

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Akute Graft versus Host Erkrankung und gastrointestinale Toxizität nach
allogener Stammzelltransplantation bei der Prophylaxe mit
Enteric-coated mycophenolate sodium, Methotrexat und Mycophenolat-mofetil**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Gerd-Jonas Niestadtkötter

geboren am 30.03.1986 in Rheda-Wiedenbrück

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. Lutz P. Müller

Gutachter:

apl. Prof. Lutz P. Müller

Prof. Gerald Wulf, Göttingen

PD Philipp Hemmati, Potsdam

02.04.2019

30.04.2020

Referat

Die Akute Graft versus Host Erkrankung (Acute graft-versus-host disease/aGvHD) ist eine der Hauptursachen für therapieassoziiertes Versterben (Transplant related mortality, TRM) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT). Methotrexat (MTX) und Mycophenolat-mofetil (MMF) sind als GvHD-Prophylaxe etabliert. Nierentransplantationsstudien stellten fest, dass Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), eine weitere auf dem Gebiet der SZT bisher wenig beachtete Mycophenolatformulierung, im Vergleich zu MMF seltener mit Abstoßungsreaktionen und gastrointestinalen Toxizitäten (GI-Toxizitäten) einhergeht. Vor dem Hintergrund prüfte die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass nach SZT der Einsatz von EC-MPS im Vergleich zur Prophylaxe mit MTX oder MMF zu geringeren aGvHD-Inzidenzen und zu weniger GI-Toxizität führt, das TRM senkt sowie das Gesamtüberleben (Overall Survival/OS) verbessert. Die monozentrische retrospektive Analyse von 102 Patienten ergab, dass binnen 365 Tagen nach SZT (d365-Intervall) unter EC-MPS schwere aGvHD (Grad III-IV) im Vergleich zu MTX seltener auftraten (10 % vs. 31,3 %, $p = 0,061$) und die globale aGvHD-Inzidenz (Grad I-IV) unter EC-MPS im Vergleich zu MMF signifikant niedriger war (45,0 % vs. 75,0 %, $p = 0,024$). Außerdem waren während der oralen Applikation der Mycophenolatformulierungen (Oralintervall), unter EC-MPS aGvHD sowohl global als auch in schwerer Verlaufsform tendenziell seltener. Dieses Ergebnis wurde mit einer Ereignis-Zeit-Analyse bestätigt, mit der das aGvHD-Risiko innerhalb einer 100-tägigen oralen EC-MPS bzw. MMF-Einnahme abgeschätzt werden konnte. Innerhalb von 100 Tagen nach SZT (d100-Intervall) trat, wie in der Literatur beschrieben, unter MTX im Vergleich zur Prophylaxe mit MMF oder EC-MPS schwere Mukositis signifikant häufiger auf (MTX: 56,3 % vs. MMF: 10 %, $p = 0,001$ bzw. vs. EC-MPS: 23,3 %, $p = 0,011$). Entgegen der Ergebnisse von Nierentransplantationsstudien ging EC-MPS im Vergleich zu MMF tendenziell öfter mit schweren GI-Toxizitäten einher. Signifikant war der Unterschied bei schwerer Diarrhö (10,0 % vs. 33,3 %, $p = 0,032$). Im Vergleich zu MTX war unter EC-MPS die TRM-Rate (28,1 % vs. 6,7 %, $p = 0,044$) signifikant niedriger und das OS (71,9 % vs. 93,3 %, $p = 0,044$) signifikant besser. Zu den größten Limitationen der Arbeit gehört die ATG-Gabe, die in der MMF-Gruppe nicht signifikant, aber deutlich seltener erfolgte und für die in der multivariaten Analyse eine signifikante Reduktion der globalen und schweren aGvHD-Inzidenz festgestellt wurde. In der Zusammenschau bieten die Ergebnisse dieser Arbeit aber eine Rationale für weitere Untersuchungen von EC-MPS bei SZT.

Niestadtkötter, Gerd-Jonas: Akute Graft versus Host Erkrankung und gastrointestinale Toxizität nach allogener Stammzelltransplantation bei der Prophylaxe mit Enteric-coated mycophenolate sodium, Methotrexat und Mycophenolat-mofetil, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Indikationen und Prinzipien der allogenen Stammzelltransplantation.....	1
1.2 Ablauf der SZT von der Spenderauswahl bis zur GvHD-Prophylaxe.....	2
1.3 Komplikationen und TRM nach SZT	4
1.4 Graft versus Host Erkrankung	6
1.4.1 Akute Graft versus Host Erkrankung.....	6
1.4.2 Chronische Graft versus Host Erkrankung	10
1.5 Die GvHD-Prophylaxe	11
1.5.1 Methotrexat.....	11
1.5.2 Mycophenolat-mofetil	11
1.5.3 Enteric-coated mycophenolate sodium.....	12
1.5.4 Effektivität von MTX, MMF und EC-MPS.....	12
1.5.5 GI-Toxizitäten unter MTX, MMF und EC-MPS.....	13
2 Zielstellung.....	14
3 Material und Methoden	15
3.1 Stichprobenumfang.....	15
3.2 Prophylaxe und Therapie der aGvHD am Universitätsklinikum Halle (Saale)	15
3.3 Erfassung von Patienten- und Transplantationscharakteristiken	16
3.4 Erfassung der aGvHD-Daten	16
3.5 Erfassung der GI-Toxizitäten.....	17
3.6 OS und TRM am Tag 100 nach SZT	18
3.7 Beobachtungszeiträume und Abbruchkriterien	18
3.8 Statistische Analyse.....	19
4 Ergebnisse	21
4.1 Patienten- und Transplantationscharakteristiken.....	21
4.1.1 Gesamtkollektiv	21
4.1.2 Aufteilung des Gesamtkollektivs nach erhaltener GvHD-Prophylaxe	22
4.2 Berechnung der Beobachtungszeiträume.....	25
4.2.1 Beobachtungszeiträume des d100-Intervalls.....	25
4.2.2 Beobachtungszeiträume der Subgruppenanalyse.....	25
4.3 aGvHD in der Gesamtgruppe	26
4.3.1 aGvHD-Inzidenz im d365-Intervall	26
4.3.2 Einfluss der PPI Co-Medikation auf die aGvHD-Inzidenz.....	27
4.4 Subgruppenanalyse der aGvHD	27
4.4.1 aGvHD-Inzidenz im Oralintervall.....	27
4.4.2 Ereignis-Zeit-Analyse zur aGvHD-Inzidenz im Oralintervall.....	28
4.5 OS und TRM am Tag 100 nach SZT	29
4.6 Analyse der GI-Toxizitäten-Inzidenz in der Gesamtgruppe.....	29
4.6.1 GI-Toxizitäten-Inzidenzen im d100-Intervall	29
4.6.2 Einfluss der PPI Co-Medikation auf die GI-Toxizitäten-Inzidenz.....	31

4.6.3 Ereignis-Zeit-Analyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall	32
4.7 Subgruppenanalyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz	32
4.7.1 GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall	32
4.7.2 Ereignis-Zeit-Analyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall	34
4.8 Multivariate logistische Regressionsanalyse	34
4.8.1 Globales aGvHD-Risiko im d365-Intervall	34
4.8.2 Risiko für schwere aGvHD im d365-Intervall	35
4.8.3 Risiko für schwere GI-Toxizitäten im d100-Intervall	35
4.8.4 TRM-Risiko im d100-Intervall	36
5 Diskussion.....	37
5.1 Relevante Ergebnisse	37
5.2 Relevante Studien zu MTX, MMF und EC-MPS.....	38
5.3 aGvHD-Inzidenzen und TRM unter MTX, MMF und EC-MPS	40
5.3.1 MTX- und MMF-Gruppe im Vergleich	40
5.3.2 MTX- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich	41
5.3.3 MMF- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich.....	41
5.4 GI-Toxizitäten unter MTX, MMF und EC-MPS.....	43
5.4.1 MTX- und MMF-Gruppe im Vergleich	43
5.4.2 MTX- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich	44
5.4.3 MMF- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich.....	44
5.3 Zusammenhang von GI-Toxizitäten- und aGvHD-Inzidenzen.....	45
5.4 Stärken und Limitationen.....	46
5.5 Ausblick.....	47
6 Zusammenfassung	48
7 Literaturverzeichnis.....	50
8 Thesen der Dissertation	60
Selbständigkeitserklärung	VI
Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
Lebenslauf.....	V
Danksagung.....	VII

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

♀	weiblich
♂	männlich
∅	Zeichen für "fehlende(r)"/"kein(e)"
aGvHD	Acute Graft-versus-host disease/Akute Graft versus Host Erkrankung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM	Altersmedian
AML	akute myeloische Leukämie
APC	antigen-presenting cell/antigenpräsentierende Zelle
SZT	allogene Stem Cell Transplantation/allogene Stammzelltransplantation
ATG	Antithymozytenglobulin
BMSC	bone marrow stem cells/Knochenmarkstammzellen
BPARG	biopsy-proven acute rejection
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cGvHD	Chronische Graft-versus-host disease/Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CsA	Cyclosporin A
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium
ECP	Extrakorporalen Photopherese
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
ggf.	gegebenenfalls
GvHD	Graft-versus-host disease/Graft-versus-Host Erkrankung
GvL	Graft-versus-Leukämie
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HLA	Human leukocyte antigen
i. v.	intravenös
IFN-γ	Interferon gamma

IL-1	Interleukin-1
IMPDH	Iosinmonophosphatdehydrogenase/Iosinmonophosphatdehydrogenase
IQR	Interquartile Range
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LPS	Lipopolysaccharide
MAC	myeloablative conditioning/ myeloablative-Konditionierung,
Max.	Maximum
MDS	myelodysplastische Syndrome
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
MM	multiplen Myelom
MMF	Mycophenolat-mofetil
MMRD	mismatched related donor/ Familienspender mit HLA-mismatch
MMUD	mismatched unrelated donor/ Fremdspender mit HLA-mismatch
MPN	myeloproliferative Neoplasien
MPS	Mycophenolsäure
MRD	matched related donor/ HLA-identer Familienspende
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor/ HLA-identer Fremdspende
n	Anzahl der Patienten
ng	Nanogramm
NIH	National Institutes of Health
NMA	non myeloablative conditioning/ nicht-myeloablative-Konditionierung
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
OS	Overall Survival/ Gesamtüberleben
p. o.	per os
PBSC	periphere blood stem cells/ periphere Blutstammzellen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
RIC	reduced intensity conditioning, intensitätsreduzierte Konditionierung,
s.	siehe
s. u.	siehe unten
SZT	allogene Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle

TBI	Total body irradiation/ Ganzkörperbestrahlung
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TPN	Totale Parenterale Ernährung
TRM	Transplant related mortality/ therapieassoziertes Versterben
u.a.	unter anderem
UCB	umbilical cord blood/ Stammzellen aus Nabelschnurblut
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Indikationen und Prinzipien der allogenen Stammzelltransplantation

Die Transplantation allogener Blutstammzellen (allogene Stammzelltransplantation, SZT) ist ein kuratives Therapieprinzip, bei dem hämatopoetische Stammzellen von einem verwandten oder unverwandten Spender auf einen Empfänger übertragen werden. Im Jahr 2014 wurden laut dem Bericht der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 16 946 SZT in 47 teilnehmenden Ländern durchgeführt (Passweg et al. 2016). Die häufigsten Indikationen für die SZT sind hämatologische Neoplasien, insbesondere akute myeloische Leukämien (AML). Seltener wird das Verfahren bei soliden Tumoren und nicht malignen Erkrankungen eingesetzt. Die häufigsten zu einer SZT führenden Grunderkrankungen sind in der Tabelle 1 dargestellt. Standardindikationen für eine SZT sind durch die Fachgesellschaft EBMT (Sureda et al. 2015) sowie die DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.) definiert.

Tab. 1 - Indikationen für SZT in Europa 2014 (Passweg et al. 2016)

Indikationen für SZT	Anteil an SZT in %
AML, ALL, MDS/MPN, CML	70
Chronisch lymphatische Leukämie	2
Lymphproliferative Erkrankungen	15
Nicht maligne Erkrankungen	12
Andere (z. B. solide Tumore)	1

Der therapeutische Effekt der SZT beruht zum einen auf einer hochdosierten Chemotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie, durch die eine Immunsuppression des Empfängers herbeigeführt und möglichst viele maligne Zelle abgetötet werden, und zum anderen auf der Ausbildung eines Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effektes. Als GvL-Effekt wird eine Reaktion der Spender-T-Zellen gegen empfängerspezifische Antigene wie z. B. die Antigene der malignen Zellen des Empfängers bezeichnet (Bleakley und Riddell 2004). Grundlegend für die Erforschung des GvL-Effektes waren die Beobachtungen niedriger Rezidivraten bei Patienten mit einer Graft versus Host Erkrankung (Graft versus Host Disease, GvHD; Weiden et al. 1979), höherer Rezidivraten nach der Infusion T-Zell depletierter Transplantate (Apperley et al. 1988) sowie langfristiger Remissionen nach erneuter Transfusion von Spenderlymphozyten bei allogenen transplantierten Patienten mit Chronisch myeloischem Leukämie (CML)-Rezidiv (Kolb 2008).

Für das Anwachsen oder Abstoßen eines Transplantats kommt den Humanen Leukozyten Antigenen (HLA) der Klassen I und II eine zentrale Bedeutung zu. Für die Kodierung des HLA-Klasse-I-Antigens sind drei Gene von wesentlicher Bedeutung: HLA-A, HLA-B

und HLA-C. HLA-Klasse-I-Antikörper kommen auf der Oberfläche der meisten kernhaltigen Körperzellen und auf Thrombozyten vor. Sie präsentieren endogene Antigene und interagieren mit CD8+-T-Zellen.

Für die Kodierung des HLA-Klasse-II-Antigens sind unter anderem (u. a.) die Gene HLA-DQ und -DR verantwortlich. HLA-Klasse-II-Antigene kommen auf Antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Zellen, B-Lymphozyten, Makrophagen) vor und präsentieren exogene Antigene. CD4+-T-Zellen erkennen diesen HLA-Antigen-Komplex, binden sich an ihn und differenzieren sich zu T-Helferzellen.

Aufgrund vieler verschiedener Allelkombinationen liegt bei den HLA-Genen ein Polymorphismus vor, durch den jeder Mensch (mit Ausnahme eineiiger Zwillinge) seine eigene HLA-Molekülzusammensetzung besitzt. Alle HLA-Antigene werden durch ein väterliches und ein mütterliches Allel kodiert, sodass für jeden Locus 2 Allele berücksichtigt werden müssen (Shaw and Madrigal 2012; Kröger N, Zander, A R 2008).

1.2 Ablauf der SZT von der Spenderauswahl bis zur GvHD-Prophylaxe

Besteht die Indikation für eine SZT, erfolgt eine möglichst hochauflösende HLA-Typisierung des Patienten (Shaw and Madrigal 2012).

Spender können daraufhin als HLA-idente-Geschwisterspender (matched related donor, MRD), andere Familienspender (mismatched related donor/MMRD), HLA-idente Fremdspender oder Fremdspender mit HLA-Mismatch (matched unrelated donor/MUD bzw. mismatched unrelated donor/MMUD) kategorisiert werden (Kröger et al. 2004).

HLA-idente Spender (MRD oder MUD) sind definiert als mindestens in 8/8 (HLA-A, -B, -C und -DR) oder 10/10 (inklusive HLA-DQ) Loci mit dem Empfänger übereinstimmend (Sureda et al. 2015). Aktuell wird üblicherweise ein HLA-identer Familienspender einem HLA-identen Fremdspender vorgezogen. Zur Reduktion des therapieassoziierten Versterbens (Transplant related mortality, TRM) sind neben der Übereinstimmung in den HLA-Loci Kriterien der Spenderauswahl relevant. Dazu gehören Spender-Empfänger-Konstellation von Zytomegalievirus (CMV)-Status, Blutgruppen und Geschlecht wie auch Alter und Gesundheitszustand des Spenders.

Falls keine passenden Fremd- (mindestens 9/10) oder Familienspender zur Verfügung stehen, sollten alternative Stammzellquellen wie haploidentische Spender und Nabelschnurblut Berücksichtigung finden (Shaw and Madrigal 2012; Bethge et al 2016).

Hämatopoetische Stammzellen können aus dem Knochenmark (bone marrow stem cells, BMSC), dem peripheren Blut (periphere blood stem cells, PBSC) und dem Nabelschnurblut (umbilical cord blood, UCB) gewonnen werden. Ist ein geeigneter Spender

gefunden, werden in den meisten Fällen (71 %) die Stammzellen mithilfe von Wachstumsfaktoren (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) in das periphere Blut des Spenders mobilisiert und anschließend durch ein Apherese-Gerät angereichert (Gluckman 2012; Appelbaum 1996). Die gewonnenen Stammzellen werden dem Patienten entweder unmanipuliert oder nach T-Zell-Depletion intravenös injiziert (Apperley et al. 1988). Vor der Übertragung der Stammzellen auf den Empfänger erfolgt beim Patienten eine Chemotherapie bzw. eine Chemo- in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie. Diese Behandlung wird als Konditionierung bezeichnet und hat zum Ziel, das Immunsystem zu supprimieren, um das Anwachsen der transplantierten Stammzellen zu sichern und ein primäres Transplantatversagen zu verhindern, die Tumorlast zu mindern sowie im Knochenmark „Platz“ für das Spendertransplantat zu schaffen (Buchert et al. 2016). Folgende Konditionierungsregime werden unterschieden: Die myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning regimen, MAC), die nicht-myeloablative Konditionierung (non myeloablative conditioning regimen, NMA) und die intensitätsreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning regimen, RIC). Nach MAC ist mit einer tiefen Myeloablation und einer langanhaltenden Panzytopenie zu rechnen, die in der Regel fatal verläuft, falls die Hämatopoese nicht mittels Stammzelltransplantation wiederhergestellt wird. NMA-Regime hingegen zeichnen sich durch eine minimale Zytopenie sowie eine zu erwartende zügige autologe Regeneration der Hämatopoese ohne SZT aus. Bei RIC handelt es sich um eine intermediäre Konditionierungsform, der Regime zugeteilt werden, die weder als MAC noch als NMA klassifiziert werden können (Bacigalupo et al. 2009; Giralto et al. 2009). MAC- gehen im Vergleich zu NMA-Regimen mit einer höheren Organtoxizität einher. Insbesondere Mukositis tritt unter MAC häufiger als unter NMA auf (71,6 % vs. 0 %; Sorror et al. 2004), was u. a. auf die Ganzkörperbestrahlung sowie die hochdosierte Anwendung von Cyclophosphamid und Melphalan zurückzuführen ist (Hoyt et al. 2010; Graziutti et al. 2006; Bacigalupo et al. 2004; Di Xiang et al. 2011). Durch die bessere Verträglichkeit der NMA-Regime ergibt sich die Möglichkeit, die SZT auch bei biologisch alten Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten durchzuführen. Die direkte Antitumoraktivität von NMA ist nur minimal, die induzierte Immunsuppression reicht aber aus, um das Anwachsen der transplantierten Stammzellen zu gewährleisten. Für die Tumoreradikation ist nach NMA fast ausschließlich der GVL-Effekt verantwortlich (Khouri 2001; Champlin et al. 2000; Maloney et al. 2003; Childs et al. 2000; Maris et al. 2003; Mielcarek et al. 2003).

Ungefähr drei Tage vor der SZT wird mit einer immunsuppressiven Medikation als GvHD-Prophylaxe begonnen (Bleakley und Riddell 2004; Burchert 2016; Müller and Müller-Tidow 2015). Die Herausforderung bei der Durchführung der GvHD-Prophylaxe liegt

darin, die Entstehung einer GvHD zu verhindern und gleichzeitig den GvL-Effekt zu bewahren (Abouelnasr et al. 2013). Nach erfolgtem Stammzellentransfer rekonstruiert sich die Hämatopoese zuerst mit den Engraftment der neutrophilen Granulozyten, Monozyten und natürlichen Killerzellen. Es folgt die Thrombozyten- und Erythrozytenregeneration und schließlich die Wiederaufnahme der B- und T-Zellensynthese (Mackall et al. 2009; Appelbaum 1996). Schematisch wird die immunologische Rekonstruktion in drei Phasen unterteilt, von denen jede für das Auftreten bestimmter Infektionen charakteristisch ist: In der Prä-Engraftment-Phase (2-4 Wochen nach SZT) stehen aufgrund von Mukositis und Neutropenie Bakterien-induzierte Sepsen und Pneumonien häufig im Mittelpunkt. Während der frühen Post-Engraftment-Phase (2.-3. Monat nach SZT) können, u. a. bedingt durch gastrointestinale Akute Graft versus Host Erkrankung (aGvHD), vermehrt Infektionen mit Enterobakterien auftreten. Darüber hinaus sind in dieser sowie in der Spätphase (ab 3. Monat nach SZT) Infektionen mit Pilzen und Viren führend. Für die frühe Post-Engraftment-Phase sind Infektionen mit Zytomegalie- und für die Spätphase Infektionen mit Varizellerzostervirus charakteristisch. Ursächlich für die Infektionen beider Phasen sind u. a. GvHD sowie deren immunsupprimierende Therapie (Rovira et al. 2012). Die GvHD zählt neben den Infektionen zu den häufigsten Ursachen für TRM; Bacigalupo et al. 2004). Auf der Abbildung 1 ist der zeitliche Ablauf einer SZT anhand eines grafischen Schemas veranschaulicht.

1.3 Komplikationen und TRM nach SZT

Nach der Definition der EBMT wird durch das TRM die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der ein Patient aus einem anderem Grund als an einem Rezidiv der Grunderkrankung verstirbt (Szydlo R M 2012). Die TRM-Rate ist sehr variabel und liegt innerhalb von zwei Jahren nach SZT mit MUD-Transplantation bei durchschnittlich 15 % (Bacigalupo et al. 2004; Gooley et al. 2010). In einer großen retrospektiven Studie von Gratwohl et al. konnte für die folgenden Faktoren ein deutlicher Einfluss auf die TRM-Rate ermittelt werden: fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, ein Zeitraum von mehr als zwölf Monaten zwischen Diagnosestellung und SZT, kein HLA-identer Familienspender, Nutzung eines weiblichen Spenders für einen männlichen Empfänger und zunehmendes Patientenalter. Bei voller Ausprägung aller fünf Risikofaktoren lag die TRM-Rate bei 47 % und die 5-Jahresüberlebensrate bei 24 %. Für den Fall, dass keiner der Risikofaktoren erfüllt war, lagen Raten von 15 % bzw. 71 % vor. Außerdem wurden für Patienten mit negativem CMV-Status und einem Karnofsky-Index von 90 bis 100 % zum Transplantationszeitpunkt eine niedrigere TRM-Rate und bessere Überlebensraten festgestellt (Gratwohl et al. 2009).

Für die vier Hauptursachen des TRM wurden in einer retrospektiven Studie von Bacigalupo et al. mit 221 Patienten, die zwischen 2001 und 2002 eine SZT erhielten, folgende Häufigkeiten festgestellt: 5,5 % der Patienten verstarben an einer aGvHD, 12,9 % der Patienten erlagen Infektionen, Organversagen war für den Tod von 7,4 % der Patienten verantwortlich und 0,6 % der Patienten verstarben an den Folgen einer interstitiellen Pneumonie (Bacigalupo et al. 2004). Die Ursachen interagieren miteinander, sodass die primäre Todesursache nicht immer eindeutig ist. Häufig liegt initial eine aGvHD vor (Sahin et al. 2016).

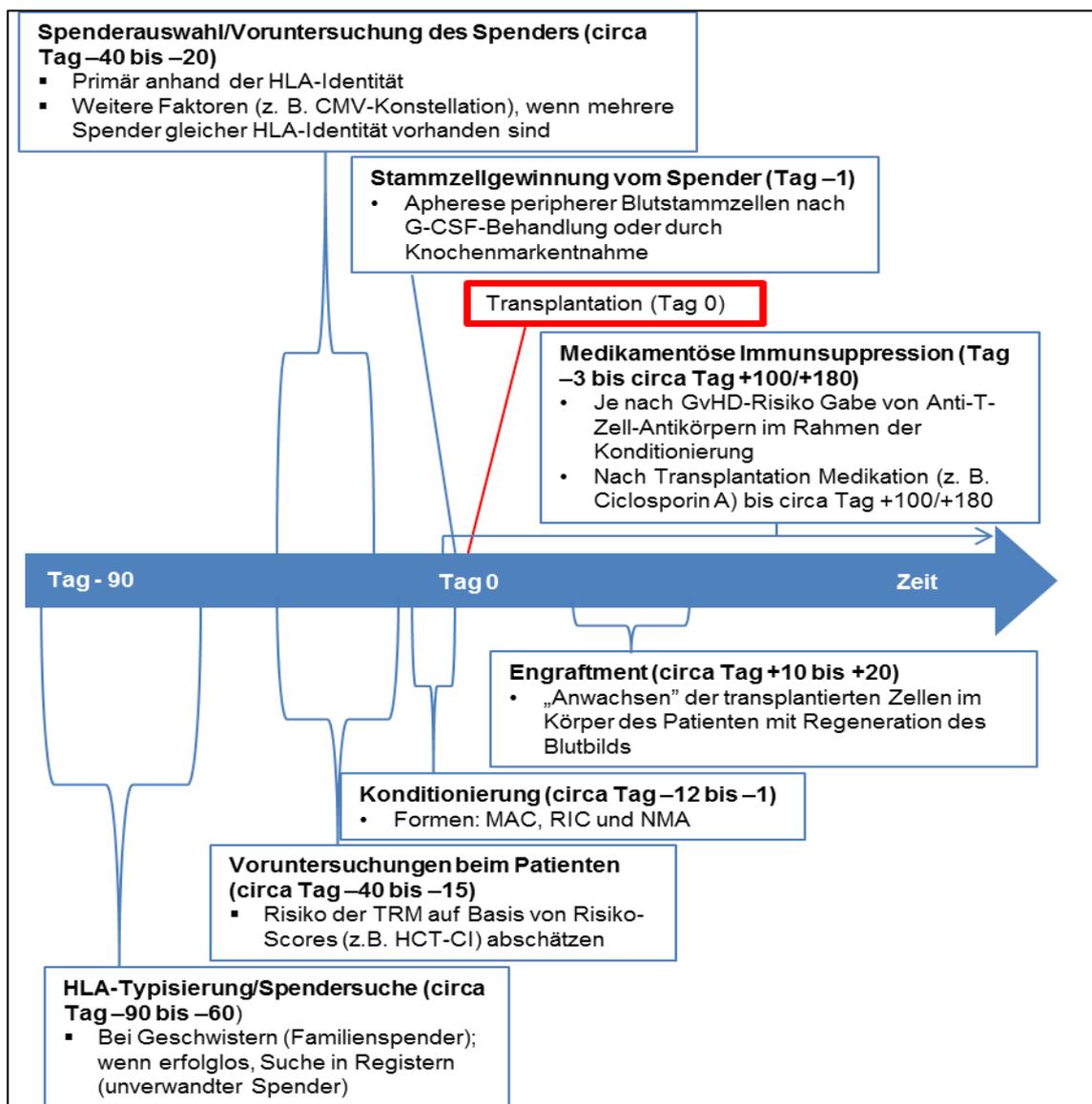


Abb. 1 - Typischer Ablauf und wesentliche Charakteristika der SZT (Müller und Müller-Tidow 2015)

1.4 Graft versus Host Erkrankung

Die GvHD ist eine systemisch entzündliche Erkrankung, die nach SZT eine der Haupttodesursachen für das TRM darstellt (Ferrara et al. 2009). Sie entsteht durch alloreaktive Spender-T-Zellen, die sich gegen das Empfängergewebe richten.

Es wird zwischen einer akuten und einer chronischen (cGvHD) Verlaufsform unterschieden. Die Unterscheidung erfolgt in erste Linie auf der Grundlage des zeitlichen Auftretens und der vorliegenden Symptome. Wie in der Tabelle 2 dargestellt, werden sowohl aGvHD als auch cGvHD jeweils in zwei Subkategorien aufgeteilt (Holtick et al. 2015; Shlomchik 2007; Deeg und Storb 1986; Filipovich et al. 2005).

Tab. 2 - Kategorien von aGvHD und cGvHD (Filipovich et al. 2005)

Kategorie	Latenzzeit nach SZT oder DLI-Gabe	Präsenz von aGvHD-Merkmalen	Präsenz von cGvHD-Merkmalen
aGvHD			
Klassische aGvHD	≤ 100 Tage	Ja	Nein
Persistierende, rezidivierende oder late-onset aGvHD	> 100 Tage	Ja	Nein
cGvHD			
Klassische cGvHD	Keine zeitliche Eingrenzung	Nein	Ja
Overlap-Syndrom	Keine zeitliche Eingrenzung	Ja	Ja

DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion

1.4.1 Akute Graft versus Host Erkrankung

Gemäß der Definition des National Institutes of Health (NIH) wird zwischen der klassischen aGvHD bis Tag 100 und einer persistierenden, rekurrenden oder late-onset aGvHD (nach 100 Tagen) unterschieden (Filipovich et al. 2005). Die aGvHD-Inzidenz hängt vom Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ab. Je nachdem, ob der Patient das Transplantat von einem HLA-identen Geschwisterspender oder von einem unverwandten Spender mit HLA-Mismatch erhält, variiert die Inzidenz von 35-45 % bis 60-80 % (Ferrara et al. 2009). Neben dem Grad der HLA-Kompatibilität wird das aGvHD-Risiko gesteigert durch ein höheres Alter des Spenders, eine weibliche Spenderin für einen männlichen Empfänger, eine Ganzkörperbestrahlung, zunehmende Intensität der Konditionierung, eine reduzierte immunsuppressive Prophylaxe und die Art der Stammzellquelle (GvHD-Risiko in absteigender Reihenfolge: PBSC > BMSC > UCB; Burchert 2016; Mielcarek et al. 2003; Greinix et al. 2016; Gratwohl et al. 2006; Apperley and Masszi 2012).

Die Pathophysiologie der aGvHD kann mithilfe eines Drei-Phasen-Modells erklärt werden: In der ersten Phase kommt es zur Aktivierung von Antigenpräsentierenden Zellen (antigen-presenting cell, APC) durch proinflammatorische Zytokine, die aufgrund konditionierungsbedingter Gastrointestinaltraktschädigungen freigesetzt wurden. Die zweite Phase umfasst die Aktivierung von Spender-T-Zellen durch die Zytokine und APC aus Phase eins. In der dritten Phase steht die Zerstörung des Zielgewebes durch komplexe Kaskaden von zellulären und inflammatorischen Mediatoren im Mittelpunkt (Martin et al. 1990; Ferrara et al. 2009; Jacobsohn und Vogelsang 2007; Apperley et al. 2012; Apperley J. und Masszi T. 2012; Apperley and Masszi 2012). Schematisch sind die drei Phasen auf der Abbildung 2 dargestellt.

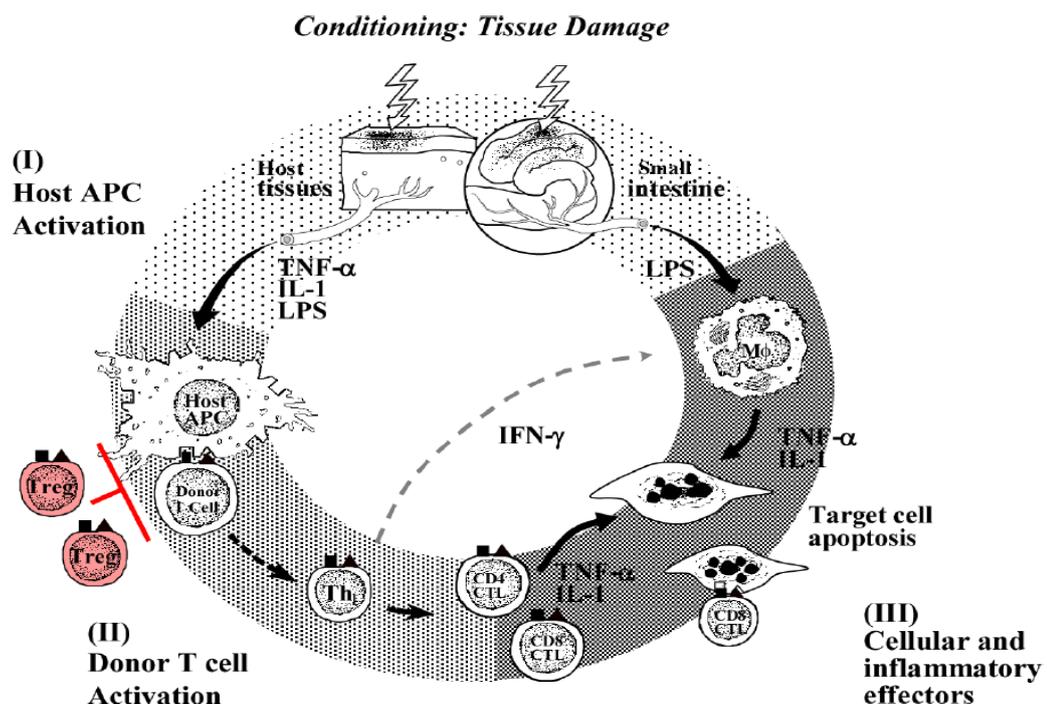


Abb. 2 - Pathophysiologie der aGvHD in drei Phasen (Ferrara et al. 2009)

Phase 1: Konditionierungsbedingte Gewebsschädigung; Zytokinfreisetzung; Aktivierung von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) des Empfängers. Phase 2: Zytokine und APC bedingte Aktivierung/Ausreifung der Spender-T-Zellen. Phase 3: Zelluläre und inflammatorische Mediatoren zerstören Zielgewebe

Hauptmanifestationsorgane der aGvHD sind Haut, Darm und Leber, wobei zu Beginn die Haut das am häufigsten betroffene Organ ist (Ferrara et al. 2009). Charakteristisch für die aGvHD der Haut ist, wie auf der Abbildung 3 dargestellt, ein makulopapulöses Exanthem, das initial häufig palmar und/oder plantar auftritt. Schwere Verläufe (Grad IV) sind durch Erythrodermie und die Ausbildung von Bullaen gekennzeichnet.



Abb. 3 - aGvHD der Haut mit konfluierendem makulopapulösem Exanthem (oben), Befall der Palmae und Ohren (unten; Hillen 2011)

Typische klinische Zeichen der aGvHD des Darms sind profuse wässrige Diarrhöen in Verbindung mit schmerzhaften abdominalen Krämpfen. Bei Beteiligung des oberen GI-Trakts können außerdem Nausea, Emesis und Anorexie auftreten. Die aGvHD der Leber liegt, nach Ausschluss toxischer oder infektiöser Ursachen, bei einer Hyperbilirubinämie vor. Nach Möglichkeit sollte die Diagnose einer aGvHD histologisch bestätigt werden (Burchert 2016; Couriel et al. 2004; Greinix et al. 2016). In der am häufigsten verwendeten aGvHD-Klassifikation, der Glucksberg-Klassifikation, werden die aGvHD-Schweregrade der drei Organe Haut, Darm und Leber, wie in der Tabelle 3 dargestellt, von 1 bis 4 bewertet.

Tab. 3 - Bewertung der aGvHD für die Organe Haut, Leber und Darm (Greinix et al. 2016)

Schweregrad	Haut/ Klinisches Bild	Leber/ Bilirubin mg/dl	Darm Diarrhöen ml/d
1	Exanthem < 25 % der KOF	2-3	500-100
2	25-50 % der KOF	3,1-6	1 000-1 500
3	50 % der KOF	6,1-15	1 500-2 000
4	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung, Desquamation	>15	> 2 000 oder schwerste abdominelle Schmerzen mit/ohne Ileus

KOF: Körperoberfläche

Die Schweregrade der einzelnen Organe werden daraufhin, wie in der Tabelle 4 (Tab. 4) veranschaulicht, kombiniert und zu einem Gesamtschweregrad von I° bis IV° verrechnet (I° = leicht; II° = moderat; III° = schwer; IV° = lebensbedrohlich; Glucksberg et al. 1974). Die Letalität variiert zwischen 28 % bei einer aGvHD vom Grad 0 und 92 % bei einer aGvHD vierten Grades (Garnett et al. 2013).

Tab. 4 - Gesamtschweregrad der aGvHD, modernisiert nach Glucksberg (Greinix et al. 2016)

Gesamtgrad der akuten GvHD	Haut	Leber	Darm	Karnofsky (%)
0°	0	0	0	100
I° (leicht)	1-2	0	0	80
	0	0-1	0-1	
II° (moderat)	0	0-1	1	
	1-3	1	0-1	70
	3	0	0	
III° (schwer)	2-3	2-3	2-3	60
IV° (lebensbedrohlich)	2-4	2-4	2-4	40-50

Ab einer aGvHD II° sollte laut aktueller DAG-KBT-Leitlinie mit einer Therapie begonnen werden. Als primäre Therapie wird empfohlen, die GvHD-Prophylaxe (Cyclosporin A: CsA, Mycophenolat-mofetil/MMF) auf intravenöse Gaben umzustellen, den CsA-Serumspiegel über 200 ng/ml zu halten und Prednisolon intravenös (i. v.; 1-2 mg/kg/Körpergewicht) zu verabreichen. Außerdem kommen supportive Maßnahmen zur Anwendung wie z. B. antibiotische Therapien, antimykotische Prophylaxen und parenterale Zusatzernährung. Der Erfolg der Therapie sinkt mit steigendem aGvHD-Grad. Generell sprechen circa (ca.) 40-50 % der Patienten auf eine Erstlinientherapie an. Für die Zweitlinientherapie, bspw. bei Vorliegen einer steroidrefraktären aGvHD, existiert kein etablierter Standard. Als Therapieoptionen gelten u. a. die Verabreichung von MMF (3 x 1 g/Tag i. v.), Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, 2 x 720 mg per os/p. o.), Antithymozytenglobulin (ATG, 5 x 5 mg/kg i. v.) oder Ruxolitinib sowie die extrakorporale Photopherese (ECP; Greinix et al. 2016; Wolff et al. 2013; Zeiser et al. 2015).

1.4.2 Chronische Graft versus Host Erkrankung

Die cGvHD ist eine protrahiert eintretende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen das Empfängergewebe, die üblicherweise zwei bis 18 Monate nach SZT auftritt (Finke et al. 2016). Eine cGvHD entwickelt sich bei 6-80 % (Filipovich et al. 2005) der Patienten und ist für 25 % der Todesfälle nach SZT verantwortlich (Akpek et al. 2001). Unterschieden wird zwischen der klassischen cGvHD ohne Merkmale einer aGvHD und einem Overlap-Syndrom, bei dem Komponenten der cGvHD und der aGvHD koexistieren (Filipovich et al. 2005). Grundsätzlich kann jedes Organ von einer cGvHD betroffen sein. Zu den Hauptmanifestationsorganen gehören Haut, Nägel, Mund, Augen, weibliche Genitalien, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, Muskeln, Faszien und Gelenke (Apperley and Masszi 2012). Für die Beurteilung des Gesamtschweregrades der cGvHD wird gemäß der NIH zunächst die Manifestation in jedem Organsystem anhand standardisierter Kriterien mit einem Score von 0 bis 3 bewertet. Unter Zusammenschau aller betroffenen Organe erfolgt daraufhin, wie in der Tabelle 5 dargestellt, die Einteilung der cGvHD in die Kategorien mild, moderat und schwer (Filipovich et al. 2005; Jagasia et al. 2015).

Tab. 5 - Schweregrade der cGvHD (Finke et al. 2016)

Gesamtschweregrad	Mild	Moderat	Schwer
Anzahl der betroffenen Organe	1-2	> 2	> 2
Schweregrad der betroffenen Organe	Mild (außer Lunge)	Mild-moderat (Lunge nur mild)	Schwer (Lunge moderat-schwer)

Patienten mit einer aGvHD haben ein erhöhtes Risiko, eine cGvHD zu entwickeln. Die weiteren Risikofaktoren einer cGvHD entsprechen den bereits genannten der aGvHD. Der Entschluss zu einer Therapie sollte nach Kriterien wie dem Leidensdruck und dem Nutzen des GvL-Effektes bzw. dem Rezidivrisiko für jeden Patienten individuell abgewogen werden. Die Standard-Erstlinienbehandlung besteht aus der topischen Steroidtherapie und, falls diese nicht zielführend ist, der oralen Gabe von Prednisolon (1 mg/kg/Körpergewicht) fakultativ in Kombination mit CsA (Zielspiegel: 100-150 ng/ml) oder Tacrolimus (Zielspiegel: 4-6 ng/ml; Finke et al. 2016; Apperley and Masszi 2012). Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 97 %, 86 % und 62 % für Patienten mit milder, moderater und schwerer cGvHD (Arai et al. 2011). Nicht zuletzt die schlechte Prognose der schweren GvHD-Verläufe verdeutlicht die Notwendigkeit einer suffizienten GvHD-Prophylaxe.

1.5 Die GvHD-Prophylaxe

Die in Deutschland am häufigsten angewandte GvHD-Prophylaxe ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors wie CsA oder Tacrolimus mit Methotrexat (MTX) oder MMF. ATG wird in vielen Transplantationszentren zu der Standardprophylaxe ergänzt (Greinix et al. 2016). Gemäß dem Konsens der EBMT von 2013 spielt u. a. das verwendete Konditionierungsregime (MAC vs. RIC) für die Auswahl der geeigneten GvHD-Prophylaxe eine Rolle. Nach MAC wird MTX short course und nach RIC wird MMF jeweils in Kombination mit CsA und fakultativ zusätzlich mit ATG als Standardprophylaxe empfohlen (Ruutu et. al. 2014; Choi and Reddy 2014).

1.5.1 Methotrexat

MTX, eines der ältesten Medikamente in der GvHD-Prophylaxe, ist ein Folsäureantagonist, der durch kompetitive Hemmung der Dihydrofolatreduktase die Thymidylat- und Purinsynthese inhibiert und darüber die T-Zell-Aktivierung abschwächt. Die Darreichung erfolgt intravenös in der Regel an den Tagen +1, +3 und +6 wie auch, sofern keine Toxizitäten vorliegen, am Tag +11 nach Transplantation (Nassar et al. 2014; Ruutu et al. 2014a).

1.5.2 Mycophenolat-mofetil

MMF ist ein Ester-Prodrug, das sich sowohl im Magen als auch im Dünndarm schnell zu Mycophenolsäure (MPS) und mofetil (N-[2-hydroxyethyl]morpholine) aufspaltet (Budde et al. 2004b; Novartis Pharma 2012; Sugioka et al. 1995; Arns 2007). MPS ist der aktive Teil von MMF. Sie ist ein potenter, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Inhibitor der Iosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), wodurch sie in der Lage ist, die de novo Synthese von Guanotin Nucleotiden zu unterbinden, von der die Proliferation der T- und B-Lymphozyten entscheidend abhängt (Arns et al. 2005; Storb et al. 2010). Andere Zellenarten werden durch MPS weniger zytostatisch beeinträchtigt, da diese im Gegensatz zu den Lymphozyten den Wiederverwertungsstoffwechsel zur Purinsynthese benutzen, in den die IMPDH nicht involviert ist (Ransom 1995; Roche Registration Limited 2009). MMF wird in der Regel in Tablettenform verabreicht. Für den Fall, dass der Patient die orale Medikation nicht verträgt, gibt es eine intravenöse MMF-Formulierung (Arns et al. 2005; Storb et al. 2010; Ransom 1995; Roche Registration Limited 2009; Ruutu et al. 2014; Pescovitz et al. 2000).

1.5.3 Enteric-coated mycophenolate sodium

Neben MMF existiert mit EC-MPS eine weitere MPS-Formulierung. EC-MPS ist nur für die orale Applikation verfügbar. Es ist mit einem magensaftresistenten Überzug versehen, durch den sich die MPS-Freisetzung bis zum Erreichen des alkalischen Dünndarmmilieus verzögert (Budde et al. 2004b; Novartis Pharma 2012). Gemessen an der MPS-Exposition sind 720 mg EC-MPS bioäquivalent zu 1 000 mg MMF (Arns et al. 2005). Bei beiden MPS-Formulierungen, MMF und EC-MPS, erfolgt die Therapie nach SZT meistens über einen Zeitraum von ein bis zwei Monaten (Intervall 1-85 Tage; Ruutu et al. 2012). EC-MPS ist für die Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen im Bereich der Nierentransplantation zugelassen und bereits etabliert. Als GvHD-Prophylaxe im Rahmen einer SZT besitzt EC-MPS von der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) bisher keine Zulassung.

1.5.4 Effektivität von MTX, MMF und EC-MPS

Unter Anwendung der Standardprophylaxe mit MTX oder MMF variieren die aGvHD-Inzidenzen (Grad II-IV) je nach HLA-Setting zwischen 30 % und 50 % (MRD) sowie 40 % und 70 % (MUD; Abouelnasr et al. 2013). In einer Vielzahl von Studien konnte dargelegt werden, dass sich dabei die aGvHD-Inzidenzen der MMF- und der MTX-Patienten nicht bedeutsam unterscheiden (Bolwell et al. 2004; Hamilton et al. 2013; Perkins et al. 2010; Pinana et al. 2010; Hamad et al. 2015; Burchert 2016; Greinix et al. 2016). Vorteile der Prophylaxe mit MMF gegenüber der mit MTX sind ein schnelleres hämatopoetisches Engraftment sowie niedrigere Mukositis-Inzidenzen (s. Tab. 19; Perkins et al. 2010; Bolwell et al. 2004; Pinana et al. 2010). Die Daten zu den TRM-Raten von MTX und MMF sind uneinheitlich: Während Hamad et al. und Perkins et al. keine Unterschiede feststellten, beschreiben Pinana et al. in den ersten 100 Tagen nach SZT für die Prophylaxe mit MTX eine höhere TRM-Rate als für die Prophylaxe mit MMF (TRM: 35 % vs. 25 %, $p = 0,04$). Wie bereits erwähnt, gehört die aGvHD zu den häufigsten Ursachen für TRM nach SZT, was die Notwendigkeit einer ständigen Weiterentwicklung der GvHD-Prophylaxe verdeutlicht. Die oben dargelegten Daten zeigen, dass die aGvHD-Inzidenz unter der etablierten aGvHD-Prophylaxe nach wie vor hoch ist. Als eine mögliche Alternative zu der bisherigen Prophylaxe mit MTX und MMF kommt EC-MPS in Betracht. In Untersuchungen auf dem Gebiet der Nierentransplantation führte EC-MPS im Vergleich zu MMF zu einer signifikanten Reduktion von Abstoßungsraten (biopsy-proven acute rejection/BPAR). Beispielsweise lagen die BPAR-Raten der MMF-

im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe in einer Studie von Salvadori et al. bei 24,4 % gegenüber 20,2 % ($p = 0,04$; Salvadori et al. 2010) und in einer Studie von Cooper et al. bei 23,1 % gegenüber 14 % ($p = 0,022$; Cooper et al. 2009 s. Tab. 20).

1.5.5 GI-Toxizitäten unter MTX, MMF und EC-MPS

MTX geht im Vergleich zu MMF häufiger mit Mukositis einher. Beispielsweise hatten in einer Studie von Perkins et al. 53 % der MTX-Patienten und 33 % der MMF-Patienten eine Mukositis vom Grad III-IV (Perkins et al. 2010). In einer Studie von Bolwell et al. wiesen 65 % der MTX- gegenüber 21 % der MMF-Patienten eine schwere Mukositis auf (Bolwell et al. 2004). GI-Toxizitäten, insbesondere Mukositis, gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der etablierten aGvHD-Prophylaxe mit MTX bzw. MMF. Toxizitätsbedingte Dosisreduktionen und Darmschädigungen begünstigen die Entstehung von aGvHD (Chan et al. 2006; Takatsuka et al. 2003). Patienten, die nach SZT eine Mukositis entwickelten, waren im Vergleich zu Patienten ohne Mukositis mit längeren Hospitalisationszeiten, gesteigerten Kosten und höheren Mortalitätsraten assoziiert (Sonis et al. 2001). Diese Aspekte verdeutlichen, dass eine Reduktion von GI-Toxizitäten bei SZT anzustreben ist. EC-MPS wurde entwickelt, um die Toxizität im oberen GI-Trakt zu senken, und in vielen Nierentransplantationsstudien konnten im Vergleich zu MMF signifikant niedrigere Toxizitäten nachgewiesen werden (Bolin et al. 2007; Savvidaki et al. 2014; Reinke et al. 2011; Darji et al. 2008). In einer Studie von Darji et al. kommt es beispielsweise nach Umstellung von MMF auf EC-MPS, erfasst anhand der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GFRS), zur signifikanten Reduktion der Symptombelastung durch Reflux, Diarrhö (beide um 36 %), Obstipation (um 28 %) und abdominalen Schmerzen (um 40 %; Darji et al. 2008). Über die Anwendung von EC-MPS als GvHD-Prophylaxe im Rahme von SZT liegen bisher kaum Daten vor.

2 Zielstellung

Die aGvHD ist eine der Hauptursachen für TRM nach SZT. MTX oder MMF bieten jeweils in Kombination mit CsA einen gleichwertigen Schutz vor aGvHD. Sie haben sich als Standard für die GvHD-Prophylaxe etabliert. Neben MMF gibt es mit EC-MPS eine weitere Mycophenolatformulierung, die als GvHD-Prophylaxe bei SZT bisher wenig untersucht wurde. In mehreren Studien zur Abstoßungsprophylaxe nach Nierentransplantation zeigte EC-MPS jedoch im Vergleich zu MMF eine relevante Reduktion der Abstoßungs- und GI-Toxizitäten-Inzidenzen.

Die grundlegende Hypothese dieser Arbeit lautete, dass nach SZT der Einsatz von EC-MPS im Vergleich zur etablierten GvHD-Prophylaxe mit MTX oder MMF zu geringeren aGvHD-Inzidenzen und zu weniger GI-Toxizitäten führt, das TRM senkt sowie das OS verbessert.

Das Ziel der Arbeit war die Prüfung der Hypothese anhand einer retrospektiven Auswertung der Patienten, die an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) eine SZT erhielten. Das Patientenkollektiv wurde in Abhängigkeit der verwendeten Prophylaxe in eine MTX-, eine MMF- und eine EC-MPS-Gruppe eingeteilt. Gruppenvergleiche wurden zu aGvHD-, GI-Toxizitäten- und TRM-Raten sowie zum OS durchgeführt. Die Bestimmung der globalen und schweren Inzidenz von aGvHD und GI-Toxizität erfolgte zum einen im Intervall von 365 bzw. 100 Tagen nach SZT und zum anderen speziell im Zeitraum der oralen GvHD-Prophylaxe. Außerdem wurde in einer Ereignis-Zeit-Analyse die mittlere Anzahl an Ereignissen (aGvHD und GI-Toxizitäten) in 100 Tagen pro Patient zwischen der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe verglichen. In der Zusammenschau der GI-Toxizitäten- und aGvHD-Daten wurde untersucht, ob hohe GI-Toxizitäten-Inzidenzen, z. B. bedingt durch häufige toxisitätsbedingte Dosisreduktionen, mit höheren aGvHD-Inzidenzen einhergingen. Eine weiterführende Analyse prüfte, ob die PPI Co-Medikation bei einer GvHD-Prophylaxe mit MMF-Einfluss auf die aGvHD- und GI-Toxizitäten-Inzidenz hatte. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zielte darauf ab, den Einfluss von Kofaktoren auf die Endpunkte zu identifizieren.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobenumfang

Für die vorliegende retrospektive Arbeit wurden alle 134 Patienten im Mindestalter von 18 Jahren analysiert, die im Zeitraum zwischen September 2005 und August 2014 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) eine SZT erhielten. Wie in der Tabelle 6 dargestellt, wurden 32 Patienten von der Erhebung ausgeschlossen: Bei 22 Patienten war die Dokumentation zur Erfassung der Toxizitäten nicht ausreichend und bei zehn Patienten konnte die GvHD-Prophylaxe keiner der drei gebildeten Gruppen, CsA in Kombination mit MTX, MMF oder EC-MPS (s. Tab. 12), zugewiesen werden, sodass insgesamt 102 Patienten in die geplanten Analysen eingeschlossen werden konnten.

Tab. 6 - Datensatz aus dem Zeitraum 05/2005-08/2014: Anzahl der für die Analyse ein- und ausgeschlossenen Patienten

Beschreibung des Datensatzes	Anzahl
Patienten, die allogent transplantiert wurden, insgesamt	134
Patienten, die für die Arbeit berücksichtigt wurden	102
Patienten, die ausgeschlossen wurden	32
Ausschlusskriterien	
Dokumentation zur Erfassung der GI-Toxizitäten nicht ausreichend	22
GvHD-Prophylaxe ließ sich keiner der drei Gruppen zuweisen	10

3.2 Prophylaxe und Therapie der aGvHD am Universitätsklinikum Halle (Saale)

An der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) erhielten die Patienten als GvHD-Prophylaxe CsA in Kombination mit MTX, MMF oder EC-MPS. Die CsA-Gabe wurde 1-2 Tage vor der Transplantation begonnen und, wenn keine aGvHD auftrat, zwischen Tag 100 und 180 nach SZT beendet. Das Spiegelziel lag zwischen 200 und 250 ng/ml. MTX wurde am Tag 1 nach SZT mit 15 mg/m² und an den Tagen 3, 6 und 11 nach SZT mit 10 mg/m² appliziert. Bei schwerer Mukositis (CTC \geq CTC-Grad 3) erfolgte am Tag 11 keine MTX-Gabe.

Die Prophylaxe mit MMF oder EC-MPS wurde frühestens sechs Stunden nach Beendigung der Stammzelltransfusion appliziert. Die Standarddosierung für MMF war 4 x/Tag 500 mg i. v. oder p. o. und für EC-MPS 720 mg p. o. 2 x/Tag. Die Dosis wurde zwischen dem 40. und 50. Tag reduziert und, wenn keine GvHD auftrat, zwischen dem 50. und 60. Tag nach SZT gestoppt. Die systemische GvHD-Therapie erfolgte nach ärztlichem Ermessen. In der Regel wurde bei einem aGvHD-Grad \geq 2 Prednison in der Dosierung 1 mg/kg/Körpergewicht verabreicht. Eine gegebenenfalls (ggf.) bestehende GvHD-Pro-

phylaxe mit CsA und/oder MMF wurde belassen und auf einen Serumspiegel von > 100 ng/ml CsA bzw. eine Tagesdosis von 2 000 mg MMF angepasst.

3.3 Erfassung von Patienten- und Transplantationscharakteristiken

Erfasst wurden die Patientencharakteristiken Geschlecht des Patienten, Alter, Karnofsky-Index und Hematopoetic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) zum Zeitpunkt der SZT sowie die zur SZT führende Grunderkrankung. Zudem wurden Transplantationscharakteristiken erhoben wie die Spender-Empfänger-Konstellation von HLA (MRD/MUD/MMUD), der CMV-Serostatus (IgG negativ (-) in positiv (+), (-) in (-), (+) in (+), (+) in (-) und (-) in (+)), das Transplantat-Geschlechts-Mismatch (weiblich (♀) in männlich (♂), ♀ in ♀, ♂ in ♂, ♀ in ♂, ♂ in ♀), die Art des Transplantats (PBSC/ BMSC) sowie Konditionierungsregime (MAC/ RIC/ NMA), ATG-Gabe und Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation/TBI). Hinsichtlich der HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger wurde zwischen MRD (10/10 Genloci identisch), MUD ($\geq 9/10$ Genloci identisch) und MMUD ($< 9/10$ Genloci identisch) unterschieden. Die Einteilung der Konditionierungsregime in MAC, RIC und NMA erfolgte anhand der Definition von Bacigalupo et al. (Bacigalupo et al. 2009; Giralt et al. 2009), die in der Einleitung vorgestellt wurde (s. Kapitel 1.2). Erfasste Daten aus der Zeit nach der SZT waren die Art der GvHD-Prophylaxe, die PPI Co-Medikation sowie das OS und das TRM. In Bezug auf die aGvHD wurden der Zeitpunkt des Auftretens, die beteiligten Organe, der Schweregrad und die Therapie erhoben. Parallel wurden für alle Patienten Häufigkeit und Schweregrad von GI-Toxizitäten erfasst. Die Datenerhebung erfolgte mithilfe von Arztbriefen, der pflegerischen sowie ärztlichen Verlaufsdokumentation und den Konditionierungsprotokollen. Das Datenmaterial befand sich in den archivierten ambulanten und stationären Patientenakten sowie in den digitalen Datenerfassungssystemen (u. a. Orbis, xserv, megamanager Datensysteme).

3.4 Erfassung der aGvHD-Daten

Grundlage für die Diagnose einer aGvHD in dieser Arbeit waren die GvHD-Definitionen der NIH (Filipovich et al. 2005), die anhand der Dokumentation der Patientenakten und Arztbriefe überprüft wurde. Eine bioptische Diagnosesicherung erfolgte bei unklaren klinischen Befunden. Das Grading der aGvHD erfolgte nach den Kriterien von Glucksberg (Glucksberg et al. 1974). Erfasst wurde der maximal erreichte Grad der ersten aGvHD jedes Patienten. Dabei wurde eine aGvHD \leq Grad II als mild und eine aGvHD \geq Grad III als schwer eingestuft. Der Zeitpunkt des Auftretens einer aGvHD wurde auf den Tag terminiert, an dem die Symptome der aGvHD in der ärztlichen Verlaufsdokumentation

zum ersten Mal beschrieben wurden. Nicht berücksichtigt wurden aGvHD-Fälle, die sich nach Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) ereigneten.

3.5 Erfassung der GI-Toxizitäten

Tab. 7 - Auswahl relevanter Kriterien aus der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) für schwere GI-Toxizitäten (CTCAE III-V) und ihre Anwendung auf die ärztliche und pflegerische Dokumentation

CTCAE-Kriterien für schwere GI-Toxizitäten (≥ CTCAE III)	Äquivalent in Tagesdokumentation
Nausea	
<ul style="list-style-type: none"> Inadäquate orale Kalorien- oder Flüssigkeitszufuhr; Sondenernährung, Totale Parenterale Ernährung (TPN) Hospitalisation indiziert 	<ul style="list-style-type: none"> Nausea als Grund für die Verabreichung von: All-In-One (Fresenius Kabi), Oliclinomel (Baxter) oder Glucose 10 % Stationäre Aufnahme wegen Nausea
Emesis	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 Emesis-Episoden (durch fünf Minuten voneinander getrennt) binnen 24 Stunden Sondenernährung, TPN Hospitalisation indiziert 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 Emesis-Episoden (durch fünf Minuten voneinander getrennt) binnen 24 Stunden Emesis als Grund für die Verabreichung von: All-In-One (Fresenius Kabi), Oliclinomel (Baxter) oder Glucose 10 % Stationäre Aufnahme wegen Emesis
Mukositis	
<ul style="list-style-type: none"> Starke Schmerzen, Beeinflussung der oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> Starke Schmerzen an der Mundschleimhaut als Grund für verminderte orale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
Diarrhö	
<ul style="list-style-type: none"> Anstieg der Stuhlfrequenz auf ≥ 7 Stühle/Tag über Baselinenniveau Inkontinenz Hospitalisation indiziert Eingeschränkte Eigenständigkeit bei der Alltagsversorgung Notfallversorgung indiziert 	<ul style="list-style-type: none"> Die Definition der basalen Stuhlfrequenz erfolgte für jeden Patienten anhand der mittleren Stuhlfrequenz vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zum Beginn der Konditionierung Steigerung der basalen Stuhlfrequenz ≥ 7 Stühle/Tag Keine Besserung der Symptomatik nach medikamentöser Therapie (bspw. Loperamid) Diarrhö als Indikation für ≥ 24-stündige Flüssigkeitssubstitution Unvermögen, Stuhl zurückzuhalten Diarrhö als Grund für stationäre Aufnahme Unvermögen, aufgrund der Diarrhö die Alltagsversorgung eigenständig durchzuführen Diarrhö erfordert Notfallversorgung
Abdominale Schmerzen	
<ul style="list-style-type: none"> Starke Schmerzen Eingeschränkte Eigenständigkeit bei der Alltagsversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Schmerzintensität auf der numerischen Rating-Skala mit > 6/10 Unvermögen, aufgrund der abdominalen Schmerzen Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen

Die Einteilung der GI-Toxizitäten erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02 in die Kategorien CTCAE I-V. Bei der Ergebnisauswertung wurde zwischen der globalen GI-Toxizitäten-Inzidenz (CTCAE I-V) und der Inzidenz schwerer GI-Toxizitäten (\geq CTCAE III) unterschieden. Anhand der Tabelle 7 wird veranschaulicht, welche Kriterien in der Tagesdokumentation erkennbar sein mussten, um die GI-Toxizitäten eines Patienten als schwer einzustufen. Die GI-Toxizitäten, die für die Analyse in Betracht kamen, wurden maßgeblich nach zwei Kriterien ausgewählt: Zum einen sollte die Toxizität in einer der Fachinformationen von MTX (Sandoz Pharmaceuticals GmbH 2012), MMF (Roche Registration Limited 2009) und EC-MPS (Novartis Pharma 2012) in der Kategorie sehr häufig ($\geq 1/10$) oder häufig ($\geq 1/100$ aber $< 1/10$) erwähnt worden sein. Zum anderen musste die Toxizität bei den Patienten regelmäßig abgefragt und dokumentiert worden sein. Daraus ergaben sich für die Analyseauswahl folgende GI-Toxizitäten: Nausea, Emesis, Mukositis, Diarrhö und abdominaler Schmerz.

3.6 OS und TRM am Tag 100 nach SZT

Unter TRM wurden alle nicht grundkrankheitsbedingten Todesfälle ab Beginn der Konditionierungstherapie erfasst. Das OS berücksichtigte, unabhängig von der Todesursache, alle Todesfälle. TRM und OS wurden bis Tag 100 nach SZT erhoben.

3.7 Beobachtungszeiträume und Abbruchkriterien

Die Analysen der aGvHD und der GI-Toxizitäten werden für die folgenden Beobachtungszeiträume durchgeführt: (I) Das d365-Intervall für die aGvHD-Analyse umfasste den Zeitraum zwischen der Transplantation und Tag 365 nach SZT. Dieses Intervall wurde gewählt, um die Auswirkung der GvHD-Prophylaxe im gesamten 1. Jahr nach SZT zu erfassen. Die Untersuchung bzgl. Auftreten und Schwere einer aGvHD endete mit Beginn einer GvHD-Therapie, bei Exitus letalis oder, wenn keines der beiden erstgenannten Ereignisse auftrat, 365 Tagen nach SZT. (II) Das d100-Intervall für die Analyse der GI-Toxizitäten war definiert als die Zeit zwischen der Transplantation und Tag 100 nach SZT. Dieses Intervall wurde gewählt, da es die Standardapplikationsdauer von MMF/EC-MPS und ca. 30 Tage darüber hinaus umfasst (III). In einer zusätzlichen Analyse wurden aGvHD und GI-Toxizitäten im Zeitraum der p. o. Einnahme von MMF bzw. EC-MPS (Oralintervall) analysiert.

Im d365- und d100-Intervall wurden die Gruppen MTX, MMF und EC-MPS miteinander verglichen. Im Oralintervall erfolgte der Vergleich allein zwischen der MMF und der EC-MPS-Gruppe, da MTX als orale Applikationsform nicht zur Verfügung stand. Die Analyse

der Oralintervalle wurde als Subgruppenanalyse bezeichnet. Auf der Abbildung 4 sind die drei Beobachtungszeiträume grafisch dargestellt.

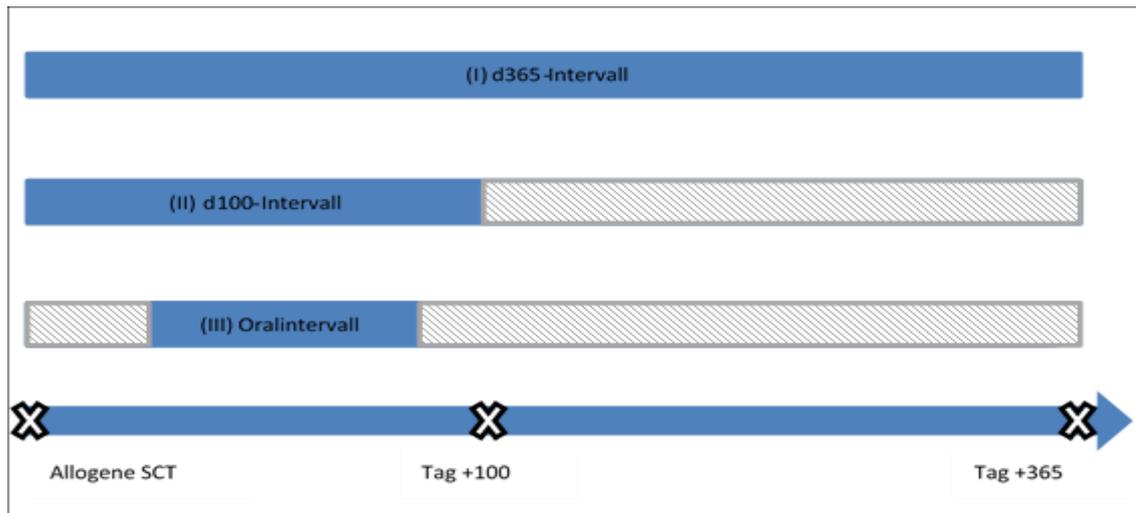


Abb. 4 - Darstellung der Beobachtungszeiträume: (I) d365-Intervall zur Analyse der aGvHD in in der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe, (II) d100-Intervall zur Analyse der GI-Toxizitäten in den Prophylaxegruppen, (III) Oralintervall zur Analyse der aGvHD und GI-Toxizitäten unter enteraler Applikation von MMF und EC-MPS; blauer Bereich: für das Intervall berücksichtigter Zeitabschnitt, schraffierter Bereich: nicht berücksichtigter Zeitabschnitt

Je nachdem, ob in einer Gruppe die Abbruchkriterien Exitus letalis und GvHD-Therapie häufig oder selten erfüllt waren, die Abbrüche überwiegend zu frühen oder zu späten Zeitpunkten erfolgten sowie häufiger lange oder kurze Oralmedikationsintervalle vorlagen, variierten die mittleren Längen der Beobachtungszeiträume zwischen der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe. Die Unterschiede in den mittleren Längen der Beobachtungszeiträume zwischen den drei Gruppen war der Grund dafür, dass in dieser Arbeit neben der absoluten Anzahl der Ereignisse auch die Anzahl der Ereignisse pro Zeiteinheit verglichen wurde. Dies geschah im Rahmend der Ereignis-Zeit-Analyse, die für das d100- sowie für das Oralintervall durchgeführt wurde.

3.8 Statistische Analyse

Die Auswertung umfasste sowohl die deskriptive als auch die induktive Statistik und wurde mit dem Programm SPSS Version 22 (IBM, Chicago, USA, 2013) durchgeführt. Für die deskriptive statistische Auswertung der Variablen wurden die Häufigkeitsverteilungen mit absoluten und prozentualen Werten, Medianen, Interquartilsabständen (Interquartile Range, IQR), minimalen und maximalen Werten sowie Mittelwerten angegeben. Bei der Angabe der Werte wurde auf die erste Dezimalstelle auf- bzw. abgerundet. Außer für die Ereignis-Zeit-Analyse (siehe unten) wurden in den Balkendiagrammen dieser Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit ganze Zahlen verwendet.

Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen ordinalverteilten Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher unter Angabe des p-Wertes angewendet. Das festgelegte zweiseitige Signifikanzniveau für sämtliche Analysen lag bei $p = 0,05$. P-Werte $< 0,1$ wurden als statistischer Trend gewertet. Da es sich um eine primär hypothesengenerierende Studie handelte, wurde auf eine Bonferroni-Korrektur bei multiplen Paarvergleichen verzichtet. Während der Ereignis-Zeit-Analyse wurden die Gruppen zusätzlich anhand ihrer 95%-Konfidenzintervalle (KI) verglichen. Mithilfe der Ereignis-Zeit-Analyse wurden die mittlere GI-Toxizitäten- und aGvHD-Inzidenz an 100 Tagen pro MTX- MMF- bzw. EC-MPS-Patienten errechnet. Dafür wurden in jeder Gruppe die kumulativen Ereignisse, das heißt, die kumulative Anzahl globaler und schwerer aGvHD bzw. GI-Toxizitäten mit dem kumulativen Beobachtungszeitraum in Bezug gesetzt und mit dem Faktor 100 multipliziert (s. Abb. 5). Die kumulativen Beobachtungszeiträume errechneten sich aus der Summe der beobachteten Tage aller Patienten einer Gruppe.

$\frac{\text{Kumulative Inzidenz eines Ereignisses in einer Gruppe}}{\text{Kumulativer Beobachtungszeitraum einer Gruppe}} \times 100$ <p>= Mittlere Häufigkeit eines Ereignisses in einer Gruppe an 100 Tagen</p>
--

Abb. 5 - Term der Ereignis-Zeit-Analyse

Um zu prüfen, ob die Art der GvHD-Prophylaxe (EC-MPS vs. MTX bzw. EC-MPS vs. MMF) einen von den Kofaktoren unabhängigen Einfluss auf die Endpunkte globale aGvHD, schwere aGvHD, schwere GI-Toxizitäten und TRM am Tag 100 nach SZT hatte, wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse ohne schrittweisen Ein- oder Ausschluss durchgeführt. In das Modell aufgenommene Kofaktoren waren die ATG-Gabe (ja vs. nein), die Art des Konditionierungsregimes (MAC vs. RIC bzw. MAC vs. NMA) sowie der HLA-Status (MMUD vs. MRD bzw. MMUD vs. MUD). Der Einfluss der Kofaktoren auf die Endpunkte wurde mit den Gütemaßen Odds Ratio (Exp(B)), p-Wert und KI beschrieben. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Endpunkte sowie über die Kategorisierungen der Kofaktoren.

Tab. 8 - Endpunkte und Kategorisierungen von Kofaktoren im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse

Kofaktoren	Kategorisierungen	Endpunkte
GvHD-Prophylaxe	EC-MPS vs. MTX EC-MPS vs. MMF	<ul style="list-style-type: none"> • Globale aGvHD • Schwere aGvHD • Schwere GI-Toxizitäten • TRM am Tag 100
Konditionierungsregime	MAC vs. NMA MAC vs. RIC	
ATG	ATG vs. \emptyset ATG	
HLA-Status	MMUD vs. MRD MMUD vs. MUD	

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Transplantationscharakteristiken

4.1.1 Gesamtkollektiv

Das ausgewertete Patientenkollektiv umfasste 102 Patienten. Die Charakteristiken des Kollektivs sind ausführlich in der Tabelle 9 aufgeführt. Männer wurden im Vergleich zu Frauen häufiger transplantiert. Der Altersmedian lag bei 57 Jahren (Minimum (Min.): 18 Jahre, Maximum (Max.): 72 Jahre). Die häufigsten zur SZT führenden Grunderkrankungen waren die AML, gefolgt von Lymphomen und dem MM. Der mediane Karnofsky-Index lag bei > 90 %.

Tab. 9 - Allgemeine Patientencharakteristiken des Gesamtkollektivs

Patientencharakteristiken		Häufigkeit n (%) von n gesamt = 102
Geschlecht	Männlich	63 (61,8)
	Weiblich	39 (38,2)
Alter bei SZT (Spannweite) in Jahren		Median 57 (18-72)
Karnofsky-Index* (Spannweite)		Median 90 % (40-100 %)
HCT-CI-Score	Low (Score 0)	25 (24,5)
	Intermediate (Score 1-2)	35 (34,3)
	High (Score ≥ 3)	42 (41,2)
Grunderkrankungen	AML	51 (50,0)
	Lymphom	24 (23,5)
	Multiples Myelom	17 (16,7)
	Andere	10 (9,8)

Zur Konditionierung wurden die Konditionierungsintensitäten MAC, RIC und NMA angewandt. Die Hälfte der Patienten erhielt eine Ganzkörperbestrahlung. Als Transplantat wurde bei allen bis auf vier Patienten PBSC verwendet. In den meisten Fällen wurden die Transplantate von HLA-identen Fremd Spendern bereitgestellt. Detaillierte Informationen zu den allgemeinen Transplantationscharakteristiken sind in der Tabelle 11 aufgeführt. Wie in der Tabelle 10 dargestellt, verstarben bis zum Tag 100 nach SZT insgesamt 16 Patienten. Bei 15 Patienten lagen transplantationsbedingte Ursachen zugrunde. Ein Patient verstarb an seiner Grunderkrankung.

Tab. 10 - Überleben am Tag 100 nach SZT des Gesamtkollektivs

Merkmale		Häufigkeiten n (%) von n gesamt = 102
Am Tag 100 nach SZT:	OS	86 (84,3)
	TRM	15 (14,7)
	Relapse	1 (1,0)

Tab. 11 - Allgemeine Transplantationscharakteristiken des Gesamtkollektivs

Transplantationscharakteristiken		Häufigkeit n (%) von n gesamt = 102
Konditionierungsregime	MAC	31 (30,4)
	RIC	51 (50,0)
	NMA	20 (19,6)
TBI	Ja	54 (52,9)
	Nein	48 (47,1)
ATG-Gabe	Ja	69 (67,6)
	Nein	33 (32,4)
Transplantat-Geschlechts-Mismatch		
	♀ in ♀	20 (19,6)
	♂ in ♂	47 (46,1)
HLA-Status***	♀ in ♂	15 (14,7)
	♂ in ♀	20 (19,6)
CMV-Serostatus	MRD	28 (27,5)
	MUD	63 (61,8)
	MMUD	11 (10,8)
	(-) in (-)	19 (18,6)
	(+) in (+)	44 (43,1)
	(+) in (-)	7 (6,9)
	(-) in (+)	32 (31,4)
Transplantat	PBSC	98 (96,1)
	BMSC	4 (3,9)

4.1.2 Aufteilung des Gesamtkollektivs nach erhaltener GvHD-Prophylaxe

Die GvHD-Prophylaxe bestand aus CsA+MTX, CsA+MMF und CsA+EC-MPS (in Abhängigkeit von der HLA-Spender-Empfänger-Konstellation, jeweils mit oder ohne ATG). Diese Medikamentenkombinationen wurden, wie in der Tabelle 12 dargestellt, entweder alleine oder in Abfolgen verabreicht. Insgesamt konnten anhand der verschiedenen Medikamentenabfolgen sechs Gruppen gebildet werden: MTX, MMF i. v.+ MMF p. o., MMF p. o., MMF i. v. + EC-MPS, EC-MPS + MMF i. v. + EC-MPS und EC-MPS. Die 32 Patienten, die MTX i. v. verabreicht bekamen, bildeten in der vorliegenden Arbeit die MTX-Gruppe. MMF p. o. wurde in zwei unterschiedlichen Medikamentenabfolgen verordnet: 30 Patienten bekamen MMF in einem ersten Intervall i. v. und im darauffolgenden zweiten Intervall p. o. verabreicht. Zehn weitere Patienten erhielten MMF nur als orale Gabe. Die insgesamt 40 Patienten nahmen ausschließlich MMF als Prophylaxe ein und wurden darum als MMF-Gruppe zusammengefasst.

Tab. 12 - Patientenzahlen und schematische Darstellung zu den sechs verschiedenen Medikamentenabfolgen und ihre Zuordnung zur MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe

Gruppenzusammensetzungen und Stichprobenumfänge		Medikamentenabfolge		
		P. o. Intervall	I. v. Intervall	P. o. Intervall
MTX n = 32	MTX n = 32		MTX	
MMF n = 40	MMF i. v.+ MMF p. o. n = 30		MMF	MMF
	MMF p. o. n = 10	MMF		
EC-MPS n = 30	MMF i. v. + EC-MPS n = 16		MMF	EC-MPS
	EC-MPS + MMF i. v. + EC-MPS n = 6	EC-MPS	MMF	EC-MPS
	EC-MPS n = 8	EC-MPS		

In den Spalten der sechs verschiedenen Gruppen/Medikamentenabfolgen handelt es sich immer bei den ersten bunt gefärbten Kästchen um die Intervalle, die sich der SZT direkt anschlossen. Erläuterungen zu MTX, MMF und EC-MPS erfolgten aus praktischen Gründen in dieser Arbeit ohne Erwähnung zusätzlicher CsA- bzw. ATG-Therapien

Bei der EC-MPS-Medikation lagen drei verschiedene Medikamentenabfolgen vor: 16 Patienten wurde EC-MPS im Anschluss an ein MMF i. v.-Intervall verabreicht. Bei sechs Patienten wurde die EC-MPS-Gabe durch eine intermediäre i. v. MMF-Gabe in zwei Intervalle unterteilt. Acht Patienten erhielten ausschließlich EC-MPS ohne Kombination mit MMF. Gemeinsamkeit und gleichzeitiges Alleinstellungsmerkmal dieser insgesamt 30 Patienten ist die EC-MPS-Einnahme. Dadurch lassen sich die drei Medikamentenfolgen von denen der MMF-Gruppe entscheidend abgrenzen. In der Arbeit wurde dieses Patientenkollektiv als EC-MPS-Gruppe zusammengefasst.

In der Tabelle 13 sind die gruppenspezifischen Patientencharakteristiken der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe detailliert gegenübergestellt. Das mediane Alter unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,001$). Die Altersmediane in der MTX- und EC-MPS-Gruppe waren mit 51 bzw. 58 Jahren niedriger als der Altersmedian der MMF-Gruppe (63 Jahre). Der Karnofsky-Index lag in allen drei Gruppen bei 90 %. Einen HCT-CI-Score > 3 wiesen ungefähr ein Drittel der MTX- und MMF-Patienten sowie mehr als die Hälfte der EC-MPS-Patienten auf. Die häufigste Diagnose in allen drei Gruppen war die AML. Die Häufigkeiten, mit denen die Konditionierungsregime MAC, RIC und NMA angewandt wurden, unterschieden sich zwischen den drei Gruppen signifikant ($p = 0,001$). MAC z. B. wurde bei über der Hälfte aller MTX-Patienten durchgeführt, während nur jeder achte MMF- und ungefähr jeder vierte EC-MPS-Patient eine MAC erhielt.

Tab. 13 - Vergleich der Patienten- und Transplantationscharakteristiken zwischen der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe

Merkmale		Gruppen mit Stichprobenumfängen n (%)			Gruppenvergleich
		MTX n = 32	MMF n = 40	EC-MPS n = 30	p-Wert
Patienten- und Transplantationscharakteristiken					
Geschlecht	Männlich	22 (68,8)	25 (62,5)	16 (53,3)	0,455
	Weiblich	10 (31,3)	15 (37,5)	14 (46,7)	
Medianes Alter bei SZT (Spannweite) in Jahren		50,5 (18-66)	62,5 (29-72)	58 (24-71)	0,001
Karnofsky-Index* (Spannweite)		90 % (40-100 %)	90 % (60-100 %)	90 % (60-100 %)	0,466
HCT-CI-Score*	Low	7 (21,9)	14 (35,0)	4 (13,3)	0,077
	Intermediate	14 (43,8)	12 (30,0)	9 (30,0)	
	High	11 (34,4)	14 (35,0)	17 (56,7)	
Grunderkrankungen	AML	15 (46,9)	20 (50,0)	16 (53,3)	0,410
	Lymphom	8 (25,0)	11 (27,5)	5 (16,7)	
	Multipl. Myelom	3 (9,4)	8 (20,0)	6 (20,0)	
	Andere**	6 (18,7)	1 (2,5)	3 (10,0)	
Konditionierungsregime	MAC	18 (56,3)	5 (12,5)	8 (26,7)	0,001
	RIC	13 (40,6)	19 (47,5)	19 (63,3)	
	NMA	1 (3,1)	16 (40,0)	3 (10,0)	
TBI	Ja	17 (53,1)	27 (67,5)	10 (33,3)	0,018
	Nein	15 (46,9)	13 (32,5)	20 (66,7)	
ATG-Gabe	Ja	25 (78,1)	22 (55,0)	22 (73,3)	0,083
	Nein	7 (21,9)	18 (45,0)	8 (26,7)	
Transplantat-Geschlechts-Mismatch	♀ in ♀	6 (18,8)	7 (17,5)	7 (23,3)	0,692
	♂ in ♂	18 (56,3)	19 (47,5)	10 (33,3)	
	♀ in ♂	4 (12,5)	6 (15,0)	5 (16,7)	
	♂ in ♀	4 (12,5)	8 (20,0)	8 (26,7)	
HLA-Status***	MRD	8 (25,0)	13 (32,5)	7 (23,3)	0,682
	MUD	19 (59,4)	23 (57,5)	21 (70,0)	
	MMUD	5 (15,6)	4 (10,0)	2 (6,7)	
CMV-Serostatus	(-) in (-)	7 (21,9)	6 (15,0)	6 (20,0)	0,910
	(+) in (+)	13 (40,6)	16 (40,0)	15 (50,0)	
	(+) in (-)	2 (6,3)	3 (7,5)	2 (6,7)	
	(-) in (-)	10 (31,3)	15 (37,5)	7 (23,3)	
	(-) in (+)				
Transplantat	PBSC	29 (90,6)	40 (100)	29 (96,7)	0,123
	BMSC	3 (9,4)	0 (0)	1 (3,3)	

Eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung wurde bei ungefähr der Hälfte der MTX-Patienten, zwei Dritteln der MMF- und einem Drittel der EC-MPS-Patienten angewandt. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war hier signifikant. ATG-Gaben waren in der MMF- im Vergleich zur MTX- und EC-MPS-Gruppe seltener. Bezüglich der Art des Transplantats, des Geschlechts-Mismatches, des HLA-Status und des CMV-Serostatus lagen zwischen den drei Gruppen keine Verteilungsunterschiede vor. Genaue Angaben zu den Transplantationscharakteristiken in den einzelnen Gruppen sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

4.2 Berechnung der Beobachtungszeiträume

4.2.1 Beobachtungszeiträume des d100-Intervalls

Um Berechnungen in der Ereignis-Zeit-Analyse durchführen zu können, mussten für die drei Gruppen die Längen von Beobachtungszeiträumen sowie die kumulierte Anzahl an Ereignissen (aGvHD bzw. GI-Toxizitäten) ermittelt werden. Im d100-Intervall waren bei 16 Patienten der MTX-, bei 22 Patienten der MMF- und bei zehn Patienten der EC-MPS-Gruppe die Beobachtungszeiträume verkürzt. Gründe für den vorzeitigen Erhebungsabbruch waren bei diesen Patienten TRM (MTX-: neun, MMF-: vier bzw. EC-MPS-Gruppe: zwei Patienten) oder der Beginn einer GvHD-Therapie (MTX-: sieben, MMF-: sechs bzw. EC-MPS-Gruppe: acht Patienten). Aus der unterschiedlichen Dauer der einzelnen Beobachtungszeiträume ergaben sich für die 32 Patienten der MTX-, die 40 Patienten der MMF- und die 30 Patienten der EC-MPS-Gruppe die kumulativen Beobachtungszeiträume von 2 102, 2 813 und 2 307 Tagen. Die mittlere Anzahl an beobachteten Tagen pro Patient betrug somit 66, 70 und 77 Tage in der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe.

4.2.2 Beobachtungszeiträume der Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden die aGvHD-Inzidenzen bzw. die GI-Toxizitäten während der oralen Prophylaxe mit MMF und EC-MPS verglichen. Bei der Erfassung der aGvHD-Daten war der Stichprobenumfang und damit auch der kumulative Beobachtungszeitraum der MMF- und EC-MPS-Gruppe verringert. Grund war, dass Patienten, die vor dem Ansetzen der oralen GvHD-Prophylaxe eine nicht therapiebedürftige aGvHD hatten, von den aGvHD-Analysen ausgeschlossen wurden. Davon waren acht Patienten der MMF- und ein Patient der EC-MPS-Gruppe betroffen. Im aGvHD-Oralintervall hatten von den 32 Patienten der MMF-Gruppe neun Patienten einen verkürzten Beobachtungszeitraum (1/9 Exitus letalis, 8/9 GvHD-Therapie). In der EC-MPS-Gruppe war bei vier von 29 Patienten der Beobachtungszeitraum verkürzt (4/4 GvHD-Therapie). Der kumulative Beobachtungszeitraum umfasste 1 231 Tage in der MMF- und 966 Tage

in der EC-MPS-Gruppe. Der mittlere Beobachtungszeitraum, d. h. die mittlere Dauer der oralen GvHD-Prophylaxe pro Patient, belief sich in der MMF-Gruppe auf 38 und in der EC-MPS-Gruppe auf 33 Tage.

Für der Erfassung der GI-Toxizitäten im Oralintervall wurden alle Patienten der MMF- und EC-MPS-Gruppe berücksichtigt. Bei zwölf von 40 Patienten aus der MMF-Gruppe waren die Beobachtungszeiträume verkürzt (2/12 Exitus letalis, 10/12 GvHD-Therapie). In der EC-MPS-Gruppe lagen bei fünf von 30 Patienten verkürzte Beobachtungszeiträume vor (5/5 GvHD-Therapie). Die Länge der kumulativen Beobachtungszeiträume betrug in der MMF-Gruppe 1 384 und in der EC-MPS-Gruppe 969 Tage. Der mittlere Beobachtungszeitraum pro Patient dauerte 35 Tage in der MMF- und 32 Tage in der EC-MPS-Gruppe.

4.3 aGvHD in der Gesamtgruppe

4.3.1 aGvHD-Inzidenz im d365-Intervall

Eine aGvHD wurde unabhängig vom Schweregrad (globale aGvHD) im d365-Intervall bei 66 % der MTX-, 75 % der MMF- und 47 % der EC-MPS-Patienten beobachtet.

Das wesentliche Ergebnis aus dem Gruppenvergleich ist die signifikant höhere Inzidenz globaler aGvHD in der MMF- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe ($p = 0,024$).

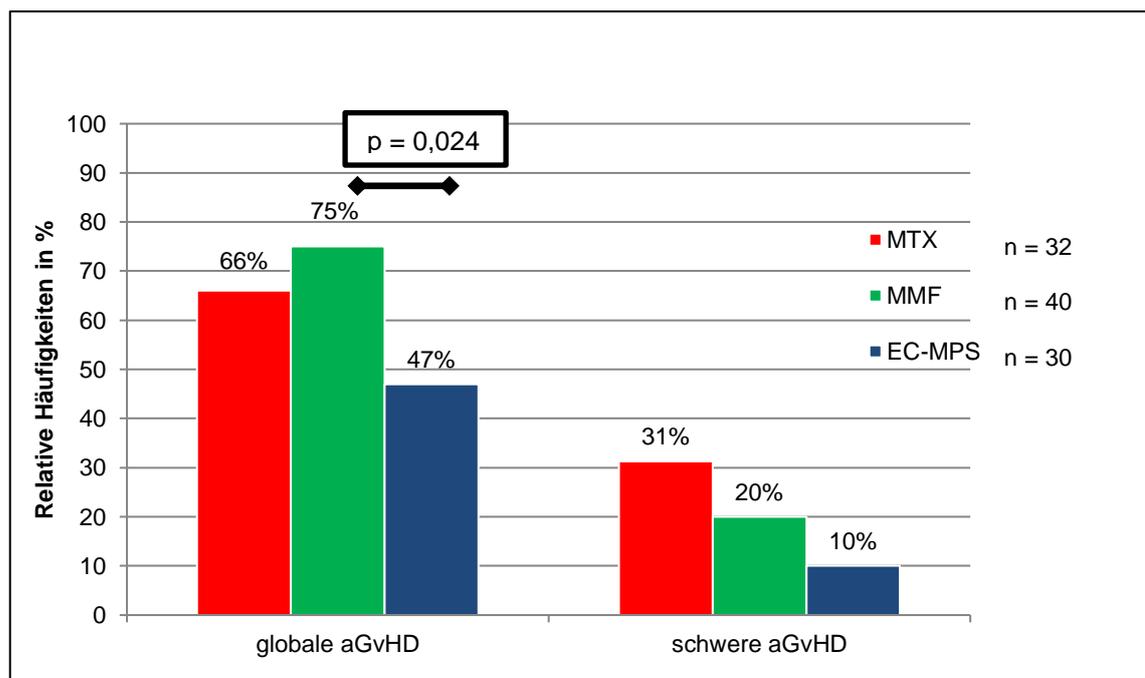


Abb. 6 - Globale und schwere aGvHD-Inzidenz im d365-Intervall unter MTX-, MMF- und EC-MPS

Von einer schweren aGvHD (\geq Grad III) waren innerhalb der ersten 365 Tage nach SZT Patienten unter MTX am häufigsten und Patienten unter EC-MPS am seltensten betroffen. Der Unterschied zwischen der MTX- und der EC-MPS-Gruppe war groß, jedoch nicht signifikant ($p = 0,061$). Detaillierte Informationen zu den relativen Häufigkeiten globaler und schwerer aGvHD im d365-Intervall sind der Abbildung 6 zu entnehmen.

4.3.2 Einfluss der PPI Co-Medikation auf die aGvHD-Inzidenz

Während in der MTX- und der EC-MPS-Gruppe fast alle Patienten eine PPI Co-Medikation erhielten (31 bzw. 30 Patienten), waren in der MMF-Gruppe fünf Patienten ohne PPI-Therapie.

aGvHD trat sowohl global als auch in schwerer Verlaufsform im d365-Intervall bei den MMF-Patienten ohne PPI Co-Medikation seltener auf als bei den MMF-Patienten mit PPI Co-Medikation. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wurden keine p-Wert-Berechnungen durchgeführt (s. Abb. 7).

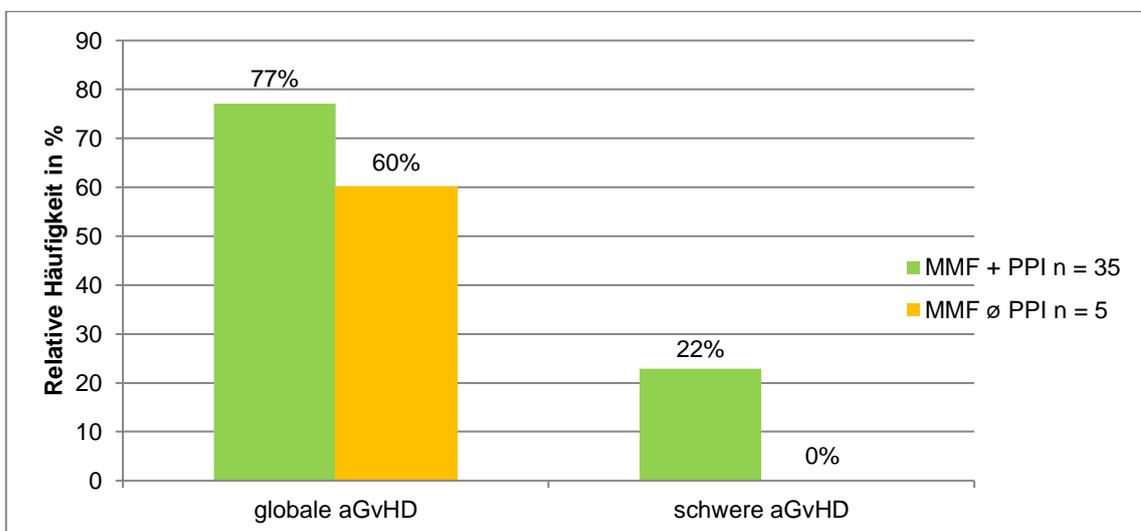


Abb. 7 - Globale und schwere aGvHD-Inzidenz im d365-Intervall unter MMF mit und ohne PPI Co-Medikation

4.4 Subgruppenanalyse der aGvHD

4.4.1 aGvHD-Inzidenz im Oralintervall

Im Oralintervall trat bei den 32 Patienten mit MMF im Vergleich zu den 29 Patienten mit EC-MPS als Prophylaxe global häufiger aGvHD auf. Die Inzidenz für schwere aGvHD war in der MMF-Gruppe im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe ebenfalls höher (s. Abb. 8).

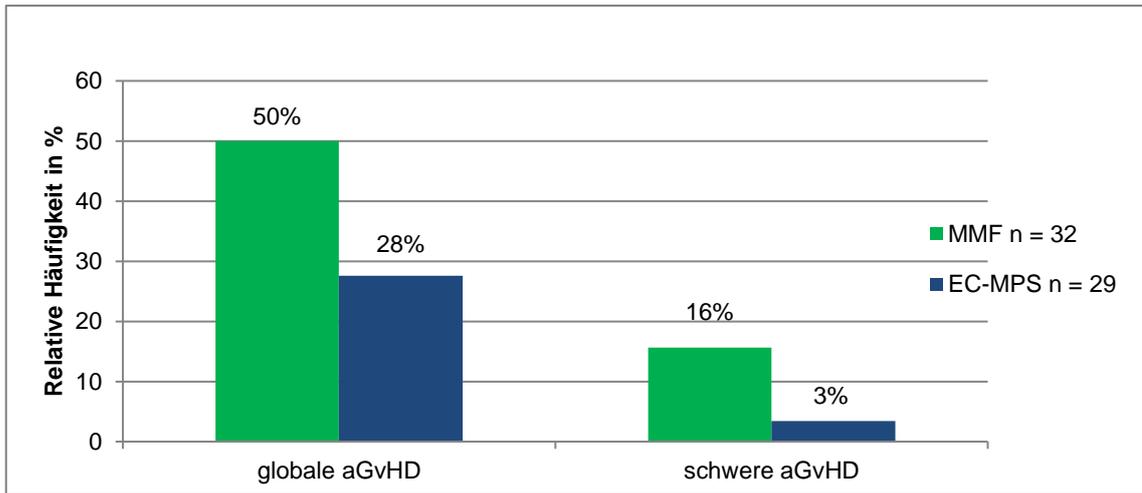


Abb. 8 - Globale und schwere aGvHD-Inzidenz im Oralintervall der MMF- und EC-MPS-Gruppe

4.4.2 Ereignis-Zeit-Analyse zur aGvHD-Inzidenz im Oralintervall

Während im Oralintervall unter MMF jeder zweite Patient eine aGvHD entwickelte, war unter EC-MPS-Patienten nur ca. jeder vierte Patient betroffen. Diese Werte sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass der durchschnittliche Beobachtungszeitraum in der MMF-Gruppe mit 38 Tagen um fünf Tage länger war als in der EC-MPS-Gruppe. Dadurch war die Wahrscheinlichkeit, dass eine aGvHD registriert wurde, in der MMF-Gruppe höher als in der EC-MPS-Gruppe. Die Ereignis-Zeit-Analyse als Rechenmodell zur Abschätzung des aGvHD-Risikos ergab, dass ein MMF-Patient an 100 Tagen von 1,3 aGvHD-Episoden betroffen war (KI: 0,666-1,933), während ein EC-MPS-Patient nur 0,8 aGvHD-Episoden (KI: 0,255-1,4) erlitt. Damit waren aGvHD bei MMF-Patienten relativ häufiger als bei EC-MPS Patienten. Der Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,311$).

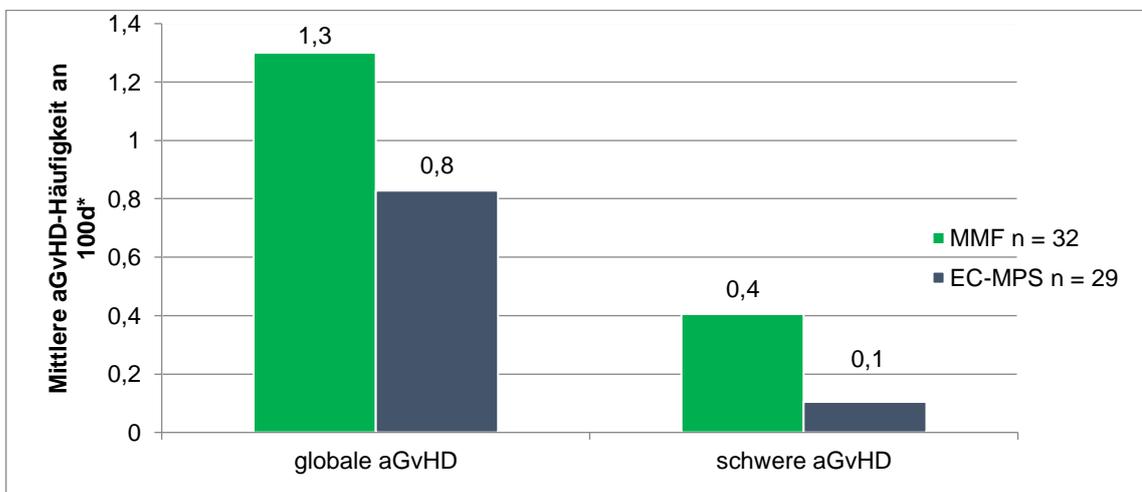


Abb. 9 - Ereignis-Zeit-Analyse: Mittlere Anzahl globaler und schwerer aGvHD an 100 Tagen in der MMF- und EC-MPS-Subgruppenanalyse

Während an 100 Tagen unter MMF p. o. pro Patient durchschnittlich 0,4 Episoden (KI: 0,05-0,762) mit schwerer aGvHD auftraten, erlitten Patienten unter oraler EC-MPS-Einnahme 0,1 Episoden (KI: 0,0-0,3) mit schwerer aGvHD. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,238$).

4.5 OS und TRM am Tag 100 nach SZT

Wie in der Tabelle 14 dargestellt, war das OS am Tag 100 nach SZT in der MTX-Gruppe signifikant niedriger als in der EC-MPS-Gruppe ($p = 0,044$). Darüber hinaus war die TRM-Rate am Tag 100 nach SZT in der MTX-Gruppe signifikant höher als in der EC-MPS-Gruppe ($p = 0,044$). Bis zum Tag 100 kam es insgesamt zu einem Rezidivfall. Dieser lag in der MMF-Gruppe vor.

Tab. 14 - OS und TRM am Tag 100 nach SZT in der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe

Mortalitäts- und Rezidivrate	Häufigkeiten n (%)			Gruppenvergleich		
	MTX n = 32	MMF n = 40	EC-MPS n = 30	MTX vs. MMF	MTX vs. EC-MPS	MMF vs. EC-MPS
OS	23 (71,9)	35 (87,5)	28 (93,3)	$p = 0,135$	$p = \mathbf{0,044}$	$p = 0,69$
TRM	9 (28,1)	4 (10)	2 (6,7)	$p = 0,066$	$p = \mathbf{0,044}$	$p = 0,694$
Relapse	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$

4.6 Analyse der GI-Toxizitäten-Inzidenz in der Gesamtgruppe

4.6.1 GI-Toxizitäten-Inzidenzen im d100-Intervall

Im d100-Intervall wurden die globalen und schweren Verläufe von Nausea, Emesis, Mukositis, Diarrhö und abdominalem Schmerz bis zum Tag 100 nach SZT für die Patienten der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe erfasst.

Die grafischen Darstellungen der relativen Häufigkeiten mit Verweis auf signifikante Gruppenunterschiede befinden sich auf der Abbildung 10 für die globalen (CTCAE I-IV) GI-Toxizitäten und auf der Abbildung 11 für die Inzidenzen schwerer GI-Toxizitäten (\geq CTCAE III). Sowohl die globale ($p = 0,032$) Mukositis-Inzidenz als auch die Inzidenz schwerer Mukositis ($p = 0,001$) war in der MTX- im Vergleich zur MMF-Gruppe signifikant höher. Darüber hinaus kam es unter MTX signifikant häufiger zu schwerer Mukositis als unter EC-MPS ($p = 0,011$). Der Patientenanteil mit schweren abdominalen Schmerzen war in der EC-MPS-Gruppe im Vergleich zur MTX- und MMF-Gruppe höher. Diese sowie die restlichen Vergleiche zur Inzidenz globaler und schwerer GI-Toxizitäten ergaben jedoch kein signifikantes Ergebnis.

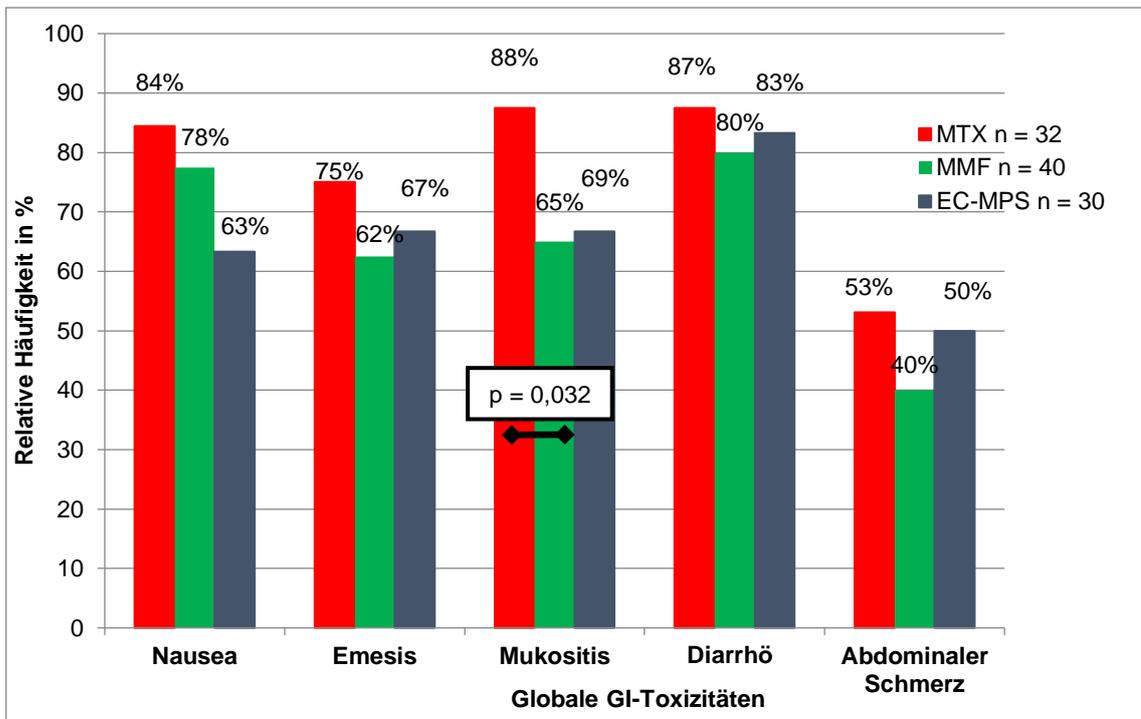


Abb. 10 - Globale GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe

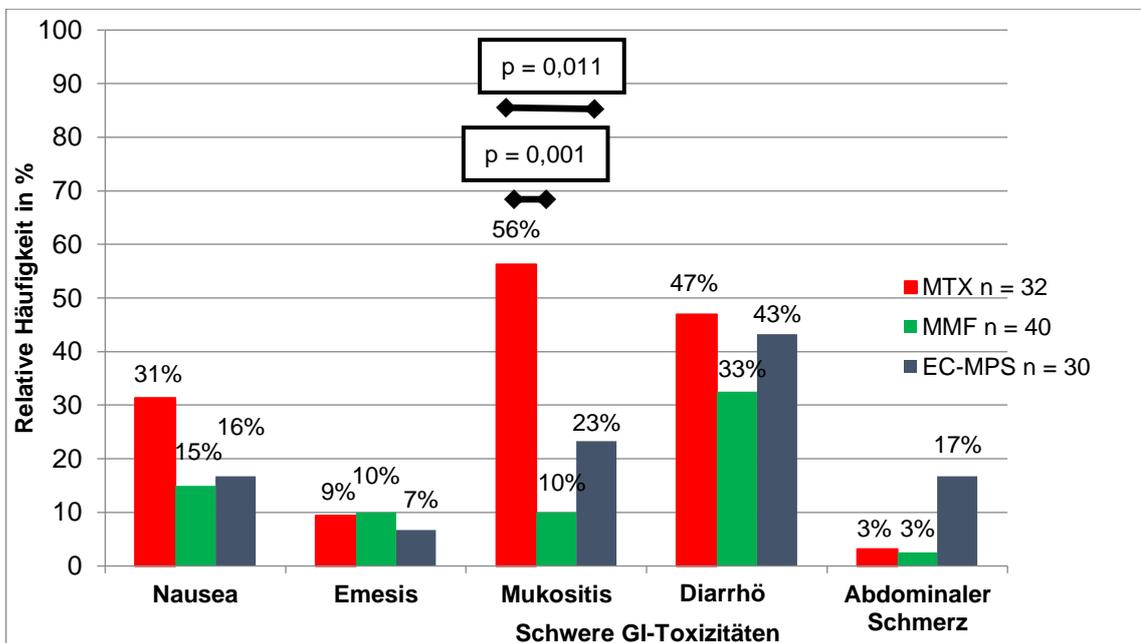


Abb. 11 - Schwere GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe

Die 4. MTX-Gabe am Tag 11 wurde bei 17 (53,1 %) Patienten mukositisbedingt ausgesetzt. In der MMF-Gruppe wurde die Tagesdosis von 2 000 mg 1-mal (2,5 %) wegen schwerer Übelkeit um 500 mg auf 1 500 mg reduziert. Bei EC-MPS blieben toxizitätsbedingte Dosisreduktionen aus.

4.6.2 Einfluss der PPI Co-Medikation auf die GI-Toxizitäten-Inzidenz

Im d100-Intervall kam es bei den fünf MMF-Patienten ohne PPI Co-Medikation im Vergleich zu den 35 MMF-Patienten mit PPI Co-Medikation sowohl global als auch in schwerer Verlaufsform häufiger zu Nausea Emesis und Mukositis. Darüber hinaus trat schwere Diarrhö unter PPI Co-Medikation häufiger auf.

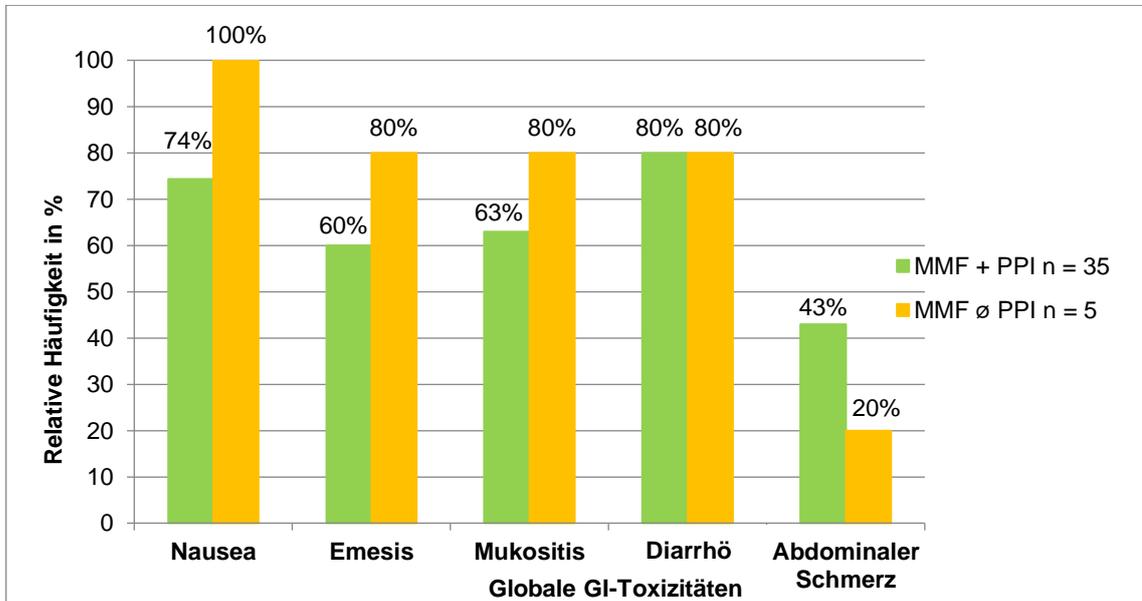


Abb. 12 - Globale GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall der MMF-Gruppe mit und ohne PPI Co-Medikation

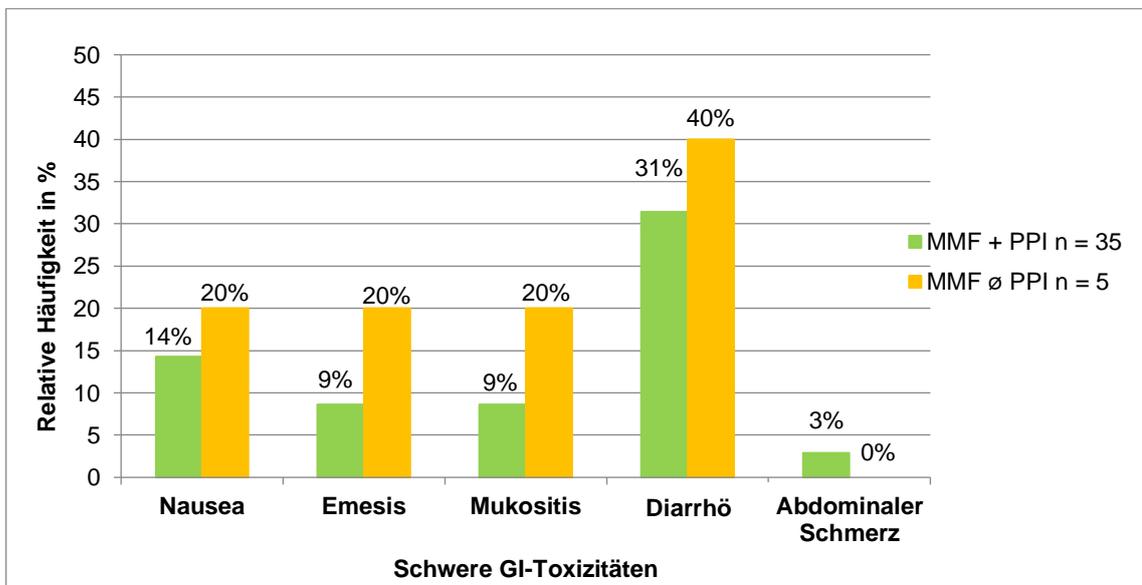


Abb. 13 - Schwere GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall der MMF-Gruppe mit und ohne PPI Co-Medikation

Die Ergebnisse wurden auf der Abbildung 12 und Abbildung 13 für globale bzw. schwere GI-Toxizitäten dargestellt. Auf p-Wert-Berechnungen wurde aufgrund geringer Stichprobenumfänge verzichtet.

4.6.3 Ereignis-Zeit-Analyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz im d100-Intervall

Im d100-Intervall war der durchschnittliche Beobachtungszeitraum pro Patient in der EC-MPS-Gruppe am längsten (s. Kap. 4.2.1), wodurch eine höhere Wahrscheinlichkeit vorlag, dass hier GI-Toxizitäten registriert wurden. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen, wurde mithilfe der Ereignis-Zeit-Analyse für Patienten der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe die durchschnittliche Anzahl globaler und schwerer GI-Toxizitäten an 100 Tagen errechnet (s. Abb. 14). Die Analyse ergab, dass die durchschnittliche Anzahl globaler GI-Toxizitäten an 100 Tagen unter EC-MPS signifikant höher war als unter MTX ($p = 0,016$).

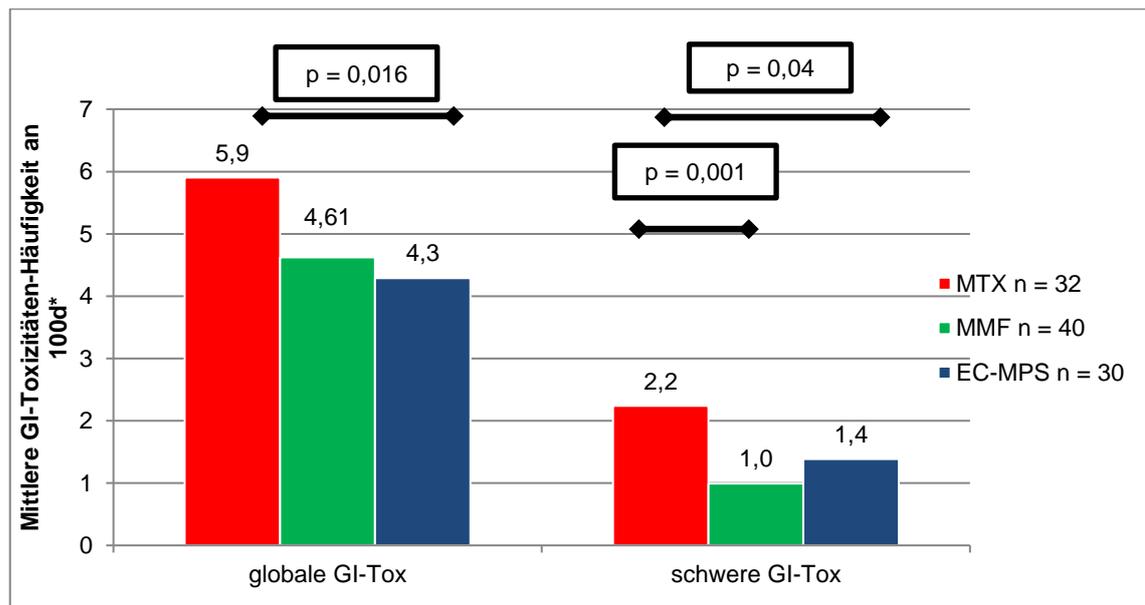


Abb. 14 - Ereignis-Zeit-Analyse: Mittlere Anzahl globaler und schwerer GI-Toxizitäten an 100 Tagen in der MTX-, MMF- und EC-MPS-Hauptgruppenanalyse

Die durchschnittliche Anzahl schwerer GI-Toxizitäten an 100 Tagen war bei Patienten der MTX-Gruppe signifikant höher bei Patienten der MMF-Gruppe ($p = 0,001$). Im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe traten bei Patienten der MTX-Gruppe an 100 Tagen ebenfalls signifikant mehr schwere GI-Toxizitäten auf ($p = 0,04$).

4.7 Subgruppenanalyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz

4.7.1 GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall

Im Oralintervall kam es in der EC-MPS-Gruppe im Vergleich zur MMF-Gruppe signifikant häufiger zu schwerer Diarrhö ($p = 0,032$). Nausea, Emesis, Mukositis und abdominale Schmerzen traten global und in schwerer Verlaufsform unter MMF und EC-MPS mit ähnlichen Häufigkeiten auf (s. Abb. 15).

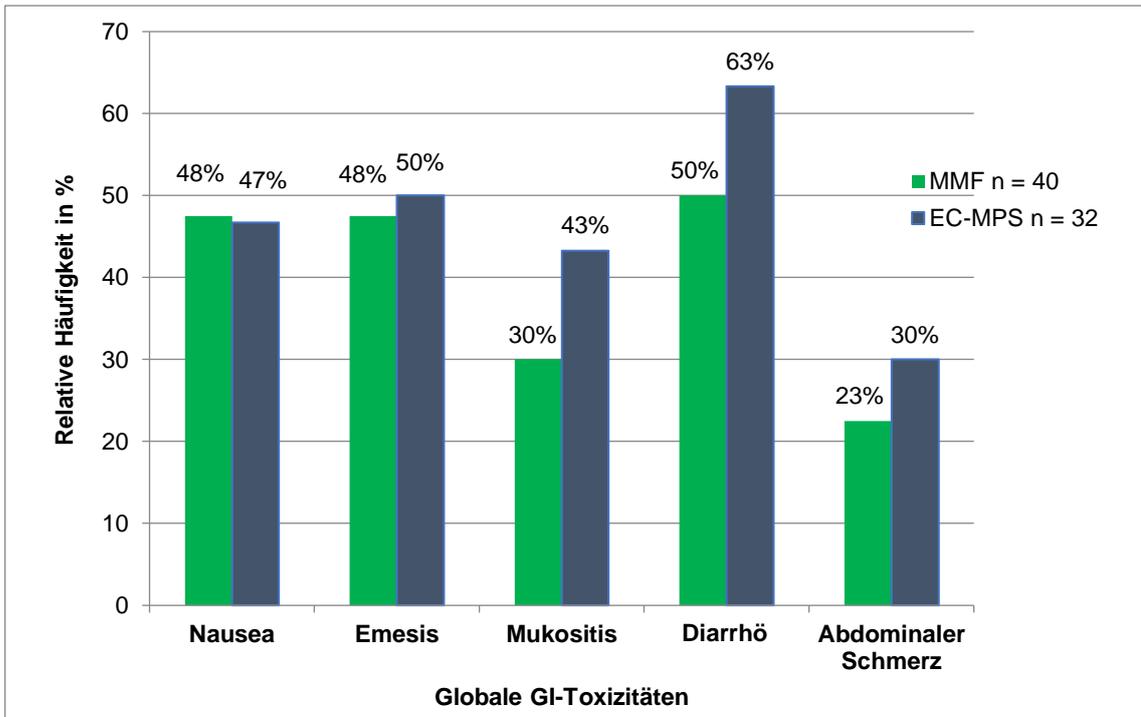


Abb. 15 - Globale GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall der MMF- und EC-MPS-Gruppe

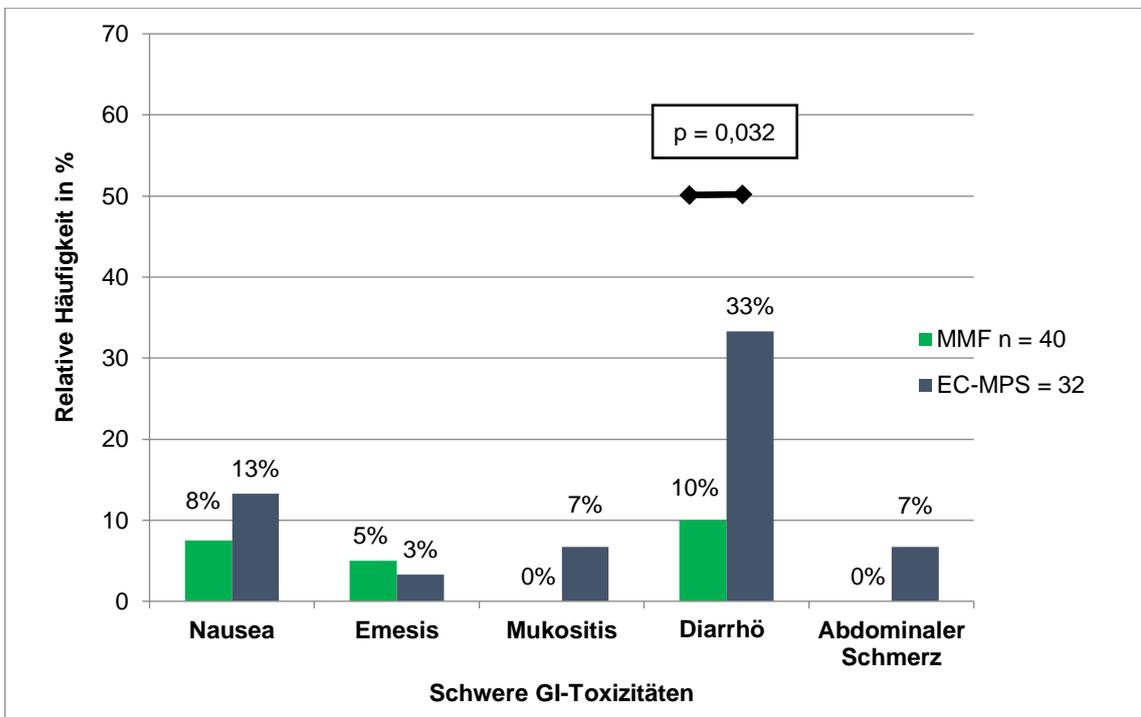


Abb. 16 - Schwere GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall der MMF- und EC-MPS-Gruppe

4.7.2 Ereignis-Zeit-Analyse zur GI-Toxizitäten-Inzidenz im Oralintervall

Für MMF- und EC-MPS-Patienten wurde in der Ereignis-Zeit-Analyse die durchschnittliche Anzahl globaler und schwerer GI-Toxizitäten an 100 Tagen unter oraler GvHD-Prophylaxe errechnet (s. Abb. 17). Die Analyse ergab für die EC-MPS-Patienten im Vergleich zu den MMF-Patienten eine signifikant höhere Inzidenz an schweren GI-Toxizitäten ($p = 0,006$).

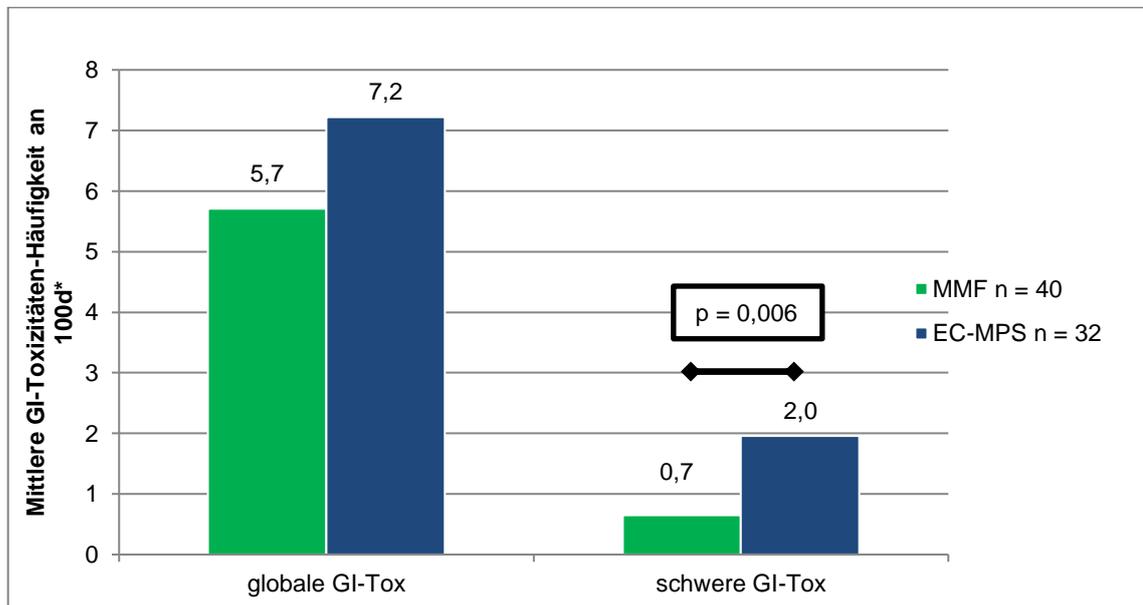


Abb. 17 - Ereignis-Zeit-Analyse: Mittlere Anzahl globaler und schwerer GI-Toxizitäten an 100 Tagen in der MMF- und EC-MPS-Subgruppenanalyse

4.8 Multivariate logistische Regressionsanalyse

4.8.1 Globales aGvHD-Risiko im d365-Intervall

In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurde der Einfluss von GvHD-Prophylaxe (EC-MPS vs. MTX bzw. EC-MPS vs. MMF), ATG-Gabe (ja vs. nein), Konditionierungsregime (MAC vs. RIC bzw. MAC vs. NMA) und HLA-Status (MMUD vs. MRD bzw. MMUD vs. MUD) auf die aGvHD-Inzidenz im d365-Intervall untersucht.

Wie in der Tabelle 15 dargelegt, konnte dabei festgestellt werden, dass durch EC-MPS im Vergleich zur GvHD-Prophylaxe mit MTX oder MMF das aGvHD-Risiko nicht signifikant gesenkt wurde. Einen stärkeren Einfluss auf das aGvHD-Risiko hatte die ATG-Gabe: Für die Patienten, die ATG erhielten, konnte im Vergleich zu den Patienten ohne ATG-Gabe eine signifikante Risikoreduktion der globalen aGvHD-Inzidenz (0-0,8; $p = 0,029$) festgestellt werden.

Tab. 15 - Multivariate Analyse zum Risiko einer globalen aGvHD im d365-Intervall

Kofaktor	Exp(B)	KI	p-Wert
GvHD-Prophylaxe			
EC-MPS			
vs. MTX	2,7	0,9-8,6	0,086
vs. MMF	2,8	0,9-8,7	0,073
ATG-Gabe			
Ja vs. nein	0,2	0-0,8	0,029
Konditionierungsregime			
MAC			
vs. RIC	1,5	0,5-4,4	0,429
vs. NMA	1,5	0,3-7,3	0,626
HLA-Status			
MMUD			
vs. MRD	0,3	0,1-2,7	0,312
vs. MUD	0,5	0,1-2,3	0,377

4.8.2 Risiko für schwere aGvHD im d365-Intervall

Während das globale aGvHD-Risiko im d365-Intervall durch die GvHD-Prophylaxe mit EC-MPS nicht beeinflusst wurde, reduzierte die EC-MPS- im Vergleich zur MTX-Einnahme das Risiko für eine schwere aGvHD signifikant um das 5,2-Fache (KI: 1,1-24,5, $p = 0,036$). Ebenso wie das globale aGvHD-Risiko wurde auch das Risiko für schwere aGvHD durch ATG-Gaben signifikant reduziert (KI: 0-0,9, $p = 0,034$; s. Tab 16).

Tab. 16 - Multivariate Analyse zum Risiko einer schweren aGvHD im d365-Intervall

Kofaktor	Exp(B)	KI	p-Wert
GvHD-Prophylaxe			
EC-MPS			
vs. MTX	5,2	1,1-24,5	0,036
vs. MMF	2,1	0,5-9,7	0,348
ATG-Gabe			
Ja vs. nein	0,1	0-0,9	0,034
Konditionierungsregime			
MAC			
vs. RIC	1,1	0,3-4	0,882
vs. NMA	0,5	0,1-3,7	0,486
HLA-Status			
MMUD			
vs. MRD	1,5	0,1-22,2	0,777
vs. MUD	2,5	0,3-22,9	0,415

4.8.3 Risiko für schwere GI-Toxizitäten im d100-Intervall

Im d100-Intervall wurde das Risiko für schwere GI-Toxizitäten durch die GvHD-Prophylaxe nicht beeinflusst. Einfluss auf das Risiko hatte hingegen die Wahl des Konditio-

nierungsregimes: Für Patienten mit NMA war im Vergleich zu Patienten mit MAC das Risiko für schwere GI-Toxizitäten signifikant um ungefähr 91 % reduziert (KI: 0-0,5, p = 0,005). Eine Übersicht der Ergebnisse befindet sich in der Tabelle 17. Das Risiko für GI-Toxizitäten global wurde nicht errechnet, da gruppenübergreifend jeder Patient eine GI-Toxizitäten aufwies.

Tab. 17 - Multivariate Analyse zum Risiko einer schweren GI-Toxizität im d100 Intervall

Kofaktor	Exp(B)	KI	p-Wert
GvHD-Prophylaxe			
EC-MPS			
vs. MTX	2,9	0,9-9,2	0,077
vs. MMF	2,5	0,8-7,8	0,199
ATG-Gabe			
Ja vs. nein	0,8	0,2-3,8	0,791
Konditionierungsregime			
MAC			
vs. RIC	1	0,4-3	0,945
vs. NMA	0,1	0-0,5	0,005
HLA-Status			
MMUD			
vs. MRD	0,7	0,1-5,1	0,753
vs. MUD	1,4	0,3-5,9	0,659

4.8.4 TRM-Risiko im d100-Intervall

Im d100-Intervall war das TRM-Risiko in der MTX- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe signifikant um das ungefähr 6-Fache höher (KI: 1,1-32,1, p = 0,039). Weitere Ergebnisse befinden sich in der Tabelle 18.

Tab. 18 - Multivariate Analyse zum TRM-Risiko im d100-Intervall

Kofaktor	Exp(B)	KI	p-Wert
GvHD-Prophylaxe			
EC-MPS			
vs. MTX	5,9	1,1-32,1	0,039
vs. MMF	1,8	0,3-11,6	0,540
ATG-Gabe			
Ja vs. nein	1,7	0,3-11,6	0,587
Konditionierungsregime			
MA			
vs. RIC	0,8	0,2-3	0,677
vs. NMA	0,8	0,1-6,1	0,811
HLA-Status			
MMUD			
vs. MRD	0	Nicht angegeben	0,999
vs. MUD	0		0,999

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die retrospektive Datenauswertung von 102 Patienten, die im Zeitraum zwischen September 2005 und August 2014 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhielten. Ziel der Arbeit war die Prüfung der Hypothese, dass die Graft versus Host Erkrankung (Acute graft-versus-host disease/aGvHD)-Prophylaxe mit Cyclosporin A (CsA) und Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) im Vergleich zur etablierten Prophylaxe mit CsA und Methotrexat (MTX) bzw. Mycophenolat-mofetil (MMF) die Inzidenz der Akuter Graft versus Host Erkrankung (aGvHD) und gastrointestinalen Toxizitäten (GI-Toxizitäten) senkt, das therapieassoziierte Versterben (TRM) reduziert und das Gesamtüberleben (OS) verbessert. Darüber hinaus galt es zu evaluieren, ob ein Zusammenhang zwischen aGvHD-Inzidenz, aGvHD-Prophylaxe induzierten GI-Toxizitäten und toxizitätsbedingten Dosisreduktionen besteht. Vor dem Hintergrund, dass eine Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) Co-Medikation die enterale Resorption von MMF reduziert, wurde analysiert, ob die gleichzeitige Einnahme von MMF und PPI Einfluss auf die aGvHD- und GI-Toxizitäten-Inzidenz hatte.

5.1 Relevante Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit traten unter EC-MPS global (Grad I-IV) signifikant weniger aGvHD auf als unter MMF. Darüber hinaus war im Vergleich zur Prophylaxe mit MTX unter EC-MPS die Inzidenz für schwere aGvHD (Grad \geq Grad III) deutlich, wenn auch nicht signifikant geringer. Dieses Ergebnis wurde durch die multivariate Analyse bestätigt: Unter Einbeziehung der Variablen Konditionierungsregime, ATG-Gabe und HLA-Status lag für die Prophylaxe mit EC-MPS gegenüber MTX ein signifikant niedrigeres aGvHD-Risiko vor. Darüber hinaus war in der EC-MPS-Gruppe im Gegensatz zur MTX-Gruppe die TRM-Rate niedriger und das Gesamtüberleben signifikant besser. Passend dazu ergab die multivariate Analyse für die Prophylaxe mit EC-MPS gegenüber MTX eine signifikante Reduktion des TRM-Risikos. Bei ansonsten weitestgehend vergleichbaren GI-Toxizitäten-Inzidenzen trat schwere Mukositis unter MTX signifikant häufiger auf als unter MMF oder EC-MPS. Eine PPI Co-Medikation zur Prophylaxe mit MMF ging tendenziell mit höheren aGvHD- und niedrigeren GI-Toxizitäten-Inzidenzen einher. Die Aussagekraft der Ergebnisse wurde dadurch eingeschränkt, dass ATG-Gaben, die in der MMF-Gruppe im Vergleich zur EC-MPS- und MTX-Gruppe nicht signifikant, aber deutlich seltener erfolgten, in der multivariaten Analyse zu einer signifikanten Risikoreduktion von globaler und schwerer aGvHD führten. In der Zusammenschau weisen die Ergebnisse

der vorliegenden Arbeit aber darauf hin, dass die Anwendung von EC-MPS im Vergleich zu MTX oder MMF eine bessere Effektivität besitzt und daher eine Alternative zur etablierten Prophylaxe darstellen könnte.

5.2 Relevante Studien zu MTX, MMF und EC-MPS

Die in der Tabelle 19 aufgeführten Studien verglichen die GvHD-Prophylaxe mit MTX und MMF nach SZT.

Tab. 19 - Studien aus dem Bereich der SZT, in denen die Prophylaxen mit MTX und MMF bezüglich aGvHD-, GI-Toxizitäten- und TRM-Raten verglichen wurden

MTX vs. MMF				
Studie	n	aGvHD-Grad/Inzidenz (HLA-Setting)	Rate gastrointestinaler Toxizitäten	Überlebensrate
Bolwell et al. 2004 Verifikation in Langzeit Follow-Up-Studie von Hamilton et al. 2013	40	CsA + MTX bzw. MMF Grad: II-IV: 37 % vs. 48 %, p = 0,49. (MRD)	Mukositis: Medianer OMAS: 0,25 vs. 1, p = 0,004 Schwere Mukositis 65 % vs. 21 %, p = 0,008	TRM: k. A. (6-Monats-Überlebensrate: 68 % vs. 52 %, p = 0,23)
Pinana et al. 2010	145	CsA + MTX bzw. MMF Grad: I-IV: 48 % vs. 50 %, p = 0,9 Grad: II-IV: 33 % vs. 38 %, p = 0,5 (MRD)	WHO-Score: II-IV 57 % vs. 23 %, p = 0,001	NRM bis Tag 100 nach SZT: 19 % vs. 5 %, p = 0,04 Nach Tag 100: 15 % vs. 19 %, k. U.
Perkins et al. 2010	89	Tacrolimus + MTX bzw. MMF Grad II-IV: 79 % vs. 78 %, p = 0,8 Grad: III-IV: 4 % vs. 19 %, p = 0,03 (MRD, MUD, MMUD)	Mittlerer Schweregrad bewertet mit CTCAE: MTX > MMF, p = 0,05 Grad III-IV: 55 % vs. 33 %, p = 0,06	TRM: 23,4 % vs. 30,1 %, p = 0,62
Hamad et al. 2015	242	CsA + MTX bzw. MMF Grad I-IV: 83,3 % vs. 65,5 %, p < 0,014 Grad II-IV: 68,7 % vs. 43,1 %, p < 0,002 Grad III-IV: 31,7 % vs. 19 %, p = 0,11 (MRD)	k. A.	TRM bis 2 Jahre nach SZT: 18,3 % vs. 27,4 %, p = 0,125

k. A.: keine Angaben, k. U.: kein Unterschied

MTX und MMF wurden entweder zusammen mit CsA oder Tacrolimus verabreicht. Erfasst wurden die Inzidenzen von aGvHD und Mukositis, die TRM-Rate sowie das OS.

Die aGvHD-Inzidenzen unterschieden sich größtenteils nicht zwischen den beiden Prophylaxen. Ausnahmen waren höhere aGvHD-Inzidenzen (Grad III-IV) unter MMF in der Studie von Perkins et al. (2010) sowie höhere aGvHD-Inzidenzen (Grad II-IV) unter MTX in der Studie von Hamad et al. (2015). Die einzelnen Studien unterschieden sich in den Methoden mit denen die Mukositis Schweregrade bewertet wurden (Oral Mucositis Assessment Scale/OMAS, World Health Organization/WHO-Score, mittlerer Mukositis Schweregrad bewertet mit Common Terminology Criteria for Adverse Events/CTCAE). Unabhängig davon, traten studienübergreifend unter MTX signifikant häufiger Mukositis auf als unter MMF. Die TRM-Rate war in einer Studie unter MTX signifikant höher als unter MMF (Pinana et al. 2010). In den übrigen Studien unterschieden sich die MTX- und die MMF-Gruppe in diesem Punkt nicht.

In der Zusammenschau der in der Tabelle 20 aufgeführten Nierentransplantationsstudien waren die Abstoßungsraten (Biopsy-proven acute rejection/BPAR) unter EC-MPS niedriger als unter MMF. GI-Toxizitäten traten seltener auf, nachdem die Prophylaxe von MMF auf EC-MPS umgestellt wurde.

Tab. 20 - Übersicht zu Nierentransplantationsstudien, in denen MMF und EC-MPS bezüglich Abstoßungs- und GI-Toxizitäten-Raten verglichen wurden

MMF vs. EC-MPS			
Studie	n	Abstoßungsrate/BPAR	Rate gastrointestinaler Toxizitäten
Budde et al. 2004a	322	Nach 12 Monaten 3,1 % vs. 1,3 %, k. U.	Global: 20,9 % vs. 26,4 %, k. U.
Salvadori et al. 2004	423	Nach 12 Monaten: 24,3 % vs. 22,5 %, k. U.	Global: 80 % vs. 80,8 %, k. U.
Salvadori et al. 2010	1891	Nach 12 Monaten 24,4 % vs. 20,2 %, p = 0,04	k. A.
Bolin et al. 2007	728	k. A.	Nach Wechsel von MMF auf EC-MPS, signifikante Verbesserung auf GFRS, p < 0,05
Savvidaki et al. 2014	33	k. A.	
Reinke et al. 2011	196	k. A.	
Darji et al. 2008	154	k. A.	Nach Wechsel von MMF auf EC-MPS, signifikante (p < 0,05) Verbesserung auf der GFRS bzgl. Reflux (um 36 %), Diarrhö (um 36 %), Obstipation (um 28 %), abdominalen Schmerzen (um 40 %)
Cooper et al. 2009	379	Nach 3 Monaten: 23,1 % vs. 14 %, p = 0,022	Global: 48,9 % vs. 52,8 %, k. U. Diarrhö: 22,6 % vs. 33,7 %, p = 0,0164
Sollinger et al. 2010	1709	Nach 2 Jahren 30,2 % vs. 21,9 %, p = 0,0004	k. A.

k. A.: keine Angaben, k. U: kein Unterschied

5.3 aGvHD-Inzidenzen und TRM unter MTX, MMF und EC-MPS

5.3.1 MTX- und MMF-Gruppe im Vergleich

Wie bei einem Großteil der bestehenden Studien unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit die aGvHD-Inzidenzen unter MTX und unter MMF nicht voneinander (s. Tab. 19). Das mediane Patientenalter lag in der MMF-Gruppe zwölf Jahre über dem der MTX-Gruppe. Möglicherweise war die Anwendung von RIC bzw. NMA mit MMF im Gegensatz zur Kombination aus MAC und MTX aufgrund der vergleichbar geringeren Toxizität eher den älteren Patienten vorbehalten. Hohes Alter ist ein bekannter aGvHD-Risikofaktor (Greinix et al. 2016; Mielcarek et al. 2003), der in der MMF-Gruppe Einfluss auf die Höhe der aGvHD-Rate genommen haben könnte, im Rahmen der multivariaten Analyse dieser Arbeit aber nicht untersucht wurde. In der MTX-Gruppe erhielt im Vergleich zur MMF und EC-MPS-Gruppe ein signifikant größerer Patientenanteil MAC, für die ebenfalls höhere aGvHD-Inzidenzen als für RIC (Perez-Simon et al. 2005) und NMA (Mielcarek et al. 2003) beschrieben wurden. In der multivariaten Analyse dieser Arbeit ist für MAC aber kein Einfluss auf das aGvHD-Risiko nachzuweisen.

Verglichen mit den SZT-Studien von Hamilton et al. und Pinana et al. (Hamilton et al. 2013; Pinana et al. 2010) lagen für die aGvHD-Inzidenzen in der vorliegenden Arbeit geringfügig höhere relative Häufigkeiten vor. Grund dafür können sein, dass in der Arbeit late onset aGvHD ebenfalls berücksichtigt wurde. Des Weiteren wurden im untersuchten Patientenkollektiv im Gegensatz zu den Studien von Pinana et al. und Hamilton et al. nicht nur HLA-idente Familienspender (matched related donor/MRD), sondern auch HLA-idente Fremdspender (matched unrelated donor/MUD) und Fremdspender mit HLA-mismatch (mismatched unrelated donor/MMUD) miteinbezogen. Patienten mit MUD- und MMUD-Spendern sind einem höheren GvHD-Risiko ausgesetzt als MRD-Spender transplantierte Patienten. Außerdem war in dieser Arbeit im Vergleich zur Studie von Hamilton et al. das mediane Patientenalter um zehn Jahre höher, was ebenfalls zu höheren aGvHD-Inzidenzen in der vorliegenden Arbeit beigetragen haben könnte. Das Gesamtüberleben war im vorliegenden Patientenkollektiv am Tag 100 nach SZT in der MTX- und der MMF-Gruppe ähnlich. Damit übereinstimmend unterschieden sich die 6-Monats-Überlebensraten der MTX- und MMF-Patienten in der Studie von Bolwell et al. nicht voneinander. Unter MTX war in dieser Arbeit die TRM-Rate am Tag 100 nach SZT tendenziell höher als unter MMF (28,1 % vs. 10 %, $p = 0,066$). Dieses Ergebnis spiegelte sich in der Studie von Pinana et al. wider, in der die TRM-Rate am Tag 100 nach SZT unter MTX signifikant höher war als unter MMF (Pinana et al. 2010). Im Wesentlichen zusammengefasst stimmten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen anderer Studien dahingehend überein, dass für MTX und MMF keine Unterschiede hinsichtlich

der aGvHD-Inzidenz vorlagen. Die vergleichsweise hohe relative Häufigkeit von aGvHD konnte in dieser Arbeit auf die Erfassung von late onset aGvHD, die häufige Verwendung von MAC-Regimen, die Mitberücksichtigung von Fremd Spendern und das hohe Alter des Patientenkollektivs zurückgeführt werden.

5.3.2 MTX- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit traten in der MTX- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe häufiger schwere aGvHD auf. Der Gruppenunterschied wurde als statistischer Trend gewertet ($p = 0,061$). Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch die multivariate Analyse, die ergab, dass durch EC-MPS gegenüber MTX das Risiko für eine schwere aGvHD signifikant gesenkt wurde. Die gewonnenen Daten sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass in der MTX-Gruppe im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe fast doppelt so viele Patienten MAC erhielten und der Patientenanteil mit Ganzkörperbestrahlung in der MTX-Gruppe um ein Fünftel höher war. Sowohl die Anwendung von MAC (Mielcarek et al. 2003; Sorror et al. 2004) als auch von TBI (Flowers et al. 2011) ist ein bekannter aGvHD-Risikofaktor und kann die hier dargelegten Ergebnisse beeinflusst haben. Studien, in denen MTX mit EC-MPS verglichen wurden, lagen nicht vor.

Die höheren aGvHD-Inzidenzen unter MTX schlugen sich beim vorliegenden Patientenkollektiv auch auf die TRM-Raten nieder: Am Tag 100 nach SZT waren signifikant mehr Patienten aus der MTX- als aus der EC-MPS-Gruppe an einer therapieassoziierten Ursache verstorben. Damit einhergehend war in der multivariaten Analyse dieser Arbeit das TRM-Risiko in der MTX- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe signifikant um das 6-Fache erhöht. Das OS am Tag 100 nach SZT war unter MTX im Vergleich zu EC-MPS signifikant niedriger. Die Bedeutung von EC-MPS für das TRM und das OS wurde außerdem dadurch gesteigert, dass mehr EC-MPS- als MTX- Patienten über den HCT-CI-Score der Hochrisikogruppe zugeteilt wurden und damit von vorneherein schlechtere Voraussetzungen u. a. hinsichtlich der Überlebenschancen hatten.

5.3.3 MMF- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit traten im d365Tage-Intervall aGvHD global unter MMF signifikant häufiger auf als unter EC-MPS. Darüber hinaus lagen in allen übrigen Vergleichen inklusive der Ereignis-Zeit-Analyse unter MMF nicht signifikant höhere aGvHD-Raten vor als unter EC-MPS. Diese Kontinuität in den univariaten Analysen wurde als Hinweis darauf gewertet, dass die Entstehung von aGvHD bei einer Prophylaxe mit MMF gegenüber EC-MPS generell begünstigt wurde. Die höheren aGvHD-Inzidenzen in der MMF- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe wirkten sich nicht auf die Raten von OS oder TRM

aus, die in beiden Gruppen ähnlich waren. MMF und EC-MPS vergleichende Analysen aus dem Bereich der SZT lagen nicht vor. Widergespiegelt werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch die in der Tabelle 20 vorgestellten Nierentransplantationsstudien, die für die Anwendung von MMF im Vergleich zu EC-MPS höhere Transplantationsabstoßungsraten ergaben. Die hohen aGvHD-Inzidenzen unter MMF müssen in der vorliegenden Arbeit in dem Kontext betrachtet werden, dass ATG in der MMF- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe seltener und TBI häufiger verwendet wurde. Sowohl die fehlende ATG-Gabe (Rubio et al. 2015; Finke et al. 2009) als auch die Durchführung von TBI (Flowers et al. 2011) wurde in Studien mit höheren aGvHD-Raten in Zusammenhang gebracht. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen lag in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse dieser Arbeit für die Patienten mit ATG-Gabe im Vergleich zu den Patienten ohne ATG-Gabe ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung einer globalen und schweren aGvHD vor. Es ist nicht endgültig zu klären, wie groß der jeweilige Einfluss von ATG, TBI und der Prophylaxe auf die aGvHD-Inzidenz der MMF-Gruppe war.

Höhere Abstoßungsraten unter MMF werden in der Literatur oftmals mit verminderten Mycophenolsäure (MPS)-Wirkspiegeln begründet, die auftreten, da MMF häufiger als EC-MPS toxisitätsbedingt dosisreduziert werden muss (Shah et al. 2013; Pelletier et al. 2007; Sollinger et al. 2010; Xu et al. 2014; Tierce et al. 2005). Dieser Erklärungsansatz ließ sich nicht auf die vorliegende Studie übertragen, da in der MMF-Gruppe dieser Arbeit die MMF-Tagesdosis nur 1-mal wegen schwerer Übelkeit reduziert wurde (der betroffene Patient entwickelte allerdings danach eine aGvHD). Bei den EC-MPS-Patienten blieben toxisitätsbedingte Dosisreduktionen aus. Ein weiterer, häufig erwogener Erklärungsansatz für höhere Abstoßungsraten unter MMF als unter EC-MPS ist, dass durch die PPI Co-Medikation die MPS-Freisetzung und Absorption bei MMF, nicht aber bei EC-MPS- herabsetzt wird (Kofler et al. 2009; Kofler et al. 2011; Bullingham et al. 1996; Rupprecht et al. 2009). Das bedeutet, es entstehen nach MMF-Einnahme vergleichsweise niedrigere MPS-Wirkspiegel, die wiederum höhere aGvHD-Raten zur Folge haben (Harnicar et al. 2015). Der in dieser Arbeit durchgeführte Vergleich zwischen der MMF-Gruppe mit bzw. ohne PPI Co-Medikation ergab, dass bei einer PPI Co-Medikation globale und schwere aGvHD häufiger auftraten. Die Unterschiede waren zwar nicht signifikant, gemeinsam mit der Beobachtung, dass kein Patient aus der MMF-Gruppe ohne PPI Co-Medikation eine schwere aGvHD entwickelte, deuten diese Daten jedoch darauf hin, dass die gleichzeitige Einnahme von MMF und PPI die Entstehung von aGvHD begünstigte.

Neben MTX und MMF wurden in den vergangenen Jahren auch TOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus häufig als GvHD-Prophylaxe untersucht. Eine retrospektive

Studie von Nakamura et al., die 59 Patienten mit HLA-idente-Geschwisterspendern umfasste, ergab unter Tacrolimus und Sirolimus im Vergleich zur Prophylaxe mit CsA und MMF eine Reduktion der aGvHD-Inzidenz und einen signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens (Nakamura et al. 2012). In einer neueren, multizentrischen, randomisierten Studie von Cutler et al. konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden (Cutler et al. 2014): Mit Tacrolimus/Sirolimus wurde gegenüber Tacrolimus/MMF weder die aGvHD-Inzidenz gesenkt noch das Gesamtüberleben angehoben. Diese Daten verdeutlichen, dass im Vergleich zu CsA und MMF aktuell kein Prophylaxeregime stringent zu einer Reduktion der aGvHD-Inzidenz und der Mortalitätsrate führt. Vor diesem Hintergrund bietet die hier beschriebene Verminderung der aGvHD-Inzidenz durch EC-MPS eine interessante Grundlage für weitere Untersuchungen.

5.4 GI-Toxizitäten unter MTX, MMF und EC-MPS

5.4.1 MTX- und MMF-Gruppe im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit war sowohl die globale Mukositis-Inzidenz als auch die Inzidenz für schwere Mukositis unter MTX signifikant höher als unter MMF. Für die Einordnung der Ergebnisse ist zu beachten, dass MAC häufiger in der MTX- als in der MMF-Gruppe angewendet wurde. Die multivariate logistische Regressionsanalyse ergab für Patienten mit MAC gegenüber Patienten, die NMA erhielten, ein erhöhtes Risiko, schwere GI-Toxizitäten zu entwickeln. Im Einklang damit kamen verschiedenen Studien zu dem Ergebnis, dass MAC die Entstehung von Mukositis begünstigt (Mielcarek et al. 2003; Legert et al. 2014; Hill et al. 1997). Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass in der MTX-Gruppe für die hohen Mukositisraten nicht allein die GvHD-Prophylaxe, sondern auch die häufigere Anwendung von MAC verantwortlich war. Dafür, dass die hohen Mukositis-Inzidenzen in der vorliegenden Arbeit auf die Prophylaxe mit MTX zurückzuführen sind, spricht die Vielzahl an anderen Studien, die trotz unterschiedlicher Bewertungsskalen zur Beurteilung der Mukositisschweregrade zu dem Ergebnis kamen, dass MTX im Vergleich zu MMF zu signifikant höheren Mukositis-Inzidenzen führte (Perkins et al. 2010; Hamilton et al. 2013; Pinana et al. 2010; s. Tab. 19).

Da aufgrund vermehrter oder frühzeitiger Erhebungsabbrüche in der MTX- im Vergleich zur MMF-Gruppe pro Patient durchschnittlich vier Tage weniger zur Erfassung von GI-Toxizitäten zur Verfügung standen, wurden für die MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe in der Ereignis-Zeit-Analyse die durchschnittliche GI-Toxizitäten-Rate an 100 Tagen pro Patient errechnet. Die Analyse ergab, dass Nausea, Erbrechen, Mukositis, Diarrhö und abdominale Schmerzen bei den mit MTX behandelten Patienten im Vergleich zu den mit

MMF behandelten Patienten an 100 Tagen im Schnitt häufiger auftraten. Schwere Verlaufsformen waren dabei unter MTX signifikant häufiger als unter MMF. Hauptgrund für die höhere GI-Toxizitäten-Inzidenz unter MTX ist in der Ereignis-Zeit-Analyse aber wahrscheinlich die hohe Mukositisrate.

5.4.2 MTX- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich

Im Vergleich zu der EC-MPS-Gruppe trat in der MTX-Gruppe der vorliegenden Arbeit Mukositis global und in schwerer Verlaufsform häufiger auf, wobei der Gruppenunterschied für schwere Mukositis signifikant war. Die Ereignis-Zeit-Analyse ergab, dass GI-Toxizitäten in der MTX- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe an 100 Patiententagen durchschnittlich sowohl insgesamt als auch in schwerer Verlaufsform signifikant häufiger vorkamen. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war das Risiko für die Entwicklung schwerer GI-Toxizitäten in der MTX- im Vergleich zur EC-MPS-Gruppe erhöht. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Es ist anzunehmen, dass zu den Ergebnissen der Ereignis-Zeit-Analyse sowie der multivariaten logistischen Regressionsanalyse weniger abdominale Schmerzen oder Diarrhöen, sondern vielmehr die hohen Mukositisraten in der MTX-Gruppe beigetragen haben. Ein möglicher Grund für das vermehrte Auftreten von Mukositis unter MTX lag in der häufigeren Anwendung von MAC in der MTX-Gruppe. Die vorliegenden Daten konnten nicht mit anderen Studien verglichen werden, da es bisher keine Analysen gibt, die MTX und EC-MPS gegenüberstellen.

5.4.3 MMF- und EC-MPS-Gruppe im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit lagen in allen durchgeführten Vergleichen zwischen der MMF- und der EC-MPS-Gruppe keine Unterschiede in Bezug auf die globale GI-Toxizitäten-Inzidenz vor. Im Oralintervall traten hingegen unter EC-MPS signifikant häufiger schwere Diarrhöen auf als unter MMF. Darüber hinaus waren in der Ereignis-Zeit-Analyse des Oralintervalls schwere GI-Toxizitäten an 100 Tagen bei Patienten der EC-MPS-Gruppe im Schnitt signifikant häufiger als bei Patienten der MMF-Gruppe. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich nicht vollständig mit den Daten der in der Tabelle 20 vorgestellten Nierentransplantationsstudien. In einigen Studien gibt es zwar zwischen den MMF- und den EC-MPS-Patienten ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der globalen GI-Toxizitäten-Inzidenz (Budde et al. 2004a; Salvadori et al. 2004; Cooper et al. 2009). Untersuchungen von Bolin et al., Savvidaki et al. und Darji et al. kamen im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit in ihren Analysen aber zu dem Ergebnis, dass die Umstellung von MMF auf EC-MPS eine signifikante Verminderung der GI-Toxizitäten-Inzidenz zur Folge hat (Bolin et al. 2007, Savvidaki et al. 2014; Darji et al. 2008). Ein Grund für diese nicht

erwarteten höheren Raten schwerer GI-Toxizitäten kann in der vorliegenden Arbeit darin bestehen, dass EC-MPS-Patienten im Vergleich zu MMF-Patienten doppelt so häufig MAC erhielten (keine p-Wert-Berechnung erfolgt). Darüber hinaus können die höheren Toxizitäten-Inzidenzen unter oraler EC-MPS-Einnahme in dieser Arbeit eventuell dadurch erklärt werden, dass fast doppelt so viele EC-MPS- wie MMF-Patienten ihre orale Prophylaxe unmittelbar im Anschluss an die Transplantation erhielten. GI-Toxizitäten sind in den ersten 15 Tagen nach SZT größtenteils durch die vorangegangene Chemotherapie bedingt (Tuncer et al. 2012). Das bedeutet, dass für die EC-MPS-Gruppe möglicherweise häufiger konditionierungsinduzierte Toxizitäten erfasst wurden als für die MMF-Gruppe.

Als weiterer Grund für die höheren GI-Toxizitäten-Inzidenzen unter EC-MPS als unter MMF kommt in Betracht, dass bei oraler MMF-Einnahme, durch die Co-Medikation mit einem PPI, nicht nur die Freisetzung von MPS, sondern auch von Acyl-MPAG und N-(2-hydroxyethyl)morpholin verringert wird. Letztere sind MPS-Stoffwechselmetabolite, die von Arns et al. mit der Entstehung von GI-Toxizitäten in Zusammenhang gebracht wurden (Arns 2007). Diese Überlegung wurde in der vorliegenden Arbeit dadurch gestützt, dass GI-Toxizitäten global sowie schwere GI-Toxizitäten in der MMF-Gruppe ohne PPI Co-Medikation tendenziell häufiger auftraten als bei den MMF-Patienten, die eine PPI Co-Medikation erhielten.

In Bezug auf die Co-Medikation mit PPI lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit Hinweise darauf geben, dass die MMF-Einnahme immer dann mit höheren GvHD- und niedrigeren GI-Toxizitäten-Raten assoziiert war, wenn sie mit einem PPI kombiniert wurde. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die vergleichsweise geringere Freisetzung von MPS- bzw. deren Stoffwechselmetaboliten bei Kombination eines PPI mit MMF sein. Da ein Großteil aller MMF-Patienten eine PPI Co-Medikation erhielt, kann die PPI-Einnahme als ein möglicher Faktor für die höheren aGvHD- und niedrigeren GI-Toxizitäten-Inzidenzen in der MMF- im Vergleich zu der EC-MPS-Gruppe in Betracht gezogen werden. Die Aussage ist jedoch durch die geringe Anzahl an Patienten ohne PPI Co-Medikation limitiert.

5.3 Zusammenhang von GI-Toxizitäten- und aGvHD-Inzidenzen

Eines der Ziele dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob sich aus den gewonnenen Daten Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen hohen GI-Toxizitäten- und hohen aGvHD-Inzidenzen ziehen lassen, da einige Studien die Annahme formulieren, dass GI-Toxizitäten zu aGvHD führen (Johansson und Ekman 2007; Hill et al. 1997).

Für den Vergleich zwischen den Prophylaxen für MTX und MMF war dies nicht zutreffend. Während Mukositis unter MTX signifikant häufiger auftrat, unterschieden sich die aGvHD-Inzidenzen zwischen beiden Gruppen nicht voneinander. Die Gegenüberstellung der MTX- mit der EC-MPS-Gruppe ergab eine signifikant höhere Inzidenz an schwerer Mukositis unter MTX. Außerdem waren in der Ereignis-Zeit-Analyse unter MTX GI-Toxizitäten global sowie in schwerer Verlaufsform signifikant häufiger als unter EC-MPS. Damit einhergehend ergab die multivariate logistische Regressionsanalyse ein signifikant höheres aGvHD-Risiko für die Prophylaxe mit MTX im Vergleich zur Prophylaxe mit EC-MPS. Beim Vergleich zwischen der MTX- und der EC-MPS-Gruppe ist demnach ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von GI-Toxizitäten und schwerer aGvHD erkennbar. Die Gegenüberstellungen der Prophylaxen mit MMF und EC-MPS ergaben, dass schwere Diarrhö unter oraler EC-MPS-Einnahme häufiger vorkam. Darüber hinaus waren schwere GI-Toxizitäten unter EC-MPS in der Ereignis-Zeit-Analyse signifikant häufiger. aGvHD traten hingegen unter MMF global signifikant häufiger auf als unter EC-MPS. Toxizitätsbedingte Dosisreduktionen von MMF hatten hierauf keinen erkennbaren Einfluss. In der Zusammenschau ist in der vorliegenden Arbeit kein stringenter Zusammenhang zwischen hohen GI-Toxizitäten- und hohen aGvHD-Inzidenzen erkennbar.

5.4 Stärken und Limitationen

Dies ist die erste Arbeit, in der EC-MPS der als Standard etablierten GvHD-Prophylaxe mit MTX bzw. MMF gegenübergestellt wurde. Neben dem Vergleich von aGvHD-Inzidenzen zwischen den drei Prophylaxen wurden auch mögliche Auswirkungen von GI-Toxizitäten und PPI Co-Medikation auf die aGvHD-Inzidenz analysiert. Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit konsistenter Datenerfassung, wodurch aGvHD-, GI-Toxizitäten, Patienten- und Transplantationscharakteristiken konsequent für das gesamte Patientenkollektiv mit einheitlichen Methoden bewertet wurden. Für einen geringen Zentrumseffekt sprechen die im Vergleich zu anderen Studien ähnlichen Patienten- und Transplantationscharakteristiken sowie ähnliche aGvHD- und Mukositis-Inzidenzen unter der GvHD-Prophylaxe mit MMF und MTX. Mit der Ereignis-Zeit-Analyse wurde für die Arbeit eine Methode entwickelt, mit der die Verzerrung von aGvHD- und GI-Toxizitäten-Daten durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume in den Gruppen reduziert wurde. Trotz der geringen Stichprobenzahl kam die vorliegende Analyse zu signifikanten Ergebnissen, die darauf hinweisen, dass EC-MPS als Alternative zur etablierten Prophylaxe in Betracht kommt und eine fundierte Grundlage für weiterführende Fragestellungen und Untersuchungen bietet.

Zu den Limitationen dieser Arbeit gehört die geringe Stichprobenzahl von 102 Patienten, die eine kleine Gruppengröße bezüglich der analysierten Faktoren bedingt. Die vielen statistischen Tests und der Verzicht auf eine Bonferroni-Korrektur erhöhen die Möglichkeit, dass in dieser Arbeit die als statistisch signifikant beschriebenen Zusammenhänge auf Zufällen basieren. Das retrospektive Studiendesign beeinträchtigte die Qualität der erhobenen Daten, insbesondere die der GI-Toxizitäten. Zum einen unterlag die Bewertung der GI-Toxizitäten der subjektiven Wahrnehmung des Pflegepersonals, zum anderen können bei der Übertragung der CTCAE-Kriterien (s. Tab. 7) auf die dokumentierten GI-Toxizitäten Fehler aufgetreten sein. Hinsichtlich der Transplantationscharakteristiken ATG-Gabe und MAC lagen zwischen der MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppe Dysbalancen vor. Durch die multivariate logistische Regressionsanalyse konnte ein Effekt dieser Confounder jeweils erfasst werden.

5.5 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv Daten von 102 Patienten erhoben. Die MTX-, MMF- und EC-MPS-Gruppen dieser Arbeit unterschieden sich zum Teil hinsichtlich der Patienten- und Transplantationscharakteristiken, die bekanntermaßen Einfluss auf die Entstehung von aGvHD, GI-Toxizitäten, TRM und OS haben. Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verifizieren, sollten in Folgestudien eine Gruppenadjustierung für diese Faktoren durchgeführt werden, um Gruppenunterschiede bezüglich der GvHD- bzw. GI-Toxizitäten-Inzidenz sicherer auf die verabreichte GvHD-Prophylaxe zurückführen zu können. Neben der Überprüfung der hier gewonnenen Ergebnisse könnte in nachfolgenden Studien geklärt werden, welchen Effekt die EC-MPS-Einnahme auf die chronische GvHD-Inzidenz (cGvHD), die Rezidivraten und das Langzeitüberleben hat. Um die Validität der GI-Toxizitäten-Daten zu erhöhen, bietet sich eine prospektive Datenerfassung an, wobei eine standardisierte Bewertungsmethode verwendet wird (z. B. Common Terminology Criteria for Adverse Events/CTCAE, Oral Mucositis Assessment Scale/OMAS), um die Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien zu erleichtern. Um die falsch positiven Raten gering zu halten, sollten mögliche Confounder wie beispielsweise die Folgen einer kürzlich durchgeführten Konditionierung, unerwünschte Nebenwirkungen anderer Medikamente (bspw. Nausea durch Opiate) oder eine beginnende aGvHD des Darms bei der Erfassung der GI-Toxizitäten-Daten mitberücksichtigt werden. Um fundierte Aussagen zum Zusammenhang von GvHD-Prophylaxe und GvHD bzw. GI-Toxizitäten tätigen zu können, ist die regelmäßige Serumspiegelbestimmung aktiver Stoffwechselmetabolite von MTX, MMF und EC-MPS sinnvoll. Konkret geht es

dabei um die Beantwortung der Frage, ob die hohen aGvHD-Raten unter MMF im Vergleich zu EC-MPS mit niedrigeren MPS-Spiegeln einhergehen. Darüber hinaus ist es relevant zu untersuchen, ob nach Einnahme von Mycophenolatformulierungen bei hohen Acyl-MPAG- und N-(2-hydroxyethyl)morpholin-Spiegeln auch hohe GI-Toxizitäten-Raten vorliegen. MPS-Spiegelkontrollen sind auch notwendig, um zu evaluieren, in welchem Umfang eine PPI Co-Medikation die MPS-Serumkonzentration von MMF und EC-MPS verringert.

Während sich die vorliegende Arbeit auf den Vergleich der CsA basierten GvHD-Prophylaxen mit MTX und MMF mit EC-MPS konzentrierte, könnte in weiteren Studien die Effektivität von EC-MPS in Kombination oder im Vergleich mit TOR-Inhibitoren, Cyclophosphamid und Bortezomib analysiert werden.

6 Zusammenfassung

Die Akute Graft versus Host Erkrankung (Acute graft-versus-host disease/aGvHD) ist eine der Hauptursachen für therapieassoziiertes Versterben (Transplant related mortality/TRM) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT). Cyclosporin A (CsA) zusammen mit Methotrexat (MTX) bzw. Mycophenolat-mofetil (MMF) sind als GvHD-Prophylaxe etabliert. Nierentransplantationsstudien stellten fest, dass Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), eine weitere, auf dem Gebiet der SZT bisher wenig beachtete Mycophenolatformulierung, im Vergleich zu MMF seltener mit Abstoßungsreaktionen und gastrointestinalen Toxizitäten (GI-Toxizitäten) einhergeht. Vor dem Hintergrund prüfte diese Arbeit die Hypothese, dass nach SZT der Einsatz von CsA und EC-MPS im Vergleich zur Prophylaxe mit CsA und MTX bzw. MMF zu geringeren aGvHD-Inzidenzen und zu weniger GI-Toxizität führt, das TRM senkt sowie das Gesamtüberleben (Overall Survival/OS) verbessert. Die monozentrische retrospektive Analyse von 102 Patienten ergab, dass binnen 365 Tagen nach SZT (d365-Intervall) unter EC-MPS schwere aGvHD (Grad III-IV) im Vergleich zu MTX seltener auftraten (10 % vs. 31,3 %, $p = 0,061$) und die globale aGvHD-Rate (Grad I-IV) unter EC-MPS im Vergleich zu MMF signifikant niedriger war (45,0 % vs. 75,0 %, $p = 0,024$). Außerdem waren während der oralen Applikation der Mycophenolatformulierungen (Oralintervall) unter EC-MPS aGvHD sowohl global als auch in schwerer Verlaufsform tendenziell seltener. Dieses Ergebnis wurde mit einer Ereignis-Zeit-Analyse bestätigt, mit deren Hilfe das aGvHD-Risiko innerhalb einer 100-tägigen oralen EC-MPS- bzw. MMF-Einnahme abgeschätzt werden konnte. Im Vergleich zu MTX waren unter EC-MPS die TRM-Rate (28,1 % vs. 6,7 %, $p = 0,044$) und das OS (71,9 % vs. 93,3 %, $p = 0,044$) signifikant besser. Äquivalent dazu ergab die

multivariate logistische Regressionsanalyse ein signifikant höheres TRM-Risiko für die Prophylaxe mit MTX gegenüber der Prophylaxe mit EC-MPS.

Innerhalb von 100 Tagen nach SZT (d100-Intervall) waren, wie in der Literatur beschrieben, die Inzidenzen für Mukositis (global und schwer) in der MTX- im Vergleich zur MMF-Gruppe signifikant höher (global: 87,5 % vs. 65 %, $p = 0,032$ bzw. schwer: 56,3 % vs. 10 %, $p = 0,001$). Auch im Vergleich zur Prophylaxe mit EC-MPS trat unter MTX signifikant häufiger schwere Mukositis auf (56,3 % vs. 23,3 %, $p = 0,011$). Passend zu diesen Ergebnissen ergab die Ereignis-Zeit-Analyse der GI-Toxizitäten, dass schwere GI-Toxizitäten an 100 Tagen unter MTX signifikant häufiger waren als unter MMF oder unter EC-MPS. Während Nierentransplantationsstudien zu dem Ergebnis kamen, dass eine Umstellung von MMF auf EC-MPS zu weniger Abstoßungsreaktionen führt, waren in der vorliegenden Arbeit schwere Diarrhöen unter EC-MPS signifikant häufiger als unter MMF (10,0 % vs. 33,3 %, $p = 0,032$). Darüber hinaus ergab die Ereignis-Zeit-Analyse, dass schwere GI-Toxizitäten signifikant häufiger unter EC-MPS auftraten. Nicht-signifikante aber tendenzielle Ergebnisse dieser Arbeit gaben Hinweise darauf, dass die MMF-Einnahme immer dann mit niedrigeren GI-Toxizitäten- und höheren aGvHD-Raten assoziiert war, wenn sie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) kombiniert wurde.

Patienten- und Transplantationscharakteristiken des Gesamtkollektivs ähnelten denen großer anderer Studien aus dem Bereich der SZT (Passweg et al. 2010; Gratwohl et al. 2006). Eine entscheidende Limitation der Arbeit war die ATG-Gabe, für die in der multivariaten Analyse eine signifikante Reduktion der globalen und schweren aGvHD-Inzidenz festgestellt wurde und die in der MMF- im Vergleich zur MTX- und EC-MPS-Gruppe wenn auch nicht signifikant, aber dennoch deutlich seltener erfolgte (MTX: 78,1 %; MMF 55 %; EC-MPS 73,3 %; $p = 0,083$). Außerdem ergab die multivariate Analyse, dass bei MAC, die in der MTX- im Vergleich zur MMF- und EC-MPS-Gruppe signifikant häufiger angewendet wurde, das Risiko für schwere GI-Toxizitäten signifikant erhöht war. In der Zusammenschau gibt die vorliegende Arbeit aber Hinweise darauf, dass EC-MPS als Alternative zur etablierten Prophylaxe mit MTX bzw. MMF in Betracht kommt. Um die Ergebnisse zu verifizieren, sind prospektive Studien mit homogenen Vergleichsgruppen, höheren Stichprobenzahlen und regelmäßigen Kontrollen der MPS-Serumspiegel erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

- Abouelnasr A, Roy J, Cohen S, Kiss T, Lachance S (2013) Defining the role of sirolimus in the management of graft-versus-host disease: from prophylaxis to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19 (1):12–21.
- Akpek G, Zahurak M L, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, Vogelsang G B (2001) Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 97 (5):1219–1226.
- Appelbaum F R (1996) The use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 46 (3), 142–164.
- Apperley J F, Mauro F R, Goldman J M, Gregory W, Arthur C K, Hovs J, Arcese W, Papa G, Mandelli F, Wardle D, Gravett P, Franklin I M, Bandini G, Ricci P, Tura S, Iacone A, Torlontano G, Heit W, Champlin R, Gale R P (1988) Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia in first chronic phase. Importance of a graft-versus-leukaemia effect. *Br J Haematol.* 69 (2):239–245.
- Apperley J., Masszi T. (2012a): Graft-versus-host disease. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Hg.): The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation 8th Edition, pp. 217–233.
- Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, Arora M, Weisdorf D J, Flowers M E D, Martin P J, Palmer J, Jacobsohn D, Pavletic S Z, Vogelsang G B, Lee S J (2011) Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood* 118 (15):4242–4249.
- Arns W (2007) Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy. A consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc.* 39 (1):88–93.
- Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, Roettele J, Schmouder R (2005) Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant.* 19 (2):199–206.
- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier B M, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. In: *Biology of blood and marrow transplantation.* *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (12):1628–1633.
- Bacigalupo A, Sormani M P, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola A M, Di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, Oneto R, Lombardi A, Frassoni F, Rolla D, Rollandi G, Viscoli C, Ferro C, Garbarino L, van Lint M T (2004) Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 89 (10):1238–1247.
- Bethge W, Einsele H, Kobbe, G, Kröger N, Mielke S, Müller C, Mytilineos J, Ottinger H, Schönemann C: Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation. In: Kröger N (Hg.): Leitlinien 2016 zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), 2016, S. 16–20.

- Bleakley M, Riddell S R (2004) Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukemia effect. *Nat Rev Cancer* 4 (5):371–380.
- Bolin P, Tanriover B, Zibari G B, Lynn M L, Pirsch J D, Chan L, Cooper M, Langone A J, Tomlanovich S J (2007) Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation* 84 (11):1443–1451.
- Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, Kalaycio M (2004) A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34 (7):621–625.
- Buchert A, Schmid C, Wulf G, Niederwieser D, Kröger N: Konditionierung. In: Kröger N (Hg.): Leitlinien 2016 zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), 2016, S. 21–24.
- Budde K, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Waiser J, Fritsche L, Neumayer H-H (2004a) Enteric-coated mycophenolate sodium: safe conversion from mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 36 (2 Suppl):524S-527S.
- Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer H-H (2004b) Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 5 (6), 1333–1345.
- Bullingham R, Shah J, Goldblum R, Schiff M (1996) Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 41 (6), 513–516.
- Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, Ueno N, Giralt S, Anderlini P (2000) Harnessing graft-versus-malignancy. Non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy *Br J Haematol.* 111 (1), 18–29.
- Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns, W, Ambühl P, Schiavelli R (2006) Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium *Transplantation:* 81 (9) 1290-1297
- Choi S, Reddy P (2014) Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 11(9):536-47
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read E J, Tisdale J, Dunbar C, Linehan W M, Young N S, Barrett A J (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 343 (11), 750–758.
- Cooper M, Deering K L, Slakey D P, Harshaw Q, Arcona S, McCann E L, Rasetto F A, Florman S S (2009) Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 88 (4), 514–520.

Cooper M, Salvadori M, Budde K, Oppenheimer F, Sollinger H, Zeier M (2012) Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients. Efficacy and dosing. *Transplantation Rev (Orlando, Fla.)* 26 (4), 233–240.

Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K (2004) Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 101 (9), 1936–1946.

Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, Hogan W J, Pasquini M, MacMillan M L, Hsu J W, Waller E K, Grupp S, McCarthy P, Wu J, Hu Z-H, Carter S L, Horowitz M M, Antin J H (2014) Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 124 (8), 1372–1377.

Darji P, Vijayaraghavan R, Thiagarajan C M, Sharma R K, Subbarao B, Pishardy R, Dakshinamurthy K V, Vijaykumar R, Abraham G, Bhaskar S, Agarwal L, Shah B, Abraham A, John M, Sampathkumar K, Das T, Umesh L, Sundar S, Ballal H, Jasuja S, Saxena S, Saha T K (2008) Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. *Transplantation Proc.* 40 (7), 2262–2267.

Deeg H J, Storb R (1986) Acute and chronic graft-versus-host disease: clinical manifestations, prophylaxis, and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 76 (6), 1325–1328.

Di Xiang, Guo Y, Zhang J, Gao J, Lu H, Zhu S, Wu M, Yu Y, Han W (2011) Interleukin-1 receptor antagonist attenuates cyclophosphamide-induced mucositis in a murine model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67 (6), 1445–1453.

Ferrara J L M, Levine J E, Reddy P, Holler E (2009) Graft-versus-host disease. *The Lancet* 373 (9674), 1550–1561

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 (12), 945–956.

Finke J, Bethge W A, Schmoor C, Ottinger H D, Stelljes M, Zander A R, Volin L, Ruutu T, Heim D A, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens J A, Linkesch W, Holler E, Koza V, Bornh?user M, Einsele H, Kolb H-J, Bertz H, Egger M, Grishina O, Soci G (2009) Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors. A randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 10 (9), 855–864.

Finke J, Dreger P, Greinix H., Holler E., Luft T, Mielke S., Scheid C., Wolff D., Zeiser R.: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung. In: Kröger N (Hg.): Leitlinien 2016 zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), 2016 S. 70–82.

Flowers M E D, Inamoto Y, Carpenter P A, Lee S J, Kiem H-P, Petersdorf E W, Pereira S E, Nash R A, Mielcarek M, Fero M L, Warren E H, Sanders J E, Storb R F, Appelbaum F R, Storer B E, Martin P J (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 117 (11), 3214–3219.

Garnett C, Apperley J F, Pavlu J (2013) Treatment and management of graft-versus-host disease. Improving response and survival. *Ther Adv Hematol.* 4 (6), 366–378.

Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, Sandmaier B (2009) Defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (3), 367–369.

Gluckman E: Chapter 6, Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source stem cell source. In: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (Hg.): The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 8th Edition, 2012, pp. 91–107.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C D, Neiman P E, Clift R A, Lerner K G, Thomas E D (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18 (4), 295–304.

Gooley T A, Chien J W, Pergam S A, Hingorani S, Sorrow M L, Boeckh M, Martin P J, Sandmaier B M, Marr K A, Appelbaum F R, Storb R, McDonald G B (2010) Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 363 (22), 2091–2101.

Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb H-J, Niederwieser D (2006) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006. Transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 91 (4), 513–521.

Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, Witte T de, Dini G, Rocha V, Passweg J, Sureda A, Tichelli A, Niederwieser D (2009) Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 115 (20), 4715–4726.

Grazziutti M L, Dong L, Miceli M H, Krishna S G, Kiwan E, Syed N, Fassas A, van Rhee F, Klaus H, Barlogie B, Anaissie E J (2006) Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation. Incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant.* 38 (7), 501–506.

Greinix H, Holler E, Luft T, Mielke S, Scheid Z, Wolff D, Zeiser R: GvHD-Prophylaxe und Therapie. In: Nicolaus Kröger (Hg.): Leitlinien 2016 zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation, DAG-KBT, 2016, S. 61-69

Hamad N, Shanavas M, Michelis F V, Uhm J, Gupta V, Seftel M, Kuruvilla J, Lipton J H, Messner H A, Kim D D H (2015) Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 90 (5), 392–399.

Hamilton B K, Bolwell B, Kalaycio M, Rybicki L, Hanna R, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Dean R, Duong H, Hill B, Copelan E (2013) Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 48 (12), 1578–1580.

Harnicar S, Ponce D M, Hilden P, Zheng J, Devlin S M, Lubin M, Pozotrigio M, Mathew S, Adel N, Kernan N A, O'Reilly R, Prockop S, Scaradavou A, Hanash A, Jenq R, van

- den Brink M, Giralt S, Perales M A, Young J W, Barker J N (2015) Intensified Mycophenolate Mofetil Dosing and Higher Mycophenolic Acid Trough Levels Reduce Severe Acute Graft-versus-Host Disease after Double-Unit Cord Blood Transplantation. In: Biology of blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 21 (5), 920–925.
- Hill G R, Crawford J M, Cooke K R, Brinson Y S, Pan L, Ferrara J L (1997) Total body irradiation and acute graft-versus-host disease. The role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. Blood 90 (8), 3204–3213.
- Hillen U (2011) Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut. Akt Dermatol 37 (08/09), 317–332.
- Holtick U, Albrecht M, Chemnitz J M, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N, Scheid C, Bergwelt-Baildon M von (2015) Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults—a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 94 (2), 179–188.
- Hoyt R, Ritchie D S, Wirth A, Szer J, Grigg A P (2010) Etoposide induces more severe mucositis than CY when added to TBI as conditioning in allograft recipients receiving CsA and MTX. Bone Marrow Transplant. 45 (9), 1457–1462.
- Jacobsohn D A, Vogelsang G B (2007) Acute graft versus host disease. Orphanet J Rare Dis. 2, 35.
- Jagasia M H, Greinix H T, Arora M, Williams K M, Wolff D, Cowen E W, Palmer J, Weisdorf D, Treister N S, Cheng G-S, Kerr H, Stratton P, Duarte R F, McDonald G B, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile M B, Jacobsohn D, Heller T, Kitko C L, Mitchell S A, Martin P J, Shulman H, Wu R S, Cutler C S, Vogelsang G B, Lee S J, Pavletic S Z, Flowers M E D (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 21 (3), 389-401.e1.
- Johansson J-E, Ekman T (2007) Gut toxicity during hemopoietic stem cell transplantation may predict acute graft-versus-host disease severity in patients. Dig Dis Sci. 52 (9), 2340–2345.
- Khouri I F (2001) Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma. Low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. Blood 98 (13), 3595–3599.
- Kofler S, Deutsch M-A, Bigdeli A K, Shvets N, Vogeser M, Mueller T H, Meiser B, Steinbeck G, Reichart B, Kaczmarek I (2009) Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients J Heart Lung Transplant. 28 (6), 605–611.
- Kofler S, Wolf C, Shvets N, Sisic Z, Muller T, Behr J, Sohn H-Y, Vogeser M, Shipkova M, Meiser B, Steinbeck G, Reichart B, Kaczmarek I (2011) The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 30 (5), 565–571.
- Kolb H-J (2008) Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood 112 (12), 4371–4383.

Kröger N, Zander A, Ayuk F: Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 1. Aufl. UNI-MED (UNI-MED science), Bremen, 2004

Legert K G, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G (2014) Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care Cancer* 22 (8), 2133–2140.

Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A (2009) Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 44 (8), 457–462.

Maloney D G, Molina A J, Sahebi F, Stockerl-Goldstein K E, Sandmaier B M, Bensinger W, Storer B, Hegenbart U, Somlo G, Chauncey T, Bruno B, Appelbaum F R, Blume K G, Forman S J, McSweeney P, Storb R (2003) Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 102 (9), 3447–3454.

Maris M B, Niederwieser D, Sandmaier B M, Storer B, Stuart M, Maloney D, Petersdorf E, McSweeney P, Pulsipher M, Woolfrey A, Chauncey T, Agura E, Heimfeld S, Slattery J, Hegenbart U, Anasetti C, Blume K, Storb R (2003) HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 102 (6), 2021–2030.

Martin P J, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum F R, Beatty P G, Doney K, McDonald G B, Sanders J E (1990) A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76 (8), 1464–1472.

Mielcarek M, Martin P J, Leisenring W, Flowers M E D, Maloney D G, Sandmaier B M, Maris M B, Storb R (2003) Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102 (2), 756–762.

Müller L, Müller-Tidow C (2015) The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies *Dtsch Arztebl Int.* 112 (15), 262–270.

Nakamura R, Palmer J M, O'Donnell M R, Stiller T, Thomas S H, Chao J, Alvarnas J, Parker P M, Pullarkat V, Maegawa R, Stein A S, Snyder D S, Bhatia R, Chang K, Wang S, Cai J-L, Senitzer D, Forman S J (2012) Reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS using tacrolimus/sirolimus-based GVHD prophylaxis. *Leuk Res.* 36 (9), 1152–1156.

Nassar A, Elgohary A, Elhassan T, Nurgat, Z, Mohamed S, Aljurf M (2014) Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant.* 980301

Novartis Pharma (2012) Myfortic® 180-360 mg Tabletten Fachinformation. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC. Novartis Pharma.

Passweg J, Baldomero H, Stern M, Bargetzi M, Ghielmini M, Leibundgut K, Duchosal M, Hess U, Seger R, Buhrfeind E, Schanz U, Gratwohl A (2010) Hematopoietic stem cell transplantation in Switzerland. A comprehensive quality control report on centre effect. *Swiss Med Wkly.* 140 (23-24), 326–334.

Passweg J R, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte R F, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M (2016) Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* (6), 786–792.

- Passweg J R, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte R F, Dufour C, Gennery A, Kroger N, Kuball J, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Snowden J A, Styczynski J, Mohty M (2017) Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase. The 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 52(6):811-817.
- Pelletier R P, Soule J, Henry M L, Rajab A, Ferguson R M (2007) Clinical outcomes of renal transplant recipients treated with enteric-coated mycophenolic acid vs. mycophenolate mofetil as a switch agent using a primary steroid-free rapamune and microemulsion cyclosporine protocol. *Clin Transplant.* 21 (4), 532–535.
- Perez-Simon J A, Diez-Campelo M, Martino R, Brunet S, Urbano A, Caballero M D, Leon A de, Valcarcel D, Carreras E, del Canizo M C, Lopez-Fidalgo J, Sierra J, San Miguel J F (2005) Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 130 (3), 394–403.
- Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja M, Fernandez, H, Ayala E, Perez L, Xu, M, Alsina M, Ochoa L, Sullivan D, Janssen W, Anasetti C (2010) A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 16 (7), 937–947
- Pescovitz M D, Conti D, Dunn J, Gonwa T, Halloran P, Sollinger H, Tomlanovich S, Weinstein S, Inokuchi S, Kiberd B, Kittur D, Merion R M, Norman D, Shoker A, Wilburn R, Nicholls A J, Arterburn S, Dumont E (2000) Intravenous mycophenolate mofetil: safety, tolerability, and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 14 (3), 179–188.
- Pinana J L, Valcarcel D, Fernandez-Aviles F, Martino R, Rovira M, Barba P, Martinez C, Brunet S, Sureda A, Carreras E, Sierra J (2010) MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant.* 45 (9), 1449–1456.
- Ransom J T (1995) Mechanism of action of mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit.* 17 (6), 681–684.
- Reinke P, Budde K, Hugo C, Petersen P, Schnuelle P, Fricke L, Scholz D, Sperschneider H, Bahner U, Kramer S, Fischer W, Arns W (2011) Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplant Proc.* 43 (5), 1641–1646.
- Roche (2009) CellCept® 500 mg Tabletten Fachinformation. Online verfügbar unter: www.roche.de/dok/CellCept-reg-Filmtabletten-fachinfo-0-na-attach.pdf Datum des Aufrufs: 27.07.2018
- Rovira M, Mensa J, Carreras E : Chapter 12, Infections after HSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Hg.): *The EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation.* 8th Edition, 2012, pp.196-215
- Rubio M T, Labopin M, Blaise D, Socié G, Contreras R R, Chevallier P, Sanz M A, Vigouroux S, Huynh A, Shimoni A, Bulabois C-E, Caminos N, López-Corral L, Nagler A, Mohty M (2015) The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia. A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 100 (5), 683–689.

- Rupprecht K, Schmidt C, Raspe A, Schweda F, Shipkova M, Fischer W, Bucher M, Kees F, Faerber L (2009) Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 49 (10), 1196–1201
- Ruutu T, Gratwohl A, Witte T de, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, Dazzi F, Dreger P, Duarte R, Finke J, Garderet L, Greinix H, Holler E, Kröger N, Lawitschka A, Mohty M, Nagler A, Passweg J, Ringdén O, Socié G, Sierra J, Sureda A, Wiktor-Jedrzejczak W, Madrigal A, Niederwieser D (2014) Prophylaxis and treatment of GVHD. EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 49 (2), 168–173.
- Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, Mohty M, Sureda A, Niederwieser D, Gratwohl A, Witte T de (2012) Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 47 (11), 1459–1464.
- Sahin U, Toprak S K, Atilla P A, Atilla E, Demirer T (2016) An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 22 (8), 505–514.
- Salvadori M, Holzer H, Mattos A de, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M (2004) Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 4 (2), 231–236.
- Salvadori M.; Bertoni E, Budde K, Holzer H, Civati G, Lien B, Arns W (2010) Superior efficacy of enteric-coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. *Transplant. Proc.* 42 (4), 1325–1328.
- Sandoz Pharmaceuticals GmbH (2012) MTX Sandoz ® 20 mg/ml Fachinformation. Injektionslösung in einer Fertigspritze. Sandoz Pharmaceuticals GmbH. Online verfügbar unter: www.sz-produkte.de/pdf/fi/2012_03_51003936_internet.pdf Datum des letzten Aufrufs: 27.07.2018
- Savidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, Papatirou M, Vardoulaki M, Goumenos D S (2014) Gastrointestinal disorders after renal transplantation. *Transplant Proc.* 46 (9), 3183–3186.
- Sebert M, Porcher R, Robin M, Ades L, Boissel N, Raffoux E, Xhaard A, Dhedin N, Larghero J, Himmerlin C, Delmer A, Fenaux P, Dombret H, Socie G, Latour R P de (2015) Equivalent outcomes using reduced intensity or conventional myeloablative conditioning transplantation for patients aged 35 years and over with AML. *Bone Marrow Transplant.* 50 (1), 74–81.
- Shah T, Vu D, Cho Y, Mateo R, Huang E, Romero C, Hutchinson C, Hutchinson I,, Qazi YA, Min DI (2013) Drug Tolerability and Outcomes in Kidney Transplant Recipients Treated with Two Formulations of Mycophenolic Acid. *J Pharm (Cairo).* 1 (1).
- Shaw B, Madrigal A: Chapter 5, Immunogenetics of allogeneic HSCT.. In: Apperley J, Carreras E., Gluckman E, Masszi T (Hg.): *The EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation.* 8th Edition, 2012, pp. 74–89.
- Shlomchik W D (2007) Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol.* 7 (5), 340–352.

Sollinger H W, Sundberg A K, Levenson G, Voss B J, Pirsch J D (2010) Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium. A large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 89 (4), 446–451.

Sonis S T, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford W Z, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein J B, LeVeque F G, Miller C, Peterson D E, Schubert M M, Spijkervet F K, Horowitz M (2001) Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 19 (8), 2201–2205.

Sorrer M, Maris M, Storer, B, Sandmaier, B, Diaconescu, R, Flowers C (2004) Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and Influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 104 (4), 961–968.

Sorrer M, Storer B, Sandmaier B M, Maloney D G, Chauncey T R, Langston A, Maziarz R T, Pulsipher M, McSweeney P A, Storb R (2008) Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 112 (9), 1992–2001.

Storb R, Antin J H, Cutler C (2010) Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 16 (1 Suppl), 18-27.

Sugioka N, Chen S H, Hayashida K, Koyama H, Ohta T, Kishimoto H, Yasumura T, Takada K (1995) Stability and pharmacokinetic studies of a new immunosuppressant, mycophenolate mofetil (RS-61443), in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 16 (7), 591–601

Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte R F, Dufour C, Falkenburg J H F, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Marsh J C, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A (2015) Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 50 (8), 1037–1056.

Szydlo R: Chapter 18, Statistical evaluation of HSCT data. In: Apperley J, Carreras E., Gluckman E, Masszi T. (Hg.): The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 8th Edition, 2012, pp. 329–339.

Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E (2003) Intestinal graft-versus-host disease: Mechanisms and management. *Drugs* 63 (1), 1-15

Tierce J C, Porterfield-Baxa J, Petrilla A A, Kilburg A, Ferguson R M (2005) Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 19 (6), 779–784.

Tuncer H, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi S (2012) Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol.* 18 (16), 1851–1860.

Weiden P, Flournoy N, Thomas E, Prentice R, Fefer A, Buckner C, Storb R (1979) Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med.* 300 (19), 1068–1073.

Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, Meyer R-G, Gerbitz A, Hilgendorf I, Hildebrandt G C, Edinger M, Klein S, Halter J, Mousset S, Holler E,

Greinix H T (2013) Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease. Results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19 (5), 767–776.

Xu L, Cai M, Shi B-Y, Li Z-L, Li X, Jin H-L (2014) A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China. *Transplant Proc.* 46 (5), 1362–1365

Zeiser , Burchert A., Lengerke C., Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder S, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi, M, Sockel K, Ayuk, F, Ajib S, Fontbrune S de, Na, I, Penter L, Holtick, U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz, H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit U, Kullball J, Flynn, R, Ihorst G, Du J, Blazar B., Arnold, R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster, J, Bubnoff, N von (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. A multicenter survey. *Leukemia* 29 (10), 2062–2068

8 Thesen der Dissertation

1 Ausgangspunkt der Arbeit war die Hypothese, dass nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) der Einsatz von Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) zusammen mit Cyclosporin A (CsA) im Vergleich zur Prophylaxe mit CsA und Methotrexat (MTX) bzw. Mycophenolat-mofetil (MMF) seltener zu einer Akuten Graft versus Host Erkrankung (Acute graft-versus-host disease/aGvHD) und zu weniger gastrointestinalen Toxizitäten (GI-Toxizitäten) führt, das therapieassoziierte Versterben (Transplant related mortality/TRM) senkt, sowie das Gesamtüberleben (Overall Survival/OS) verbessert.

2 Die globale aGvHD-Inzidenz war in der MMF-Gruppe signifikant höher als in der EC-MPS-Gruppe. Darüber hinaus waren bei allen durchgeführten univariaten Analysen die aGvHD-Inzidenzen unter MMF tendenziell höher als unter EC-MPS.

3 Schwere aGvHD traten unter MTX klinisch relevant häufiger auf als unter EC-MPS. Die multivariate logistische Regressionsanalyse ergab für die Prophylaxe mit MTX gegenüber der Prophylaxe mit EC-MPS ein signifikant höheres Risiko für eine schwere aGvHD.

4 Die globale Mukositis-Inzidenz sowie die Inzidenz der schweren Mukositis waren in der MTX- im Vergleich zur MMF-Gruppe signifikant höher. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen veröffentlichter Analysen.

5 In der EC-MPS- waren im Vergleich zur MMF-Gruppe schwere Diarrhöen signifikant häufiger. Darüber hinaus ergab die Ereignis-Zeit-Analyse, dass bei oraler Applikation EC-MPS im Vergleich zu MMF signifikant häufiger zu schweren GI-Toxizitäten führte.

6 In der EC-MPS- war im Vergleich zur MTX-Gruppe das TRM signifikant niedriger und das OS signifikant besser.

7 Wenn MMF zusammen mit einem Protonenpumpeninhibitor verabreicht wurde, traten tendenziell höhere aGvHD- und niedrigere GI-Toxizitäten-Inzidenzen auf.

8 Die vorliegende Arbeit gibt Hinweise darauf, dass EC-MPS mit CsA als Alternative zur etablierten Prophylaxe mit CsA und MTX bzw. MMF in Betracht kommt und bietet eine Grundlage für weitere randomisierte Studien.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet wurden. Ich versichere weiterhin, dass die aus anderen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen unter Angabe der Autoren als solche gekennzeichnet und vollständig angegeben wurden.

Dortmund im Januar 2019

Gerd-Jonas Niestadtkötter

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift an keiner anderen Universität oder Hochschule zur Promotion eingereicht wurde. Weiterhin versichere ich, dass an keiner anderen Medizinischen Fakultät ein Promotionsverfahren anhängig ist oder war.

Dortmund im Januar 2019

Gerd-Jonas Niestadtkötter

Lebenslauf

Name: Gerd-Jonas Niestadtkötter

Geboren: 30.03.1986 in Rheda-Wiedenbrück

Konfession: katholisch

Anschrift: Querstraße 14, 44139 Dortmund

Familienstand: verheiratet

Schulbildung: Einstein-Gymnasium Rheda-Wiedenbrück
2006: Reifezeugnis (Abitur)

Studium: 2007 – 2013:
Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Beruf: 2014: Approbation als Arzt/
Seit 2015: Arzt in Weiterbildung an der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke

Posterpräsentationen: 2014:
Forschungstag der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg;
J. Niestadtkötter, C. Müller-Tidow, L.P. Müller, T. Weber:
Einfluss der GvHD-Prophylaxe auf Inzidenz und Schweregrad gastrointestinaler Toxizität sowie GvHD nach allogener SCT

2015:
41. EBMT-Kongress in Istanbul (Türkei);
J. Niestadtkötter, L.P. Müller, C. Müller-Tidow, T. Weber:
Impact of GvHD-prophylaxis regimen on incidence and severity of acute GvHD and gastrointestinal toxicities after allogeneic HSCT

Veröffentlichungen 2015:
Veröffentlichung als Co-Autor im European Journal of Haematology: Enteric-coated mycophenolate sodium containing GvHD prophylaxis reduces GvHD rate after allogeneic HSCT (DOI: 10.1111/ejh.12710)

Dortmund, den 09.01.2019

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Lutz P. Müller, leitender Oberarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Bereitstellung des interessanten Themas und die gute Zusammenarbeit.

Außerdem bedanke ich mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Thomas Weber für die von Beginn an zuverlässige Betreuung, die konstruktive Kritik und die fortwährende Motivation. Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern und meiner Frau für die großzügige Unterstützung und ausdauernde Motivation bedanken.