisch blieben, in zweiten Fall kam es zur Hypothyreose mit TPO- und TRAK-positiven Antikörpern.

Bei weiteren 17 % handelte es sich um rheumatologische Erkrankungen, wobei 5 % aller neuen Autoimmunitäten auf Faszitis entfielen (n = 6). Bei 3 % kam es zur eosinophilen Faszitis. Es traten jeweils zwei Fälle von Perikarditis und Synovialitis auf. Die rheumatoide Arthritis, Autoimmun-arthritis, Polymyalgia rheumatica, Polyserositis und Progressive Systemische Sklerose traten nur einmal in dieser Analyse auf.

Hämatologische Autoimmunerkrankungen stellten insgesamt 12 % der *new autoimmunity*. Am häufigsten war in dieser Kategorie mit 6 % (n = 7), die Immunthrombozytopenie, gefolgt von Autoimmunhämolytischer Anämie mit 5 % (n = 5). Es kam zu einem einzigen Fall isolierter aplastischer Anämie.

Insgesamt 5 % der neuen Autoimmunerkrankungen betrafen die Blutgefäße. Jede der im folgenden aufgeführten Erkrankungen stellte einen Einzelfall dar. So fanden sich verschiedene Unterarten von Vaskulitiden, z.B. Vaskulitis an der Aorta, Okklusive Vaskulitis, Zerebrale Vaskulitis und Immunkomplexvaskulitis. In einem Fall kam es zum Raynaud-Syndrom.

Seltener mit 3 % waren Autoimmunitäten, die ausschließlich das Auge betreffen. So fanden sich je ein Fall von autoimmuner Optikus-Atrophie, Uveitis und Konjunktivitis.

In jeweils einem Fall fanden sich Laborbefunde von HLA-Antikörpern und irregulären antierythrozytären Antikörpern.

Es kam zu einem Fall von Autoimmunhepatitis, hierbei konnte diese klar von der weitaus häufigeren GvHD der Leber abgegrenzt werden.

In Tabelle 2 sind die Autoimmunerkrankungen und ihre prozentuelle Verteilung auf die verschiedenen Organsysteme dargestellt.

<b>Betroffenes Organsystem</b>	Zahl der Fälle	prozentualer Anteil
<b>Lunge</b>		<b>24 %</b>
Bronchiolitis	n = 1	1 %
Bronchiolitis obliterans	n = 21	19 %
Chronisch eosinophile Pneumonitis	n = 1	1 %
Idiopathisches Pneumonitis Syndrom	n = 1	1 %
Asthma bronchiale	n = 2	2 %
<b>Systemische Gefäßerkrankungen</b>		<b>5 %</b>
Vaskulitis der Aorta	n = 1	1 %
Okklusive Vaskulitis	n = 1	1 %
Cerebrale Vaskulitis	n = 1	1 %
Raynaud Syndrom	n = 1	1 %
Immunkomplexvaskulitis	n = 1	1 %
<b>Auge</b>		<b>3 %</b>
Uveitis	n = 1	1 %
Konjunktivitis	n = 1	1 %
Autoimmune Optikusatrophie	n = 1	1 %
<b>Rheumatologische Erkrankungen</b>		<b>17 %</b>
Synovialitis	n = 2	2 %
Rheumatoide Arthritis	n = 1	1 %
Fasziitis	n = 6	5 %
Eosinophile Fasziitis	n = 3	3 %
Autoimmun-Arthritis	n = 1	1 %
Polymyalgia rheumatica	n = 1	1 %
Polyserositis	n = 1	1 %
Perikarditis	n = 2	2 %
Progressive Systemische Sklerose	n = 1	1 %
<b>Antikörper vermittelte Erkrankungen</b>		<b>2 %</b>
HLA-Antikörper	n = 1	1 %
Irreguläre antierythrozytäre Antikörper	n = 1	1 %

Tabelle 2: (1/2)

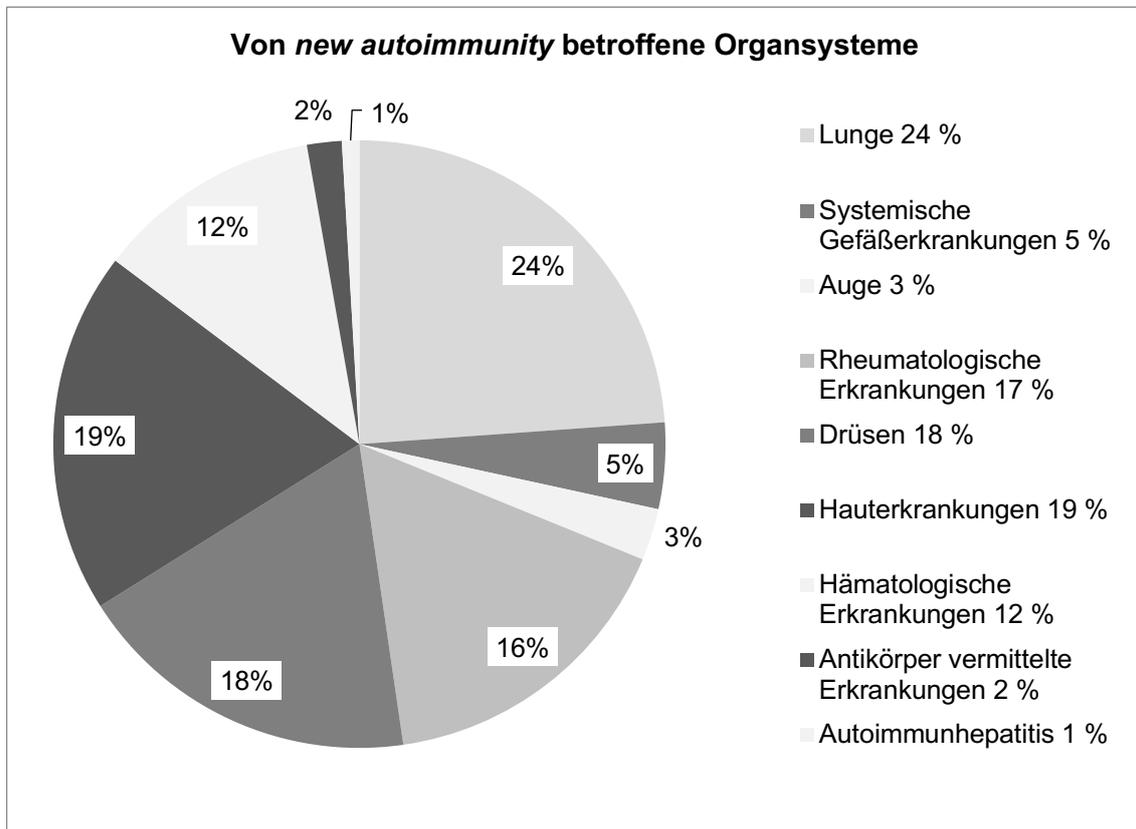
<b>Betroffenes Organsystem</b>	Zahl der Fälle	prozentualer Anteil
<b>Drüsen</b>		<b>18 %</b>
Sjögren-Syndrom	n = 9	8 %
Hypothyreose	n = 5	5 %
Haschimoto Thyreoiditis	n = 2	2 %
Hypothyreose TRAK+ TPO+	n = 1	1 %
Schilddrüsen Antikörper	n = 1	1 %
M. Basedow	n = 2	2 %
<b>Hauterkrankungen</b>		<b>19 %</b>
Subakutes Ekzem	n = 3	3 %
Rosazea	n = 1	1 %
Psoriasis	n = 3	3 %
Vitiligo	n = 1	1 %
Polymorphe Lichtdermatose	n = 1	1 %
Neurodermitis	n = 4	4 %
Lichen ruber planus	n = 2	2 %
Lichen sclerosus	n = 2	2 %
Alopecia areata	n = 1	1 %
Erythema multiforme	n = 1	1 %
Generalisiertes makulopapulöses Exanthem	n = 1	1 %
Granuloma anulare	n = 1	1 %
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>		<b>12 %</b>
Autoimmunhämolytische Anämie	n = 5	5 %
Isolierte aplastische Anämie	n = 1	1 %
Immunthrombozytopenie	n = 7	6 %
<b>Autoimmunhepatitis</b>	n = 1	<b>1 %</b>
<b>Gesamt</b>	n = 109	<b>100 %</b>

Tabelle 2: (2/2)

Tabelle 2: Neue Autoimmunitäten sortiert nach Organsystemen

In der linken Spalte befinden sich die neuen Autoimmunitäten sortiert nach Organsystemen oder Pathomechanismus. In der mittleren Spalte finden sich die Fallzahlen der einzelnen Immunitäten. In der rechten Spalte ist die Häufigkeit der Autoimmunität in der jeweiligen Zeile in Prozent angegeben. Fettgedruckt in der Zeile des Organsystems findet sich dessen prozentualer Anteil an allen in dieser Studie untersuchten Autoimmunitäten.

In der Abbildung 7 ist die prozentuelle Verteilung der neuen Autoimmunitäten graphisch dargestellt.



**Abbildung 7 Von *new autoimmunity* betroffene Organsysteme**

Der Anteil der jeweiligen Kategorie an allen neuen Autoimmunitäten in dieser Studie wird prozentuell und graphisch in Grautönen wiedergegeben.

Insgesamt ergab sich ein sehr heterogenes Bild verschiedener neuer Autoimmunitäten, die klinisch wie klassische Autoimmunerkrankungen imponieren. Zu den häufigsten Entitäten gehörten Bronchiolitis obliterans, das Sjögren Syndrom sowie diverse Antikörper-vermittelte Erkrankungen der Schilddrüse.

### **3.3 Chimärismusbefunde bei Patienten mit *new autoimmunity***

Der Chimärismus bezeichnet den autologen Anteil an Stammzellen im peripheren Blut oder Knochenmark bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Ein vollständiger Spenderchimärismus bedeutet, dass sich die Blutstammzellen des Spenders vollständig im Knochenmark des Patienten angesiedelt haben und funktional sind. Somit ist ein vollständiger Spenderchimärismus ein Indikator für den Erfolg der Transplantation. Besonders bei Patienten mit neuer Autoimmunität ist die Frage nach dem Chimärismus zentral, da er einen Hinweis darauf gibt, ob die Autoimmunität vom Immunsystem des Spenders oder vom Immunsystem des Empfängers ausgeht.

In dieser Studie fand sich bei den meisten Patienten mit *new autoimmunity* ein vollständiger Spenderchimärismus, was der Erwartung entspricht. Dies spricht für die Hypothese, dass die *new autoimmunity* den Immunzellen des Spenders zuzuordnen ist.

Nur in acht Fällen war der Spenderchimärismus inkomplett. Tabelle 3 veranschaulicht die Chimärismusbefunde der betroffenen Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der *new autoimmunity*.

<b>Chimärismusbefund</b>	<b>Zahl der Befunde</b>	<b>Anteil an allen Befunden</b>
Vollständiger Spenderchimärismus	n = 101	90 %
Inkomplett	n = 8	7 %
Autolog	n = 1	1 %
Unbekannt	n = 2	2 %
Summe der Analysen	n = 112	100 %

**Tabelle 3: Chimärismus bei Patienten mit einer neuen Autoimmunität**

Bei den 78 Patienten, die von einer neuen Autoimmunität betroffen waren, wurde der Chimärismusbefund um den Zeitpunkt des Auftretens der *new autoimmunity* untersucht. Bei den Patienten mit mehreren neuen Autoimmunitäten oder inkonstanten Chimärismus wurden mehrere Analysen dokumentiert.

Von den erhobenen Chimärismusbefunden der Patienten mit neuer Autoimmunität wurde vor allem auf solche geachtet, deren Zeitpunkt der Analyse möglichst nahe an dem Erstmanifestationsdatum der neuen Autoimmunität lag. Die meisten Chimärismusbefunde stammen aus der Zeit 2-3 Monate vor oder nach dem Auftreten der neuen Autoimmunität. In manchen Fällen wurde mehr als ein Chimärismusbefund dokumentiert, insbesondere, wenn sich dieser im Verlauf änderte. Diese Fälle sind in Tabelle 4 beschrieben.

**Einzelfälle mit Veränderung des Chimärismus im Zusammenhang mit *new autoimmunity*:**

**Patient 1:** Ende 2002 wurde bei diesem Patienten eine immunogene Hypothyreose diagnostiziert. Anfang 2003 fand sich ein zunächst gemischter Chimärismus aus dem vier Monate später ein vollständiger Spenderchimärismus wurde. Die neue Autoimmunität blieb bis zum letzten *follow-up* stabil.

**Patient 2:** Januar 2005 fand sich ein gemischter Chimärismus vor, weshalb März 2005 eine Donorlymphozyteninfusion (DLI) verabreicht wurde. Mai 2005 wurde bei persistierendem gemischtem Chimärismus erneut mittels DLI behandelt. Im selben Monat manifestierte sich eine Coombs-positive Hämolyse. Im November 2005 kam es zu einem Rezidiv des MDS bei autologen Chimärismus.

**Patient 3:** 2007 fand sich ein unvollständiger Chimärismus. Ein Jahr später manifestierte sich die *new autoimmunity*. Nach Beginn dieser fand sich ein vollständiger Spenderchimärismus. Es fehlen Daten bezüglich des Chimärismus zum Zeitpunkt des Ausheilens der neuen Autoimmunerkrankung.

**Patient 4:** Hier lag seit der aHSZT ein autologer Chimärismus vor. Ein Jahr nach dem Beginn der *new autoimmunity* fand sich erstmals ein Spenderanteil von 60%.

**Patient 5:** Ein Monat nach der aHSZT am 09.2011 wurde unvollständiger Chimärismus festgestellt. Im Juni 2012 entwickelte sich eine Immunthrombozytopenie. Im Oktober des gleichen Jahres heilte die Immunthrombozytopenie aus. Im Juni 2013 fand sich ein vollständiger Spenderchimärismus.

**Tabelle 4: Änderungen des Chimärismus im Zusammenhang mit dem Auftreten einer neuen Autoimmunerkrankung.**

Insgesamt war ein unvollständiger Chimärismus bei Patienten mit *new autoimmunity* selten. Im Fall vom Patienten 2 ist der unvollständige bzw. autologe Chimärismus tendenziell als Vorbote des nahenden Rezidivs zu werten. Bei den Patienten 4 und 3 scheint die Erstmanifestation der neuen Autoimmunität in Zusammenhang mit einem beginnenden vollständigen Spenderchimärismus zu stehen. Lediglich beim Patienten 1 steht der Beginn der *new autoimmunity* im zeitlichen Zusammenhang mit einem unvollständigen Chimärismus, wobei dieser nur vorübergehend ist, die neue Autoimmunität jedoch stabil bleibt.

Somit fand sich bei den meisten Patienten mit neuer Autoimmunität vollständiger Spenderchimärismus. In einigen Fällen änderte sich der Chimärismus im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer neuen Autoimmunität. Bei diesen Patienten korrelierte die Erstmanifestation der *new autoimmunity* meist mit einer Vervollständigung des Spenderchimärismus.

### **3.4 Therapie der *new autoimmunity***

Wie bereits erwähnt, stellt die Diagnosestellung der neuen Autoimmunität oft eine Herausforderung dar und variiert sehr von Entität zu Entität und von Patient zu Patient. Dadurch ergaben sich auch sehr unterschiedliche Zeitfenster zwischen Auftreten der neuen Autoimmunität und der ersten ursächlichen Therapie. Nicht einberechnet in diese Statistik sind die Fälle (n = 21), wo die Erstdiagnose der *new autoimmunity* und der Therapiebeginn am gleichen Tag stattfanden. In den genannten Fällen war aus dem Arztbrief, in dem die Diagnose der neuen Autoimmunität zum ersten Mal genannt wird, nicht ersichtlich, wann genau die Symptome der *new autoimmunity* begonnen haben. Das betraf 19 % aller neuen Autoimmunerkrankungen. In 15 % (n = 16) der Fälle wurde keine Therapie begonnen. In drei Fällen blieb die Therapie unbekannt.

Die Zeitdauer bis zum Beginn der ersten ursächlichen Therapie betrug durchschnittlich fast fünf Jahre mit einer Standardabweichung von 2,8 Jahren. Im Median waren es nur drei Monate. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die maximale Zeitdauer bis zum Beginn der ersten dokumentierten ursächlichen Therapie (in diesem Fall Bronchiolitis obliterans) elf Jahre betrug, was den starken Unterschied zwischen Median und Mittelwert erklärt. Die kürzeste Zeitdauer bis zur Therapie betrug dagegen nur zwei Tage. Das betraf einen Patienten mit Autoimmunhämolytischer Anämie.

Tabelle 5 veranschaulicht die Zeitdauer von der Erstdiagnose der *new autoimmunity* bis zur ersten ursächlichen Therapie.

<b>Beginn der ersten</b>			
<b>ursächlichen Therapie</b>	<b>in Tagen</b>	<b>in Monaten</b>	<b>in Jahren</b>
Median:	91	3	0,2
Mittelwert:	485	16,2	4,9
Minimum:	2	1,3	
Maximum:	4007	133	11,1
Standardabweichung:	1006	33	2,8

**Tabelle 5: Zeitdauer vom Auftreten der *new autoimmunity* bis zur ersten ursächlichen Therapie**

Als häufigste neue Autoimmunerkrankung in dieser Studie nimmt Bronchiolitis obliterans eine besondere Rolle ein. Deshalb wurde speziell für diese die Zeitdauer bis zum Beginn der ersten ursächlichen Therapie berechnet. Bei den insgesamt zwölf Fällen, in denen eine genaue Berechnung möglich war, ergab sich ein Mittelwert von 2,8 Jahren und eine Standardabweichung von 4,3 Jahren. Die kürzeste Dauer von Erstmanifestation bis zur ersten ursächlichen Therapie betrug hier drei Tage. Diese steht im Kontrast zu der längsten Dauer bis zur Therapie, die elf Jahre betrug.

In Tabelle 6 sind statistische Maße zur Zeitdauer von Erstdiagnose bis zur ersten ursächlichen Therapie bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans dargestellt.

<b>Zeitdauer bis zur ersten ursächlichen Therapie der Bronchiolitis obliterans</b>			
	<b>in Tagen</b>	<b>in Monaten</b>	<b>in Jahren</b>
Median:	205	6,8	0,7
Mittelwert:	1014	33,8	2,8
Maximum:	4007	133,6	11
Minimum:	3	0,1	
Standardabweichung:	1560	52	4,3

**Tabelle 6: Zeitdauer bis zur ersten ursächlichen Therapie der Bronchiolitis obliterans**

Dargestellt ist die Zeitdauer vom Zeitpunkt des Auftretens bis zur ersten ursächlichen Therapie in den Fällen von Bronchiolitis obliterans.

Sehr variabel war die Anzahl der verschiedenen ursächlichen Therapien pro Autoimmunität. Die meisten neuen Autoimmunitäten, also 30 % (n = 34) von allen, zogen nur eine ursächliche Therapie nach sich. Ein bedeutender Anteil der Autoimmunitäten, nämlich 18 % (n = 20), zog drei ursächliche Therapien nach sich. Im Durchschnitt waren es zwei ursächliche Therapien pro Autoimmunität mit einer Standardabweichung von 1,7. In einem Fall von Autoimmunhämolytischer Anämie kam es zu 10 verschiedenen ursächlichen Therapien. In der Tabelle 7 sind die Zahl der ursächlichen Therapien pro neuer Autoimmunität zu erkennen.

Zahl der ursächlichen Therapien	Fallzahl	Prozentualer Anteil an den neuen Autoimmunitäten
0	n = 30	28 %
1	n = 34	30 %
2	n = 13	12 %
3	n = 20	18 %
4	n = 6	6 %
5	n = 2	1 %
9	n = 1	1 %
10	n = 1	1 %
Unbekannt:	n = 3	3 %
Anzahl der <i>new autoimmunity</i> gesamt:	n = 109	100 %
Ursächliche Therapien		
Mittelwert:	2	
Standardabweichung:	1,7	
Median:	1	
Maximum:	10	
Minimum:	1	

**Tabelle 7: Anzahl der ursächlichen Therapien pro Autoimmunität**

Anders verhielt es sich bei den rein symptomatischen Therapien. Auf diese wurde bei 47 % (n = 51) aller Autoimmunitäten verzichtet. In den anderen Fällen kam es im Schnitt zu einer symptomatischen Therapie pro Autoimmunität mit einer Standardabweichung von 1,9. In einem Einzelfall waren es 13 verschiedene Therapien. Dies war bei Bronchiolitis obliterans der Fall, was unterstreicht, wie schwer die Symptomatik der Erkrankung zu therapieren ist. Tabelle 8 veranschaulicht die Zahl der symptomatischen Therapien pro neuer Autoimmunität.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

<b>Symptomatische Therapien</b>	Fallzahl	Prozentualer Anteil:
Keine Therapie: Zahl der symptomatischen Therapien:	n = 51	47 %
1	n = 34	31 %
2	n = 9	8 %
3	n = 6	6 %
4	n = 0	0 %
5	n = 2	2 %
6	n = 1	1 %
7	n = 0	0 %
8	n = 1	1 %
9	n = 0	0 %
10	n = 1	1 %
11	n = 0	0 %
13	n = 1	1 %
Unbekannt	n = 3	3 %
Gesamt	n = 109	100 %
Symptomatische Therapien		
Median:	1	
Mittelwert:	1	
Minimum:	0	
Maximum:	13	
Standardabweichung:	1,98	

**Tabelle 8: Symptomatische Therapien pro *new autoimmunity***

Links ist die Zahl der symptomatischen Therapien pro neuer Autoimmunität dargestellt, in der Mitte die Fallzahl und rechts der prozentuelle Anteil an der Gesamtzahl der neuen Autoimmunitäten (n = 109).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Beginn der ersten ursächlichen Therapie bei allen neuen Autoimmunitäten sehr variabel ist. Auch wurde in einem Drittel der Fälle überhaupt keine ursächliche Therapie erforderlich. In einem weiteren Drittel der Fälle reichte eine einzige ursächliche Therapie. Demgegenüber stehen Fälle, wo drei oder mehr ursächliche Therapien nötig wurden. Das könnte ein Hinweis dafür sein, dass sich die neuen Autoimmunitäten nicht nur in Schweregrad und Ausprägung unterscheiden, sondern auch in der

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Schwierigkeit der Therapie. Auch wurden im Durchschnitt doppelt so viele ursächliche Therapien pro neuer Autoimmunerkrankung begonnen wie symptomatische. Im Durchschnitt wurde nur eine einzige symptomatische Therapie pro *new autoimmunity* begonnen. Eine Ausnahme bildete Bronchiolitis obliterans. Hier waren es in der Regel sehr viel mehr, was die Schwierigkeit der Symptomlinderung verdeutlicht.

### **3.5 Therapieergebnis der *new autoimmunity***

Das Therapieergebnis der neuen Autoimmunitäten wurde beim letzten *follow-up* evaluiert und in fünf Gruppen eingeteilt: Remission, Resterkrankung, stabile Erkrankung und Verschlechterung. Während die Remission durch das Sistieren der Symptomatik definiert wurde, blieb diese bei einer Resterkrankung zwar bestehen, war jedoch so milde, dass keine Therapie nötig war. Als „stabil“ wurden jene Erkrankungen klassifiziert, bei denen die Symptomatik zwar eine dauerhafte Therapie erforderlich machte, sich jedoch nicht weiter verschlechterte.

Insgesamt waren 22 % (n = 24) aller neuen Autoimmunitäten beim letzten *follow-up* vollständig ausgeheilt. In weiteren 24 % der Fälle (n = 26) blieb eine nicht therapiebedürftige Resterkrankung. Die größte Gruppe mit 35 % (n = 38) stellten Autoimmunerkrankungen dar, die beim letzten *follow-up* unter Therapie stabil waren. Nur in 8 % (n = 9) der Fälle verschlimmerte sich die *new autoimmunity*. In dieser Studie waren bei der letzten Auswertung der Daten 54 Patienten am Leben und 24 verstorben. Bei vier der verstorbenen Patienten scheint die neue Autoimmunität beim Tod des Patienten eine Rolle gespielt zu haben. Zwar wurde die neue Autoimmunität nie als führende Todesursache angesehen, dennoch scheint sie zum Tod des Patienten beigetragen zu haben. Diese vier Fälle sind in Tabelle 9 beschrieben.

**Patient 6** Die führende Todesursache war eine respiratorische Insuffizienz, wobei deren Genese nicht genauer eruiert werden konnte. Es wurde neben erhöhten Entzündungswerten radiologisch eine Bronchiolitis festgestellt, wobei unklar blieb, ob diese infektiöser, autoimmuner oder toxischer Genese war. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient jedoch ein Rezidiv, weshalb dieses als Todesursache in dieser Studie kodiert ist.

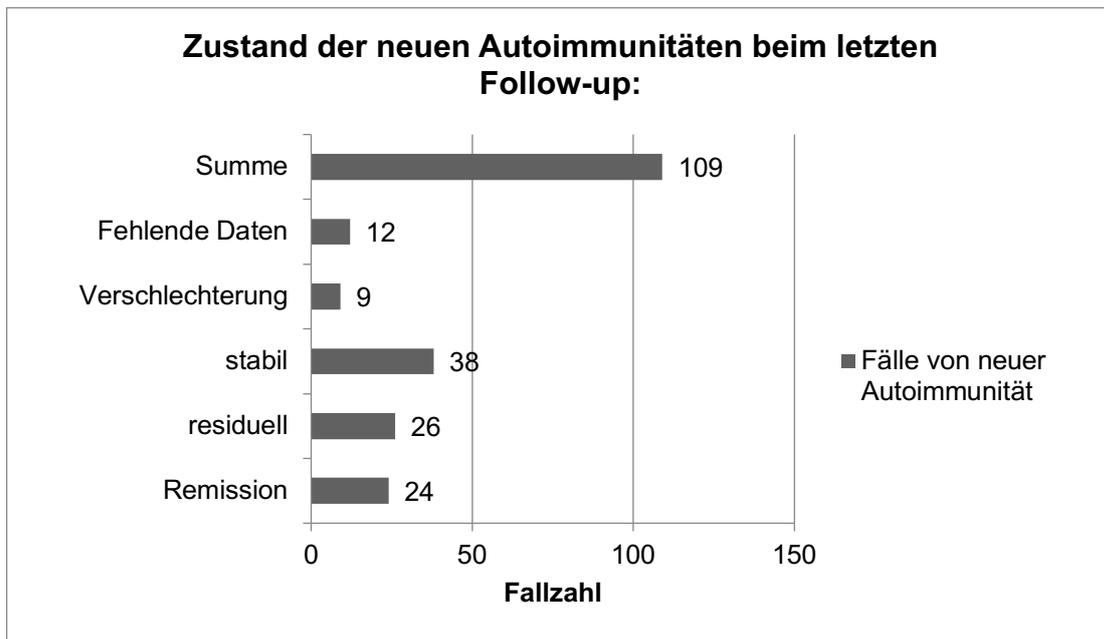
**Patient 7:** Auch hier kam es zu einer respiratorischen Insuffizienz, wobei neben der Bronchiolitis obliterans auch eine pulmonale Aspergillose vorlag. Als Todesursache wurde hier chronische GvHD kodiert, wobei die Bronchiolitis obliterans in dieser Studie als neue Autoimmunität angesehen wird.

**Patient 8:** Hier lag eine CMV-Enzephalitis vor, die als führende Todesursache angesehen wird. Gleichzeitig entwickelte der Patient eine schwere respiratorische Insuffizienz, als deren mögliche Ursache unter anderen das idiopathische Pneumonitis Syndrom angesehen wurde.

**Patient 9:** Dieser Patient verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz, wobei als primäre Todesursache die Bronchiolitis obliterans gilt. Da diese im letzten Brief der Patientin als chronische GvHD angesehen wurde, ist diese als Todesursache kodiert.

#### **Tabelle 9: Verstorbene Patienten mit Beteiligung der neuen Autoimmunität**

In 11% der Fälle (n = 12) blieb der Verlauf der neuen Autoimmunerkrankung unbekannt. Das Therapieergebnis der neuen Autoimmunitäten beim letzten *follow-up* ist der Abbildung 8 zu entnehmen.



**Abbildung: 8 Therapieergebnis der *new autoimmunity***

Dargestellt ist das Therapieergebnis der neuen Autoimmunitäten zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* oder am Todestag des Patienten. Als Resterkrankungen gelten neue Autoimmunitäten mit persistierender milder Symptomatik ohne dauerhafte Therapie. Als „stabil“ werden Autoimmunerkrankungen bezeichnet, die unter dauerhafter Therapie nicht weiter progredient sind.

Insgesamt zeigten die neuen Autoimmunitäten eine günstige Prognose. So war in 46 % der Fälle die neue Autoimmunität entweder vollständig ausgeheilt oder es blieb eine milde Resterkrankung ohne eine dauerhaft erforderliche Therapie. 35 % der neuen Autoimmunerkrankungen blieben über die Zeit stabil und schritten bei medikamentöser Therapie nicht voran. Nur in 8 % der Fälle schritt die Erkrankung voran. In vier von den neun Fällen mit voranschreitender Erkrankung spielte die neue Autoimmunität sogar eine Rolle beim Tod des Patienten, wobei sie in keinem Fall die führende Todesursache darstellte.

In den Fällen, wo die *new autoimmunity* ausheilte, betrug die mediane Zeitdauer dieser 7,2 Jahre. Der kürzeste Fall einer Erkrankung (Morbus Basedow) betrug fünf Monate, die längste fast vierzig Jahre mit Bronchiolitis obliterans. Statistische Maße zur Dauer der neuen Autoimmunität sind in Tabelle 10 aufgeführt.

<b>Dauer der Autoimmunität</b>	<b>in Tagen</b>	<b>in Monaten</b>	<b>in Jahren</b>
Mittelwert	1918	64	5,3
Median	1039	87	7,2
Minimum	63	5	
Maximum	5571	464	38,7

**Tabelle 10: Dauer der neuen Autoimmunität in den Fällen, in denen diese ausheilte**

Anknüpfend an die oben durchgeführte Klassifizierung und Zusammenfassung der verschiedenen Erkrankungen in Klassen, wurde in der Folge das Therapieergebnis dieser Klassen untersucht. Diese sind in Tabelle 11 dargestellt. Die vier möglichen Therapieergebnisse wurden auf einer ordinalen Skala mit Nummern von eins bis vier versehen, wobei „eins“ für das Therapieergebnis „Remission“ steht und „vier“ für „Verschlechterung“. Anschließend wurden die Zahlen der Therapieergebnisse innerhalb der jeweiligen Klassen miteinander verrechnet und der Modalwert, Median und die Spannweite bestimmt. Da sich teilweise sehr wenige Fälle in den unterschiedlichen Klassen fanden, ist die Aussagekraft sehr eingeschränkt.

<b>Organsystem/ Pathomechanismus</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Median</b>	<b>Modalwert</b>	<b>Min.</b>	<b>Max</b>
Lunge	n = 26	3	3	1	4
Systemische Gefäßerkrankungen	n = 5	2	2	2	4
Auge	n = 3	3	3	2	3
Rheumatologische Erkrankungen	n = 18	2	1	1	4
Drüsen	n = 20	3	3	1	3
Hauterkrankungen	n = 21	2	2	1	3
Hämatologische Erkrankungen	n = 13	1	1	1	3
AK-vermittelte Erkrankungen	n = 2				
Autoimmunhepatitis	n = 1				

**Tabelle 11: Therapieergebnis nach Organsystem**

In der linken Spalte findet sich jeweils das entsprechende Organsystem mit Fallzahl. Rechts statistische Größen zum Therapieergebnis innerhalb der jeweiligen Gruppe von Autoimmunitäten. Das Therapieergebnis wurde kodiert und verrechnet nach Zahlen: 1 = Remission, 2 = Resterkrankung, 3 = stabile Erkrankung unter Therapie, 4 = Verschlechterung der Erkrankung

Da das Therapieergebnis anhand einer ordinalen Skala bewertet wurde, ist hier der Modalwert das sinnvollste Lagemaß, um die Therapieergebnisse der verschiedenen *new autoimmunity* zu beschreiben. Der Modalwert beschreibt das am häufigsten vorkommende Therapieergebnis innerhalb einer Gruppe von neuen Autoimmunitäten. Der Median ist hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Betrachtet man das Therapieergebnis der verschiedenen Klassen nach dem errechneten Modalwert, haben systemische Gefäßerkrankungen und rheumatologische Erkrankungen einen Modalwert von „eins“, was für

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

vollständige Remission kodiert und damit das beste Therapieergebnis. Hier scheint die Erkrankung also in relativ vielen Fällen vollständig ausgeheilt zu sein. In der Gruppe der rheumatologischen Erkrankungen war eine Verschlechterung das schlechteste Therapieergebnis. Konkret handelte es sich dabei um einen Fall von Polyserositis. In der Gruppe der hämatologischen Erkrankungen war dagegen eine stabile Erkrankung das häufigste Therapieergebnis.

Die Gruppe der Hauterkrankungen stellt mit 21 Fällen eine der größten dar. Hier fand sich als Modalwert ein Therapieergebnis von zwei, also eine nicht therapiebedürftige Resterkrankung. Hier war das ungünstigste Therapieergebnis eine stabil bleibende Erkrankung.

Bei den systemischen Gefäßerkrankungen blieb meist eine milde Resterkrankung. Das ungünstigste Therapieergebnis war hier „Progression“.

Die mit einer Fallzahl von 21 relativ große Gruppe der Drüsenerkrankungen zeigte in den meisten Fällen einen stabilen Verlauf als Therapieergebnis. Vereinzelt kam es hier zur vollständigen Remission.

Bei der mit drei Fällen kleinen Gruppe der Augenerkrankungen war der Verlauf meist stabil.

Die größte Gruppe in dieser Studie stellten die Autoimmunerkrankungen an der Lunge dar. Hier kam es in den meisten Fällen zu einem stabilen Verlauf. Es zeigte sich eine große Spannbreite mit der Remission als bestem und dem Tod als ungünstigsten Verlauf.

Bei den Subgruppen Antikörper-vermittelte Erkrankungen und Autoimmunhepatitis war es aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich, statistische Kenngrößen zu bestimmen. Beim Einzelfall Autoimmunhepatitis kam es zur vollständigen Ausheilung. Im Fall der irregulären antierythrozytären Antikörper findet sich ein stabiler Befund. Im Fall „Antikörper gegen HLA“ blieb der Verlauf unbekannt.

Im Folgenden sind die Therapieergebnis der zwei häufigsten neuen Autoimmunerkrankungen unter allen Patienten beschrieben:

Bronchiolitis obliterans

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Insgesamt waren 21 Patienten von Bronchiolitis obliterans betroffen. Bei neun von ihnen war die Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung stabil. In fünf Fällen blieb eine nicht therapiebedürftige Rest Erkrankung. Bei drei Fällen heilte die Bronchiolitis obliterans vollständig aus. In vier Fällen kam es zur Verschlechterung der Erkrankung, wobei in zwei davon die *new autoimmunity* vermutlich eine Rolle beim Tod des Patienten spielte. Diese Fälle sind oben in Tabelle 9 ausgeführt.

Sjögren Syndrom:

Bei insgesamt neun Patienten kam es zum Sjögren-Syndrom. In sieben von neun Fällen blieb die Erkrankung stabil, bei zwei blieb eine nicht therapiebedürftige Restsymptomatik zurück.

Wie bereits erwähnt, stellten neue Autoimmunerkrankungen, die die Lunge als Organsystem betrafen, in dieser Studie die größte Gruppe dar. Meist blieben diese stabil, in vier Fällen spielten sie eine Rolle beim Tod des Patienten. Die lange Dauer der neuen Autoimmunität und die vielen verschiedenen Therapien, die zur Beherrschung der Symptomatik erforderlich werden, machen die Bronchiolitis obliterans nicht nur zu der häufigsten, sondern auch zu der am schwersten verlaufenden neuen Autoimmunerkrankung.

### **3.6 Hämatologische Grunderkrankungen und Alter bei Diagnose**

Bei den 78 Patienten mit *autoimmunity* nach allogener Stammzelltransplantation wurden die hämatologischen Grunderkrankungen sowie das Alter bei Erstdiagnose erfasst. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der malignen hämatologischen Grunderkrankung lag bei 40 Jahren mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Das jüngste Alter bei Erstdiagnose lag bei 16 Jahren. (Obwohl als Einschlusskriterium für die Studie ein Alter von über 18 galt, wurde dieser Fall in die Analyse miteingeschlossen. Das liegt daran, dass

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Auftretens der *new autoimmunity* erreicht wurde). Das höchste Patientenalter bei Erstdiagnose der systemischen hämatologischen Erkrankung betrug 69 Jahre. Das Alter bei Erstdiagnose der systematischen hämatologischen Erkrankung bei Patientin mit *new autoimmunity* ist Tabelle 12 zu entnehmen.

<b>Alter bei Erstdiagnose der systemischen hämatologischen Erkrankung in Jahren</b>	
Mittelwert:	39 Jahre
Median:	40 Jahre
Minimum:	16 Jahre
Maximum:	69 Jahre

**Tabelle 12: Alter bei Erstdiagnose der systemischen hämatologischen Erkrankung**

Da es viele verschiedene Arten von hämatologischen Erkrankungen gibt, waren auch die Indikationen zur ersten oder zweiten allogenen Stammzelltransplantation in dieser Studie sehr heterogen. Im Folgenden werden die einzelnen Erkrankungen in Gruppen zusammengefasst. Rezidive einer Entität, die zu einer weiteren Transplantation führten, werden als eigene Indikation gezählt. Damit übersteigt die Zahl der Indikationen und die Zahl der Transplantationen die Patientenzahl in dieser Studie. Die Akute myeloische Leukämie (AML) dominierte mit 33 % das Bild. An zweiter Stelle stand das Myeloproliferative Syndrom (MPS) mit 23 %. Diese Gruppe beinhaltete auch die Osteomyelofibrose (OMF) und die Chronische myeloische Leukämie (CML). An dritter Stelle stand mit 14 % das Myelodysplastische Syndrom (MDS), diesem wird auch die Isolierte aplastische Anämie, auf englisch *Pure red cell aplasia* (PRCA) zugeordnet. Als nächstes folgte mit 13 % das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), zu dem auch die Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und das Plasmozytom gehört. Die Akute lymphatische Leukämie (ALL) trat mit einer Häufigkeit von 11 % auf. Es kam zu einem Fall von schwerer aplastischer Anämie (SAA) und einem Fall von Morbus Hodgkin (MH). In einem Fall diente die erneute

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Stammzelltransplantation als Stammzellboost bei unzureichender Transplantatfunktion. Abbildung 9 veranschaulicht die Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation.

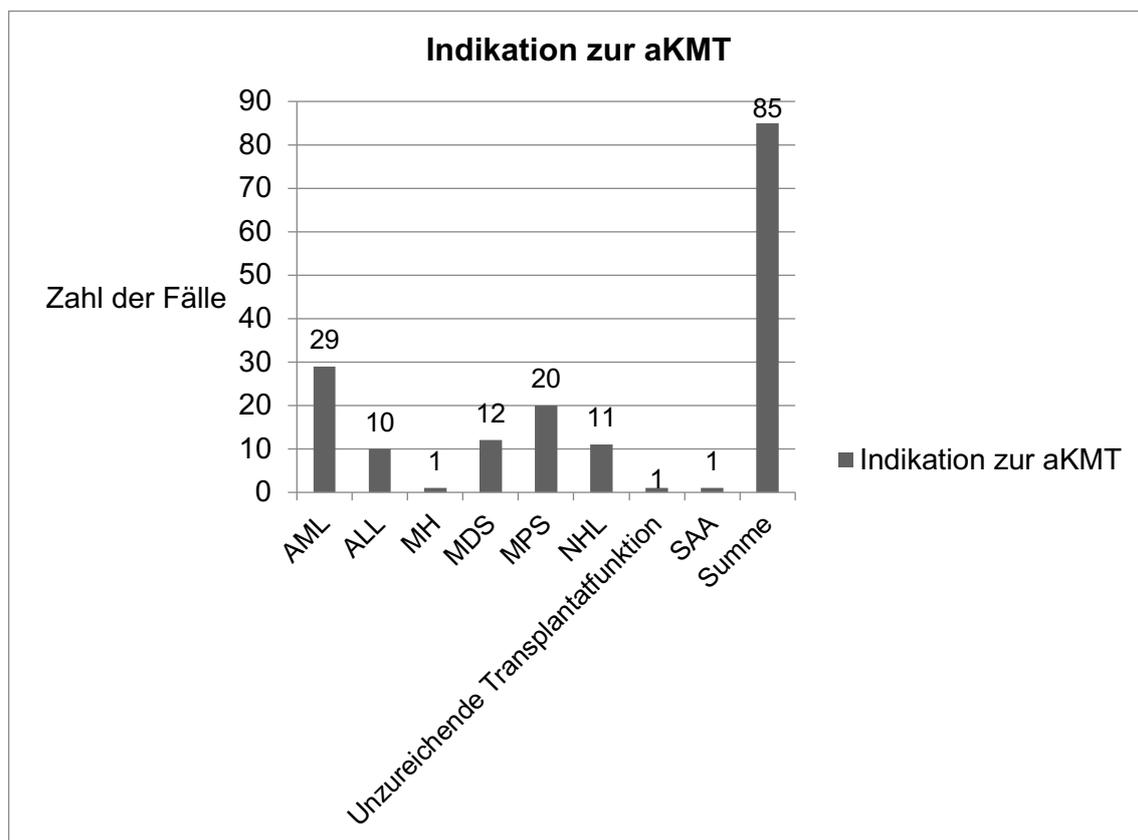


Abbildung 9: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation.

Die verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, die zur allogenen Stammzelltransplantation führten, sind auf der x-Achse dargestellt. Die schwarzen Balken kennzeichnen die jeweilige Zahl der Fälle auf der y-Achse. Es kam zu 85 Indikationen bei nur 78 Patienten, da manche Patienten mehrmals transplantiert wurden.

Bei 78 Patienten mit *new autoimmunity* fanden sich insgesamt 85 Indikationen zur Transplantation. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass manche Patienten mehrmals transplantiert wurden.

### 3.7 Geschlechterverteilung bei Patienten mit *new autoimmunity*

Bei den Patienten, bei welchen es zu einer oder mehreren neuen Autoimmunitäten kam, handelte es sich in 62 % der Fälle (n = 48) um Männer und in 38 % (n = 30) um Frauen. Das Geschlechterverhältnis bei den von *new autoimmunity* betroffenen Patienten ist in Abbildung 10 dargestellt.

In dieser retrospektiven Analyse, in der insgesamt 1288 Patienten auf *new autoimmunity* untersucht wurden, befanden sich 758 Männer und 530 Frauen. Die Relation war hier 1,4 zu 1. Bei den Patienten mit *new autoimmunity* waren es 1,6 zu 1.

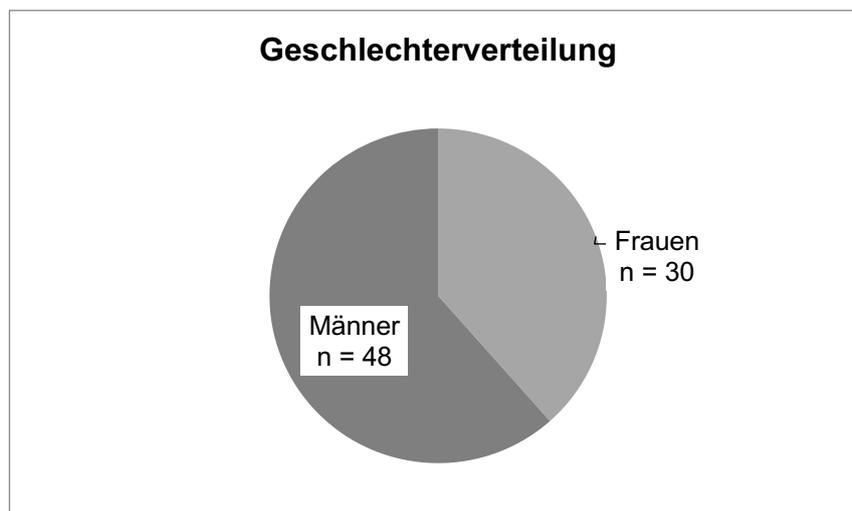


Abbildung 10: Geschlechterverteilung bei Patienten mit *new autoimmunity*

Der Anteil der männlichen Patienten mit *new autoimmunity* entspricht dem dunkelgrauen Anteil des Kreises. In einem helleren Grauton sind die weiblichen dargestellt.

Anschließend wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das Ziel war festzustellen, ob sich das Geschlechterverhältnis in dem Patientenkollektiv der Patienten mit neuer Autoimmunität signifikant vom dem Geschlechterverhältnis des Gesamtkollektivs der allogenen transplantierten in dieser Studie unterscheidet. Es ergab sich ein Chi-Quadrat Wert von 0,23, der deutlich unter dem p-Wert von 3,84 lag, wobei das übliche Signifikanzniveau von 5 % gewählt wurde. Daraus wurde geschlossen, dass kein signifikanter Unterschied besteht.

### 3.8 Anzahl Transplantationen, Alter und Zeit bis zur allogenen Stammzelltransplantation

Manche mittels Stammzelltransplantation behandelte Patienten müssen z.B. aufgrund von Rezidiven ihrer Grunderkrankung mehr als einmal transplantiert werden. Von den 78 von *new autoimmunity* betroffenen Patienten, die in dieser Studie näher untersucht wurden, waren die meisten, nämlich 71, nur einmal allogene Stammzelltransplantiert worden. Sieben Patienten waren mehr als einmal allogene transplantiert worden. Somit ergaben sich insgesamt 85 allogene Stammzelltransplantationen bei 78 Patienten. Tabelle 13 veranschaulicht die Zahl der Transplantationen bei den Patienten mit *new autoimmunity*.

Anzahl aHSZT	Zahl der Fälle	Anteil allen Patienten
Einmal transplantiert	71	91 %
Zweimal transplantiert	7	9 %
Patientenzahl gesamt:	78	100 %
Transplantationen gesamt:	85	

**Tabelle 13: Zahl der Transplantationen pro Patienten**

**In der Mitte findet sich die absolute Zahl der ein- oder mehrfach transplantierten Patienten mit *new autoimmunity*. Rechts findet sich deren Anteil an allen allogenen Stammzelltransplantationen**

Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur ersten allogenen Stammzelltransplantation betrug neun Monate. Mit einer minimalen Dauer von 34 Tagen bis zu einer maximalen von 14.4 Jahren ergab sich hier eine große Spannweite, was bei der Bandbreite der verschiedenen malignen hämatologischen Grunderkrankungen in dieser Studie und deren klassischerweise sehr unterschiedlichen Verläufen nicht überrascht. Die mediane

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur ersten allogenen Stammzelltransplantation wird in Tabelle 14 dargestellt.

<b>Mediane Dauer bis zur aHSZT in:</b>	
Tagen	270
Monaten	9
Jahren	0,8
Minimum in Tagen	34
Maximum in Jahren	14,4

**Tabelle 14: Dauer von der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis zur allogenen Stammzelltransplantation**

Betrachtet man das mediane Alter aller 1288 allogenen transplantierten Patienten zum Zeitpunkt der ersten allogenen Stammzelltransplantation (aHSZT), betrug dieses 46 Jahre. Das mediane Alter der Patienten mit neuer Autoimmunität lag mit 39 Jahren deutlich darunter. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 17, der älteste 68 Jahre alt. Die statistischen Maße zum Alter der Patienten bei allogener Stammzelltransplantation sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

<b>Alter alle Patienten</b>	
Median	46 Jahre
<b>Alter bei Patienten mit neuer Autoimmunität</b>	
Median	39 Jahre
Minimum	17 Jahre
Maximum	68 Jahre

**Tabelle 15: Patientenalter bei erster allogener Stammzelltransplantation**

Im oberen Abschnitt der Tabelle ist das mediane Alter bei allogener Stammzelltransplantation aller 1288 transplantierten Patienten gegeben. Im unteren Teil der Tabelle wurden das mediane Alter und weitere statistische Maße nur für die Patienten mit *new autoimmunity* berechnet.

Anschließend wurden die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen der Grundgesamtheit aller transplantierten Patienten und der Altersverteilung der Patienten mit *new autoimmunity* näher untersucht. Dafür wurde die Grundgesamtheit aller 1288 transplantierten Patienten in „ältere“ und „jüngere“ Patienten aufgeteilt. Als Altersgrenze wurde hier ein Alter von 40 Jahren bestimmt. Als nächstes wurde das Verhältnis von älteren zu jüngeren Patienten bestimmt, was in der Grundgesamtheit bei 1,89:1 lag.

Analog wurde das Verhältnis von älteren zu jüngeren Patienten in der Gruppe der Patienten mit *new autoimmunity* bestimmt. Hier ergab sich ein 1:1 Verhältnis. Um festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Grundgesamtheit der allogenen transplantierten Patienten und der Gruppe der Patienten mit *new autoimmunity* vorlag, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei diesem ergab sich ein Chi-Quadrat-Wert von 7,71. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ergab sich ein p-Wert von 3,84. Somit lag der Chi-Quadrat Test deutlich darüber und der Unterschied in der Altersverteilung war signifikant.

Daraus könnte man folgern, dass vor allem jüngere Patienten von *new autoimmunity* betroffen sind.

### 3.9 Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger

Wie in der Einleitung beschrieben, ist es bei Stammzelltransplantationen sehr wichtig, einen Stammzellspender zu finden, der möglichst gut zu dem Patienten passt. Dadurch werden nicht nur Komplikationen vermieden, die durch die immunologischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger entstehen, sondern auch Infektionen mit CMV Viren, die für stammzelltransplantierte Patienten sehr gefährlich sind.

In den folgenden Abschnitten werden die 78 Patienten mit *new autoimmunity* und ihre zugehörigen Stammzellspender auf Übereinstimmungen in Blutgruppe, Geschlecht, HLA und CMV-Status untersucht. Da es bei einigen Patienten zu mehreren Transplantationen mit teilweise unterschiedlichen Spendern kam, werden die Anteile der Übereinstimmung jeweils im Vergleich zur Gesamtzahl der Transplantationen angegeben.

Der Anteil der Transplantationen, bei denen bei Spender und Empfänger eine Übereinstimmung der Blutgruppen nach dem AB0-System vorlag, überwog leicht mit 56 % (n = 46). Bei 44 % (n = 37) der Transplantationen lag dagegen keine Übereinstimmung vor. Die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger nach dem AB0-System wird in Tabelle 16 veranschaulicht.

<b>Blutgruppen</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Anteil an allen aHSZT</b>
Übereinstimmung nach AB0	n = 46	56 %
Keine Übereinstimmung nach AB0	n = 37	44 %
Unbekannt	n = 2	2 %
Gesamt	n = 85	100 %

**Tabelle 16: Blutgruppen-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger**

**In der Mitte findet sich die absolute Zahl der Transplantationen, rechts der prozentuelle Anteil an allen allogenen Transplantationen bei Patienten mit *new autoimmunity*.**

Als nächstes wurde die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger bezüglich des Geschlechts bestimmt. Der Anteil der Patienten mit Übereinstimmung betrug 46 %. Bei 38 % kam es zu einer Nichtübereinstimmung. In 16 % der Fälle blieb die Übereinstimmung unbekannt. Die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger anhand des Geschlechts wird in Tabelle 17 veranschaulicht.

<b>Geschlecht</b>		
Übereinstimmung:	n = 38	46 %
Nichtübereinstimmung	n = 32	38 %
Unbekannt	n = 14	16 %
Gesamt	n = 85	100 %

**Tabelle 17: Geschlechtsübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger**

**Links** wird der Status der Übereinstimmung bzw. der Nichtübereinstimmung angezeigt. **In der Mitte** ist die Zahl der Transplantationen angegeben und **rechts** der prozentuelle Anteil an allen Transplantationen.

Üblicherweise wird ein identischer HLA-Status zwischen Spender und Empfänger angestrebt. Wie in der Einleitung beschrieben, kann es in einigen Fällen wünschenswert sein, dass der Spender nicht HLA-identisch ist. Das bedeutet jedoch, dass er sich zwar in einigen HLA-Genen von dem Empfänger unterscheidet, aber nicht in allen. Die höchste zugelassene Stufe an Unterschieden in den HLA-Genen findet sich bei haploidenten Spendern. Diese stimmen in nur in fünf HLA-Genen mit dem Empfänger überein. Haploidente Spender sind in der Regel mit dem Empfänger verwandt.

Die Übereinstimmung nach dem HLA-System wird üblicherweise anhand den aus dem Englischen stammenden Bezeichnungen klassifiziert. Diese beschreiben neben dem HLA-Status auch einen Status von Blutsverwandtschaft. *Matched related Donor* (MRD) bezeichnet einen HLA-identen und zudem verwandten Spender. Ein *matched unrelated Donor* (MUD) beschreibt einen HLA-identen, jedoch nicht mit dem Empfänger verwandten Spender. Ein *missmatched related Donor* (MMRD) steht für einen nicht-HLA identen jedoch mit

dem Empfänger verwandten Spender. Dagegen ist ein *missmatched unrelated Donor* (MMUD) Spender weder ident noch verwandt mit dem Empfänger.

In dieser Studie waren in 84 % (n = 71) der Transplantationen Spender und Empfänger HLA-ident. Davon waren 47 % (n = 40) zudem verwandt. In weiteren 36 % (n = 31) der Fälle waren sie zwar ident, jedoch nicht verwandt.

In 11 % (n = 9) der Fälle waren Spender und Empfänger nicht HLA-ident. In weiteren 6 % (n = 5) waren Spender und Empfänger haploident. In der Gruppe der nicht HLA-identen und der haploidenten waren die Hälfte der Spender mit Empfänger verwandt, die andere Hälfte nicht. Die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger bezüglich des HLA-Status wird in Tabelle 18 dargestellt.

<b>Übereinstimmung nach HLA</b>		
<b>HLA-ident</b>	n = 71	84 %
HLA-ident und verwandt ( <b>MRD</b> )	n = 40	47 %
HLA ident und nicht verwandt ( <b>MUD</b> )	n = 31	36 %
<b>HLA-nicht ident</b>	n = 9	11 %
<b>Haploident</b>	n = 5	6 %
HLA nicht ident und nicht verwandt ( <b>MMUD</b> )	n = 7	8 %
HLA nicht ident und verwandt ( <b>MMRD</b> )	n = 7	8 %
<b>Gesamt</b>	n = 85	100 %

**Tabelle 18: Übereinstimmung von Spender und Empfänger nach HLA-Status**

Links in der Tabelle wird der jeweilige Status angegeben. In der Mitte steht die absolute Fallzahl, rechts der prozentuelle Anteil an allen Transplantationen.

Auch die Übereinstimmung nach CMV-Status (Cytomegalie-Virus) wurde untersucht. Bei 65 % der aHSZT stimmten Spender und Empfänger in ihrem CMV-Status überein, waren also beide positiv oder negativ. In 27 % der Fälle kam es zu einer Nichtübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger. Bei sieben Transplantationen blieb die Übereinstimmung bezüglich des CMV Status

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

unbekannt. Die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger in Hinblick auf den CMV-Status ist Tabelle 19 zu entnehmen.

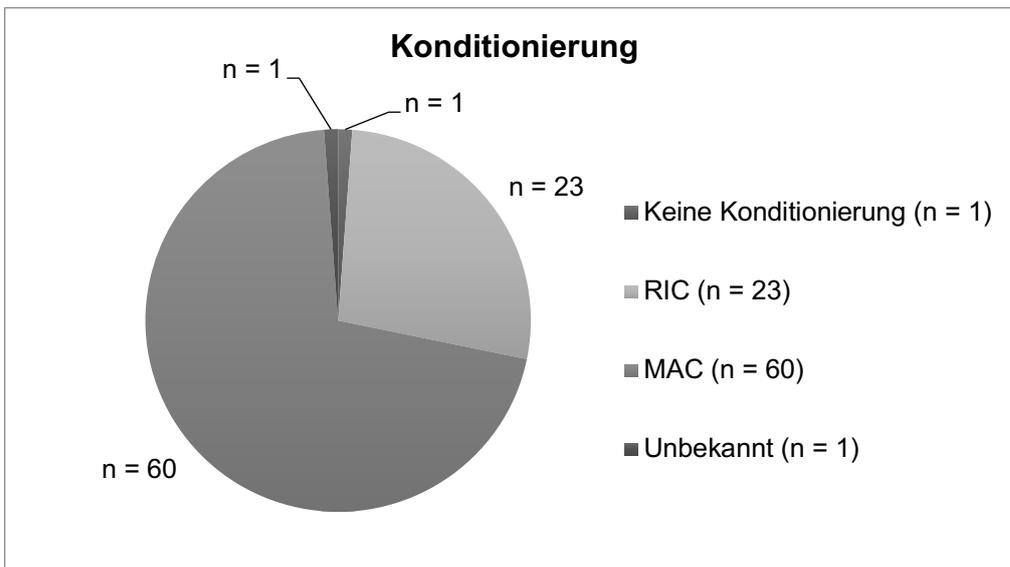
<b>CMV Übereinstimmung</b>		
Übereinstimmung	n = 55	65 %
Nichtübereinstimmung	n = 23	27 %
CMV-Status unbekannt	n = 7	8 %
Gesamt	n = 85	100 %

**Tabelle 19: Übereinstimmung des CMV-Status zwischen Spender und Empfänger**

Links wird der jeweilige CMV-Status angegeben. In der Mitte steht die absolute Fallzahl, rechts der prozentuelle Anteil an allen Transplantationen wiedergegeben.

### **3.10 Konditionierung, GvHD-Prophylaxe und akute GvHD-Komplikationen**

Die meisten Patienten in dieser Studie, nämlich 71 %, erhielten zur Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation eine Myeloablative Konditionierung (MAC). 27 % der Patienten erhielten eine Dosisreduzierte Konditionierung (RIC). Ein Patient erhielt keine Konditionierung, da es sich bei ihm um keine aHSZT im eigentlichen Sinn, sondern um einen Stammzellboost handelte. Bei einem Patienten blieb die Konditionierung unbekannt. Die Konditionierung bei den von *new autoimmunity* betroffenen Patienten wird in Abbildung 11 graphisch dargestellt.



**Abbildung 11: Konditionierung bei Patienten mit *new autoimmunity***

Die Konditionierungs-Regime der Patienten mit *new autoimmunity* sind sortiert nach RIC (Dosisreduzierte Konditionierung) und MAC (Myeloablative Konditionierung) dargestellt. Der Anteil der Patienten mit RIC ist dunkelgrau dargestellt, der Anteil der Patienten mit MAC ist hellgrau dargestellt. In einem Fall wurde auf eine Konditionierung verzichtet, da es sich um einen Stammzellboost handelte. In einem weiteren blieb die Art der Konditionierung unbekannt.

In der Gruppe der Patienten mit Myeloablativer Konditionierung war mit 26 % die Kombination aus fraktionierter Ganzkörperbestrahlung mit Cyclophosphamid die häufigste angewandte Methode. Diese war mit 21 % gefolgt von der Kombination aus Busulfan und Cyclophosphamid. Andere, seltenere Kombinationen werden in Tabelle 20 im Detail ausgeführt.

In der Gruppe mit dosisreduzierter Konditionierung war das Bild heterogener. Zu den am häufigsten angewandten Therapeutika gehörten hier Kombinationen aus Fludarabin, Thiotepa, Melphalan oder die alleinige Gabe von Cyclophosphamid mit einem prozentualen Anteil von je 4 %. Die Verteilung entspricht der Erwartung. Die bei der Konditionierung eingesetzten Chemotherapeutika-Kombinationen sind in der Tabelle 20 dargestellt.

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Konditionierung	Fallzahl	Prozentualer Anteil
<b>Dosisreduzierte Konditionierung (RIC)</b>	<b>n = 23</b>	<b>27 %</b>
FTBI/Thiotepa/Cyclophosphamid	n = 2	2 %
Busulfan/Cytarabin	n = 1	1 %
Fludarabin/Cyclophosphamid/FTBI	n = 1	1 %
Fludarabin/Melphalan	n = 1	1 %
Fludarabin/Cyclophosphamid/FTBI	n = 1	1 %
Cyclophosphamid	n = 3	4 %
Ibritumomab/Fludarabin/FTBI	n = 1	1 %
Fludarabin/FTBI	n = 1	1 %
Fludarabin/Treosulfan	n = 2	2 %
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan	n = 3	4 %
Fludarabin/Melphalan	n = 1	1 %
Fludarabin/FTBI	n = 1	1 %
Fludarabin/Busulfan	n = 1	1 %
Fludarabin/Treosulfan/Rituximab	n = 1	1 %
FLAMSA/Fludarabin/Busulfan	n = 2	2 %
Fludarabin/Melphalan/FTBI	n =	1 %
<b>Myeloablative Konditionierung (MAC)</b>	<b>n = 60</b>	<b>71 %</b>
Busulfan/Cyclophosphamid	n = 18	21 %
Cytarabin/Cyclophosphamid/Busulfan	n = 1	1 %
FTBI/Cyclophosphamid/Etoposid	n = 4	5 %
FTBI/Cyclophosphamid	n = 24	26 %
FTBI/Cyclophosphamid/Etoposid	n = 1	1 %
FTBI/Cyclophosphamid	n = 8	9 %
Busulfan/Cyclophosphamid	n = 2	2 %
FTBI/Etoposid	n = 2	2 %
<b>Keine Konditionierung</b>	n = 1	1 %
<b>Unbekannt</b>	n = 1	1 %
<b>Gesamtzahl aHSZT:</b>	<b>n = 85</b>	<b>100 %</b>

Tabelle 20: Konditionierung bei Patienten mit *new autoimmunity*

In der linken Spalte finden sich die angewandten Therapieregime der Konditionierung. Diese wurden in zwei Kategorien geteilt: Im oberen Teil der Tabelle finden sich solche mit reduzierter Intensität (RIC), im unteren jene mit myeloablativer Konditionierung (MAC). In der mittleren Spalte findet sich die jeweilige Zahl der Fälle. In der rechten Spalte sind die prozentualen Anteile an allen aHSZT angegeben sowie der Anteil innerhalb der Gruppen RIC und MAC.

In einem Fall fand keine Konditionierung statt, da es sich hier nur um einen *Stammzellboost* handelte, was keiner Konditionierung bedarf.

Abkürzungen: FTBI = *Fractionated total bodyirradiation*, FLAMSA = Fludarabin, Cytarabin, Amsacrin

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Im Laufe der allogenen Stammzelltransplantation wird in der Regel eine GvHD-Prophylaxe verabreicht, da die GvHD zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen einer allogenen Stammzelltransplantation gehört.

Die Art der GvHD-Prophylaxe wurde in dieser Studie nach dem führenden Wirkstoff der jeweiligen Medikamenten-Kombination benannt. In 66 % der Fälle wurde den Patienten eine Ciclosporin-basierte medikamentöse Prophylaxe verabreicht. In 9 % der Fälle war diese Tacrolimus basiert. In 4 % der Fälle war der führende Wirkstoff Antithymozytenglobulin (ATG). In wenigen Fällen war die GvHD-Prophylaxe auch Mycophenolsäure oder Muromonab-CD 3 basiert. In etwa 13 % der Fälle blieben die Wirkstoffe unbekannt. Die zur GvHD-Prophylaxe eingesetzten Therapien sind Tabelle 21 zu entnehmen.

<b>GvHD-Prophylaxe</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
<b>Ciclosporin basiert:</b>		<b>66 %</b>
CSA/MTX	n = 10	12 %
CSA/ATG	n = 9	11 %
CSA	n = 20	24 %
CSA/MMF	n = 10	12 %
ATG/CSA/MTX	n = 7	8 %
ATG/CSA/MMF	n = 4	5 %
<b>Tacrolimus basiert:</b>		<b>9 %</b>
MMF/Tacro	n = 2	2 %
ATG/MMF/Tacro	n = 2	2 %
MTX/Tacro	n = 1	1 %
ATG/MTX/Tacro	n = 3	4 %
<b>MMF basiert:</b>		<b>2 %</b>
ATG/MMF/Sirolimus	n = 1	1 %
ATG/MMF	n = 1	1 %
<b>ATG basiert:</b>		<b>4%</b>
ATG/Prednisolon	n = 1	1 %
ATG/MTX	n = 1	1 %
ATG	n = 1	1 %
<b>Andere:</b>		<b>1 %</b>
· Muromonab-CD3	n = 1	1 %
<b>Unbekannt:</b>	n = 11	13 %
<b>Total:</b>	n = 85	100 %

**Tabelle 21: GvHD Prophylaxe sortiert nach Hauptwirkstoff-Gruppen und prozentueller Anteil an allen allogenen Stammzelltransplantationen**

**Abkürzungen: CSA = Ciclosporin, MTX = Methotrexat, ATG = Antithymozytenglobulin und MMF = Mycophenolsäure**

Trotz der Prophylaxe kam es in einigen Fällen zu akuter GvHD. Ihrem Schweregrad entsprechend wurde diese in vier Kategorien eingeteilt. In 26 % der Fälle wurde keine akute GvHD dokumentiert. Die meisten Patienten entwickelten eine akute GvHD Grad 1. Dies war bei 42 % der Transplantationen der Fall. Zu

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

einer akuten GvHD Grad 2 kam es in 16 % der Fälle. Bei 9 % der Transplantationen entwickelte sich eine GvHD vom Schweregrad drei. Bei fünf Transplantationen blieb der Grad der GvHD nach Transplantation unbekannt. Das Auftreten von akuter GvHD in der jeweiligen Ausprägung wird in Abbildung 12 graphisch veranschaulicht. Die unterschiedlichen Grade werden anhand der Glucksberg-Kriterien bestimmt (Martino u. a., 1999). Die Erläuterung der einzelnen Grade findet sich in der Einleitung dieser Arbeit.

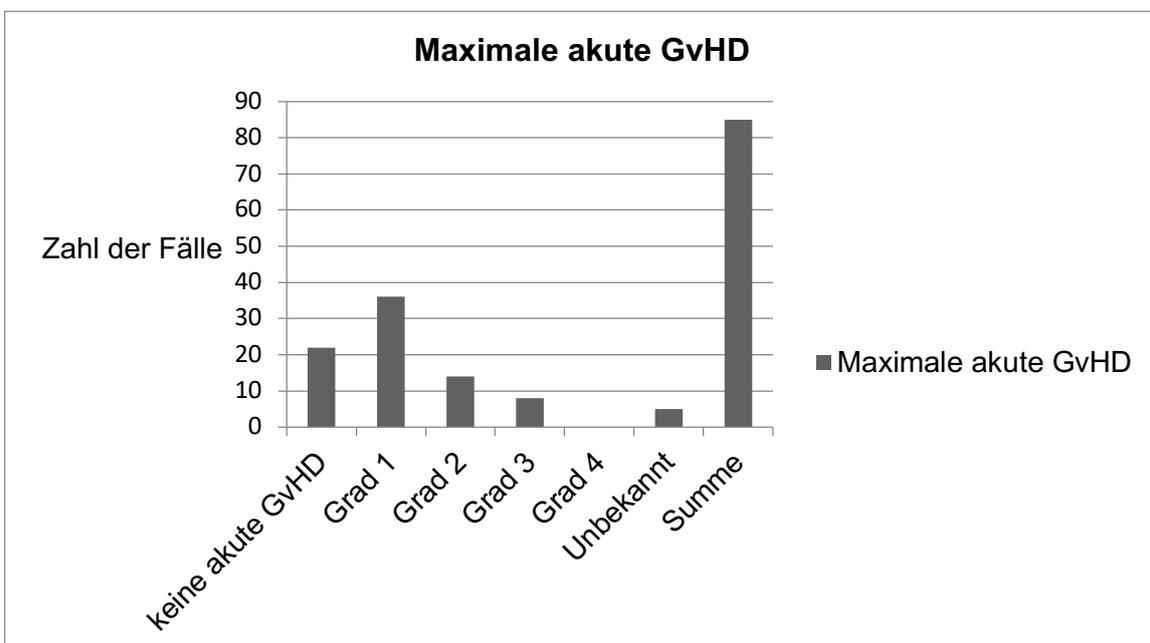


Abbildung 12: Maximale akute GvHD sortiert nach Schweregraden

### 3.11 *Engraftment*

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation dauert es einige Zeit, bis sich die Stammzellen des Spenders im Knochenmark des Empfängers zu funktionsfähigen Blutzellen differenziert haben. Dies geschieht in der Regel in mehreren, sich überlappenden Phasen. Zunächst kommt es zu einem Anstieg der Neutrophilen Granulozyten, die aus relativ reifen transplantierten Progenitorzellen stammen.

### Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Der zweite Anstieg besteht aus Neutrophilen Granulozyten, die aus unreifen multipotenten Stammzellen stammen. Die dritte und definitive Phase wird eingeleitet, wenn die pluripotenten Stammzellen die Bildung aller drei Zelllinien des Bluts beginnen. Dieser Prozess wird mittels Kontrollen des Blutbilds evaluiert. Erreicht die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von über 500/ $\mu$ l, spricht man vom neutrophilen *engraftment*. Dieses findet in der Regel zwischen 10 bis 21 Tagen nach Transplantation statt und ist ein wichtiger Marker für die Rekonstitution des Immunsystems des Patienten, welches nun aus Zellen des Spenders besteht (Murray, 2015).

Bei dem Kollektiv der Patienten mit *new autoimmunity* fand das neutrophile *engraftment* im Median am Tag 16 statt. Damit wurde bei allen Patienten in dieser Studie ein regelrechtes *engraftment* erreicht. Statistische Maße zum neutrophilen Engraftment sind Tabelle 22 zu entnehmen.

<b>Neutrophiles <i>engraftment</i></b>		
Mittelwert	16	in Tagen
Median	15	in Tagen
Minimum	7	in Tagen
Maximum	31	in Tagen
Unbekannt	n = 8	

**Tabelle 22: Neutrophiles *engraftment***

**In der Mitte findet sich die Anzahl der Tage nach aHSZT, nach denen das neutrophile *engraftment* erreicht wurde. In der mittleren untersten Zeile findet sich die Zahl der Fälle, in welchen das Datum des *engraftment* unbekannt blieb.**

Analog zum neutrophilen *engraftment* wird ebenfalls das *engraftment* der Thrombozyten berechnet. Dabei wurde möglichst als Datum des *engraftment* jener Tag in die Statistik aufgenommen, an dem die Zellzahl der Thrombozyten erstmals über 25.000/ $\mu$ l lag. Lag nur das Datum vor, an dem 20.000/ $\mu$ l gezählt wurden, wurde dieses verwendet. In dieser Studie fand das thrombozytäre *engraftment* im Median am Tag 18 statt und war somit regelrecht. Nur in einem Einzelfall dauerte das thrombozytäre *engraftment* ganze 219 Tage. In Tabelle 23 finden sich statistische Lagemaße zum thrombozytären *engraftment*.

<b>Thrombozytäres <i>engraftment</i></b>		
Mittelwert	23	in Tagen
Median	18	in Tagen
Minimum	6	in Tagen
Maximum	219	in Tagen
Unbekannt	n = 21	

**Tabelle 23: Thrombozytäres *engraftment***

In der Mitte findet sich die Anzahl der Tage nach aHSZT, nach denen das thrombozytäre *engraftment* erreicht wurde. In der mittleren untersten Zeile findet sich die Fallzahl, in welcher das Datum des *engraftment* unbekannt blieb.

### **3.12 Status der hämatologischen Grunderkrankung, Rezidive und Todesursachen**

Nach der allogenen Stammzelltransplantation erscheinen die Patienten in der Regel zu Nachsorgeuntersuchungen, um sie auf das Vorliegen eines Rezidivs oder auf längerfristige Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation zu untersuchen. Dieser Zeitraum der Nachsorge wird auch als *follow-up* bezeichnet.

Im folgenden Abschnitt wird geschildert, wie lange die Patienten mit *new autoimmunity* jeweils nachuntersucht wurden und wie sich ihr weiterer Verlauf entwickelte. Als Beginn des *follow-up* wurde der Tag der allogenen Stammzelltransplantation bzw. das Erstmanifestationsdatum der *new autoimmunity* bestimmt. Der Tag des letzten *follow-up* war entweder das Todesdatum des jeweiligen Patienten oder das Datum der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung. An diesem Tag wurde der Status der systemischen hämatologischen Grunderkrankung oder die Todesursache untersucht, falls die Patienten verstorben waren. Am Tag des letzten *follow-up* wurde auch der Status der *new autoimmunity* untersucht, die Ergebnisse finden sich weiter oben in dieser Arbeit.

<b>Follow-up Zeitraum nach aHSZT</b>		
· Median	3390 113 9	in Tagen in Monaten in Jahren
· Maximum	8066 269 22	in Tagen in Monaten in Jahren
· Minimum	16	in Tagen

**Tabelle 24: Zeitdauer von allogener Stammzelltransplantation bis zum letzten *follow-up***

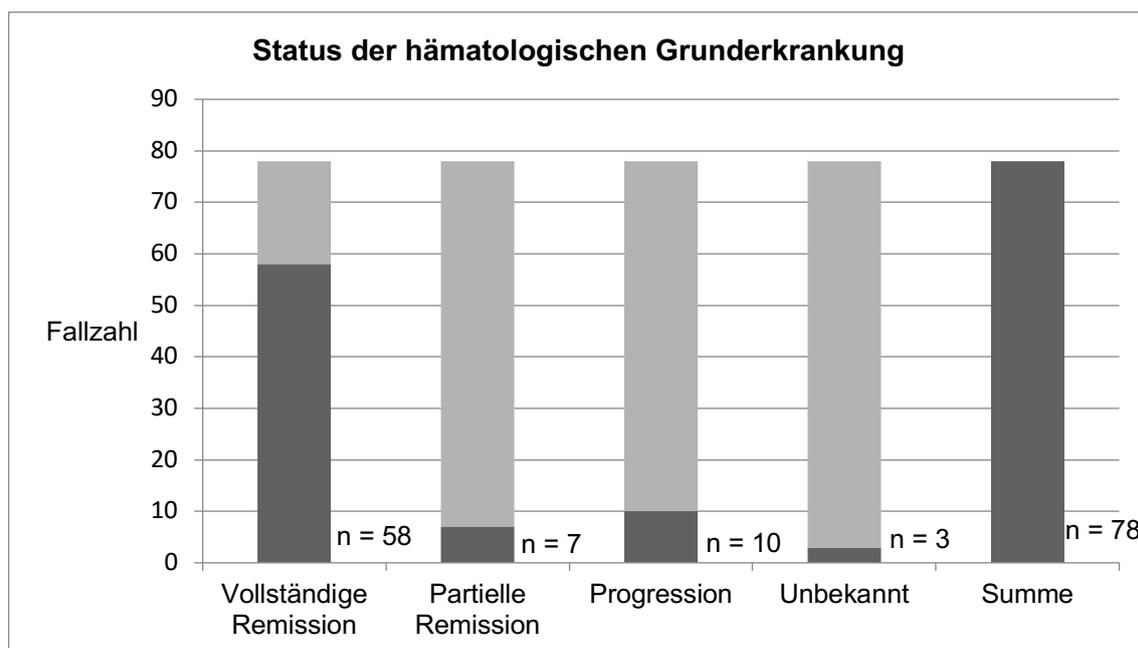
Der Nachbeobachtungszeitraum vom Zeitpunkt des Auftretens der *new autoimmunity* bis zur letzten Nachkontrolle des Patienten betrug im Median dagegen nur fünf Jahre. Der längste Nachbeobachtungszeitraum betrug 20 Jahre. Ein Patient verstarb am Tag der Diagnosestellung der *new autoimmunity*. Die Nachbeobachtungszeiträume nach Beginn der *new autoimmunity* sind in Tabelle 25 dargestellt.

<b>Follow-up Zeitraum nach Beginn der <i>new autoimmunity</i></b>		
· Median	1833 61 5	in Tagen in Monaten in Jahren
· Maximum	7417 247 20	in Tagen in Monaten in Jahren
· Minimum	0	in Tagen

**Tabelle 25: Nachbeobachtungszeitraum der *new autoimmunity***

Zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* wurde der Status der systematischen hämatologischen Grunderkrankung bei Patienten mit *new autoimmunity* bestimmt. In 74 % der Fälle erreichten diese eine komplette Remission. In 9 % der Fälle wurde dagegen nur eine partielle Remission erreicht. Bei 13 % der

Patienten kam es zur Progression der Grunderkrankung. In drei Fällen war der Status der hämatologischen Grunderkrankung unbekannt. Der jeweilige Status der hämatologischen Grunderkrankung zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* ist in Abbildung 13 graphisch dargestellt.



**Abbildung 13: Status der hämatologischen Grunderkrankung zum letzten Beobachtungszeitpunkt.**

Bis zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* war es bei insgesamt 24 % der Patienten zu einem Rezidiv der malignen hämatologischen Grunderkrankung gekommen. In einem Fall kam es zum Rezidiv nach der zweiten allogenen Stammzelltransplantation. Die Zahl der Patienten mit Rezidiv und deren prozentualer Anteil ist in Tabelle 26 veranschaulicht.

Patienten mit Rezidiv	Fallzahl	Prozentualer Anteil
Rezidiv nach 1. aHSZT	n = 18	23 %
Rezidiv nach 2. aHSZT	n = 1	1 %
Summe aller Patienten	n = 78	100 %

**Tabelle 26: Patienten mit Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung**

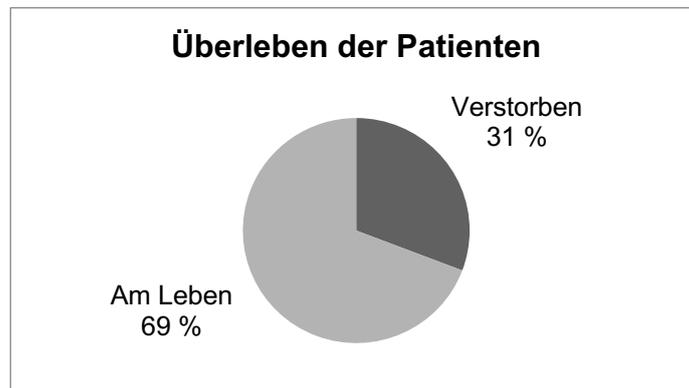
Rechts befindet sich der prozentuale Anteil der Patienten mit *new autoimmunity*, die ein Rezidiv bekommen haben, in der Mitte die absolute Fallzahl der Patienten mit Rezidiv. Links in der Tabelle wird dargestellt, ob das Rezidiv nach der ersten oder ggf. nach der zweiten allogenen Stammzelltransplantation aufgetreten ist.

Anschließend wurde der Zeitraum zwischen allogener Stammzelltransplantation und Auftreten des Rezidivs berechnet. Die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Median 1,4 Jahre. In einem Fall kam es zum Rezidiv bereits innerhalb von zwei Monaten nach Transplantation. Der größte Abstand zur Transplantation betrug 13 Jahre.

Dauer bis zum Rezidiv		
· Median	510	in Tagen
	17	in Monaten
	1,4	in Jahren
· Minimum	59	in Tagen
	2	in Monaten
· Maximum	4513	in Tagen
	150	in Monaten
	13	in Jahren

**Tabelle 27: Dauer von der letzten allogenen Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv**

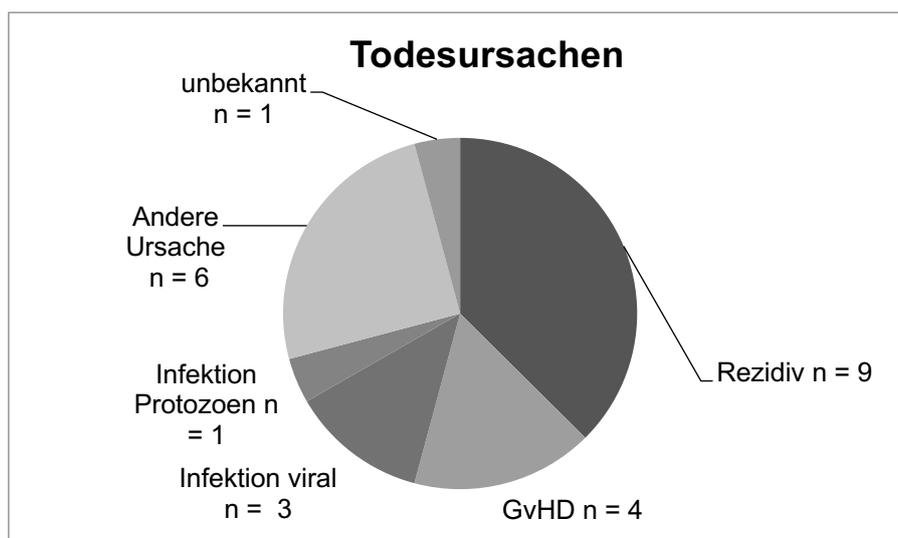
Zum Zeitpunkt des letzten follow-up waren fast 70 % der Patienten aus dieser Studie am Leben. Etwa 30 % waren verstorben. Die prozentuale Verteilung wird in Abbildung 14 graphisch dargestellt.



**Abbildung 14: Lebende und verstorbene Patienten beim letzten *follow-up***

Der Prozentuelle Anteil der lebenden Patienten ist hellgrau, der Anteil der verstorbenen Patienten dunkelgrau dargestellt.

Die führende Todesursache in dieser Analyse war ein Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung. Von diesem waren neun der Verstorbenen betroffen. Vier Patienten starben an den Folgen einer GvHD und weitere vier an Infektionen. Sechs der Toten waren durch eine heterogene Gruppe anderer Erkrankungen gestorben wie z.B. einem Zweitmalignom oder Schock bei Ileus. Bei einem Patienten blieb die Todesursache unbekannt. Die Todesursachen werden in Abbildung 15 graphisch veranschaulicht.



**Abbildung 15: Todesursachen bei verstorbenen Patienten mit *new autoimmunity***

Denisa Drinkova *New autoimmunity* nach HSZT 3 Ergebnisse

Insgesamt unterschieden sich die führenden Todesursachen bei Patienten mit *new autoimmunity* nicht stark von den üblichen Todesursachen bei Patienten ohne *new autoimmunity*. Wie bereits erwähnt, war in manchen Fällen die *new autoimmunity* zwar nicht die unmittelbare Todesursache, führte jedoch indirekt zum Tod. Dies war z.B. der Fall bei einem Patienten mit Bronchiolitis obliterans. Hier kam es im Rahmen einer Pneumonie zum Versagen der durch die neue Autoimmunität vorgeschädigten Lunge.

Um Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten mit *new autoimmunity* zu untersuchen, wurden die Patienten mit neuer Autoimmunität in verschiedene Gruppen eingeteilt, um das Überleben der einzelnen Gruppen anhand des *log-rank-Test* miteinander zu vergleichen. Kriterien für die Stratifizierung waren Übereinstimmung von Spender und Empfänger bezüglich der Blutgruppe, Geschlecht, HLA-Status, CMV Infektion sowie Therapieerfolg. Es ergab sich kein Hinweis für signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben. Die mediane Überlebenszeit von Beginn der *new autoimmunity* bis zum letzten Kontakt betrug 231,6 Monate, was etwa 19 Jahren entspricht. Die Überlebenszeiten finden sich in Abbildung 16 graphisch dargestellt.

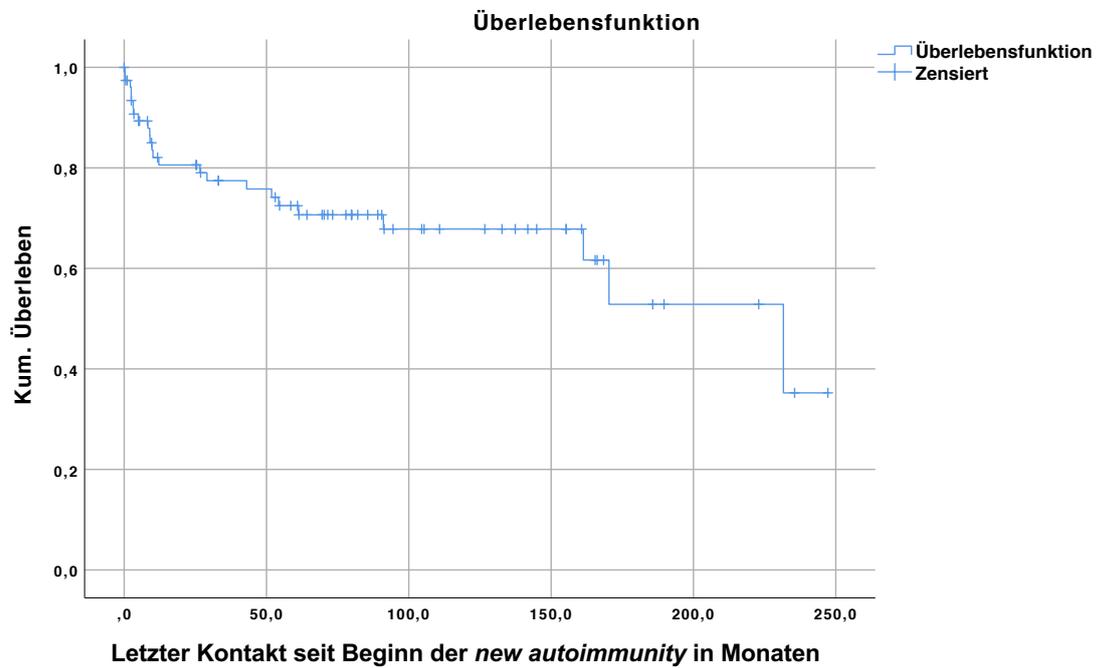


Abbildung 16: Überleben der Gesamtkohorte der Patienten *new autoimmunity*

Das kumulative Überleben ist als Anteil auf der y-Achse dargestellt, auf der x-Achse dargestellt befindet sich die Zeit in Monaten nach Beginn der *new autoimmunity*

## 4 Diskussion

*New autoimmunity* bezeichnet Erkrankungen, die nach der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen auftreten und im klinischen Erscheinungsbild klassischen Autoimmunerkrankungen ähneln.

Diese Studie untersuchte anhand von Arztbriefen 1288 Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2016 am UKT aufgrund einer malignen hämatologischen Grunderkrankung stammzelltransplantiert wurden, retrospektiv auf das Vorliegen von *new autoimmunity*. Es waren insgesamt 78 Patienten von *new autoimmunity* betroffen, damit lag *new autoimmunity* mit einer Häufigkeit von 6 % vor. Die kumulative Inzidenz innerhalb eines Jahres nach Stammzelltransplantation lag bei etwa 3 %, die von 5 Jahren bei 6 %. Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Auftreten der *new autoimmunity* betrug in dieser Studie 11,9 Monate und damit 547 Tage. Damit entspricht die festgestellte Inzidenz größtenteils den im Folgenden genannten Studien.

Im Jahr 2013 untersuchten Daikeler *u. a.* in ihrer multizentrischen retrospektiven Studie Patienten, die aufgrund maligner und nicht maligner Grunderkrankungen mit Stammzellen aus Nabelschnurblut allogenen transplantiert wurden. Hier wurde für *new autoimmunity* eine kumulative Inzidenz von 5 % innerhalb eines Jahres und 6,6 % innerhalb von fünf Jahren nach allogener Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut festgestellt. Die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Auftreten betrug 212 Tage und umgerechnet sieben Monate (Daikeler *u. a.*, 2013). Sanz *u. a.* untersuchten in ihrer Studie von 2007 das Auftreten von AIHA nach allogener Stammzelltransplantation, die zur Behandlung einer malignen hämatologischen Erkrankung erfolgt war. Die kumulative Inzidenz betrug nach drei Jahren 4,4 %, insgesamt waren zwölf Patienten betroffen. Von diesen hatten fünf Nabelschnurblut erhalten, fünf hatten einen MRD und zwei einen nicht

verwandten Spender (Sanz u. a., 2007). Die niedrigere Inzidenz der *new autoimmunity* könnte hier zum einen der niedrigeren Fallzahl der insgesamt transplantierten Patienten (n = 272), zum anderen dem kürzeren Beobachtungszeitraum geschuldet sein. Zudem wurden die Patienten nur auf das Vorliegen von AIHA, nicht auf andere neue Autoimmunerkrankungen untersucht. Im Jahr 1997 untersuchten Chen u. a. in ihrer retrospektiven Analyse Patienten nach allogener Stammzelltransplantation aufgrund von maligner hämatologischer Erkrankung auf Autoantikörper gegen Erythrozyten. Drei der neun betroffenen Patienten hatten einen MUD, bei den anderen sechs handelte es sich um MRD. Von den neun detektierten Patienten mit Antikörpern kam es bei sieben zu einer relevanten Hämolyse. Somit lag die Inzidenz von AIHA in dieser Studie bei 2 % (Chen u. a., 1997). In einer Studie von 2004 berichten O'Brien u. a. ebenfalls von AIHA, diesmal bei pädiatrischen Patienten, die aufgrund von angeborenen metabolischen oder malignen hämatologischen Erkrankungen mittels allogener HSZT behandelt wurden. Hier wurde für die AIHA eine kumulative Inzidenz von 6 % nach einem Jahr festgestellt. Es waren ausschließlich Patienten mit einem MUD, also einem HLA-identen, nicht verwandten Spender betroffen (O'Brien u. a., 2004). Eine Ausnahme bildet eine Studie von Khalil u. a. von 2014, wo die Inzidenz für *new autoimmunity* bei fast 30 % liegt. Allerdings wurden hier auch sklerodermiforme Hautveränderungen, eine aplastische Anämie und eine milde Leukopenie als *new autoimmunity* angesehen. In dieser Studie wurden Kinder aufgrund von metabolischen und malignen Erkrankungen allogent transplantiert. In den meisten Fällen hatten diese einen MRD, also einen HLA-identen, verwandten Spender. In 25 % der Fälle bestand ein stabiler gemischter Spenderchimärismus bei den Patienten (Khalil u. a., 2014). Die unterschiedlichen Inzidenzen in den genannten Studien könnten ein Hinweis darauf sein, dass es bestimmte Risikofaktoren gibt, die das Auftreten von *new autoimmunity* begünstigen. Auf die bekannten Risikofaktoren aus der Literatur wird weiter unten näher eingegangen.

Wie bereits beschrieben, stellt die Differenzierung zwischen GvHD, Toxizität der gesamten Transplantationsbehandlung und neuer Autoimmunität oft eine

diagnostische Herausforderung dar. Dies trifft insbesondere für die zwei häufigsten Entitäten neuer Autoimmunitäten in dieser Studie zu: Sjögren Syndrom und Bronchiolitis obliterans. So wurde als Sjögren Syndrom in dieser Studie definiert, wenn sowohl an den Augen, als auch an der Mundschleimhaut eine Symptomatik vorlag, um es gegenüber der ebenfalls häufigen GvHD Sicca Syndrom abzugrenzen. Die Genese von Bronchiolitis obliterans ist in der Literatur umstritten, vielfach wird es auch als eine der häufigsten Formen von GvHD betrachtet. Anders als die meisten Formen von GvHD spricht Bronchiolitis obliterans jedoch weniger auf die Therapie mit Steroiden an (Hakim u. a., 2019). Bronchiolitis obliterans tritt typischerweise nach allogener Stammzelltransplantation sowie nach Lungentransplantation auf. Sie kann jedoch auch nach Inhalation von toxischen Chemikalien oder im Rahmen von heumatoider Arthritis und Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten (Krishna und Oliver, 2019). In dieser Studie wurde Bronchiolitis obliterans als neue Autoimmunerkrankung angesehen und stellte damit 19 % aller *new autoimmunity*. Mit 8 % war das Sjögren Syndrom die zweithäufigste Entität in dieser Studie, gefolgt von der Immunthrombozytopenie mit 6 %. Mit einer Häufigkeit von 5 % traten Fasziiitis, Autoimmunhämolytische Anämie und Hypothyreose auf. Werden alle symptomatischen Schilddrüsendiffunktionen dieser Arbeit addiert, stellen sie 10 % aller neuen Autoimmunitäten und liegen damit in ihrer Häufigkeit noch vor dem Sjögren Syndrom.

Vergleicht man die Verteilung der neuen Autoimmunitäten in dieser Studie mit der jener der klassischen Autoimmunerkrankungen der Literatur, fanden sich klare Unterschiede. Wenn auch Diabetes mellitus Typ I als eine der häufigsten klassischen Autoimmunerkrankungen in der Literatur gilt, fand sich in dieser Studie kein einziger Fall. Auch die rheumatoide Arthritis trat in dieser Studie nur einmal auf. Andererseits wird die in dieser Studie sehr häufige Bronchiolitis obliterans sehr selten unter den klassischen Autoimmunerkrankungen gefunden. Somit entspricht die Verteilung der neuen Autoimmunerkrankungen in dieser Studie nicht derjenigen klassischer neuer Autoimmunitäten in der Gesamtbevölkerung (Cooper und Stroehla, 2003).

Vergleicht man die neuen Autoimmunitäten dieser Studie mit anderen Studien zu *new autoimmunity*, werden sich die vertretenen Entitäten ein wenig ähnlicher. So war in der Studie von Daikeler u. a. von 2013 die Autoimmunhämolytische Anämie die häufigste Entität, gefolgt vom Evans-Syndrom und der Immunthrombozytopenie. In einer Studie von 2008 von Bohgaki u. a. über Patienten mit *new autoimmunity* nach autologer HSZT aufgrund von maligner oder nicht-maligner Grunderkrankung, war Immunthrombozytopenie die häufigste Erkrankung. Die Dysfunktion der Schilddrüse ebenfalls gehörte zu den sehr häufigen Entitäten, wobei nicht näher klassifiziert wurde, ob es sich um eine Über- oder Unterfunktion handelte (Bohgaki u. a., 2008).

Das in dieser Arbeit häufige Auftreten von Immunthrombozytopenie, Autoimmunthrombozytopenie und Hypothyreose bestätigt somit die Ergebnisse der genannten Studien. In der Studie von Bohgaki u. a. von 2008 findet sich die These, dass sich unter den neuen Autoimmunitäten nach Stammzelltransplantation häufig organspezifische und durch Antikörper vermittelte Autoimmunerkrankungen finden, systemische *new autoimmunity* seien dagegen seltener (Bohgaki u. a., 2008). Fasst man die Schilddrüsendysfunktionen in dieser Studie zusammen, könnte sich die These bestätigen, dass *new autoimmunity* vor allem Antikörper-vermittelte Erkrankungen beinhaltet. In vielen Fällen jedoch keine Schilddrüsenantikörper bestimmt, sodass keine abschließende Ursache getroffen werden kann. Das hier ebenfalls sehr häufige Sjögren Syndrom gilt dagegen als systemische Autoimmunerkrankung (Brito-Zerón u. a., 2016).

Die inkonsequente Definition von *new autoimmunity* verdeutlicht die Schwierigkeit, die Daten aus verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen. Erschwerend kommt hinzu, dass in der klinischen Praxis selten molekulare Untersuchungen durchgeführt werden, um die Genese der verschiedenen Erkrankungen zu bestimmen. Wie bereits geschildert, ist Hypothyreose eine der am häufigsten beobachteten *new autoimmunity*. Gleichzeitig gilt Hypothyreose als eine der häufigsten Komplikationen nach Stammzelltransplantation und wird in der Regel auf die Toxizität der Konditionierung zurück geführt (Sklar u. a.,

1982). In der klinischen Praxis werden selten Antikörpersuchtests durchgeführt, sodass die autoimmune Genese in dieser Arbeit oftmals nicht definitiv belegt wurde.

In dieser Arbeit waren viele Patienten von mehreren neuen Autoimmunerkrankungen betroffen. Insgesamt hatten in dieser Arbeit 69 % (n = 54) eine *new autoimmunity*, 23 % (n = 18) zwei, 6 % (n = 5) drei und 1 % (n = 1) vier gleichzeitig. Auch bei klassischen Autoimmunerkrankungen sind rund 25 % Patienten von mehr als einer Autoimmunerkrankung betroffen (Cojocaru u. a., 2010).

In der bereits genannten Studie von Daikeler u. a., in der Stammzellen aus Nabelschnurblut allogon transplantiert wurden, fand sich bei 8 % der von *new autoimmunity* betroffenen Patienten eine zweite Autoimmunerkrankung (Daikeler u. a., 2013). Die unterschiedlichen Inzidenzen könnten sich zum einen dadurch ergeben, dass in der genannten Studie die Fallzahl der untersuchten Patienten kleiner war, zum anderen wurden Bronchiolitis obliterans und Sjögren Syndrom hier nicht als neue Autoimmunität gewertet. In der Studie von Khalil u. a. von 2014 lag lediglich ein Fall vor, wo ein Kind an zwei neuen Autoimmunitäten gleichzeitig litt (Khalil u. a., 2014). In vielen Studien zu *new autoimmunity* wurde ausschließlich AIHA als neue Autoimmunerkrankung untersucht oder es fand sich keine Angabe dazu, ob Patienten von mehreren *new autoimmunity* betroffen waren.

In dieser Arbeit fand sich bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der neuen Autoimmunität ein vollständiger Spenderchimärismus, was als Zeichen gewertet wurde, dass die *new autoimmunity* von den transplantierten Stammzellen des Spenders ausgeht. In fünf Fällen veränderte sich der Chimärismusbefund um den Zeitpunkt des Auftretens der neuen Autoimmunität. In zwei Fällen korrelierte das Auftreten der neuen Autoimmunität mit einem erstmalig vollständigen Spenderchimärismus. Bei so wenigen Einzelfällen mit inkonstanten Chimärismus ist die Aussagekraft der Daten natürlich limitiert. Trotzdem könnte das Auftreten einer neuen Autoimmunität von einer immunologischen Rekonstitution seitens der Spenderzellen begünstigt werden.

In den Studien aus der Literatur, die sich mit *new autoimmunity* befassen, sind keine Informationen über den Zusammenhang von Chimärismusbefund und *new autoimmunity* zu finden. Exner u. a. führten 1997 eine Studie am Tiermodell durch, die sich mit allogener Stammzelltransplantation als Therapie von Autoimmunerkrankungen befasst. In dieser fanden sich Hinweise darauf, dass gemischter Chimärismus besser vor der Entwicklung von GvHD und neuer Autoimmunität schützt als ein vollständiger Spenderchimärismus (Exner u. a., 1997). Selbst bei klassischen Autoimmunerkrankungen scheint der sogenannte fetale Mikrochimärismus eine wichtige Rolle zu spielen (Nelson, 2002). Der fetale Mikrochimärismus bezeichnet das Persistieren von fetalen Zellen im mütterlichen Organismus. Ob das Vorliegen von fetalem Mikrochimärismus als Risiko- oder als protektiver Faktor zu werten ist, ist bis dato unklar (Nelson, 2002).

Die erwähnte Schwierigkeit in der Diagnosestellung hat auch Folgen für den Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Auswahl des entsprechenden Therapeutikums. In dieser Studie betrug die Zeitdauer von Beginn der neuen Autoimmunität bis zur ersten ursächlichen, also immunsuppressiven Therapie fast fünf Jahre mit einer Standardabweichung von 2,8 Jahren. Allerdings variierte diese zwischen zwei Tagen als kürzester Zeitdauer und elf Jahren als längster Zeitdauer sehr stark. Im Median betrug diese drei Monate. Nicht in diese Statistik miteinberechnet sind 20 % aller neuen Autoimmunerkrankungen, wo der genaue Beginn der Symptomatik unbekannt blieb und das Datum der ersten Therapie als Beginn der neuen Autoimmunität gewertet wurde. Ebenso wurde in 15 % der Fälle keine ursächliche Therapie begonnen. Im Durchschnitt wurden zwei ursächliche Therapien pro neuer Autoimmunerkrankung eingeleitet. In einem Fall von Autoimmunhämolytischer Anämie waren es zehn verschiedene. Sieht man die Zeitdauer von der Manifestation der *new autoimmunity* bis zu ihrer ersten ursächlichen Therapie als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung an, variieren die Verläufe der einzelnen Entitäten von *new autoimmunity* sehr stark untereinander. Betrachtet man die Bronchiolitis obliterans genauer, variiert bei dieser der Schweregrad der Erkrankung stark von Patient zu Patient.

In der Literatur sind die Daten zur Therapie der *new autoimmunity* eher spärlich. Die Unterscheidung zwischen ursächlicher und symptomatischer Therapie wird meist nicht getroffen. Dagegen werden einzelne Substanzen beschrieben. Im Folgenden werden ausgewählte neue Autoimmunitäten und ihre Therapien aus dieser Arbeit geschildert, zu welchen Daten aus der Literatur vorliegen.

Bei einem der zwei von Psoriasis betroffenen Patienten kam ein Steroid zum Einsatz. Bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde diese mit Prednisolon therapiert. Bei fünf von sieben Patienten mit Hypothyreose wurde L-Thyroxin verabreicht. In dreizehn Fällen kam es zu hämatologischen neuen Autoimmunerkrankungen wie AIHA und ITP, sowie isolierter aplastischer Anämie. Hier bestand die ursächliche Therapie meist aus Steroiden, Immunglobulinen, Rituximab und der Durchführung einer Plasmapherese. Seltener kamen auch Bortezomib, Eculizumab, Mycophenolsäure, Cyclophosphamid, Sirolimus und Ciclosporin zum Einsatz. Bei einem Patienten, wo AIHA und ITP gleichzeitig vorlagen, erwies die sich haploidentische Stammzelltransplantation als erfolgreiche Therapie. In einer Studie von Zaydan u. a. aus dem Jahr 2002 wird die Stammzelltransplantation als Therapiemöglichkeit bei ITP genannt (Zaydan u. a., 2002). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass zumindest die hämatologischen neuen Autoimmunitäten in ihrer Therapie mehr Gemeinsamkeiten mit klassischen Autoimmunerkrankungen aufweisen als mit GvHD. Vereinzelt kam es zur Splenektomie. In einem Review von 2015 wird die Splenektomie bei Patienten mit Splenomegalie und Panzytopenie bei vollständigem Spenderchimärismus als Therapiemöglichkeit genannt, da es Hinweise gibt, dass die Milz eine tragende Rolle in autoimmunen Prozessen spielen kann (Kröger u. a., 2015).

In der Studie von Daikeler u. a. von 2013 kamen bei beiden Patienten mit Psoriasis Prednison, Ciclosporin und Tacrolimus zum Einsatz. Von den drei Patienten mit Hypothyreose wurde bei zweien eine Substitution mit Thyroxin notwendig. Ein Patient mit rheumatoider Arthritis wurde mittels Prednison und Methotrexat behandelt.

Somit unterschieden sich die Therapien in dieser Studie nicht wesentlich von den Therapien in den genannten Studien. Bei den einzelnen Entitäten von *new autoimmunity* liegen weder in der Literatur noch in dieser Studie genügend Fälle vor, um eine quantitative Aussage bezüglich des Ansprechens auf einzelne Substanzen zu treffen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Therapien der *new autoimmunity* sowohl in den genannten Studien als auch in dieser Arbeit nicht wesentlich von den Therapien der entsprechenden klassischen Autoimmunerkrankungen unterscheiden. Eine wichtige Fragestellung für die Zukunft wäre, ob und gegebenenfalls wie sich die Therapie von chronischer GvHD und *new autoimmunity* unterscheiden. Was das Therapieergebnis der *new autoimmunity* betrifft, hat ein Review von 2012 von Holbro u. a. diverse Einzelfallberichte zusammengefasst. Daten liegen zu der neuen Autoimmunität ITP vor, bei der das Ansprechen auf Therapien in 28 Fällen als „gut“ angesehen wurde. Allerdings lagen keine Daten zur Art der eingesetzten Therapeutika vor. In einem Fall starb der Patient an der ITP. Von den 56 Fällen von AIHA, in denen das Therapieergebnis gut dokumentiert wurde, starben 33 Patienten.

In dieser Arbeit entsprach das günstige Therapieergebnis von ITP dem Review von Holbro u. a. von 2012. In dieser Arbeit heilte die Erkrankung in fünf von sieben Fällen aus, in zwei Fällen blieb das Therapieergebnis unbekannt. Von den fünf Fällen von AIHA in dieser Studie heilten zwei aus, in dreien blieb die Erkrankung stabil. Somit war das Therapieergebnis von AIHA in dieser Studie ein wenig günstiger. Bei den anderen Entitäten von *new autoimmunity* waren die Fallzahlen in den genannten Studien oder in dieser Arbeit zu klein, um die Ergebnisse sinnvoll vergleichen zu können. Auch wurde in dem besagten Review von Holbro u. a. nicht näher definiert, was ein „gutes“ Therapieergebnis ausmacht. Somit wurde auch keine Unterscheidung getroffen, ob eine Erkrankung vollständig ausheilte oder ob eine nicht therapiebedürftige Resterkrankung blieb (Holbro u. a., 2012b).

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Fallserie handelt, konnten keine Risikofaktoren für das Entwickeln von *new autoimmunity* konfirmatorisch

eruiert werden. Deshalb wurden die epidemiologischen Merkmale der Kohorte der Patienten mit *new autoimmunity* qualitativ untersucht. Die Verteilung der malignen hämatologischen Erkrankungen, die zur allogenen Stammzelltransplantation führten, entsprachen im Wesentlichen der Erwartung (Hołowiecki, 2008). Obwohl klassische Autoimmunerkrankung überwiegend Frauen betreffen (Whitacre, 2001), fanden sich in dieser Studie 48 Männer und 30 Frauen. Allerdings fanden sich auch in der Gesamtkohorte der allogenen transplantierten Patienten mit einem Verhältnis von 1,4 zu 1 mehr Männer, was für systemische hämatologische Erkrankungen nicht überraschend ist (Jackson u. a., 1999; Radivoyevitch u. a., 2014).

Obwohl das Verhältnis von Männern und Frauen mit 1,6 zu 1 bei den Patienten *mit new autoimmunity* höher war als in der Gesamtkohorte, war der Unterschied im Chi-Quadrat Test nicht statistisch signifikant. Das mediane Alter aller allogenen transplantierten Patienten in dieser Studie betrug zum Zeitpunkt der ersten allogenen Stammzelltransplantation 46 Jahre. Bei den 78 Patienten, die in dieser Studie von *new autoimmunity* betroffen waren, betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten allogenen Stammzelltransplantation hingegen 39 Jahre. Dass die Patienten mit *new autoimmunity* in dieser Studie statistisch signifikant jünger waren, konnte im Chi-Quadrat-Test bestätigt werden. Die Beobachtung, dass vor allem jüngere Patienten von neuer Autoimmunität betroffen sind, entspricht der Studie von Daikeler u. a. von 2013. Hier wurden Patienten mit *new autoimmunity* untersucht, die aufgrund maligner und nicht maligner Erkrankungen mit Stammzellen aus Nabelschnurblut allogenen transplantiert wurden. Hier wurde jüngeres Patientenalter ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer neuen Autoimmunität identifiziert (Daikeler u. a., 2013).

In dieser Arbeit trug die *new autoimmunity* in vielen Fällen wesentlich zur Morbidität bei, stellte jedoch bei keinem einzigen Patienten die unmittelbare Todesursache dar. In vier Fällen scheint die neue Autoimmunität einen aggravierenden Einfluss auf den labilen Allgemeinzustand der Patienten gehabt zu haben, die schließlich an anderen Todesursachen verstarben. Das mediane

Überleben betrug in dieser Studie 19 Jahre. Es konnten keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Überleben eruiert werden.

In der Studie von Daikeler *u. a.* von 2013 hatten die von *new autoimmunity* Patienten mit nicht-maligner Grunderkrankung keine erniedrigte Gesamtüberlebensrate. Sechs der 52 Patienten starben jedoch unmittelbar an der *new autoimmunity*. Auch die Studie von Khalil *u. a.* bei Kindern mit neuer Autoimmunität nach allogener Stammzelltransplantation bei nicht maligner Grunderkrankung kam zu dem Schluss, dass *new autoimmunity* zwar wesentlich zur Morbidität, aber nicht zur Mortalität beiträgt (Khalil *u. a.*, 2014).

Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit ergaben sich einige Limitationen. So konnten im Allgemeinen eher qualitative als quantitative Aussagen getroffen werden. Da die Daten in dieser Arbeit vor allem aus Arztbriefen stammen, konnten viele Patienten nicht prospektiv auf das Vorliegen von *new autoimmunity* untersucht werden, weil zu wenige Aufzeichnungen vorlagen. Bei manchen Patienten mit *new autoimmunity* konnte der Verlauf nicht längerfristig nachbeobachtet werden, z.B. weil sie den Wohnort und damit das Krankenhaus wechselten. Auch der Vergleich zu Studien aus der Literatur gestaltete sich schwierig, da wie bereits beschrieben, bestimmte Parameter von Studie zu Studie verschieden definiert werden. Trotzdem konnte in einigen Fällen die Reliabilität der bisherigen Studien bestätigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die klinische Unterscheidung zwischen *new autoimmunity* und GvHD in der Praxis eine Herausforderung darstellen kann. Die teilweise inkonsequente Bezeichnung der neuen Autoimmunerkrankung in den Arztbriefen, auf denen diese Arbeit basiert, verdeutlicht die Schwierigkeit der Kategorisierung und korrekten Bezeichnung. Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation werden in der Regel zwei Kriterien herangezogen, um *new autoimmunity* von chronischer GvHD abzugrenzen. Das sind zum einen das klinische Erscheinungsbild, in denen die *new autoimmunity* klassischen Autoimmunerkrankungen ähnelt, zum anderen die Mediation über Antikörper, die sich auch bei klassischen Autoimmunerkrankungen finden (Holbro *u. a.*, 2012a). Die chronische GvHD wird

dagegen klassischerweise als über T-Zellen vermittelt angesehen (Felix u. a., 2007; Mirza u. a., 2016). Allerdings traten in dieser Arbeit auch Autoimmunerkrankungen wie z.B. Asthma auf, in dessen Pathogenese typischerweise T-Zellen involviert sind (Herrick und Bottomly, 2003). Auch die chronische GvHD scheint nicht rein über T-Zellen vermittelt zu sein. In einer Studie von 2017 von Wang *u. a.* wurden IgG-Antikörper nachgewiesen, die sich gegen Oberflächenantigene von Gewebe richteten, was von chronischer GvHD betroffen war. Diese Antikörper traten statistisch häufiger bei Patienten auf, die von chronischer GvHD betroffen waren als bei solchen ohne (Wang u. a., 2017). Komplizierter wird es bei Erkrankungen wie AIHA, die als eine der häufigsten neuen Autoimmunerkrankungen gilt und auch in dieser Arbeit, also bei allogenen transplantierten Patienten auftrat. Die Pathogenese der AIHA im Setting der allogenen Stammzelltransplantation wird charakterisiert durch die Lyse der Erythrozyten des Spenders durch die Immunzellen desselben. Mira u. a. berichten in ihrer Studie von 2016 von autoantigenspezifische T-Zellen. In den Antigen-Epitopen, gegen welche sich die T-Zellen richteten, bestand kein genetischer Unterschied zwischen Spender und Empfänger. Um dieses Phänomen präziser zu benennen, wurde der Begriff *Graft-versus-self* (GvS) eingeführt (Mirza u. a., 2016). Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die bisherige Nomenklatur zu überdenken. Der Begriff *new autoimmunity* sollte weiterhin den autoimmunen Phänomenen bei Patienten vorbehalten bleiben, die im klinischen Erscheinungsbild klassischen Autoimmunerkrankungen entsprechen. Um genauer definieren zu können, ob es sich um Alloreaktivität, also GvHD oder um GvS oder eventuell um *Graft-versus-graft* handelt, wären Untersuchungen auf molekularer Ebene notwendig. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen sowie eine einheitliche Terminologie könnten die Therapie der verschiedenen immunologischen Phänomene effizienter gestalten. Neben der Studie von Daikeler *u. a.* aus dem Jahr 2013 handelt es sich bei dieser Arbeit um die bisher einzige systematische Analyse, in der allogenen transplantierte, erwachsene Patienten auf das Vorliegen von neuen Autoimmunerkrankungen untersucht wurden, die klassischen

Denisa Drinkova New autoimmunity nach HSZT 4 Diskussion

Autoimmunerkrankungen ähneln. Auch kann hier, basierend auf den zuvor genannten Studien, erstmals die aktuell gültige Terminologie und somit die theoretischen Konzepte von GvHD und *new autoimmunity* hinterfragt werden.

## 5 Schlussfolgerung

Derzeit bezeichnet der Begriff *new autoimmunity* autoimmune Phänomene, die bei Patienten nach Stammzelltransplantation vorkommen und in ihrer klinischen Erscheinung klassischen Autoimmunerkrankungen ähneln.

In dieser Arbeit wurden 1288 am UKT allogenen transplantierte Patienten anhand von Arztbriefen auf das Vorliegen einer *new autoimmunity* untersucht. Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, wurden die erhobenen Daten mit vorwiegend deskriptiven statistischen Methoden analysiert. Auch der Chi-Quadrat Test wurde durchgeführt, um die Inzidenz von *new autoimmunity* bei jüngeren und älteren Patienten zu vergleichen. Die mittlere Überlebenszeit wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Von den untersuchten Patienten waren 78 von einer oder mehreren neuen Autoimmunitäten betroffen. Die häufigsten Entitäten von *new autoimmunity* in dieser Studie waren Bronchiolitis obliterans, Sjögren Syndrom, ITP, AIHA, Faszitis und Hypothyreose. Die Verläufe und der Therapiebedarf waren dabei sehr variabel. In nicht wenigen Fällen wurde keine ursächliche, also immunsuppressive Therapie begonnen. Vereinzelt waren dagegen zehn verschiedene ursächliche Therapien nötig, um die Erkrankung zu beherrschen. Auch der Schweregrad der Symptomatik, der sich in den angefangenen symptomatischen Therapien niederschlug, war dabei sehr unterschiedlich. Qualitativ entsprachen die in dieser Studie eingesetzten Substanzen weitestgehend jenen in der Literatur, die wiederum auf Therapiekonzepten für klassische Autoimmunerkrankungen fußten. Bei einzelnen Patienten dieser Studie fanden sich Hinweise darauf, dass sich *new autoimmunity* in ihrer Therapie von klassischen Autoimmunerkrankungen unterscheiden könnte. Es fanden sich vielfach günstige Therapieergebnisse, außerdem scheint *new autoimmunity* die Morbidität der Patienten zwar maßgeblich zu beeinflussen, jedoch war sie nie der alleinige Grund für das Versterben eines Patienten. Hinsichtlich der Epidemiologie fiel auf, dass das mediane Alter von Patienten mit *new autoimmunity* niedriger war im Vergleich zu

der Gesamtkohorte, der signifikante Unterschied wurde im Chi-Quadrat Test bestätigt. Das mediane Überleben betrug in dieser Arbeit etwa 19 Jahre, dieses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse ermittelt. Es wurden im der Cox-Regression keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Überleben gefunden. Unbeantwortet bleibt die Frage, auf welchem molekularen Pathomechanismus *new autoimmunity* basiert. Dies sollte in einer prospektiven Studie evaluiert werden. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen sowie eine einheitliche und präzise Terminologie könnten helfen, die Therapie der immunologischen Phänomene bei allogenen transplantierten Patienten zielgerichteter zu gestalten.

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AIHA	Autoimmunhämolytischen Anämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ASH	<i>The American Society of Hematology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CD	Cluster of differentiation
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CSA	Ciclosporin
DLI	<i>Donor lymphocyte infusion</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
FLAMSA	Fludarabin, Cytarabin, Amsacrin
FTBI	<i>Fractionated total bodyirradiation</i>
GSF	Granulozyten stimulierender Faktor
GvHD	<i>Graft-versus-host disease</i>
GvL	<i>Graft-versus-Leukemia-effect</i>
GvS	<i>Graft-versus-self</i>
aHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
HCT-CI	<i>Hematopoetic cell transplantation-specific comorbidity Index</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation

ITP	Immunthrombozytopenie
MAC	<i>Myeloablative conditioning</i>
MDS	<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>
MH	Morbus Hodgkin
MHC	<i>Major histocompatibility complexes</i>
miHAG	<i>Minor histocompatibility antigens</i>
MMF	Mycophenolsäure
MMRD	<i>Missmatched related Donor</i>
MMUD	<i>Missmatched unrelated Donor</i>
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MRD	<i>Matched related Donor</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MUD	<i>Matched unrelated Donor</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRM	<i>Non-relapse mortality</i>
OMF	Osteomyelofibrose
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PRCA	<i>Pure red cell aplasia</i>
RIC	<i>Reduced intensity conditioning</i>
SSO	Sequenz-spezifische Oligonucleotidsonden
SAA	Schwere aplastische Anämie
TBI	<i>Total body irradiation</i>
Th1-Zellen	Typ 1 Helferzellen
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
SSP	Sequenz-spezifische Primer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ULN	Upper limit of normal
VEGFR	Vascular endothelial growth factor



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das „Seattle Team“ mit Nobelpreisträger E. D. Thomas um 1990 (Little und Storb, 2002b). Mit freundlicher Genehmigung von Dan Hallett und Fred Hutch. ....	8
Abbildung 2: Frühe kutane chronische GvHD (Hymes u. a., 2006).....	19
Abbildung 3: Struktur der HLA-Moleküle (Monos und Winchester, 2019). ....	31
Abbildung 4: Rasantes Wachstum der HLA-Datenbank des Internationalen Informationssystems für Immunogetenetik über die letzten Jahre (Robinson u. a., 2015).....	33
Abbildung 5 : Häufigkeit der <i>new autoimmunity</i> .....	46
Abbildung 6: Zahl der neuen Autoimmunitäten pro Patient.....	47
Abbildung 7 Von <i>new autoimmunity</i> betroffene Organsysteme.....	52
Abbildung: 8 Therapieergebnis der <i>new autoimmunity</i> .....	63
Abbildung 9: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation. ....	69
Abbildung 10: Geschlechterverteilung bei Patienten mit <i>new autoimmunity</i> ....	70
Abbildung 11: Konditionierung bei Patienten mit <i>new autoimmunity</i> .....	78
Abbildung 12: Maximale akute GvHD sortiert nach Schweregraden.....	82
Abbildung 13: Status der hämatologischen Grunderkrankung zum letzten Beobachtungszeitpunkt. ....	86
Abbildung 14: Lebende und verstorbene Patienten beim letzten <i>follow-up</i> .....	88
Abbildung 15: Todesursachen bei verstorbenen Patienten mit <i>new autoimmunity</i> .....	88
Abbildung 16: Überleben der Gesamtkohorte der Patienten <i>new autoimmunity</i> .....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der HCT-CI Score zur Risikoabschätzung bei Stammzelltransplantationen Modifiziert (Sorrer u. a., 2005).....	16
Tabelle 2: Neue Autoimmunitäten sortiert nach Organsystemen .....	51
Tabelle 3: Chimärismus bei Patienten mit einer neuen Autoimmunität .....	54
Tabelle 4: Änderungen des Chimärismus im Zusammenhang mit dem Auftreten einer neuen Autoimmunerkrankung.....	55
Tabelle 5: Zeitdauer vom Auftreten der <i>new autoimmunity</i> bis zur ersten ursächlichen Therapie .....	57
Tabelle 6: Zeitdauer bis zur ersten ursächlichen Therapie der Bronchiolitis obliterans .....	58
Tabelle 7: Anzahl der ursächlichen Therapien pro Autoimmunität .....	59
Tabelle 8: Symptomatische Therapien pro <i>new autoimmunity</i> .....	60
Tabelle 9: Verstorbene Patienten mit Beteiligung der neuen Autoimmunität ....	62
Tabelle 10: Dauer der neuen Autoimmunität in den Fällen, in denen diese ausheilte .....	64
Tabelle 11: Therapieergebnis nach Organsystem.....	65
Tabelle 12: Alter bei Erstdiagnose der systemischen hämatologischen Erkrankung .....	68
Tabelle 13: Zahl der Transplantationen pro Patienten.....	71
Tabelle 14: Dauer von der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis zur allogenen Stammzelltransplantation .....	72
Tabelle 15: Patientenalter bei erster allogener Stammzelltransplantation.....	73
Tabelle 16: Blutgruppen-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger .....	74
Tabelle 17: Geschlechtsübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.....	75
Tabelle 18: Übereinstimmung von Spender und Empfänger nach HLA-Status.....	76
Tabelle 19: Übereinstimmung des CMV-Status zwischen Spender und Empfänger .....	77
Tabelle 20: Konditionierung bei Patienten mit <i>new autoimmunity</i> .....	79
Tabelle 21: GvHD Prophylaxe sortiert nach Hauptwirkstoff-Gruppen und prozentueller Anteil an allen allogenen Stammzelltransplantationen .....	81
Tabelle 22: Neutrophiles <i>engraftment</i> .....	83
Tabelle 23: Thrombozytäres <i>engraftment</i> .....	84

Tabelle 24: Zeitdauer von allogener Stammzelltransplantation bis zum letzten <i>follow-up</i> .....	85
Tabelle 25: Nachbeobachtungszeitraum der <i>new autoimmunity</i> .....	85
Tabelle 26: Patienten mit Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung.....	87
Tabelle 27: Dauer von der letzten allogenen Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv .....	87

## Literaturverzeichnis

Adams, E.J., & Luoma, A.M., 2013. The Adaptable Major Histocompatibility Complex (MHC) Fold: Structure and Function of Nonclassical and MHC Class I-Like Molecules. *Annu. Rev. Immunol.* 31, 529–561.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095912>

Afessa, B., Litzow, M., & Tefferi, A., 2001. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 28, 425–434.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703142>

Afessa, B., & Peters, S., 2006. Major Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 27, 297–309.  
<https://doi.org/10.1055/s-2006-945530>

Ahmad, I., Haider, K., & Kanthan, R., 2004. Autoimmune thrombocytopenia following tandem autologous peripheral blood stem cell transplantation for refractory germ cell tumor. *Bone Marrow Transplant.* 34, 279–280.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704574>

Al-Hazzouri, A., Cao, Q., Burns, L.J., Weisdorf, D.J., & Majhail, N.S., 2008. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 658–663.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.03.008>

Alarcón, G.S., Williams, G. V., Singer, J.Z., Steen, V.D., Clegg, D.O., Paulus, H.E., Billingsley, L.M., Luggen, M.E., Polisson, R.P., & Willkens, R.F., 1991. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 18, 1332–1339.

Amador-Patarroyo, M.J., Rodriguez-Rodriguez, A., & Montoya-Ortiz, G., 2012. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases?. *Autoimmune Dis.* 2012, 251730.  
<https://doi.org/10.1155/2012/251730>

Anderlini, P., Rizzo, J.D., Nugent, M.L., Schmitz, N., Champlin, R.E., &

Horowitz, M.M., 2001. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant.* 27, 689–692.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702875>

Appelbaum, F.R., 2001. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy.. *Nature* 411, 385–389.  
<https://doi.org/10.1038/35077251>

Aringer, M., Burkhardt, H., Burmester, G.R., Fischer-Betz, R., Fleck, M., Graninger, W., Hiepe, F., Jacobi, A.M., Kötter, I., Lakomek, H.J., Lorenz, H.M., Manger, B., Schett, G., Schmidt, R.E., Schneider, M., Schulze-Koops, H., Smolen, J.S., Specker, C., Stoll, T., & Strangfe, T., 2012. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland – a consensus report. *Lupus* 21, 386–401.  
<https://doi.org/10.1177/0961203311426569>

Aschan, J., 2006. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br. Med. Bull.* 77–78, 23–36.  
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldl005>

Ayas, M., Al-Mahr, Al-Jefri, M., Rifai, A., & S. Solh, H., 2003. Does adding ATG to the GVHD prophylaxis regimen help reduce its incidence?. *Bone Marrow Transplant.* 31, 311.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703804>

Bacigalupo, A., Oneto, R., Lamparelli, T., Gualandi, F., Bregante, S., Raiola, A.M., Di Grazia, C., Dominietto, A., Romagnani, C., Bruno, B., Van Lint, M.T., & Frassoni, F., 2001. Pre-emptive therapy of acute graft-versus-host disease: a pilot study with antithymocyte globulin (ATG). *Bone Marrow Transplant.* 28, 1093–1096.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703306>

Banchereau, J., & Steinman, R.M., 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392, 245–252.  
<https://doi.org/10.1038/32588>

Barnes, D.W.H., & Loutit, J., 1954. What is the recovery factor in spleen?. *Nucleonics* 12, 8–71.

Barnett, A.H. Eff, C. Leslie, R. D. Pyke, D.A., 1981. Diabetes in identical

twins. A study of 200 pairs.. *Diabetologia* 20, 87–93.  
<https://doi.org/10.1007/bf00262007>

Barriga, F. Ramírez, P. Wietstruck, A. Rojas, N., 2012. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. *Biol. Res.* 45, 307–316.  
<https://doi.org/10.4067/s0716-97602012000300012>

Barton-Burke, M., Dwinell, D.M., Kafkas, L., Lavalley, C., Sands, H., Proctor, C., & Johnson, E., 2008. Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant.. *Oncology* 22, 31–45.

Beatty, P.G., Clift, R.A., Mickelson, E.M., Nisperos, B.B., Flournoy, N.M., Sanders, P.J., Stewart, J.E., P. Buckner, C.D., Storb, R., Thomas, E.D., & Hansen, J.A., 1985. Marrow Transplantation from Related Donors Other Than HLA-Identical Siblings. *N. Engl. J. Med.* 313, 765–771.  
<https://doi.org/10.1056/nejm198509263131301>

Beck, S., & Trowsdale, J., 2000. The human histocompatibility complex: Lessons from the DNA Sequence. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 1, 117–137.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.117>

Belkacemi, Y., Labopin, M., Vernant, J.P., Prentice, H.G., Tichelli, A., Schattenberg, A., Boogaerts, M.A., Ernst, P., Della Volpe, A., Goldstone, A.H., Jouet, J.P., Verdonck, L.F., Locasciulli, A., Rio, B., Ozsahin, M., & Gorin, N.C., 1998. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 659–668.  
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00077-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00077-7)

Bell, E., & Bird, L., 2005. Autoimmunity. *Nature* 435, 583.  
<https://doi.org/10.1038/435583a>

Bensinger, W.I., Clift, R., Martin, P., Appelbaum, F.R., Demirer, T., Gooley, T., Lilleby, K., Rowley, S., Sanders, J., Storb, R., Buckner, C.D., & Blaise, D., 1996. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation.. *Blood* 88, 2794–800.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v100.9.3128>

Bensinger, W.I., & Storb, R., 2001. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 5, 67–86.

Berger, A., 2001. HLA typing.. *BMJ* 322, 218.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.322.7280.218>

Blackwell, J.M., Jamieson, S.E., & Burgner, D., 2009. HLA and infectious diseases.. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, 370–385.  
<https://doi.org/10.1128/cmr.00048-08>

Blaes, A., Konety, S., & Hurley, P., 2016. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation.. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 18, 25.  
<https://doi.org/10.1007/s11936-016-0447-9>

Blazar, B.R., Murphy, W.J., & Abedi, M., 2012. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 12, 443–458.  
<https://doi.org/10.1038/nri3212>

Bohgaki, T., Atsumi, T., & Koike, T., 2008. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun. Rev.*  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.005>

Bortin, M.M., 1970. A compendium of reported human bone marrow transplants.. *Transplantation* 9, 571–587.

Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S.J., Jonsson, R., Mariette, X., Sivils, K., Theander, E., Tzioufas, A., & Ramos-Casals, M., 2016. Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, 16047.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>

Byrne, J., Stainer, C., Cull, G., Haynes, A., Bessell, E., Hale, G., Waldmann, H., & Russell, N., 2000. The effect of the serotherapy regimen used and the marrow cell dose received on rejection, graft-versus-host disease and outcome following unrelated donor bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 25, 411–417.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702165>

Caillat-Zucman, S., 2009. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens* 73, 1–8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01167.x>

Campbell, D.J., & Koch, M.A., 2011. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells.. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 119–130.

<https://doi.org/10.1038/nri2916>

Chen, C.-S., Boeckh, M., Seidel, K., Clark, J., Kansu, E., Madtes, D., Wagner, J., Witherspoon, R., Anasetti, C., Appelbaum, F., Bensinger, W., Deeg, H., Martin, P., Sanders, J., Storb, R., Storek, J., Wade, J., Siadak, M., Flowers, M., & Sullivan, K., 2003. Infections Post Transplant Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 32, 515–522.

<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704162>

Chen, F., Owen, I., Savage, D., Roberts, I., Apperley, J., Goldman, J., & Laffan, M., 1997. Late onset haemolysis and red cell autoimmunisation after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 19, 491–495.

<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700677>

Choi, M., Sun, C.-L., Kurian, S., Carter, A., Francisco, L., Forman, S.J., & Bhatia, S., 2008. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 113, 1580–1587.

<https://doi.org/10.1002/cncr.23773>

Choi, S.W., & Reddy, P., 2014. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 536–547.

<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.102>

Cohen, A., Rovelli, A., Merlo, D.F., van Lint, M.T., Lanino, E., Bresters, D., Ceppi, M., Bocchini, V., Tichelli, A., & Socié, G., 2007. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J. Clin. Oncol.* 25, 2449–2454.

<https://doi.org/10.1200/jco.2006.08.9276>

Cojocaru, M., Cojocaru, I.M., & Silosi, I., 2010. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica (Buchar).* 5, 132–134.

Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex, 1999. *Nature* 401, 921–923.

<https://doi.org/10.1038/44853>

Cooper, G.S., & Stroehla, B.C., 2003. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2, 119–125.

Cutler, C., & Antin, J.H., 2005. An Overview of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin. Chest Med.* 26, 517–527.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.06.016>

Daikeler, T., Labopin, M., Di Gioia, M., Abinun, M., Alexander, T., Miniati, I., Gualandi, F., Fassas, A., Martin, T., Schwarze, C.P., Wulffraat, N., Buch, M., Sampol, A., Carreras, E., Dubois, B., Gruhn, B., Gungor, T., Pohlreich, D., Schuerwegh, A., Snarski, E., Snowden, J., Veys, P., Fasth, A., Lenhoff, S., Messina, C., Voswinkel, J., Badoglio, M., Henes, J., Launay, D., Tyndall, A., Gluckman, E., Farge, D., & EBMT Autoimmune Disease Working Party, 2011. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood* 118, 1693–1698.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>

Daikeler, Thomas, Labopin, M., Di Gioia, M., Abinun, M., Alexander, T., Miniati, I., Gualandi, F., Fassas, A., Martin, T., Schwarze, C.P., Wulffraat, N., Buch, M., Sampol, A., Carreras, E., Dubois, B., Gruhn, B., Gungör, T., Pohlreich, D., Schuerwegh, A., Snarski, E., Snowden, J., Veys, P., Fasth, A., Lenhoff, S., Messina, C., Voswinkel, J., Badoglio, M., Henes, J., Launay, D., Tyndall, A., Gluckman, E., Farge, D., & EBMT Autoimmune Disease Working Party, on behalf of the E.A.D.W., 2011. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party.. *Blood* 118, 1693–1698.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>

Daikeler, T., Labopin, M., Ruggeri, A., Crotta, A., Abinun, M., Hussein, A.A., Carlson, K., Cornillon, J., Diez-Martin, J.L., Gandemer, V., Faraci, M., Lindemans, C., O'Meara, A., Mialou, V., Renard, M., Sedlacek, P., Sirvent, A., Socié, G., Sora, F., Varotto, S., Sanz, J., Voswinkel, J., Vora, A., Yesilipek, M.A., Herr, A.-L., Gluckman, E., Farge, D., & Rocha, V., 2013. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.. *Blood* 121, 1059–1064.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445965>

Daikeler, T., & Tyndall, A., 2007. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 20, 349–360.  
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2006.09.008>

Dastmalchi, M., Grundtman, C., Alexanderson, H., Mavragani, C.P., Einarsdottir, H., Helmers, S.B., Elvin, K., Crow, M.K., Nennesmo, I., &

Lundberg, I.E., 2008. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1670–1677.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2007.077974>

Dausset, J., 1958. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol.* 20, 156–166.  
<https://doi.org/10.1159/000205478>

De Kleer, I., Vastert, B., Klein, M., Teklenburg, G., Arkesteijn, G., Yung, G.P., Albani, S., Kuis, W., Wulffraat, N., & Prakken, B., 2006. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. *Blood* 107, 1696–1702.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2800>

Deeg, H.J., Storb, R., Longton, G., Graham, T.C., Shulman, H.M., Appelbaum, F., & Thomas, E.D., 1988. Single dose or fractionated total body irradiation and autologous marrow transplantation in dogs: effects of exposure rate, fraction size, and fractionation interval on acute and delayed toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 647–653.

Deeg, H.J., Storb, R., Weiden, P.L., Raff, R.F., Sale, G.E., Atkinson, K., Graham, T.C., & Thomas, E.D., 1982. Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: engraftment, graft-versus-host disease, and induction of intolerance. *Transplantation* 34, 30–35.

Delves, P.J., & Roitt, I.M., 2000. The Immune System. *N. Engl. J. Med.* 343, 37–49.  
<https://doi.org/10.1056/nejm200007063430107>

Dertschnig, S., Hauri-Hohl, M.M., Vollmer, M., Hollander, G.A., & Krenger, W., 2015. Impaired thymic expression of tissue-restricted antigens licenses the de novo generation of autoreactive CD4+ T cells in acute GVHD. *Blood* 125, 2720–2723.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-597245>

Drobyski, W.R., Hari, P., Keever-Taylor, C., Komorowski, R., & Grossman, W., 2009. Severe autologous GVHD after hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 43, 169–177.  
<https://doi.org/10.1038/bmt.2008.295>

Du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G., & Blettner, M., 2010. Choosing Statistical Tests. *Dtsch. Aertzblatt Online* 107, 343–348.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0343>

Dunckley, H., 2012. HLA Typing by SSO and SSP Methods. Humana Press, Totowa, NJ, S. 9–25.

[https://doi.org/10.1007/978-1-61779-842-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-842-9_2)

Epstein, R.B., Storb, R., Ragde, H., & Thomas, E.D., 1968. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs.. *Transplantation* 6, 45–58.

Exner, B.G., Groninger, J.H., & Ildstad, S.T., 1997. Bone marrow transplantation for therapy in autoimmune disease. *Stem Cells* 15, 171–176.

<https://doi.org/10.1002/stem.5530150822>

Felix, N.J., Donermeyer, D.L., Horvath, S., Walters, J.J., Gross, M.L., Suri, A., & Allen, P.M., 2007. Alloreactive T cells respond specifically to multiple distinct peptide-MHC complexes. *Nat. Immunol.* 8, 388–397.

<https://doi.org/10.1038/ni1446>

Fernando, M.M.A., & Vyse, T.J., 2011. Major Histocompatibility Complex Class II, in: Lahita, R.G. (Hrsg.), *Systemic Lupus Erythematosus*. Elsevier Academic Press, London, S. 3–19.

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374994-9.10001-4>

Ferrara, J.L.M., Cooke, K.R., Pan, L., & Krenger, W., 1996. The Immunopathophysiology of Acute Graft-versus-Host-Disease. *Stem Cells* 14, 473–489.

<https://doi.org/10.1002/stem.140473>

Ferrer, A., Fernández, M.E., & Nazabal, M., 2005. Overview on HLA and DNA typing methods. *Biotechnol. Apl.* 22, 91–101.

Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E.W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J.D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G., & Flowers, M.E.D., 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 11, 945–956.

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>

Ford, C., Hamerton, J., Barnes, D., & Loutit, J., 1956. Cytological identification of radiation chimaeras. *Nature* 177, 452–454.  
<https://doi.org/10.1038/177452a0>

Fraser, C.J., Bhatia, S., Ness, K., Carter, A., Francisco, L., Arora, M., Parker, P., Forman, S., Weisdorf, D., Gurney, J.G., & Baker, K.S., 2006. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 108, 2867–2873.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003954>

Ghodke, Y., Joshi, K., Chopra, A., & Patwardhan, B., 2005. HLA and disease. *Eur. J. Epidemiol.* 20, 475–488.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-005-5081-x>

Goldblatt, F., & O'Neill, S.G., 2013. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 382, 797–808.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61499-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61499-3)

Goldman, J.M., Gale, R.P., Horowitz, M.M., Biggs, J.C., Champlin, R.E., Gluckman, E., Hoffmann, R.G., Jacobsen, S.J., Marmont, A.M., & McGlave, P.B., 1988. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann. Intern. Med.* 108, 806–814.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-6-806>

Goodfellow, P.N., Jones, E.A., Van Heyningen, V., Solomon, E., Bobrow, M., Miggiano, V., & Bodmer, W.F., 1975. The beta2-microglobulin gene is on chromosome 15 and not in the HL-A region. *Nature* 254, 267–269.  
<https://doi.org/10.1038/254267a0>

Gough, S.C.L., & Simmonds, M.J., 2007. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr. Genomics* 8, 453–465.  
<https://doi.org/10.2174/138920207783591690>

Griesemer, A.D., Sorenson, E.C., & Hardy, M.A., 2010. The role of the thymus in tolerance. *Transplantation* 90, 465–474.  
<https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181e7e54f>

Gyurkocza, B., & Sandmaier, B.M., 2014. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 124, 344–53.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778>

Haen, S.P., 2017. Vessels, T cells, and GVHD: time matters.. *Blood* 129, 1898–1899.

<https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-764696>

Haen, S.P., Pham, M., Faul, C., Dörfel, D., Vogel, W., Kanz, L., & Bethge, W.A., 2016. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients  $\geq 70$  years: which patients may benefit?. *Blood Cancer J.* 6, 443–443.

<https://doi.org/10.1038/bcj.2016.54>

Hakim, A., Cooke, K.R., Pavletic, S.Z., Khalid, M., Williams, K.M., & Hashmi, S.K., 2019. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant.* 54, 383–392.

<https://doi.org/10.1038/s41409-018-0266-6>

Hatzimichael, E., & Tuthill, M., 2010. Hematopoietic stem cell transplantation.. *Stem Cells Cloning* 3, 105–117.

<https://doi.org/10.2147/sccaa.s6815>

Herrick, C.A., & Bottomly, K., 2003. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 405–412.

<https://doi.org/10.1038/nri1084>

Hill, A.V.S., 1998. The immunogenetics of human infectious diseases.. *Annu. Rev. Immunol.* 16, 593–617.

<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.593>

Hingorani, S., Guthrie, K.A., Schoch, G., Weiss, N.S., & McDonald, G.B., 2007. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 39, 223–229.

<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705573>

Holbro, A., Abinun, M., & Daikeler, T., 2012a. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 157, 281–290.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09070.x>

Holbro, A., Abinun, M., & Daikeler, T., 2012b. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation.. *Br. J. Haematol.* 157, 281–90.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09070.x>

Hołowiecki, J., 2008. Indications for hematopoietic stem cell

transplantation.. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 118, 658–663.

Horowitz, M.M., Gale, R.P., Sondel, P.M., Goldman, J.M., Kersey, J., Kolb, H.J., Rimm, A.A., Ringdén, O., Rozman, C., & Speck, B., 1990. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation.. *Blood* 75, 555–562.

Hows, J., Bradley, B.A., Gore, S., Downie, T., Howard, M., & Gluckman, E., 1993. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study.. *Bone Marrow Transplant.* 12, 371–380.

Hymes, S.R., Turner, M.L., Champlin, R.E., & Couriel, D.R., 2006. Cutaneous Manifestations of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12, 1101–1113.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.08.043>

Jackson, N., Menon, B.S., Zarina, W., Zawawi, N., & Naing, N.N., 1999. Why is acute leukemia more common in males? A possible sex-determined risk linked to the ABO blood group genes.. *Ann. Hematol.* 78, 233–236.

Jacobson, L., Marks, E., Robson, M., Gaston, E., & Zirkle, R.E., 1949. The effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J Lab Clin Med* 34, 1538–1543.

Jaing, T.-H., 2011. Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Sci. Ser.* 6, 332–336.  
<https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2011.01509.x>

Jensen, P.E., 1999. Mechanisms of Antigen Presentation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37, 179–186.  
<https://doi.org/10.1515/cclm.1999.034>

Junghanss, C., Marr, K.A., Carter, R.A., Sandmaier, B.M., Maris, M.B., Maloney, D.G., Chauncey, T., McSweeney, P.A., & Storb, R., 2002. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study.. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 8, 512–520.

Kanda, Y., Chiba, S., Hirai, H., Sakamaki, H., Iseki, T., Koderu, Y., Karasuno, T., Okamoto, S., Hirabayashi, N., Iwato, K., Maruta, A., Fujimori, Y., Furukawa, T., Mineishi, S., Matsuo, K., Hamajima, N., & Imamura, M.,

2003. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 102, 1541–1547.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0430>

Kekre, N., & Antin, J.H., 2017. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Counterpoint.. *Blood Adv.* 1, 573–576.  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001552>

Kernan, N.A., Collins, N.H., Juliano, L., Cartagena, T., Dupont, B., & O'Reilly, R.J., 1986. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease.. *Blood* 68, 770–773.

Kersting, S., Hené, R.J., Koomans, H.A., & Verdonck, L.F., 2007. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 1169–1175.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.06.008>

Khalil, A., Zaidman, I., Bergman, R., Elhasid, R., & Ben-Arush, M.W., 2014. Autoimmune Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Disorders. *Sci. World J.* 2014, 1–6.  
<https://doi.org/10.1155/2014/581657>

Khan, F.M., Sy, S., Louie, P., Ugarte-Torres, A., Berka, N., Sinclair, G.D., Stewart, D.A., Russell, J.A., & Storek, J., 2010. 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* 116, 1803–1806.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-249201>

Khan, M.A., 2013. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr. Rheumatol. Rep.* 15, 362.  
<https://doi.org/10.1007/s11926-013-0362-y>

Kolb, H.J., Mittermüller, J., Clemm, C., Holler, E., Ledderose, G., Brehm, G., Heim, M., & Wilmanns, W., 1990. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients.. *Blood* 76, 2462–2465.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v76.12.2462.2462>.

Kolb, H.J., Socié, G., Duell, T., Van Lint, M.T., Tichelli, A., Apperley, J.F., Nekolla, E., Ljungman, P., Jacobsen, N., van Weel, M., Wick, R., Weiss, M., & Prentice, H.G., 1999. Malignant neoplasms in long-term survivors of

bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group.. *Ann. Intern. Med.* 131, 738–744.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-10-199911160-00004>

Kovacsovics-Bankowski, M., & Rock, K.L., 1995. A phagosome-to-cytosol pathway for exogenous antigens presented on MHC class I molecules.. *Science* 267, 243–246.  
<https://doi.org/10.1126/science.7809629>

Krenger, W., Blazar, B.R., & Hollander, G.A., 2011. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 117, 6768–6776.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334623>

Krishna, R., & Oliver, T.I., 2019. Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis), StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island.

Kröger, N.M., Deeg, J.H., Olavarria, E., Niederwieser, D., Bacigalupo, A., Barbui, T., Rambaldi, A., Mesa, R., Tefferi, A., Griesshammer, M., Gupta, V., Harrison, C., Alchalby, H., Vannucchi, A.M., Cervantes, F., Robin, M., Ditschkowski, M., Fauble, V., McLornan, D., Ballen, K., Popat, U.R., Passamonti, F., Rondelli, D., & Barosi, G., 2015. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 29, 2126–2133.  
<https://doi.org/10.1038/leu.2015.233>

Kruskall, M.S., Alper, C.A., Awdeh, Z., Yunis, E.J., & Marcus-Bagley, D., 1992. The immune response to hepatitis B vaccine in humans: inheritance patterns in families.. *J. Exp. Med.* 175, 495–502.

Kumar, L., 2007. Haematopoietic stem cell transplantation: current status.. *Natl. Med. J. India* 20, 128–137.

Larsen, C.E., & Alper, C.A., 2004. The genetics of HLA-associated disease. *Curr. Opin. Immunol.* 16, 660–667.  
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.07.014>

Little, M.-T., & Storb, R., 2002a. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat. Rev. Cancer* 2, 231–238.  
<https://doi.org/10.1038/nrc748>

Little, M.-T., & Storb, R., 2002b. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat. Rev. Cancer* 2, 231–238.  
<https://doi.org/10.1038/nrc748>

Living with the enemy, 2018. . *Nat. Immunol.* 19, 658.  
<https://doi.org/10.1038/s41590-018-0153-8>

Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T.R., & Shelton, E., 1951. Modification of Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 12, 197–201.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/12.1.197>

Mackinnon, S., Papadopoulos, E., Carabasi, M., Reich, L., Collins, N., Boulad, F., Castro-Malaspina, H., Childs, B., Gillio, A., & Kernan, N., 1995. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 86, 1261–1268.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v86.4.1261.bloodjournal8641261>

Main, J.M., & Prehn, R.T., 1955. Successful skin homografts after the administration of high dose x irradiation and homologous marrow. *J. Natl. Cancer Inst.* 15, 1023–1029.

Majhail, N.S., Farnia, S.H., Carpenter, P.A., Champlin, R.E., Crawford, S., Marks, D.I., Omel, J.L., Orchard, P.J., Palmer, J., Saber, W., Savani, B.N., Veys, P.A., Bredeson, C.N., Giralt, S.A., & LeMaistre, C.F., 2015. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21, 1863–1869.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032>

Mariette, X., Ravaut, P., Steinfeld, S., Baron, G., Goetz, J., Hachulla, E., Combe, B., Puéchal, X., Pennec, Y., Sauvezie, B., Perdriger, A., Hayem, G., Janin, A., & Sibilia, J., 2004. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: Results of the randomized, controlled trial of remicade in primary Sjögren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 50, 1270–1276.  
<https://doi.org/10.1002/art.20146>

Martin, P.J., Hansen, J.A., Torok-Storb, B., Durnam, D., Przepiorka, D., O'Quigley, J., Sanders, J., Sullivan, K.M., Witherspoon, R.P., & Deeg, H.J., 1988. Graft failure in patients receiving T cell-depleted HLA-identical allogeneic marrow transplants. *Bone Marrow Transplant.* 3, 445–456.

Martino, R., Romero, P., Subirá, M., Bellido, M., Altés, A., Sureda, A., Brunet, S., Badell, I., Cubells, J., & Sierra, J., 1999. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 24, 283–287.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701899>

Mathé, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Cattan, A., & Schneider, M., 1965. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results.. *Cancer Res.* 25, 1525–1531.

Mattsson, J., Ringdén, O., & Storb, R., 2008. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation.. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 165–170.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.025>

McSweeney, P.A., Niederwieser, D., Shizuru, J.A., Sandmaier, B.M., Molina, A.J., Maloney, D.G., Chauncey, T.R., Gooley, T.A., Hegenbart, U., Nash, R.A., Radich, J., Wagner, J.L., Minor, S., Appelbaum, F.R., Bensinger, W.I., Bryant, E., Flowers, M.E.D., Georges, G.E., Carl Grumet, F., Kiem, H.P., Torok-Storb, B., Yu, C., Blume, K.G., & Storb, R.F., 2001. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 97, 3390–3400.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v97.11.3390>

Mertlitz, S., Shi, Y., Kalupa, M., Grötzinger, C., Mengwasser, J., Riesner, K., Cordes, S., Elezkurtaj, S., & Penack, O., 2017. Lymphangiogenesis is a feature of acute GVHD, and VEGFR-3 inhibition protects against experimental GVHD.. *Blood* 129, 1865–1875.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-734210>

Mirza, N., Zierhut, M., Korn, A., Bornemann, A., Vogel, W., Schmid-Horch, B., Bethge, W.A., Stevanovic, S., Salih, H.R., Kanz, L., Rammensee, H.-G., & Haen, S.P., 2016. Graft versus self (GvS) against T-cell autoantigens is a mechanism of graft-host interaction.. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 13827–13832.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1609118113>

Mohty, B., & Mohty, M., 2011. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update.. *Blood Cancer J.* 1, 16.  
<https://doi.org/10.1038/bcj.2011.14>

Mohty, M., 2007. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 21, 1387–1394.  
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404683>

Mohty, M., Bay, J.-O., Faucher, C., Choufi, B., Bilger, K., Tournilhac, O., Vey, N., Stoppa, A.-M., Coso, D., Chabannon, C., Viens, P., Maraninchi, D., & Blaise, D., 2003. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen.. *Blood* 102, 470–476.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-12-3629>

Monos, D.S., & Winchester, R.J., 2019. The Major Histocompatibility Complex. *Clin. Immunol.* 79-92.e1.  
<https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6896-6.00005-3>

Morandi, P., Ruffini, P.A., Benvenuto, G.M., Raimondi, R., & Fossier, V., 2005. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 35, 323–334.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704763>

Mqadmi, A., Zheng, X., & Yazdanbakhsh, K., 2005. CD4+CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 105, 3746–3748.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4692>

Murray, S., 2015. Engraftment, in: Slater, R.T.M.S. (Hrsg.), *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Springer International Publishing, Cham, S. 161–165.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-13832-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13832-9_14)

Nagler, A., Aker, M., Or, R., Naparstek, E., Varadi, G., Brautbar, C., & Slavin, S., 2001. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp. Hematol.* 29, 362–370.  
[https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(00\)00655-x](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00655-x)

Narimatsu, H., Miyakoshi, S., Yamaguchi, T., Kami, M., Matsumura, T., Yuji, K., Murashige, N., Kusumi, E., Kodama, Y., Komatsu, T., Sakamaki, H., Kouzai, Y., Okada, M., Osugi, Y., Kobayashi, R., Inoue, M., Takahashi, S., Kai, S., Kato, K., Inoue-Nagamura, T., Taniguchi, S., Kato, S., & Japan Cord Blood Bank Network, 2008. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood* 112, 2579–2582.

<https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-118893>

Navarrete, C. V., 2000. The HLA system in blood transfusion. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 13, 511–532.

<https://doi.org/10.1053/beha.2000.0097>

Negrin, R.S., 2015. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology* 2015, 225–230.

<https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.225>

Nelson, J.L., 2002. Pregnancy and Microchimerism in Autoimmune Disease: Protector or Insurgent?. *Arthritis Rheum.* 46, 291–297.

<https://doi.org/10.1002/art.501>

Nemes, J., Jenei, Á., & Márton, I., 2018. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature. *Orv. Hetil.* 159, 495–502.

<https://doi.org/10.1556/650.2018.31011>

Nowell, P., Cole, L., Habermeyer, J., & Roan, P., 1955. Growth and continued function of rat marrow cells in X-irradiated mice. *Cancer Res.* 16, 258–261.

O'Brien, T.A., Eastlund, T., Peters, C., Neglia, J.P., Defor, T., Ramsay, N.K.C., & Scott Baker, K., 2004. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br. J. Haematol.* 127, 67–75.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05138.x>

Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M., Berggren, D.M., Svahn, B.-M., Mattsson, J., & Ringden, O., 2013. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 48, 537–543.

<https://doi.org/10.1038/bmt.2012.239>

Olsson, R.F., Logan, B.R., Chaudhury, S., Zhu, X., Akpek, G., Bolwell, B.J., Bredeson, C.N., Dvorak, C.C., Gupta, V., Ho, V.T., Lazarus, H.M., Marks, D.I., Ringden, O.T.H., Pasquini, M.C., Schriber, J.R., & Cooke, K.R., 2015. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia* 29, 1754–1762.

<https://doi.org/10.1038/leu.2015.75>

Ozdemir, Z.N., & Civriz Bozdağ, S., 2018. Graft failure after allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 57, 163–167.  
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.014>

Patriarca, F., Skert, C., Bonifazi, F., Sperotto, A., Fili, C., Stanzani, M., Zaja, F., Cerno, M., Geromin, A., Bandini, G., Baccarani, M., & Fanin, R., 2006. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation.. *Haematologica* 91, 1268–1272.

Payne, R., & Rolfs, M.R., 1958. Fetomaternal Leukocyte Incompatibility. *J. Clin. Invest.* 37, 1756–1763.  
<https://doi.org/10.1172/jci103768>

Pfeifer, J.D., Wick, M.J., Roberts, R.L., Findlay, K., Normark, S.J., & Harding, C. V., 1993. Phagocytic processing of bacterial antigens for class I MHC presentation to T cells. *Nature* 361, 359–362.  
<https://doi.org/10.1038/361359a0>

Pico, J.L., Avila-Garavito, A., & Naccache, P., 1998. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting.. *Oncologist* 3, 446–451.

Radvoyevitch, T., Jankovic, G.M., Tiu, R. V, Sauntharajah, Y., Jackson, R.C., Hlatky, L.R., Gale, R.P., & Sachs, R.K., 2014. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia.. *Radiat. Environ. Biophys.* 53, 55–63.  
<https://doi.org/10.1007/s00411-013-0507-4>

Ratanatharathorn, V., Ayash, L., Lazarus, H., Fu, J., & Uberti, J., 2001. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant.* 28, 121–129.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703111>

Riesner, K., Shi, Y., Jacobi, A., Kräter, M., Kalupa, M., McGearey, A., Mertlitz, S., Cordes, S., Schrezenmeier, J.-F., Mengwasser, J., Westphal, S., Perez-Hernandez, D., Schmitt, C., Dittmar, G., Guck, J., & Penack, O., 2017. Initiation of acute graft-versus-host disease by angiogenesis.. *Blood* 129, 2021–2032.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-736314>

Rimkus, C., 2009. Acute Complications of Stem Cell Transplant. *Semin. Oncol. Nurs.* 25, 129–138.  
<https://doi.org/10.1016/j.soncn.2009.03.007>

Rizzo, J.D., Curtis, R.E., Socié, G., Sobocinski, K.A., Gilbert, E., Landgren, O., Travis, L.B., Travis, W.D., Flowers, M.E.D., Friedman, D.L., Horowitz, M.M., Wingard, J.R., & Deeg, H.J., 2009. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation.. *Blood* 113, 1175–1183.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-158782>

Robinson, J., Halliwell, J., Hayhurst, J., Flicek, P., Parham, P., & Marsh, S., 2015. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases [WWW Document]. *Nucleic Acids Res.*  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x>

Rock, K.L., 1996. A new foreign policy: MHC class I molecules monitor the outside world. *Immunol. Today* 17, 131–137.  
[https://doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)80605-0](https://doi.org/10.1016/0167-5699(96)80605-0)

Rovó, A., Aljurf, M., Chiodi, S., Spinelli, S., Salooja, N., Sucak, G., Hunter, A.E., Kim, T.S., Socie, G., Van Lint, M.T., Passweg, J.R., Arat, M., Badoglio, M., & Tichelli, A., 2013. Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A survey of the late effect working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 98, 339–345.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2012.071944>

Sanz, J., Arriaga, F., Montesinos, P., Ortí, G., Lorenzo, I., Cantero, S., Puig, N., Moscardó, F., de la Rubia, J., Sanz, G., & Sanz, M.A., 2007. Autoimmune hemolytic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients. *Bone Marrow Transplant.* 39, 555–561.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705641>

Schuster, M.G., Cleveland, A.A., Dubberke, E.R., Kauffman, C.A., Avery, R.K., Husain, S., Paterson, D.L., Silveira, F.P., Chiller, T.M., Benedict, K., Murphy, K., & Pappas, P.G., 2017. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study.. *Open forum Infect. Dis.* 4, ofx050.  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofx050>

Scott Baker, K., Ness, K.K., Steinberger, J., Carter, A., Francisco, L., Burns, L.J., Sklar, C., Forman, S., Weisdorf, D., Gurney, J.G., & Bhatia, S., 2007. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 109, 1765–1772.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-022335>

Sherer, Y., & Shoenfeld, Y., 1998. Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 22, 873–881.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701437>

Shlomchik, W.D., 2007. Graft-versus-host disease. *Nat. Rev. Immunol.* 7, 340–352.  
<https://doi.org/10.1038/nri2000>

Sklar, C.A., Kim, T.H., & Ramsay, N.K.C., 1982. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am. J. Med.* 73, 688–694.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90411-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90411-9)

Smith, D.A., & Germolec, D.R., 1999. Introduction to immunology and autoimmunity.. *Environ. Health Perspect.* 107 Suppl, 661–665.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.99107s5661>

Sorrer, M.L., Maris, M.B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., & Storer, B., 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106, 2912–2919.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004>

Spierings, E., 2014. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens* 84, 374–360.  
<https://doi.org/10.1111/tan.12445>

Spitzer, T., 2001. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 27, 893–898.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703015>

Spriestersbach, A., Röhrig, B., Prel, J.-B. du, Gerhold-Ay, A., & Blettner, M., 2009. Descriptive Statistics. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 106, 578–583.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0578>

Stiff, P., 2001. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 27, 3–11.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702863>

Storb, R., & Deeg, H.I., 1986. Failure of allogeneic canine marrow grafts after total-body irradiation. *Transplantation* 42, 571–580.

<https://doi.org/10.1097/00007890-198612000-00001>

Storb, R., Epstein, R.B., Graham, T.C., & Thomas, E.D., 1970. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts.. *Transplantation* 9, 240–246.  
<https://doi.org/10.1097/00007890-197003000-00007>

Storb, R., Prentice, R.L., & Thomas, E.D., 1977. Marrow Transplantation for Treatment of Aplastic Anemia. *N. Engl. J. Med.* 296, 61–66.  
<https://doi.org/10.1056/nejm197701132960201>

Storb, R., Raff, R.F., Appelbaum, F.R., Graham, T.C., Schuening, F.G., Sale, G., & Pepe, M., 1989. Comparison of fractionated to single-dose total body irradiation in conditioning canine littermates for DLA-identical marrow grafts.. *Blood* 74, 1139–1143.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v74.3.1139>

Storb, R., Rudolph, R.H., & Thomas, E.D., 1971. Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *J. Clin. Invest.* 50, 1272–1275.  
<https://doi.org/10.1172/jci106605>

Straub, R.H., 2007. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr. Rev.* 28, 521–574.  
<https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>

Sullivan, K.M., Weiden, P.L., Storb, R., Witherspoon, R.P., Fefer, A., Fisher, L., Buckner, C.D., Anasetti, C., Appelbaum, F.R., & Badger, C., 1989. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia.. *Blood* 73, 1720–1728.  
<https://doi.org/10.1182/blood.v73.6.1720.bloodjournal7361720>

Swart, J.F., Delemarre, E.M., van Wijk, F., Boelens, J.-J., Kuball, J., van Laar, J.M., & Wulffraat, N.M., 2017. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 244–256.  
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H., & Buckner, C.D., 1975. Bone-Marrow Transplantation 2/2. *N. Engl. J. Med.* 292, 895–902.  
<https://doi.org/10.1056/nejm197504242921706>

- Thorsby, E., 2009. A short history of HLA. *Tissue Antigens* 74, 101–116.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01291.x>
- Tichelli, A., Bhatia, S., & Socié, G., 2008a. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 142, 11–26.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x>
- Tichelli, A., Bucher, C., Rovó, A., Stussi, G., Stern, M., Paulussen, M., Halter, J., Meyer-Monard, S., Heim, D., Tsakiris, D.A., Biedermann, B., Passweg, J.R., & Gratwohl, A., 2007. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation.. *Blood* 110, 3463–3471.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054080>
- Tichelli, A., Gratwohl, A., Egger, T., Roth, J., Prunte, A., Nissen, C., & Speck, B., 1993. Cataract Formation after Bone Marrow Transplantation. *Ann. Intern. Med.* 119, 1175.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00004>
- Tichelli, A., Rovó, A., & Gratwohl, A., 2008b. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices.. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2008, 125–133.  
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.125>
- Tiwari, J.L., & Terasaki, P.I., 1985. Mechanisms of HLA and Disease Associations, in: *HLA and Disease Associations*. Springer New York, New York, NY, S. 28–31.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8545-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8545-5_4)
- Travnik, R., Beckers, M., Wolff, D., Holler, E., Landthaler, M., & Karrer, S., 2011. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) – ein Update. *Der Hautarzt* 62, 139–155.  
<https://doi.org/10.1007/s00105-010-2107-4>
- Trentin, J.J., 1956. Mortality and Skin Transplantability in X-Irradiated Mice Receiving Isologous, Homologous or Heterologous Bone Marrow.. *Exp. Biol. Med.* 92, 688–693.  
<https://doi.org/10.3181/00379727-92-22582>
- Turesson, C., 2004. Endothelial Expression of MHC Class II Molecules in Autoimmune Disease. *Curr. Pharm. Des.* 10, 129–143.

<https://doi.org/10.2174/1381612043453414>

Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A., & Toubi, E., 2013. Age-related autoimmunity.. *BMC Med.* 11, 94.

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-94>

Van Rood, J.J., Van Leeuwen, A., & Eernisse, J.G., 1958. Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women. *Nature* 181, 1735–1736.

<https://doi.org/10.1038/1811735a0>

Vasconcelos, L., Vieira, E.C., Minicucci, E.M., Salvio, A.G., Souza, M.P. de, Marques, M.E.A., & Marques, S.A., 2013. Chronic graft-versus-host disease: clinical presentation of multiple lesions of lichenoid and atrophic pattern.. *An. Bras. Dermatol.* 88, 799–802.

<https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132128>

Wahren-Herlenius, M., & Dörner, T., 2013. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 382, 819–831.

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60954-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60954-x)

Wang, K.S., Kim, H.T., Nikiforow, S., Heubeck, A.T., Ho, V.T., Koreth, J., Alyea, E.P., Armand, P., Blazar, B.R., Soiffer, R.J., Antin, J.H., Cutler, C.S., & Ritz, J., 2017. Antibodies targeting surface membrane antigens in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 130, 2889–2899.

<https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801001>

Warren, E.H., Gavin, M., Greenberg, P.D., & Riddell, S.R., 1998. Minor histocompatibility antigens as targets for T-cell therapy after bone marrow transplantation.. *Curr. Opin. Hematol.* 5, 429–433.

Whitacre, C.C., 2001. Sex differences in autoimmune disease. *Nat. Immunol.* 2, 777–780.

<https://doi.org/10.1038/ni0901-777>

Williams, K.M., Chien, J.W., Gladwin, M.T., & Pavletic, S.Z., 2009. Bronchiolitis Obliterans After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA* 302, 306.

<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1018>

Williams, K.M., Dietzen, D., Hassoun, A.A., Fennoy, I., & Bhatia, M., 2014. Autoimmune thyroid disease following alemtuzumab therapy and hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with sickle cell disease.. *Pediatr. Blood Cancer* 61, 2307–2309.

<https://doi.org/10.1002/pbc.25102>

Wing, J.B., & Sakaguchi, S., 2012. Multiple treg suppressive modules and their adaptability.. *Front. Immunol.* 3, 178.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00178>

Wolff, S., 2002. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 29, 545–552.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703389>

Xie, Y., Davies, S.M., Xiang, Y., Robison, L.L., & Ross, J.A., 2003. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 97, 2229–2235.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.11316>

Yoshihara, S., Yanik, G., Cooke, K.R., & Mineishi, S., 2007. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 749–759.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.05.001>

Zaydan, M.A., Turner, C., & Miller, A.M., 2002. Case report Resolution of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura following syngeneic peripheral blood progenitor transplant. *Bone Marrow Transplant.* 29, 87–89.  
<https://doi.org/10.1038/sj/bmt/1703336>

Zhang, L., Chu, J., Yu, J., & Wei, W., 2016. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease.. *J. Leukoc. Biol.* 99, 279–287.  
<https://doi.org/10.1189/jlb.4ru0615-254rr>

Ziegler, K., & Unanue, E.R., 1981. Identification of a macrophage antigen-processing event required for I-region-restricted antigen presentation to T lymphocytes.. *J. Immunol.* 127, 1869–1875.

Zinkernagel, R.M., & Doherty, P.C., 1997. The discovery of MHC restriction. *Immunol. Today* 18, 14–17.  
[https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(97\)80008-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(97)80008-4)

Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G., 2011. Survival Analysis. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 107, 343–348.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0163>

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung II der Medizinischen Universitätsklinik unter Betreuung von PD Dr. med Sebastian Haen durchgeführt. Auch die Konzeption der Studie und Bereitstellung der Daten erfolgte durch PD Sebastian Haen.

Die Dokumentation, Aufarbeitung und die statistische Auswertung der Daten erfolgten durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 21.11.2019

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei PD Dr. med. Sebastian Haen für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation bedanken. Zudem möchte ich mich bei Professor Dr. med. Lothar Kanz und Professor Dr. med. Wolfgang Bethge für die Möglichkeit bedanken, in ihrer Abteilung meine Doktorarbeit verfassen zu dürfen. Mein Dank gilt insbesondere meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Sebastian Haen, der mich unterstützte und nicht den Glauben an meine Fähigkeiten verlor.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Christoph Faul, Professor Dr. med. Wichard Vogel, Professor Dr. med. Wolfgang Bethge, Professor Dr. med. Robert Möhle, Grazia Koch, Ute Schröder, Diana Killian und dem ganzen Team der Transplantationseinheit und der Stammzelltransplantationsambulanz der Medizinischen Universitätsklinik für die Unterstützung bei Dokumentation und Recherche von Patientendaten.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie, Oleg Vladimirov und meinen Freunden für die vielfältige Unterstützung bedanken.

