

Aus dem Lehrstuhl für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Herr

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Ergebnisse einer retrospektiven Analyse zur Wirksamkeit
von Everolimus bei der Behandlung der chronischen
Graft-versus-Host Erkrankung**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Judith Schmidhuber

2015

Aus dem Lehrstuhl für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Herr

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Ergebnisse einer retrospektiven Analyse zur Wirksamkeit
von Everolimus bei der Behandlung der chronischen
Graft-versus-Host Erkrankung**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Judith Schmidhuber

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wolff

2. Berichterstatter: PD Dr. Tobias Bergler

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Mai 2016

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| aGVHD | akute Graft-versus-Host Erkrankung |
| ALL | akute lymphatische Leukämie |
| alloHSZT | allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| ALT | Alaninaminotransferase |
| AML | akute myeloische Leukämie |
| AP | alkaline Phosphatase |
| APC | Antigen präsentierende Zelle |
| AST | Aspartataminotransferase |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| BO | Bronchiolitis obliterans |
| BOOP | Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie |
| cGVHD | chronische Graft-versus-Host Erkrankung |
| CLL | chronisch lymphatische Leukämie |
| CML | chronisch myeloische Leukämie |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| CR | complete remission |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DFS | disease free survival |
| DLI | donor lymphocyte infusion |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ECP | extrakorporale Photopherese |
| EMA | European Medicines Agency |
| FEV1 | forciertes expiratorisches Volumen |
| Gi-Trakt | Gastrointestinaltrakt |
| GVL | Graft versus Leukemia Effekt |
| HLA | humanes Leukozyten Antigen |
| IFN- γ | Interferon gamma |
| IL-10 | Interleukin 10 |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LFS | lung function score |
| LFU | last Follow-Up |
| MDS | myelodysplastisches Syndrom |

| | |
|-----------|---|
| MHD | Morbus Hodgkin |
| MMF | Mycophenolat Mofetil |
| MR | mixed response |
| mTOR | mammalian target of Rapamycin |
| MTX | Methotrexat |
| NHL | Non-Hodgkin Lymphom |
| NIH | National Institutes of Health |
| NK-Zellen | natürliche Killerzellen |
| OMF | Osteomyelofibrose |
| OS | overall survival |
| PD | progressive disease |
| PR | partial remission |
| RAEB | refractory anemia with excess blasts |
| SD | Standard Deviation |
| SD | stable disease |
| SLE | systemischer Lupus erythematodes |
| TAM | Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie |
| TGF | transforming growth factor |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| Tregs | regulatorische T-Zellen |
| TRM | Transplantations-assoziierte Sterblichkeit |
| Tx | Transplantation |
| UCB | umbilical cord blood |
| U/l | Units pro Liter |
| UPN | unique patient number |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| 1. | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Allogene hämatopoetische Blutstammzell-Transplantation | 5 |
| 1.2 | Graft-Versus-Host Erkrankung | 6 |
| 1.2.1 | Akute GVHD | 6 |
| 1.2.1.1 | Pathophysiologie der aGVHD | 6 |
| 1.2.1.2 | Symptome der aGVHD | 7 |
| 1.2.1.3 | Diagnose und Therapie der aGVHD | 8 |
| 1.2.2 | Chronische GVHD | 10 |
| 1.2.2.1 | Pathophysiologie der cGVHD | 10 |
| 1.2.2.2 | Symptome der cGVHD | 12 |
| 1.2.2.3 | Diagnose der cGVHD..... | 14 |
| 1.2.2.4 | Grading des cGVHD-Befalls der einzelnen Organsysteme | 15 |
| 1.2.2.5 | Erstlinientherapie..... | 19 |
| 1.2.2.6 | Zweitlinientherapie..... | 21 |
| 1.3 | Therapie der cGVHD mit mTOR- Inhibitoren | 25 |
| 1.3.1 | Wirkungsweise, präklinische Analysen..... | 26 |
| 1.3.2 | Everolimus..... | 26 |
| 1.3.3 | mTOR Inhibitoren bei der Therapie der cGVHD..... | 27 |
| 2. | Problemstellung | 28 |
| 3. | Patienten und Methoden | 29 |
| 3.1 | Methoden | 29 |
| 3.1.1 | Untersuchte Endpunkte..... | 29 |
| 3.1.1.1 | Ansprechen auf Everolimus | 29 |
| 3.1.1.2 | TRM, DFS und OS | 30 |
| 3.1.1.3 | Gründe für das Beenden der Everolimustherapie..... | 31 |
| 3.1.1.4 | Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva | 31 |
| 3.1.1.5 | Untersuchung und Grading von Nebenwirkungen | 31 |
| 3.2 | Patienten | 33 |
| 3.2.1 | Charakteristika der untersuchten Patienten | 33 |
| 3.2.1.1 | Alter, Geschlecht und Grunderkrankung..... | 33 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2.1.2 | Beginn der cGVHD und vorhergegangene DLIs | 33 |
| 3.2.1.3 | Klinische Daten zur Transplantation und zur Indikation des Einsatzes von Everolimus | 34 |
| 4. | Ergebnisse | 35 |
| 4.1 | Mittlere Therapiedauer und Serumspiegel von Everolimus | 35 |
| 4.2 | Ansprechen auf Everolimus..... | 35 |
| 4.2.1 | Allgemeines Ansprechen auf die Everolimustherapie..... | 35 |
| 4.2.2 | Allgemeines Ansprechen bezogen auf die Therapielinie | 37 |
| 4.2.3 | Allgemeines Ansprechen bezogen auf die einzelnen Organsysteme | 38 |
| 4.3 | Rezidiv der cGVHD | 42 |
| 4.4 | Transplantations-assoziierte Sterblichkeit (TRM)..... | 42 |
| 4.5 | DFS und Rezidiv der Grunderkrankung während/nach Everolimus | 43 |
| 4.6 | Gesamtüberleben (OS)..... | 44 |
| 4.7 | Gründe für das Beenden von Everolimus | 45 |
| 4.8 | Nebenwirkungen..... | 47 |
| 4.8.1 | Infektionen..... | 47 |
| 4.8.2 | Blutbildveränderungen | 48 |
| 4.8.3 | Ulzerationen und Schleimhauerosionen und Darmblutungen..... | 49 |
| 4.8.4 | Nierenfunktionsstörungen | 49 |
| 4.8.5 | Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)..... | 50 |
| 4.9 | Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva | 50 |
| 4.9.1 | Everolimus als Monotherapie und mit anderen Medikamenten..... | 50 |
| 4.9.2 | Everolimus in Kombination mit Calcineurininhibitoren..... | 51 |
| 4.9.3 | Steroid- sparender Effekt..... | 51 |
| 5. | Diskussion..... | 53 |
| 5.1 | Ziel und Durchführung..... | 53 |
| 5.2 | Vergleiche mit Studien zu mTOR-Inhibitoren | 53 |
| 5.2.1 | Vergleichbarkeit von Everolimus und Sirolimus | 53 |
| 5.2.2 | Ansprechen auf die Therapie mit mTOR-Inhibitoren | 53 |
| 5.2.3 | Overall Survival (OS) und TRM | 56 |
| 5.2.4 | Nebenwirkungen..... | 57 |
| 5.2.5 | Steroid-sparender Effekt..... | 59 |
| 5.3 | Vergleiche mit anderen Therapieoptionen der cGVHD | 60 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5.3.1 | Vergleiche mit Extrakorporaler Photopherese | 60 |
| 5.3.2 | Vergleiche mit MMF | 62 |
| 5.3.3 | Vergleiche mit Rituximab | 63 |
| 6. | Zusammenfassung | 64 |
| 7. | Anhang: Patientencharakteristika | 66 |
| 8. | Literaturnachweis | 71 |
| 9. | Eidesstattliche Erklärung | |
| 10. | Curriculum Vitae | |
| 11. | Danksagung | |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Schweregradeinteilung der chronischen GVHD | 17 |
| Tabelle 2: | Stagingbogen zur chronischen GVHD | 18 |
| Tabelle 3: | Erstlinientherapie der chronischen GVHD | 20 |
| Tabelle 4: | Zweitlinientherapie der chronischen GVHD | 24 |
| Tabelle 5: | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 32 |
| Tabelle 6: | Patientencharakteristika und Therapielinie von Everolimus | 34 |
| Tabelle 7: | Allgemeines Ansprechen auf Everolimus | 36 |
| Tabelle 8: | Ansprechen auf Everolimus als Erstlinientherapie | 37 |
| Tabelle 9: | Ansprechen auf Everolimus als Zweitlinientherapie | 37 |
| Tabelle 10: | Ansprechen auf Everolimus als > Zweitlinientherapie | 37 |
| Tabelle 11: | Ansprechen bei cGVHD der Haut | 38 |
| Tabelle 12: | Ansprechen bei cGVHD der Mundschleimhaut | 38 |
| Tabelle 13: | Ansprechen bei cGVHD der Augen | 39 |
| Tabelle 14: | Ansprechen bei cGVHD des Gi-Trakts | 39 |
| Tabelle 15: | Ansprechen bei cGVHD des Genitaltrakts | 40 |
| Tabelle 16: | Ansprechen bei cGVHD der Leber | 40 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 17: | Ansprechen bei cGVHD der Lunge | 41 |
| Tabelle 18: | Ansprechen bei cGVHD der Gelenke/Faszien | 41 |
| Tabelle 19: | Gründe für das Beenden von Everolimus..... | 45 |
| Tabelle 20: | Infektionen während Everolimustherapie..... | 47 |
| Tabelle 21: | Blutbildveränderungen während Everolimustherapie | 48 |
| Tabelle 22: | Blutfette während Everolimustherapie | 49 |
| Tabelle 23: | Laborwerte der Patienten mit TAM | 50 |
| Tabelle 24: | Medikamentenspiegel von Everolimus und Tacrolimus | 51 |
| Tabelle 25: | Auswirkungen von Everolimus auf die Steroiddosis | 52 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Diagramm 1: | Ansprechen unabhängig vom Grad der cGVHD vor Everolimus..... | 36 |
| Diagramm 2: | Milde cGVHD vor Everolimus | 36 |
| Diagramm 3: | Moderate cGVHD vor Everolimus | 36 |
| Diagramm 4: | Schwere cGVHD vor Everolimus | 36 |
| Diagramm 5: | Kaplan Meier Kurven..... | 44 |
| Diagramm 6: | Gründe für das Beenden von Everolimus in % | 45 |

1. Einleitung

1.1 Allogene hämatopoetische Blutstammzell-Transplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) ist eine kurative Therapieoption für eine Vielzahl von hämatologischen Erkrankungen wie akute und chronische Leukämien, Lymphome, das multiple Myelom, das myelodysplastische Syndrom und myeloproliferative Erkrankungen [1]. Die Therapie beinhaltet während der Konditionierungsphase die Gabe einer hoch dosierten Chemotherapie, welche gelegentlich mit einer Ganzkörperbestrahlung vor der Transplantation kombiniert wird. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die Knochenmarks- oder periphere Blutstammzelltransplantation über intravenöse Transfusion [2, 3]. Der Terminus „allogen“ bezieht sich darauf, dass bei der Transplantation Spender und Empfänger nicht dieselbe Person sind - wie etwa bei der autologen Transplantation -, sie jedoch der gleichen Spezies angehören. Obwohl ca. 60% der Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, keinen passenden Spender in der Verwandtschaft haben, konnte die Anwendbarkeit der HSZT durch die bessere Verfügbarkeit von nicht-verwandten Spendern gesteigert werden [4]. Während der letzten zwei Jahrzehnte ersetzen periphere Blutstammzellen zunehmend die Transplantation von Knochenmark. Zusätzlich wird in den letzten 10 Jahren zunehmend Nabelschnurblut (UCB) als Stammzellquelle eingesetzt [1]. Die Verwendung von Nabelschnurblut zeigt vielversprechende Resultate, da es eine große Menge an Vorläuferzellen verschiedener Zelltypen enthält und einen naiven Phänotyp der Lymphozyten sowie eine reduzierte Alloreaktivität und schwache Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK) besitzt, was die Häufigkeit des Auftretens einer GVHD trotz HLA-Differenzen reduziert [4-7]. Als die ersten allogenen Transplantationen vor mehr als 40 Jahren durchgeführt wurden, wurde deutlich, dass Patienten, die eine Knochenmarkspende nicht von einem monozygoten Zwilling sondern einer anderen Person erhielten, häufig an einer Folgeerkrankung litten. Diese Erkrankung manifestierte sich unter anderem an der Haut, der Leber und dem Gastrointestinaltrakt. Die Krankheit erhielt den Terminus „Graft-Versus-Host Disease“ (GVHD). In den 1960er Jahren definierte Billingham drei zentrale Voraussetzungen zur Entwicklung der GVHD. Demnach muss das Transplantat immunkompetente Zellen enthalten und der Empfänger darf das Transplantat nicht abstoßen. Außerdem muss der Empfänger Oberflächenantigene exprimieren, die für den Spender fremd sind.

Die GVHD ist die häufigste und schwerwiegendste Komplikation nach alloHSZT, betrifft 30 bis 70% der Patienten, die eine HLA-identische oder nicht identische Spende erhielten und ist mit einer signifikanten Mortalität assoziiert [8].

1.2 Graft-Versus-Host Erkrankung (GVHD)

1.2.1 Akute GVHD

1.2.1.1 Pathophysiologie der aGVHD

Die aGVHD ist eine häufige Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT), die bei bis zu 60 % der HLA-identischen Spenden zwischen Geschwistern und bei 70% der Spenden zwischen nicht Verwandten auftritt [9, 10]. Die Verwendung von Stammzellen aus dem peripheren Blut anstelle von aus dem Knochenmark stammenden Zellen sowie der Einsatz dosisreduzierter Konditionierung hat dazu geführt, dass sich die klinische Manifestation der GVHD erheblich verändert hat. Insbesondere nach dosisreduzierter Konditionierung tritt die aGVHD gehäuft als verzögerte GVHD auf („late onset“), oder als „overlap syndrome“ mit einer Überlappung von Symptomen sowohl der akuten als auch der chronischen GVHD auf [11].

Die relevanten immunkompetenten Zellen, welche die GVHD und den Graft-Versus-Leukemia/Tumor-Effekt (GVL) hervorrufen, sind alloreaktive T-Lymphozyten des Spenders. Im Falle einer Transplantation, bei der Spender und Empfänger nicht HLA (Human Leukozyten Antigen) kompatibel sind, werden die T-Lymphozyten von HLA-Antigenen auf Empfängerzellen als fremd erkannt und aktiviert [8, 12].

Bei Transplantationen zwischen HLA-identen Spender-Empfänger-Paaren spielen Polymorphismen von non-HLA-Genen (Minor-Histokompatibilitätsantigene) ebenfalls eine wichtige Rolle. Zusätzlich beeinflussen Polymorphismen von Mediatoren der angeborenen Immunität, einschließlich Zytokinen wie dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin 10 (IL-10) oder Interferon Gamma (IFN- γ) [13-15] die Entwicklung einer aGVHD [16].

Die Pathophysiologie der aGVHD setzt sich aus drei verschiedenen Phasen zusammen:

Zunächst kommt es zu Gewebeschäden des Empfängers, verursacht durch Strahlen- und Chemotherapie, woraufhin proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) freigesetzt werden [17].

In der nächsten Phase werden die alloreaktiven Spender T-Zellen durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) des Empfängers aktiviert [17, 18].

Die Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers und T-Zellen des Spenders stellt den zentralen Schritt in der Entstehung der aGVHD dar [8].

Es kommt zu T-Zell-Proliferation und zur Vermehrung der zytotoxischen T-Zellen [17, 18]. Schließlich wird in der sogenannten Effektorphase das Empfängergewebe sowohl durch inflammatorische Zytokine wie dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und zelluläre Mechanismen wie die Fas/FasL-Interaktionen als auch durch Granzym und Perforin aus zytotoxischen T-Zellen geschädigt [8]. Da eine aGVHD insbesondere nach Spenderlymphozytentransfusion (DLI) und nach Ende der Immunsuppression ohne vorhergehende Schädigung der Schleimhaut auftreten kann, werden aktuell neue Modelle zur Pathophysiologie der aGVHD entwickelt.

1.2.1.2 Symptome der aGVHD

Die klinischen Symptome der aGVHD manifestieren sich als Exanthem der Haut, Cholestase der Leber und Magen-Darm-Beschwerden des oberen oder unteren GI-Trakts, wobei die Symptome einzeln oder in Kombination auftreten können [16].

Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ, wobei in der Frühphase nach Transplantation nicht selten ein juckendes und mitunter schmerzvolles Exanthem beobachtet wird. Dieses betrifft anfangs hauptsächlich Hand- und Fußsohlen, kann sich dann aber auch auf Wangen, Ohren, Nacken, Brust und oberen Rücken ausbreiten. Bei schwereren Verläufen können auch Blasenbildung und Separation der obersten Hautschichten auftreten, die an eine toxische Epidermolyse erinnern [8]. Ist die Leber betroffen, kommt es in Folge einer entzündlichen Infiltration im Bereich der Portalvenen und Gallengänge zu Epithelschäden des Gallengangs und einer nachfolgenden Cholestase [16]. Das häufigste Symptom bei Beteiligung des GI-Trakts stellt die Diarrhöe dar, die auch gemeinsam mit Anorexie, Übelkeit und Erbrechen auftreten kann. Bei schweren Formen der aGVHD können schmerzhafte Krämpfe, Blutungen oder schließlich ein paralytischer Ileus auftreten [8].

1.2.1.3 Diagnose und Therapie der aGVHD

Das erste detaillierte Grading-System für aGVHD wurde 1974 von Glucksberg et al. [19] entworfen und 1975 von Thomas et al. [20] überarbeitet. Das Grading-System beinhaltet das Erscheinungsbild der Hautveränderungen, den Grad der Cholestase und das Ausmaß der Diarrhöe. Die Patienten werden anhand der Schwere und des Musters des Organbefalls in vier Schweregrade (1-4) eingeteilt [8]. Im Rahmen des Konsensus zur cGVHD wurde durch das National Institutes of Health (NIH) die klassische aGVHD, die innerhalb von 100 Tagen nach allogener HSZT auftritt, von der persistierenden, wiederkehrenden oder verspätet auftretenden aGVHD getrennt [11].

Letztere Formen der aGVHD treten mindestens 100 Tage nach einer allogener HSZT, insbesondere nach Ende der Immunsuppression oder Lymphozyteninfusionen ohne Symptome einer cGVHD auf. In all diesen Fällen müssen die Merkmale einer cGVHD ausgeschlossen werden können [8, 11].

Die beständigsten prognostischen Faktoren für das Auftreten einer aGVHD stellen die Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger, wobei die Inzidenz bei dem Einsatz nicht verwandter Spender höher ist, und die HLA- Disparität zwischen Empfänger und Spender dar. Ein weiterer Risikofaktor ist das Alter des Patienten [21]. Zur Diagnosesicherung sind häufig Biopsien zur histologischen Untersuchung bezüglich konkurrierender Diagnosen wie Cytomegalie-Enteritis oder allergisches Hautexanthem nötig [16].

Prophylaxe: Die Prophylaxe der aGVHD ist notwendig, da ohne Prophylaxe die Inzidenz und Mortalität der aGVHD extrem hoch sind [22]. Die gängigste Form der aGVHD-Prophylaxe besteht in der Gabe einer Kombination eines Calcineurin-Inhibitors wie Tacrolimus oder Cyclosporin und Methotrexat [8]. Das Medikament Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird als Alternative zu Methotrexat eingesetzt [23]. In letzter Zeit wurde Tacrolimus in Kombination mit mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) und MTX zur Prophylaxe eingesetzt [24]. Eine Initialstudie über Patienten, die eine HLA-differente Knochenmarkspende erhielten, zeigte, dass die Transplantations-assoziierte Sterblichkeit nach Prophylaxe mit Sirolimus, Tacrolimus und niedrig dosiertem MTX reduziert werden konnte [24, 25]. Obwohl die Kombination von Sirolimus und Tacrolimus generell gut toleriert wurde, war eine erhöhte Inzidenz der Transplantations-assoziierten Mikroangiopathie und - in Kombination mit Busulfan - der venösen Verschlusskrankheit der Leber zu beobachten [25-27]. Die vielversprechenden Ergebnisse von Antin et al. [24, 25] stehen in Kontrast zu zwei Untersuchungen, die von Furlong et al. publiziert wurden.

Hierbei wurde eine hohe Inzidenz der aGVHD nach Prophylaxe mit Sirolimus, Tacrolimus und MTX festgestellt [25, 28]. Antithymozytenglobulin (ATG) ist eine weitere Option der aGVHD-Prophylaxe. ATG depletiert in vivo T-Zellen und wird bereits seit mehr als 30 Jahren eingesetzt. Im Zuge einer Studie von Finke et al. [22] wurde gezeigt, dass die Gabe von ATG das Auftreten und die Schwere der akuten und vor allem der cGVHD signifikant reduzierte. In verschiedenen Studien wurde die Regeneration des Immunsystems nach HSZT mit oder ohne Gabe von ATG untersucht. Nach ATG-Gabe wurde häufig beobachtet, dass die Regeneration des Immunsystems verlangsamt war, was zu vermehrten Infektionen führte [29-31]. Insbesondere virale Infektionen incl. der Epstein-Barr-Virus (EBV) Reaktivierung traten gehäuft auf [32].

Erstlinientherapie der aGVHD: Patienten, die eine aGVHD > Grad 1 entwickeln, benötigen eine medikamentöse Behandlung. Trotz der Entwicklung neuer Immunsuppressiva und monoklonaler Antikörper stellen Kortikosteroide die Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung der aGVHD dar [33]. Dabei sind Steroide mit signifikanten Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Hypertonus, Flüssigkeitsverlust, Schlaflosigkeit, Myopathien und erhöhtem Infektionsrisiko assoziiert [33-36]. Diese Effekte können zu einer erhöhten Sterblichkeit beim Patienten mit aGVHD beitragen [36]. Aus diesem Grund werden insbesondere bei Versagen von Steroiden Kombinationstherapien angestrebt [8].

Zweitlinientherapie der aGVHD: Die steroidrefraktäre aGVHD ist immer noch der Hauptgrund für signifikante Mortalität nach alloHSZT [37, 38]. Therapieoptionen sind der Einsatz von ATG und anderen zytotoxischen Antikörpern, zytotoxischen Substanzen wie MMF, MTX oder Pentostatin, Zytokin-blockierenden Medikamenten (anti-TNF-Blockade) und Photopherese [25]. Der Einsatz von mesenchymalen Stammzellen stellt eine weitere Therapieoption der aGVHD dar [17]. Die Inhibitoren des mammalian target of rapamycin (mTOR-I), Sirolimus und Everolimus sind zugelassene Immunsuppressiva bei Organtransplantationen. Zur Zweitlinientherapie der aGVHD mit mTOR-Inhibitoren existieren bisher nur wenige klinische Daten [39-41]. Die mTOR-Inhibitoren kombinieren immunsuppressive und antiproliferative Effekte bei der Behandlung von hämatologischen und nicht-hämatologischen Erkrankungen. Signifikante Nebenwirkungen wie die Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM) und Niereninsuffizienz wurden beobachtet, als mTOR-Inhibitoren in einer Phase I Studie bei 21 Patienten mit steroidrefraktärer aGVHD eingesetzt wurden [39]. Verabreicht wurden Dosen von 4-5mg/m²/Tag mit oder ohne Initialdosis (15mg/m²) in Kombination mit Cyclosporin.

Die allgemeine Ansprechrate betrug 57%, die komplette Ansprechrate 24% [39, 40]. In einer retrospektiven Analyse [41] verwendete die Tampa-Arbeitsgruppe moderate Blutplasmaspiegel von Sirolimus (4 - 12ng/ml (Talspiegel)) bei steroidrefraktären oder steroidintoleranten Patienten mit aGVHD. Alle Patienten erhielten zusätzlich Tacrolimus, das bereits zur Prophylaxe eingesetzt und parallel zu Sirolimus mit einem Blutplasmaspiegel von 3 - 9ng/ml verabreicht wurde. Bei Verwendung der niedrigeren Dosen konnte die TAM auf 21% reduziert werden. Weitere berichtete Nebenwirkungen waren eine Neutropenie und Thrombozytopenie. Circa die Hälfte der Patienten entwickelte eine Hyperlipidämie. Die Ansprechrate betrug 76%, wobei 44% der Patienten eine komplette Remission erreichten [41]. Insgesamt ist der mTOR-Inhibitor Sirolimus eine effektive Option bei der Zweitlinientherapie der aGVHD. Das Toxizitätsprofil ist akzeptabel, solange niedrige therapeutische Dosen (4 - 12ng/ml) verabreicht werden. Die Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren erfordert die genaue Überwachung von TAM-assoziierten Parametern (LDH, Haptoglobin, Thrombozyten) [40]. Besonders bei der Behandlung der aGVHD Grad IV sollten mTOR-Inhibitoren mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie die Wundheilung beeinträchtigen können [42].

1.2.2 Chronische GVHD

1.2.2.1 Pathophysiologie der cGVHD

Die cGVHD ist die häufigste Ursache der Langzeit- Morbidität und Letalität (ca. 25%) nach allogener Blutstammzelltransplantation [43, 44]. Die Inzidenz liegt bei ca. 50% aller Patienten nach alloHSZT, wobei in den letzten Jahren aufgrund des Anstiegs des Patientenalters, der zunehmenden Verwendung von nichtverwandten Spendern, des Einsatzes dosisreduzierter Konditionierungen und der Verwendung von peripheren Blutstammzellen eine steigende Inzidenz zu beobachten war [45, 46]. Der Beginn der cGVHD kann im direkten Anschluss an eine aGVHD („progressive onset“), nach überstandener aGVHD im Anschluss an ein krankheitsfreies Intervall („quiescent onset“) oder ohne vorhergegangene aGVHD („de novo onset“) erfolgen.

Mausmodelle vermittelten wichtige Einblicke in die Pathophysiologie der cGVHD, jedoch konnte bisher kein Tiermodell alle Aspekte der cGVHD des Menschen vollständig abbilden.

In experimentellen Studien wurden folgende pathophysiologische Aspekte beschrieben:

1. Schädigung des Thymus und damit verbundene fehlerhafte negative Selektion der T-Zellen: diese Hypothese geht davon aus, dass das Epithel des Thymus durch die Behandlung (Konditionierung, Steroidtherapie) und/oder aGVHD geschädigt wird. Es kommt zu einer Störung der zentralen Toleranzmechanismen insbesondere der negativen Selektion im Thymus während der Zeit der Immunrekonstruktion nach einer Transplantation [47]. Die gestörte zentrale Toleranz kann zu klinischen Krankheitsbildern führen, die denen einer Autoimmunerkrankung ähneln [48].

2. Autoantikörperproduktion durch B-Zellen: Es gibt zahlreiche Beispiele von Autoantikörperproduktion bei der cGVHD, wobei deren Rolle in der Pathogenese der cGVHD noch nicht genau erklärt werden konnte [49]. Bei Patienten mit cGVHD konnten häufig hohe Plasmawerte des B-Zell aktivierenden Faktors (BAFF), ein Zytokin, welches die B-Zell Autoimmunität fördert, nachgewiesen werden [50].

Es wurde gezeigt, dass hohe Plasmawerte von BAFF 6 Monate nach einer allogenen Transplantation einen prädiktiven Faktor für die Entwicklung einer cGVHD bei asymptomatischen Patienten darstellen [50]. Die Rolle der B-Zellen bei der cGVHD konnte noch nicht befriedigend erklärt werden. Im Zuge einer Studie an Mäusen wurde gezeigt, dass eine Depletion von Spender B-Zellen die Tiere vor der Entwicklung einer cGVHD schützte [51]. Gleiche Beobachtungen konnten mit einer niedrigeren Rate einer chronischen GVHD nach Applikation von Rituximab während der Konditionierung gemacht werden [52, 53].

3. Formation von profibrotischen Läsionen: Die Initiierungsphase der cGVHD der Haut ist durch mononukleäre, inflammatorische Infiltrate und destruktive Veränderungen der Grenze zwischen Epidermis und Dermis charakterisiert. Begleiterscheinungen sind zum Beispiel Hyperkeratose und Atrophie, die zu Sklerose und Fibrose führen können [54]. Viele experimentelle Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Immunreaktionen von Typ 2 und der Entwicklung einer Fibrose zeigen [55]. Eine Immunreaktion vom Typ 2 ist eine durch Antikörper ausgelöste zytotoxische Reaktion. Dabei binden Antikörper vom Typ IgM oder IgG an eine als fremd erkannte Zelloberfläche, woraufhin entweder das Komplementsystem oder natürliche Killerzellen (NK-Zellen) aktiviert werden und somit die markierte Zelle abgetötet wird.

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass Typ 2 Immunreaktionen des Spenders für die Entwicklung einer cGVHD der Haut bei Mäusen erforderlich waren [56]. Hillebrandt konnte zeigen, dass die Konzentration des Komplementfaktors 5 (C5) die fibrotischen Vorgänge der Leber bei Mäusen und Menschen beeinflusst [57]. C5b-9 Komplexe sind in Haut, Leber, Lunge und Nieren von Mäusen mit cGVHD nachweisbar [58]. Beim Menschen konnten sie jedoch nicht nachgewiesen werden. Studien an IL-12 armen Mäusen zeigten, dass Fibrogenese stark mit der Entwicklung von CD4+ TH2 - Zellen und der Ausschüttung von IL-4, IL-5 und IL-13 assoziiert ist [59]. Obwohl eine ähnliche Immunantwort auch durch CD4+ TH1-Zellen zustande kommt, die Interferone produzieren, ist die Entwicklung einer Fibrose unter diesen Umständen vernachlässigbar [48, 60].

4. Verminderung von regulatorischen T-Zellen (Tregs): Regulatorische T-Zellen (CD4+, CD25+, FoxP3+) unterdrücken die Aktivierung des Immunsystems und regulieren dadurch die Selbsttoleranz des Organismus. Die Mechanismen, mit denen die Tregs die cGVHD unterdrücken, sind noch unklar, es ist jedoch erwiesen, dass Zytokinen wie dem Transforming Growth Factor (TGF) und Interleukin 10 (IL-10) eine entscheidende Rolle zukommen [61].

Bei Patienten, die auf die Behandlung der cGVHD mit Extrakorporaler Photopherese (ECP) ansprachen wurden vermehrt Tregs nachgewiesen [62]. Der Transfer von aktivierten Tregs konnte deren therapeutische Wirksamkeit im Tiermodell zeigen [63]. Auf Basis einer Studie am Mausmodell (Kim et al. [64]) konnten jedoch widersprüchliche Daten gesammelt werden. Bei Patienten mit SLE-like (Systemischer Lupus erythematodes) GVHD verhinderten die Tregs durch Suppression von CD8+ T-Zellen zwar die Entwicklung einer aGVHD, auf die CD4 vermittelte cGVHD zeigten sie jedoch keinen Einfluss.

1.2.2.2 Symptome der cGVHD

Die cGVHD kann praktisch jede Autoimmunkrankheit imitieren, selten auch eine Myasthenia gravis und Myositis. Da die cGVHD eine Vielzahl von Organen befallen kann, und Patienten oft erst von Veränderungen berichten, wenn diese zu Beeinträchtigungen führen, ist eine regelmäßige Untersuchung aller potenziell befallenen Organe essenziell. Die cGVHD der Haut kann sich in der Frühphase als Exanthem ähnlich eines Lichen ruber planus aber auch als maculopapulöses Exanthem manifestieren.

Andere Symptome sind Poikilodermie sowie Morphea- ähnliche Hautveränderungen, eine zunehmende Schuppung sowie Hypo- oder Hyperpigmentierung. Später können Lichen sclerosus ähnliche oder sclerodermoide Hautveränderungen mit tiefer Hautsklerose auftreten. Darüber hinaus kommt es zum Verlust von Hautanhangsorganen [65]. Die cGVHD der Augen äußert sich meist in einer Keratokonjunktivitis sicca. Neben der Atrophie der Tränendrüsen mit konsekutivem Tränenmangel sind oft auch Meibom-Drüsen und die Lider mit einer ausgeprägten Blepharitis betroffen. Im Bereich der Bindehaut zeigen sich häufig nicht nur fibrotische Veränderungen, sondern auch chronisch persistierende Inflammationen mit äußerlich sichtbarer Augenrötung [45]. Die Keratokonjunktivitis sicca ist teilweise irreversibel und kann im Extremfall die Ursache für Sehverlust bei schwer betroffenen Patienten darstellen. T-Zell vermittelte inflammatorische Prozesse, Apoptose und Fibrose der Hautanhangsorgane (Meibom-Drüsen, Tränendrüse) werden als Ursache für trockene Augen und Veränderungen der Augenoberfläche angesehen [66, 67]. Die orale cGVHD ist klinisch durch hyperkeratotische Läsionen der Mucosa, Erythem, Entzündungen, Atrophie, pseudomembranöse Ulzerationen und Geschmacksstörungen charakterisiert. Die Symptome erinnern an verschiedene Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel den Lichen ruber planus oder das Sjögren Syndrom [68-72]. Durch Destruktion der Speicheldrüsen kann sich eine Sicca-Symptomatik entwickeln. Eine langdauernde cGVHD führt zu Gingivitis, Parodontose, vermehrter Karies und Zahnverlust [45].

Eine Leberbeteiligung manifestiert sich häufig als primäre Cholestase ähnlich einer primär biliären Zirrhose, aber auch hepatische Verlaufsformen mit hohen Transaminase-Werten sind möglich. Manifestationen des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) können zu Schluckstörungen (Ösophagus), Übelkeit und Erbrechen (Magen) sowie chronischen Durchfällen und einem Malabsorptionssyndrom (Darm und Pankreas) führen [46]. An den Genitalien zeigt die cGVHD Symptome ähnlich dem vaginalen Lichen ruber planus. In der Folge können Synchechien, Ulzerationen und Fissuren auftreten. Häufig kommen vaginale und orale Manifestationen kombiniert vor. An der Lunge kann sich eine progrediente, irreversible Obstruktion (Bronchiolitis obliterans), seltener auch eine lymphozytäre Alveolitis und in der Folge eine interstitielle Fibrose oder Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) entwickeln [45]. In früheren Stadien sind die Patienten häufig asymptomatisch oder stellen sich mit unspezifischen Symptomen wie leichter Luftnot oder trockenem, unproduktivem Husten vor.

Das Fortschreiten der pulmonalen cGVHD kann zu Immobilität und zum Tod führen, wobei pulmonale Infektionen eine zentrale Rolle spielen [73].

Im Bereich der großen Gelenke kann die cGVHD-assoziierte Fasciitis zu Bewegungseinschränkungen führen. Gleiches kann durch eine tiefe Sklerose der Haut verursacht werden. Zusätzlich sind rheumatoide Beschwerden in Assoziation mit der cGVHD möglich [45].

1.2.2.3 Diagnose der cGVHD

Nach dem NIH Konsensus [11] erfolgt die Einteilung in akute und chronische GVHD auf der Basis klinischer Symptome und nicht nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens nach einer Transplantation. Die cGVHD ist durch das Auftreten von charakteristischen Symptomen der cGVHD und durch die Abwesenheit von Symptomen der aGVHD charakterisiert. Laut dem National Institutes of Health (NIH) erfordert die Bestätigung der Diagnose cGVHD das Vorhandensein von mindestens einem diagnostisch relevanten Symptom, welches mit cGVHD assoziiert ist. Falls kein diagnostisches Symptom vorhanden ist, eine cGVHD jedoch vermutet wird, wird im Rahmen von Studien eine Biopsie des jeweiligen Organs zum Ausschluss anderer Diagnosen empfohlen [8]. Gemäß der NIH Konsensus Konferenz [11] erfordert die Bestätigung des Befundes einer cGVHD die Präsenz von mindestens einem diagnostischen Merkmal der cGVHD oder die Präsenz von mindestens einem distinktiven Symptom der cGVHD. Der Terminus „diagnostisch“ ist definiert durch Symptome, die ausschließlich im Zusammenhang mit einer cGVHD auftreten und eine weitere Absicherung der Diagnose, zum Beispiel durch histologische Befunde, nicht notwendig ist. Einige Hautmanifestationen nach alloHSZT wie Poikilodermie, Lichen Planus ähnliche Erscheinungen, Sklerose, Morphea ähnliche Symptome und Lichen Sklerosus ähnliche Läsionen sind ausschließlich mit der cGVHD assoziiert.

In der Mundhöhle stellen Veränderungen vom Lichen-Typ, hyperkeratinöse Plaques und sklerotisch bedingte Behinderung der Mundöffnung diagnostische Merkmale der cGVHD dar. Vaginale Manifestationen wie Lichen Planus ähnliche Läsionen, Vernarbungen oder Stenosen sind ebenfalls diagnostische Symptome der cGVHD. Fasziiitis, Steifheit der Gelenke und Kontrakturen als Folge von sklerotischen Prozessen sind diagnostische Merkmale und erfordern keine weitere histologische Untersuchung. Zu den distinktiven Symptomen der cGVHD zählen jene Manifestationen, die nicht im Zuge einer akuten GVHD gefunden werden, aber auch nicht ausreichend sind, um die Diagnose der cGVHD ohne weitere Untersuchungen zu sichern, da sie auch bei anderen Erkrankungen auftreten.

Eine distinktive Organmanifestation der cGVHD stellt die Bronchiolitis obliterans (BO) dar, die nur durch Lungenfunktionstests oder radiologische Untersuchungen diagnostiziert, aber nicht mittels Histologie gesichert wurde. Xerostomie, Mukozelen, Atrophie der Mukosa, Pseudomembranen und Ulzera sind ebenfalls distinktive Symptome der cGVHD, erfordern jedoch eine histologische Untersuchung, da sie auch im Zuge anderer Erkrankungen auftreten können. Einige Symptome treten sowohl bei akuter, als auch bei chronischer GVHD auf und ermöglichen so keine Unterscheidung zwischen den beiden Formen. Beispielsweise sind das Erythem und Cholestase mit beiden Formen assoziiert [8].

1.2.2.4 Grading des cGVHD- Befalls der einzelnen Organsysteme

Die komplette Diagnose der cGVHD erfordert die Dokumentation des Schweregrads der Krankheit [8]. Von National Institutes of Health (NIH) wurden standardisierte Kriterien für die Diagnose der cGVHD festgelegt und Methoden für das Grading der Schwere der betroffenen Organe vorgeschlagen [11, 74].

Die Schweregrade werden in „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt. Jedes Organ wird anhand einer Punkteskala (0-3) bewertet, wobei 0 Punkte keine Involvierung und 3 Punkte schweren Befall repräsentieren [8].

Das Scoring der Haut basiert auf dem Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche und der Unterscheidung zwischen sklerotischen und nicht sklerotischen Veränderungen.

Sind weniger als 18% der Hautoberfläche betroffen und keine sklerotischen Veränderungen erkennbar, gilt die Klassifikation „mild“.

Sind 18- 50% der Haut betroffen oder sind oberflächliche sklerotische Veränderungen vorhanden, spricht man von „moderatem“ Befall. Die „schwere“ Form ist durch Befall von >50% der Körperoberfläche oder dem Nachweis einer tiefen Sklerose gekennzeichnet [8].

Das Grading der Mundschleimhaut basiert auf der Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme. Patienten mit milden Symptomen, die keine Einschränkungen der oralen Einnahme aufweisen, werden als „mild“ klassifiziert.

Ist die orale Aufnahme nur leicht eingeschränkt, spricht man von „moderat“, bei schweren Beeinträchtigungen von „schwer“ [8].

Das Grading der Augen basiert auf der Verwendung von Augentropfen und dem Auftreten von Keratokonjunktivitis sicca. Patienten mit „milder“ Form haben milde Symptome und benötigen weniger als 3mal am Tag Augentropfen, diejenigen mit „moderater“ Form benötigen mehr als 3mal Augentropfen pro Tag. Bei der „schweren“ Form können Beeinträchtigungen des Sehens, verursacht durch Keratokonjunktivitis, auftreten [8].

Dem Grading des Gastrointestinaltrakts liegen mehrere Symptome zugrunde: Schluckstörungen, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Diarrhöe ohne relevanten Gewichtsverlust ($< 5\%$) werden als „mild“ bezeichnet. Ein Gewichtsverlust von $> 5\%$, der durch die obigen Symptome verursacht wird, gilt als „moderat“. Bei Abnahme von mehr als 15% des Körpergewichts und/oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung zur Erfüllung des Kalorienbedarfs liegt eine „schwere“ cGVHD vor [8].

Das Grading der Lunge erfolgt auf der Basis eines Lungenfunktionstests (PTF). Der Lung Function Score (LFS), welcher die Basis des pulmonalen Gradings darstellt, berechnet sich aus der FEV1 und der Diffusionskapazität, welche in der Lungenfunktionsprüfung bestimmt wird. Ein LFS von 3-5 gilt als „mild“, ein LFS von 6-9 definiert einen moderaten Befall und ein LSF >9 kennzeichnet einen „schweren“ Befall [8].

Die Klassifikation der Leberbeteiligung basiert auf dem Anstieg der Leberenzyme (Alkalische Phosphatase, ALT, AST, Bilirubin). Ein Anstieg < 2 -fache des oberen Normwerts gilt als „mild“. Ein 2 - 5 maliger Anstieg von AP, AST und ALT oder ein Anstieg des Bilirubin > 3 mg/dl wird als „moderat“ klassifiziert. Steigen die Enzyme oder das Bilirubin mehr als 5mal über die Normwerte an, spricht man von „schwerer“ cGVHD [8].

Die Involvierung der Gelenke und Faszien wird nach dem Grad der funktionellen Einschränkung im täglichen Alltag bewertet. „Mild“ wird hierbei definiert als geringe Steifheit der Arme oder Beine, normale oder gering verminderte motorische Kapazität und keine Einschränkung im Alltag. Steifheit der Arme oder Beine, Kontrakturen der Gelenke, Erythem als Folge von Fasciitis, moderate Bewegungseinschränkung und milde Beeinträchtigung im Alltag werden als „moderat“ klassifiziert.

Schwere Gelenkskontrakturen, eine signifikante Bewegungseinschränkung und starke Beeinträchtigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens gelten als Zeichen der „schweren“ Form [8].

Die Manifestationen der cGVHD des Genitaltrakts werden entsprechend der Intensität von Beschwerden der Patienten eingeteilt. Milde Symptome der GVHD ohne Auswirkung auf den Koitus werden als „mild“ klassifiziert. Die „moderate“ Form zeichnet sich durch milde Dyspareunie oder moderate Zeichen bei der gynäkologischen Untersuchung aus. Patienten mit fortgeschrittenen Symptomen (Verengungen, Agglutination der Schamlippen oder schwere Ulzerationen) und starken Schmerzen beim Koitus werden als „schwer“ klassifiziert [8].

In das Gesamtgrading der cGVHD fließen sowohl die Anzahl der betroffenen Organe als auch die Schwere des jeweiligen Befalls mit ein. Bei einer „milden“ cGVHD sind ein oder zwei Organe betroffen, jeweils mit nur milden Manifestationen. Sofern die Lunge mild oder mehr als zwei andere Organe mild oder moderat betroffen sind, spricht man von einer „moderaten“ cGVHD. Eine „schwere“ cGVHD liegt vor, wenn ein Organ schwer betroffen ist oder die Lunge moderat bzw. schwer beteiligt ist.

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der chronischen GVHD[11]

| Schweregrad der cGVHD | Mild | Moderat | Schwer |
|---|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Zahl der betroffenen Organe | 1-2 | >2 | >1 |
| Schwere der Organmanifestationen | Mild (außer Lunge) | Mild- moderat (Lunge nur mild) | Schwer (Lunge moderat oder schwer) |

Tabelle 2: Stagingbogen zur chronischen GVHD [11]

| Stadium | Organbeteiligung | | | |
|--|--|--|--|---|
| | 0 | I | II | III |
| Allgemeinzustand | <input type="checkbox"/> Asymptomatisch und voll aktiv (ECOG 0, KPS/Lansky 100%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch; aber keine Einschränkung im Alltag, ambulante Betreuung; Körperliche Einschränkung bei Anstrengung (ECOG 1, KPS/Lansky 80-90%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch; ambulante Betreuung; Pat. kann sich selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden außerhalb des Bettes (ECOG 2, KPS/Lansky 60-70%) | <input type="checkbox"/> Symptomatisch; Pat. kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden im Bett (ECOG 3-4, KPS/Lansky < 60%) |
| Haut <input type="checkbox"/> Erythem _____ % KOF <input type="checkbox"/> oberflächl. Sklerose _____ % KOF <input type="checkbox"/> tiefe Sklerose _____ % KOF | <input type="checkbox"/> Keine Veränderungen | <input type="checkbox"/> < 18% KOF mit lichenoiden, oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, <u>keine</u> sklerodermiformen Veränderungen | <input type="checkbox"/> 18-50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen aber keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden) | <input type="checkbox"/> > 50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, sklerodermiforme Veränderungen, keine Faltenbildung möglich, „gefesselte Haut“ oder Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke oder Ulzerationen oder extremen Pruritus |
| Mund | <input type="checkbox"/> keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen | <input type="checkbox"/> milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich | <input type="checkbox"/> moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr | <input type="checkbox"/> schwere Symptome mit typischen Veränderungen erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr |
| Augen | <input type="checkbox"/> Keine Veränderungen | <input type="checkbox"/> milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x /Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjun. - sicca | <input type="checkbox"/> moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschuß Tränenkanal <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens | <input type="checkbox"/> schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch <input type="checkbox"/> Pseudomembranen <input type="checkbox"/> Cornealulcera <input type="checkbox"/> Sehverlust* <input type="checkbox"/> Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordert |
| GI-Trakt Aktuelles Gewicht: _____ kg | <input type="checkbox"/> Keine Veränderungen | <input type="checkbox"/> Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust (Gewichtsverlust <5%) | <input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust 5-15% | <input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust >15% parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich |
| Genital-Trakt | <input type="checkbox"/> keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen | <input type="checkbox"/> Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gyn. Untersuchung | <input type="checkbox"/> Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gyn. Untersuchung | <input type="checkbox"/> Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich) |
| Leber | <input type="checkbox"/> Keine Veränderungen, normale Leberfunktion | <input type="checkbox"/> Bili, ALAT, ASAT, AP < als 2x oberer Normwert (NW) (Bili < 51mmol/l) | <input type="checkbox"/> Bili > 3mg/dl (>51mmol/l) oder Bilirubin und ALAT, ASAT, AP 2-5x oberer NW | <input type="checkbox"/> Bili (>110mmol/l, >5,5mg/dl) oder ALAT, ASAT, AP >5x oberer Normwert |
| Lunge | <input type="checkbox"/> keine Symptome <input type="checkbox"/> FEV1 < 80% oder LFS = 2 | <input type="checkbox"/> milde Symptome (z.B. Luftnot bei Treppensteigen) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% oder LFS 3-5 | <input type="checkbox"/> moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% oder LFS 6-9 | <input type="checkbox"/> Ruhedyspnoe (O2 Bedarf) <input type="checkbox"/> FEV1 ≤ 39 oder LFS 10-12 <input type="checkbox"/> Sauerstoffgabe erforderlich |
| Gelenke/Fascien | <input type="checkbox"/> Keine Kontrakturen | <input type="checkbox"/> leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung <u>ohne</u> Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens | <input type="checkbox"/> Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL) ^{***} | <input type="checkbox"/> Schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen) |

***ALT: Aktivität des alltäglichen Lebens

1.2.2.5 Erstlinientherapie

Im Zuge des Konsensus zur klinischen Versorgung der GVHD [75] wurden Therapieempfehlungen zur Behandlung der verschiedenen Formen der cGVHD entwickelt. Demnach sollte die milde Form der cGVHD entweder mit topisch wirksamen Immunsuppressiva oder allein mit niedrig dosierten systemischen Steroiden behandelt werden. Im Falle einer topischen, immunsuppressiven Therapie sind genaue Kontrollen und Untersuchungen bezüglich aller möglichen Manifestationen der cGVHD erforderlich, um eine Progression während der Behandlung schnell zu erkennen [75]. Tritt keine Besserung der Beschwerden auf, wird eine Therapie mit Prednison mit einer initialen Dosis von 0,5 - 1 mg/kg Körpergewicht/Tag empfohlen [45, 75]. Ist ein hohes Risiko für einen Rückfall im Krankheitsverlauf gegeben, kann eine supportive Therapie beispielsweise mit nicht steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen (bei Befall der Faszien oder der Gelenke) oder Ursodeoxycholsäure (bei Lebermanifestationen) erfolgen. Die Behandlung der moderaten Form der cGVHD erfordert eine systemische Immunsuppression. Die Standardtherapie besteht in der Gabe von Prednison oder Methylprednisolon (1mg/kg/Tag) [75]. Die Rolle der Calcineurin-Inhibitoren (CNI) bei der Behandlung der cGVHD ist noch nicht befriedigend geklärt. Die Vorteile der Therapie mit CNI wie Cyclosporin und Tacrolimus (FK506) wurden bisher nur in wenigen kleineren Studien untersucht [76, 77]. In einer randomisierten Studie von Koc et al. [76] wurde die Gabe von Cyclosporin gemeinsam mit Prednison jeden zweiten Tag mit der alleinigen Gabe von Prednison bei 287 Patienten mit neu diagnostizierter cGVHD verglichen. Untersucht wurde insbesondere die Transplantations-assoziierte Sterblichkeit (TRM) innerhalb von drei Jahren. Zwischen den beiden Gruppen konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Evidenz der Anwendung von CNI bei der Behandlung der cGVHD ist daher mangelhaft und kann, basierend auf der Studie von Koc et al. [76], nicht generell empfohlen werden. Die Therapie der schweren cGVHD gleicht der Behandlung der moderaten Form (Prednison oder Methylprednisolon 1mg/kg/Tag). Die schwere Form der cGVHD ist oft mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert [75, 78]. Häufig ist eine langfristige Therapie über einen Zeitraum von mindestens drei bis sechs Monaten notwendig [45]. Die Kombination von Steroiden mit CNI sollte erwogen werden um Steroide einzusparen [75, 76]. Das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie kann frühestens nach acht Wochen, beim Vorliegen einer tiefen Hautsklerose erst nach drei bis sechs Monaten beurteilt werden [45].

Tabelle 3: Erstlinientherapie der chronischen GVHD[45]

| Medikament | Empfehlung | Evidenz | Nebenwirkungen bei >25% der therapierten Patienten | Ansprechrate | Kommentar |
|--|------------|---------|--|--------------|---|
| Steroid | A | I | Osteoporose,-nekrose, Diabetes mellitus | ~ 30-50% CR | Wichtigstes Medikament bei der Behandlung der cGVHD, Strategien zur Einsparung wegen NW von zentraler Bedeutung |
| CNI in Kombination mit Steroiden | C-1 | II | Renale Toxizität, Hypertonus | ~ 30-50% CR | Steroid-sparender Effekt, niedrige Rate an Osteonekrosen |
| MMF in Kombination mit Steroiden | C-1 | III-2 | GI Beschwerden, Infektionen | ~ 30-50% CR | Erhöhtes Risiko für virale Infektionen, spart Steroide |
| MMF in Kombination mit CNI und Steroiden | D | II | GI Beschwerden, Infektionen | | Keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu CNI und Steroid, erhöhtes Rezidivrisiko |
| Azathioprin | D | II | Zytopenien, Infektionsrisiko | | Erhöhte Mortalität |
| Thalidomid | D | II | Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation | | In der Erstlinientherapie weitgehend wirkungslos |

A: sollte immer eingesetzt werden, C-1: Einsatz in Erstlinientherapie gerechtfertigt, D: moderate Evidenz für fehlende Effizienz oder zu hohe Risiken, kann generell nicht empfohlen werden, I: Evidenz von >1 suffizienten randomisierten und kontrollierten Studie, II: Evidenz von >1 gut geplanten klinischen Studien ohne Randomisierung, von Kohorten oder Fall-kontrollierten Studien (bevorzugt von mehreren Zentren), III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation. (Das Grading der Evidenz und Empfehlung erfolgte in Analogie zum NIH-Konsensus 2005) CNI (Cyclosporin, Tacrolimus); GI, gastrointestinal; CR, komplette Remission; NW, Nebenwirkungen; NIH, National Institutes of Health; MMF, Mycophenolat Mofetil

1.2.2.6 Zweitlinientherapie

In Abhängigkeit vom Patientenkollektiv sprechen ca. 20% (Erwachsene) bis 50% (Kinder) auf die Erstlinientherapie mit einer kompletten Remission der cGVHD an [79]. Kommt es während der ersten vier Wochen, in denen die Erstlinientherapie verabreicht wird, zum Progress der Symptome, oder bleibt eine Verbesserung der Symptome innerhalb von acht bis zwölf Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich. Während die Erstlinientherapie auf randomisierten Studien basiert, existieren zur Zweitlinientherapie ausschließlich Phase-II-Studien und retrospektive Analysen [45, 80].

Prinzipiell sollten zur Zweitlinientherapie Substanzen mit ausreichendem Sicherheitsprofil und gut dokumentierter Aktivität wie CNI, Extrakorporale Photopherese (ECP), mTOR-Inhibitoren oder Mycophenolat Mofetil (MMF) verwendet werden. Ein wichtiges Ziel ist dabei die Einsparung von Steroiden [80]. Generell sollten nicht mehr als drei immunsuppressive Medikamente kombiniert werden, da dies häufig nicht zu einer verbesserten Wirksamkeit, jedoch zu einem deutlich erhöhten Nebenwirkungs- und Infektionsrisiko führt. Die Gabe von Medikamenten, die sich als unwirksam erwiesen haben, sollte beendet werden. Dabei sollte im Regelfall immer nur ein Medikament nach dem anderen abgesetzt werden, um die Wirksamkeit der gesetzten Therapiemaßnahmen besser beurteilen zu können [45]. Dies gilt allerdings nicht für Patienten, die eine rapide Progression der Symptome zeigen, was auf die völlige Erfolglosigkeit der Therapie hindeutet. Auch auf Grund zu massiver Toxizität können mehrere Substanzen gleichzeitig abgesetzt werden.

Wie auch bei der Erstlinientherapie kann erst nach acht bis zwölf Wochen abgeschätzt werden, ob ein Ansprechen auf die Therapie erfolgt. Sofern ein Patient nach vier Wochen eine Progression der cGVHD zeigt, sollte eine neue Therapieoption angewandt werden [80].

Auch bei der Zweitlinientherapie stellen Kortikosteroide das Rückgrat der cGVHD-Therapie dar. In einigen Studien zur Zweitlinientherapie der cGVHD wurden Steroide mit anderen Substanzen wie Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Sirolimus kombiniert [81-86]. Aufgrund der unerwünschten Begleiterscheinungen, die im Zuge der Steroidtherapie auftreten können, ist der sparsame Einsatz von Steroiden ein wichtiges Ziel bei der Behandlung der cGVHD. Neben Kortikosteroiden existiert eine Reihe von Substanzen, die zur Zweitlinientherapie der cGVHD in Frage kommen.

Calcineurin-Inhibitoren:

Im klinischen Alltag werden CNIs (Cyclosporin oder Tacrolimus) bei der Behandlung der cGVHD häufig gemeinsam mit Kortikosteroiden verabreicht, mit allgemeinen Ansprechraten zwischen 35% und 46% [87, 88]. Das Toxizitätsprofil der CNIs beinhaltet hauptsächlich eine arterielle Hypertonie, Nephrotoxizität und Mikroangiopathien.

Mycophenolat Mofetil:

MMF wird häufig für die Behandlung der Steroid-refraktären cGVHD verwendet. Durch den Einsatz von MMF konnte ein steroidsparender Effekt nachgewiesen werden [89]. Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden und Diarrhöe erfordern gegebenenfalls die Reduktion der Dosis oder das Absetzen der Substanz. Des Weiteren kann die Behandlung mit MMF pathologische Veränderungen der Darmmukosa hervorrufen [90] und zu Zytopenien führen und ist mit einem signifikanten Risiko für Infektionen assoziiert.

Niedrig dosiertes Methotrexat:

Wegen seiner anti-inflammatorischen und antiproliferativen Eigenschaften wird Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis erfolgreich angewendet. MTX kann außerdem nachhaltig die T-Zell Aktivierung unterdrücken, was für eine Anwendung bei der Therapie der cGVHD spricht [91]. Im Zuge verschiedener Studien wurde gezeigt, dass niedrig dosiertes MTX neben einer guten Wirksamkeit bei der mukokutanen cGVHD generell sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gut toleriert wird. Das Toxizitätsprofil ist moderat, im Zuge der Behandlung kann es jedoch zur Hämatotoxizität sowie zu einer leichten Mukositis kommen.

Rituximab:

Rituximab ist ein monoklonaler IgG1 anti-CD20 Antikörper, der erfolgreich bei der Behandlung von B-Zell- und Autoimmunerkrankungen Anwendung findet [80]. Verschiedene Fallberichte beschreiben ein Ansprechen bei Patienten mit cGVHD assoziierten Immunphänomenen wie Myasthenia gravis oder autoimmun bedingter hämolytischer Anämie [92-94]. Cutler et al. [95] führten die erste prospektive Phase I-II Studie zur Effektivität von Rituximab bei der Behandlung von 21 Patienten mit cGVHD durch. Ein Ansprechen wurde bei 70% der Patienten beobachtet, woraufhin die Steroiddosen signifikant reduziert werden konnten.

Extrakorporale Photopherese:

Die Wirkungsmechanismen der ECP beruhen auf einer Induktion der Apoptose von Leukozytensubpopulationen, Inhibition der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, vermehrter Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen, verminderter Stimulierung von T-Effektorzellen und Stimulierung der regulatorischen T-Zellen [96, 97]. Die meisten klinischen Erfahrungsberichte zur Therapie der cGVHD mittels ECP stammen aus retrospektiven Analysen weniger Patienten [84, 96, 98-108], wobei hohe Ansprechraten von bis zu 80% bei Patienten mit Hautmanifestationen, insbesondere sklerotischen Veränderungen berichtet wurden [84, 106]. Signifikant verbesserte Überlebensraten und eine Verbesserung der Lebensqualität konnten ebenfalls beobachtet werden [84, 85, 108].

Es existieren viele weitere Optionen zur Zweitlinientherapie der cGVHD, deren Anwendung mangels klinischer Studien oder aufgrund starker Nebenwirkungen nur nach Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie erfolgen sollte. Beispiele hierfür sind Thalidomid, Hydroxychloroquin, Retinoide, Alemtuzumab, Etanercept, Imatinib, Pentostatin oder Clofazimin.

Die verschiedenen Therapieoptionen und die jeweiligen Ansprechraten und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zweitlinientherapie der chronischen GVHD[45]

| Therapie | Empfehlung | Evidenz | Ansprechrate | Nebenwirkungen (NW) bei >25% der therapierten Patienten | Kommentare |
|--|------------|---------|----------------------|---|--|
| Steroide | B | III-1 | n.a. | Osteoporose,- nekrose, Diabetes mellitus | Von zentraler Bedeutung |
| Photopherese | C-1 | II | ~ 60-70% ~ 30% CR | Infektionen bei zentral-venösen Zugängen | Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit |
| mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) | C-1 | III-1 | ~ 60% ~ 20% CR | Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie, Hyperlipidämie, Hämatoxizität | Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich |
| MMF | C-1 | III-1 | ~ 50% ~ 10% CR | GI NW, Infektions- (viral)- und Rezidivrisiko | Steroid-sparender Effekt |
| CNI (Cyclosporin, Tacrolimus) | C-1 | III-1 | n.a. | Renale Toxizität, Hypertonus | Steroid- sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich |
| MTX | C-2 | III-1 | ~ 50% ~ 10-20% CR | Hämatoxizität | Beste Ergebnisse bei mukokutaner cGVHD, Steroid- sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss oder Ascites |
| Hochdosis-Steroid | C-2 | III-2 | 50-75% (nur PR) | Infektionsrisiko | Rasche Kontrolle der cGVHD Symptome |
| Thoraco-abdominale Bestrahlung | C-2 | III-2 | ~ 50% ~ 25% CR | Hämatoxizität | Beste Ergebnisse bei Fasciitis und mukokutaner cGVHD |
| Hydroxychloroquin | C-2 | III-2 | ~ 25% ~ 10% CR | GI Nebenwirkungen | Beste Ergebnisse bei mukokutaner und Leber cGVHD |
| Clofazimin | C-2 | III-2 | ~ 50% (nur PR) | GI Nebenwirkungen, Hyperpigmentierung | Beste Ergebnisse bei mukokutaner cGVHD |
| Pentostatin | C-2 | II | ~ 50% ~ 10% CR | Hämatoxizität, Infektionsrisiko | Beste Ergebnisse bei Kindern |
| Rituximab | C-2 | II | ~ 50% ~ 10% CR | Infektionsrisiko | Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen und sklerodermoiden Hautbefall |
| Imatinib | C-2 | III-1 | ~ 50% ~ 20% CR | Flüssigkeitsretention | Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGVHD und Bronchiolitis obliterans nachgewiesen |
| Thalidomid | C-3 | II | ~ 20-30% (nur PR) | | Therapie bei gleichzeitiger cGVHD und Rezidiv Plasmozytom |
| Azathioprin | C-3 | III-1 | n.a. | Neurotoxizität, Sedierung, Obstipation | Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut |
| Retinioderivate | C-3 | III-2 | ~ 60% (nur PR) | Hämatoxizität, Hyperlipidämie | Effektiv bei sklerodermoiden Hautbefall |
| Alemtuzumab | C-4 | III-3 | n.a. | Infektionsrisiko | Letzte Option bei refraktärer cGVHD |
| Etanercept | C-4 | III-3 | n.a. | Infektionsrisiko | Kann bei Mischbild aus akuter und cGVHD oder GI Manifestationen der cGVHD eingesetzt werden |

B: sollte generell eingesetzt werden, C-1: Einsatz nach Versagen der Erstlinientherapie gerechtfertigt, C-2: Einsatz ab der Drittlinentherapie gerechtfertigt, C-3: Einsatz nur unter spezifischen Umständen wegen eines ungünstigen Risikoprofils gerechtfertigt, C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden, III-1: mehrere Fallberichte von retrospektiven Evaluationen oder kleinen klinischen unkontrollierten Studien, III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation, III-3: ausschließlich Einzelfallberichte; MTX, Methotrexat;

1.3 Therapie der cGVHD mit mTOR- Inhibitoren (mTOR-I)

1.3.1 Wirkungsweise, präklinische Analysen

Die Serin/Threonin Kinase mTOR (mammalian target of Rapamycin) ist ein wichtiger Regulator von Wachstumsfaktoren, Zellzyklusprogression, Autophagozytose und Zellüberleben. mTOR stellt die katalytische Untereinheit von zwei Multiproteinkomplexen (mTOR-1 und mTOR-2) dar. Diese beiden Komplexe modulieren fundamentale biologische Prozesse wie Transkription, Translation und Autophagozytose. mTOR-1 phosphoryliert die den Initiationsfaktor 4E bindenden Proteine (4EBPs) und die ribosomale Protein S6 Kinase. Die ribosomale Biogenese wird somit gesteigert und Zellwachstum, -Proliferation und -Metabolismus gefördert. mTOR-2 phosphoryliert die Akt-Kinase und erfüllt somit seine anti- apoptotische Funktion [109]. Dem mTOR-Signalweg kommt auch im Zuge der Immunregulation eine wichtige Bedeutung zu. Er kontrolliert die Homöostase und die Balance zwischen T-Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen (Tregs). Über die Inhibition von mTOR konnte sowohl in vivo, als auch in vitro eine Expansion der immunsuppressiven Tregs gezeigt werden [110].

Die natürliche Substanz Rapamycin bindet ein intrazelluläres Protein, das FK506 bindende Protein12 (FKBP12). Der resultierende Komplex inhibiert die Aktivität der mTOR Kinase [111]. Sirolimus und Everolimus, Inhibitoren des mammalian target of Rapamycin (mTOR-I), weisen sowohl immunsuppressive Eigenschaften als auch antiproliferative Effekte auf Fibroblasten und glatte Muskelzellen auf [112]. Über Inhibition der DANN-Transkription, DANN-Translation und Proteinsynthese kommt es zu einem Zellzyklusarrest in der G1- Phase [113]. Sirolimus (Rapamycin) wurde in den letzten zehn Jahren vermehrt zur immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation eingesetzt [114-118]. Positive Erfahrungen beim Einsatz von Organtransplantationen führten zu einem ersten Einsatz von Sirolimus zur Immunsuppression nach allogener HSZT. Die immunsuppressive und antiproliferative Wirkung führte zu einer Evaluation von Sirolimus bei der Prophylaxe und Therapie der akuten GVHD im Tiermodell. So konnte in einem murinen Transplantationsmodell eine gute Effektivität bei der Prophylaxe der aGVHD nachgewiesen werden [119]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Sirolimus den CNIs bei der Toleranzinduktion überlegen war und die Immunrekonstruktion weniger behinderte [120, 121].

1.3.2 Everolimus

Everolimus ist ein oral verabreichter mTOR-I, der zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation zugelassen ist (Fachinformation). Zusätzlich erfolgte im März 2009 von der FDA (Food and Drug Administration) und im Mai 2009 von der EMA (European Medicines Agency) eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Die Schlüsselstudie zur oralen Gabe von Everolimus bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RECORD-1 Studie) war eine randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III [122-124]. Mittlerweile ist Everolimus auch zur Behandlung neuroendokriner Pankreastumoren sowie subependymaler Riesenzellastrozytome zugelassen.

Pharmakologie:

Everolimus ist ein Derivat von Sirolimus (Rapamycin), welches aus der Bakteriengattung *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wird. Strukturell entspricht Everolimus einem Makrolid-Lakton. Der Spitzenspiegel (c_{max}) wird nach oraler Applikation im Mittel nach einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Everolimus beträgt 30 ± 8 Stunden [111]. Everolimus wird in der Leber in mehr als 20 Metaboliten umgewandelt, fast ausschließlich durch die Aktivitäten des Cytochrom P450 Enzyms (CYP3A4) [125]. Medikamenteninteraktionen treten am wahrscheinlichsten mit Substanzen auf, welche die Aktivität des CYP3A4 beeinflussen. Inhibitoren des CYP3A4, wie Ketonazol, Erythromycin oder Verapamil können die Pharmakokinetik von Everolimus beeinflussen, was zu erhöhten Spitzenspiegeln und AUC-Werten führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen die CYP3A4 inhibieren sollte daher vermieden werden. Im Gegensatz dazu kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4 Induktoren wie Rifampicin zu verminderten Spitzenspiegeln und AUC-Werten führen [126]. Ist die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und CYP3A4 Induktoren nicht zu vermeiden, sollte eine Dosiserhöhung von Everolimus erwogen werden [127].

Nebenwirkungen:

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der mTOR-I sind Hyperlipidämie, renale Dysfunktion, Zytopenie und die Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM) [80]. Orale Ulzerationen (Stomatitis, orale Mukositis) werden ebenfalls häufig beobachtet. Eine möglicherweise auftretende Myelosuppression erfordert eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes. Die Verwendung von mTOR-I kann außerdem eine medikamenteninduzierte Pneumonitis hervorrufen, die jedoch meist gut auf Steroide und das Absetzen der mTOR-I anspricht [127].

Nebenwirkungen wie die TAM können sich vor allem im Falle einer gleichzeitigen Verwendung von mTOR- I mit CNIs manifestieren [80].

Des Weiteren kommt es bei der Behandlung mit Everolimus häufig zu einer Hyperlipidämie, was ein Monitoring der Blutfettwerte und gegebenenfalls eine medikamentöse Intervention erforderlich macht. Die verwendeten Medikamente sollten nicht in den Metabolismus der mTOR- I eingreifen (Statine). Weil mTOR-I die Wundheilung behindern können, sollten sie bei Patienten mit Ulzerationen der Haut oder Schleimhäute nur mit Vorsicht eingesetzt werden [80].

1.3.3 mTOR Inhibitoren bei der Therapie der cGVHD

Die mTOR Inhibitoren (mTOR-I) Sirolimus und Everolimus finden als Immunsuppressiva nach Organtransplantationen bereits häufig Anwendung. Der Ersatz von CNI durch mTOR-I scheint Langzeitkomplikationen wie Transplantatdysfunktion, Vaskulopathie und Hautkrebs nach Organtransplantationen zu verringern [128]. Zur Therapie der cGVHD mit mTOR-I existieren bisher nur wenige klinische Studien. Sirolimus als Zweitlinientherapie der cGVHD wurde bereits in kleineren Phase II Studien untersucht, wobei meistens eine Kombinationstherapie mit CNI erfolgte. Die allgemeine Ansprechrate lag zwischen 56% und 81% [81, 82, 129, 130]. Die Hauptnebenwirkungen der Therapie waren renale Dysfunktion, Zytopenie und TAM, was bei einem Drittel der Patienten zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung führte. Eine erhöhte Rezidiv-Inzidenz wurde nicht beobachtet, was die Vermutung nahelegt, dass der Graft-versus-Leukämie Effekt durch die Therapie mit mTOR-I nicht beeinträchtigt wird [131].

Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Therapie mit Everolimus in Kombination mit Steroiden und MMF gemacht [132]. Im Gegensatz zur Therapie bei Prophylaxe der cGVHD sollte eine Sättigungsdosis von mTOR-I bei der Salvage-Therapie der cGVHD vermieden werden, da in mehreren Studien zur Therapie der aGVHD die Verwendung einer hohen Dosis von mTOR-I mit einer erhöhten Inzidenz von TAM assoziiert war [39, 41]. Die Initialdosierung sollte aufgrund der langen Halbwertszeit niedrig gehalten werden (0,25 - 0,5mg/Tag). Bei Patienten, die gleichzeitig Voriconazol erhalten, sollte die Initialdosis aufgrund der Interaktion im Metabolismus um ca. 90% verringert werden [133]. Sofern niedrige Plasmaspiegel (4ng/ml) gehalten werden und die Kombination mit CNI vermieden wird, ist das Toxizitätsprofil akzeptabel.

2. Problemstellung

Zur Zweitlinietherapie der cGVHD mit Everolimus existieren bisher nur wenige klinische Daten, basierend auf retrospektiven Analysen und kleineren Studien. Fundierte Analysen über die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Everolimus sind defizitär. In der vorliegenden Arbeit sollten daher auf der Basis einer retrospektiven Analyse des Einsatzes von Everolimus bei der Therapie der cGVHD die Effektivität und das Toxizitätsprofil analysiert werden.

Im Einzelnen wurden folgende Aspekte analysiert:

1. Analyse des Ansprechens auf Everolimus: Das Ansprechen auf die Therapie mit Everolimus wurde zu Therapieende erfasst. Beurteilt wurden sowohl das allgemeine Ansprechen als auch das Ansprechen bezogen auf die einzelnen Organsysteme. Zusätzlich wurde die Abhängigkeit des Ansprechens von der Therapielinie, in der Everolimus eingesetzt wurde, und vom Schweregrad der cGVHD zu Beginn der Therapie analysiert.
2. Analyse des Gesamtüberlebens und krankheitsfreien Überlebens unter Everolimus: Die Dauer des krankheitsfreien Überlebens (DFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) wurde zur Erfassung der längerfristigen Wirksamkeit der Behandlung ausgewertet.
3. Analyse der Gründe für das Therapieende von Everolimus: Bei Beendigung der Everolimustherapie wurden die Gründe für das Therapieende analysiert.
4. Untersuchung der steroidsparenden Wirkung von Everolimus: Neben dem Ansprechen wurde durch Analyse der Steroiddosis bei Beginn und bei Ende von Everolimus dessen steroidsparender Effekt analysiert.
5. Analyse des Sicherheitsprofils von Everolimus: Des Weiteren wurden das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Everolimus anhand der aufgetretenen Nebenwirkungen analysiert. Untersucht wurden die Inzidenz und Schwere der mit der Behandlung von Everolimus assoziierten Nebenwirkungen.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen soll beurteilt werden, welchen Stellenwert Everolimus bei der Behandlung der cGVHD hat, und das Toxizitätsprofil in dieser Population soll beschrieben werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Methoden

Im Zeitraum zwischen Februar 2000 und Oktober 2010 erhielten am Uniklinikum Regensburg insgesamt 519 Patienten eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Zweiundfünfzig der transplantierten Patienten mit cGVHD wurden mit Everolimus therapiert, davon waren 49 Patienten retrospektiv bezüglich Effektivität und Toxizität auswertbar. Drei Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da bei 2 Patienten die Unterlagen nicht verfügbar waren und ein Patient Everolimus parallel zur Therapie eines Rezidivs der AML erhielt und damit Effekte der Leukämietherapie nicht von denen der Therapie der cGVHD differenziert werden konnten.

3.1.1 Untersuchte Endpunkte

3.1.1.1 Ansprechen auf Everolimus

Erfasst wurde das Ansprechen auf Everolimus nach Therapieende, wobei eine minimale Applikationszeit von 3 Monaten vorausgesetzt wurde. Elf der Patienten erhielten Everolimus über eine kürzere Dauer und konnten somit bezüglich des Ansprechens nicht beurteilt werden. Alle anderen Endpunkte wurden unabhängig von der Applikationszeit erfasst.

Um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen, wurde der Schweregrad der cGVHD vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung mit Everolimus erfasst. Dreizehn Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt noch Everolimus. Das Ansprechen wurde bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung (LFU) erfasst. Das Grading der cGVHD erfolgte nach den Kriterien des National Institutes of Health (NIH) von 2006 [11]. Es existiert mittlerweile ein überarbeiteter Konsensus zum Grading der cGVHD [134].

Zunächst wurden die einzelnen Organsysteme beurteilt und daraus der Gesamtgrad der cGVHD berechnet. Die cGVHD der Haut wurde anhand des Prozentsatzes der betroffenen Körperoberfläche und des Befallsmusters der Haut beurteilt. Der Befall der Mundschleimhaut wurde anhand der Einschränkungen bei der oralen Nahrungsaufnahme erfasst. Das Grading des Augenbefalls der cGVHD erfolgte anhand des Bedarfs an Augentropfen und der Häufigkeit von deren Anwendung.

Mittels Beurteilung des Gewichtverlustes der Patienten wurde der Schweregrad der gastrointestinalen Beteiligung erfasst.

Das Grading der cGVHD des Genitaltraktes erfolgte anhand der subjektiv beschriebenen Beschwerden der Patienten. Die cGVHD der Leber wurde anhand der Werte der Leberenzyme (AP, ALT, AST und Bilirubin) klassifiziert.

Das Grading der Lungen-cGVHD basierte auf den Ergebnissen von Lungenfunktionstests (FEV1 und LFS). Die cGVHD der Gelenke und Faszien wurde anhand der Bewegungseinschränkungen der Patienten erfasst. Das Ansprechen wurde durch den Vergleich des Gesamtgrades der cGVHD und der Schwere des Organbefalls vor Therapiebeginn und bei Therapieende erfasst. Eine stabile Erkrankung (SD) wurde als fehlende Veränderung des cGVHD-Grades der einzelnen Organsysteme definiert. Eine progressive Erkrankung (PD) lag vor, wenn während der Therapie mit Everolimus bei mindestens einem Organsystem eine Verschlechterung auftrat. Der Gesamtgrad der cGVHD konnte hierbei unverändert oder verschlechtert sein. Eine partielle Remission (PR) wurde als Verbesserung um einen Grad an mindestens einem Organ definiert. Der Gesamtgrad der cGVHD konnte dabei sowohl unverändert als auch verbessert sein. Als gemischtes Ansprechen (Mixed Response, MR) wurde die Verschlechterung des cGVHD-Grades an einem Organ bei gleichzeitiger Verbesserung an einem anderen Organ definiert. Eine komplette Remission (CR) wurde dadurch definiert, dass nach Therapieende keinerlei Symptome der cGVHD nachweisbar waren und sich somit alle reversiblen Symptome der cGVHD zurückgebildet hatten. Des Weiteren wurde erfasst, ob nach dem Therapieende mit Everolimus ein Rückfall der cGVHD auftrat.

3.1.1.2 TRM, DFS und OS

Die sogenannte Transplantations-assoziierte Sterblichkeit (TRM) wurde als das Versterben an den Folgen der Therapie (cGVHD oder Komplikationen während der Behandlung, beispielsweise Infektionen) definiert. Das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival, DFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und dem Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung und wurde in Monaten zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung (LFU) erfasst. Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nach Therapie mit Everolimus ist definiert als Zeitraum zwischen dem Beginn der Everolimustherapie und der letzten Follow-Up Untersuchung und wurde in Monaten angegeben.

Ferner wurde erfasst, ob und wann während der Therapie mit Everolimus oder nach Therapieende ein Rezidiv der Grunderkrankung auftrat.

3.1.1.3 Gründe für das Beenden der Everolimustherapie

Weiterhin wurden die unterschiedlichen Gründe für das Beenden der Therapie mit Everolimus erfasst. Die verschiedenen Möglichkeiten umfassten hierbei das partielle, vollständige oder gemischte Ansprechen (PR, CR, MR), ein unverändertes oder progressives Krankheitsbild (SD bzw. PD), eine Unverträglichkeit von Everolimus aufgrund von Toxizität oder den Tod des Patienten. Dreizehn der 49 untersuchten Patienten (24 %) erhielten zum Zeitpunkt der Evaluation noch Everolimus.

3.1.1.4 Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva

Um zu ermitteln, in welchen Medikamentenkombinationen Everolimus besonders oder weniger wirksam ist, wurde erfasst, welche Immunsuppressiva vor, während und nach der Therapie mit Everolimus verabreicht wurden. Sofern gleichzeitig mit Beginn von Everolimus oder während laufender Therapie ein neues Immunsuppressivum verabreicht wurde, galten die Patienten als „Nonresponder“, da bei ihnen keine Aussage bezüglich des Ansprechens auf Everolimus gemacht werden konnte. Sie werden in den folgenden Tabellen mit dem Zusatz (z) - für (z)usätzliches Medikament- versehen. Siebenundzwanzig der untersuchten Patienten (55%) wurden aufgrund einer parallel eingesetzten neuen Therapie als Nonresponder klassifiziert und wurden bezüglich des Ansprechens getrennt aufgeführt. Um zu ermitteln, ob unter Everolimustherapie eine Einsparung von Steroiden erfolgte, wurden die Steroiddosen in mg/kg Körpergewicht zu Beginn und zum Ende der Therapie ermittelt.

3.1.1.5 Untersuchung und Grading von Nebenwirkungen

Analysiert wurden das Vorhandensein und die Schwere von Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Everolimus auftraten. Anhand der Krankenakten und Stationsberichte wurde ermittelt, ob während der Therapie mit Everolimus Infektionen auftraten, die einen stationären Aufenthalt erforderten (Infektionen Grad 3 und 4). Des Weiteren wurde eruiert, ob die Patienten unter Haut- bzw. Schleimhautulzerationen litten, ob Darmblutungen auftraten und ob während der Therapie eine medikamentös induzierte Pneumonitis festgestellt wurde. Mittels des Kreatininwertes konnte beurteilt werden, ob sich unter Everolimustherapie eine renale Dysfunktion entwickelte.

Mit Hilfe des CTCAE-Gradings (Common Terminology Criteria for Adverse Events) wurden verschiedene Veränderungen von Laborwerten nach ihrem Schweregrad eingeteilt (siehe Tabelle 5).

Untersucht wurden die Zahlen der Leukozyten und Thrombozyten, die Cholesterinwerte (Minimal- und Maximalwert) und die Werte der Laktatdehydrogenase (LDH). Zur Ermittlung einer möglichen Hyperlipidämie wurden außerdem die Minimal- und Maximalwerte der Triglyceride erfasst. Diese konnten allerdings nicht mittels CTCAE eingeteilt werden, da im CTC-Katalog kein entsprechendes Grading existiert. Im Falle einer bestehenden Hyperlipidämie wurde anschließend ermittelt, ob eine medikamentöse Therapie zur Senkung der Blutfette erfolgte.

Tabelle 5: Common Terminology Criteria for Adverse Events

| Nebenwirkung | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Erniedrigte Thrombozytenwerte | < Unterer Grenzwert - 75000/ μ l | < 75000-50000/ μ l | < 50000-25000/ μ l | < 25000/ μ l |
| Erniedrigte Leukozytenwerte | < Unterer Grenzwert-3000/ μ l | < 3000-2000/ μ l | < 2000-1000/ μ l | < 1000/ μ l |
| Erhöhte Cholesterinwerte | > Oberer Grenzwert-300mg/dl | > 300-400mg/dl | > 400-500mg/dl | > 500mg/dl |
| Erhöhte Bilirubinwerte* | > Oberer Grenzwert-1,5x OGW | > 1,5-3x OGW | > 3-10,0x OGW | > 10,0x OGW |
| Erhöhte Kreatininwerte | > Oberer Grenzwert-1,5x OGW | > 1,5-3x OGW | > 3-6x OGW | > 6x OGW |

*das Grading der Bilirubinkonzentration wurde übertragen auf die ermittelten LDH Konzentrationen, da für diese kein entsprechendes Pendant im Katalog des CTC existiert

Um zu beurteilen, ob die Patienten eine Transplantations- assoziierte Mikroangiopathie (TAM) entwickelten, wurden mehrere laborchemische Werte untersucht: Haptoglobin, LDH, Thrombozytenwerte und Anteil der Fragmentozyten im Blutausschrieb.

Definition der Transplantations- assoziierten Mikroangiopathie (TAM) [135, 136]:

- Erhöhter Prozentsatz (> 4%) von Fragmentozyten im Blut
- De novo aufgetretene Thrombozytopenie (weniger als 5000 Thrombozyten pro μ l, oder Reduktion der Thrombozyten um >50% im Vergleich zum Ausgangswert bei Therapiebeginn)
- LDH-Anstieg
- Hämoglobinabfall
- Haptoglobinabfall

Ein weiterer untersuchter Parameter war die Maximal- und Minimalkonzentration von Everolimus im Blut, aus denen der Mittelwert berechnet wurde.

Alle untersuchten Items wurden auf Basis von Patientenakten, Dokumentationsbögen von Station und Tagesklinik und Laborberichten erhoben.

3.2 Patienten

Zur Wahrung der Anonymität werden die Patienten mit Unique Patient Numbers (UPN) gekennzeichnet.

3.2.1 Charakteristika der untersuchten Patienten

3.2.1.1 Alter, Geschlecht und Grunderkrankung

Insgesamt wurden 49 Patienten (19 Frauen und 30 Männer), die Everolimus zur Therapie der chronischen GVHD erhielten, untersucht.

Das Patientenalter betrug zwischen 20 und 72 Jahren (Mittelwert 52,2 Jahre; Median 53 Jahre). Die Grunderkrankungen und deren jeweilige Häufigkeit sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

3.2.1.2 Beginn der cGVHD und vorhergegangene DLIs

Die Erstdiagnose der cGVHD lag bei den untersuchten Patienten im Mittel am Tag +366 nach Transplantation (+76 bis +1953 Tage nach Tx). Achtzehn Patienten zeigten einen „de novo onset“ der cGVHD, 26 Patienten einen „quiescent onset“ und 5 Patienten einen „progressive onset“. Dreiundvierzig Patienten litten primär an einer klassischen cGVHD, bei 6 Patienten manifestierte sich die cGVHD als „Overlap Syndrom“. Das „Overlap Syndrom“ beschreibt das gleichzeitige Auftreten von Symptomen einer akuten und chronischen GVHD, wobei das „Overlap Syndrom“ insgesamt der cGVHD zugeordnet wird. Zu den Symptomen der aGVHD zählen hierbei Darmbeschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Für die Definition des „progressive onset“ der cGVHD wurde die Definition der Deutsch-Österreichisch-Schweizer-Arbeitsgruppe „GVHD“ verwendet: direkter Übergang einer akuten in eine chronische GVHD mit einem symptomfreien Intervall < 2 Wochen bzw. ohne symptomfreies Intervall und bei einer Steroiddosis <0,5mg/kg. Sechs der untersuchten Patienten erhielten vor Entwicklung der cGVHD eine Transfusion mit Spenderlymphozyten (Donor Lymphocyte Infusion, DLI).

Tabelle 6: Patientencharakteristika und Therapielinie von Everolimus

| Diagnose | Patientenzahl | Diagnose | Patientenzahl |
|--|---------------|----------------------------|---------------|
| AML | n=15 | MDS | n=3 |
| AML aus MDS | n=4 | RAEB | n=1 |
| MDS nach AML | n=1 | OMF | n=1 |
| ALL | n=4 | Lymphatische Granulomatose | n=1 |
| CLL | n=3 | Aplastische Anämie | n=1 |
| CML | n=2 | Plasmozytom | n=3 |
| NHL | n=5 | Myelom | n=1 |
| MHD | n=3 | Mantelzell-Lymphom | n=1 |
| Grad der aGVHD vor Diagnose der chronischen cGVHD | | | |
| Keine aGVHD | n=20 | | |
| aGVHD Grad 1 | n=12 | | |
| aGVHD Grad 2 | n=13 | | |
| aGVHD Grad 3 | n=3 | | |
| aGVHD Grad 4 | n=1 | | |
| Therapielinie | | | |
| Erstlinientherapie | n=5 | | |
| Zweitlinientherapie | n=15 | | |
| > Zweitlinientherapie | n=15 | | |

AML: akute myeloische Leukämie; MDS: myelodysplastisches Syndrom; ALL: akute lymphatische Leukämie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; NHL: Non-Hodgkin Lymphom; MHD: M.Hodgkin; RAEB: Refractory anemia with excess blasts; OMF: Osteomyelofibrose

3.2.1.3 Klinische Daten zur Transplantation und zur Indikation des Einsatzes von Everolimus

Sechs der 49 untersuchten Patienten wurden vor der allogenen Transplantation bereits autolog transplantiert. Zwei Patienten erhielten eine allogene Knochenmarksspende, während 47 Patienten hämatopoetische Stammzellen aus dem peripheren Blut erhielten. Von den 49 transplantierten Patienten erhielten 24 ein Transplantat von einem Geschwisterspender, die übrigen 25 Patienten erhielten ein Transplantat von einem Fremdspender. Bis auf drei HLA-differente Transplantate von Fremdspendern waren alle Transplantate HLA-ident. Dreiundzwanzig Patienten erhielten ein Blutgruppen-differentes Transplantat. Von diesen Blutgruppen-differenten Transplantaten waren 12 Transplantate minor-different und 12 Transplantate major-different. Neunundzwanzig Patienten entwickelten nach der allogenen Transplantation eine akute GVHD, die nach den Kriterien von Glucksberg et al. [19] beurteilt wurde. Die Erstdiagnose der cGVHD lag bei den untersuchten Patienten im Mittel am Tag +366 nach Transplantation. Zwischen der Erstdiagnose der cGVHD und dem Therapiebeginn mit Everolimus lagen im Mittel +475 Tage (Beginn mit Everolimus am Tag der Diagnosestellung bis +2619 Tage nach Diagnosestellung).

Zu Beginn der Therapie mit Everolimus zeigten nur drei Patienten Symptome einer milden cGVHD. Keiner dieser drei Patienten litt an einer primär milden cGVHD, sondern an einem milden Rezidiv einer vorher bestehenden moderaten cGVHD (UPN 1156, UPN 884). Ein Patient (UPN 1154) entwickelte im Zuge eines progressiven Beginns aus einer aGVHD direkt eine milde cGVHD. Everolimus wurde bei diesem Patienten bereits zur Therapie der aGVHD eingesetzt und die Behandlung nach Entwicklung der cGVHD weitergeführt. Bei 20 Patienten war die cGVHD zu Therapiebeginn moderat und 26 Patienten zeigten Symptome einer schweren cGVHD. Die Therapielinie, in der Everolimus eingesetzt wurde, ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

4. Ergebnisse

4.1 Mittlere Therapiedauer und Serumspiegel von Everolimus

Die Dauer der Everolimustherapie betrug zwischen 0,4 und 41 Monaten (Mittelwert: 13,4; Median: 12,8). Elf Patienten, davon 7 Responder und 4 Nonresponder erhielten Everolimus kürzer als drei Monate. Die Gründe für die kurze Therapiedauer der 11 Patienten werden im Kapitel 4.7 erläutert. Der Everolimusspiegel im Serum der Patienten lag im Mittel bei 4,3 ng/ml (zwischen 0,3 ng/ml und 14,2 ng/ml).

4.2 Ansprechen auf Everolimus

4.2.1 Allgemeines Ansprechen auf die Everolimustherapie

In den folgenden Tabellen sind die Schweregrade der cGVHD vor Beginn der Everolimustherapie, sowie die jeweils betroffene Patientenanzahl angegeben. Wie bereits erwähnt, wurden Patienten (n=27), welche eine zusätzliche neue Immunsuppression während der Therapie mit Everolimus erhielten, getrennt mit dem Zusatz (z) angeführt, da ihr Ansprechen nicht allein auf die Everolimustherapie bezogen werden kann. Weiterhin konnte das Ansprechen nur bei 38 Patienten beurteilt werden, da 11 Patienten Everolimus kürzer als drei Monate erhielten.

Tabelle 7: Allgemeines Ansprechen auf Everolimus

| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | MR | | MR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 50 |
| 2 (n=16) | 6 | 37 | 1 | 6 | 1 | 6 | 2 | 12 | 3 | 19 | 3 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=20) | 0 | 0 | 2 | 10 | 1 | 5 | 10 | 50 | 3 | 15 | 1 | 5 | 0 | 0 | 3 | 15 |
| Gesamt (n=38) | 6 | 16 | 3 | 8 | 2 | 5 | 13 | 34 | 6 | 16 | 4 | 10 | 0 | 0 | 4 | 10 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; MR: Mixed Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Allgemeines Ansprechen auf Everolimus:

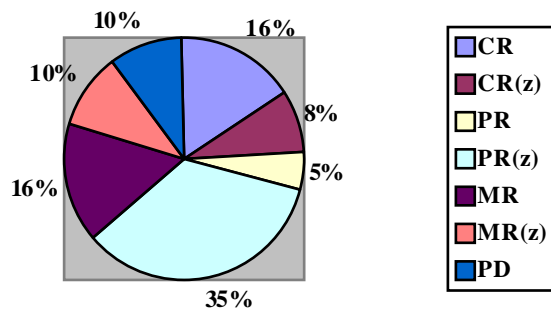


Diagramm 1; Ansprechen unabhängig vom Grad der cGVHD vor Everolimus

Ansprechen bezogen auf den cGVHD Grad vor Everolimustherapie:

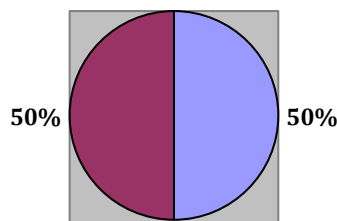


Diagramm 2; milde cGVHD vor Everolimus

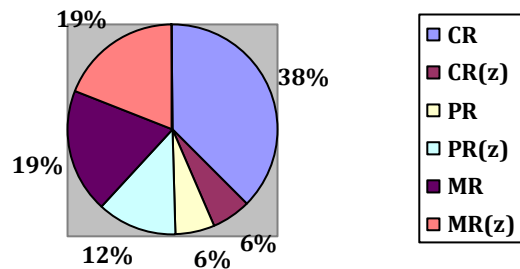


Diagramm 3; moderate cGVHD vor Everolimus

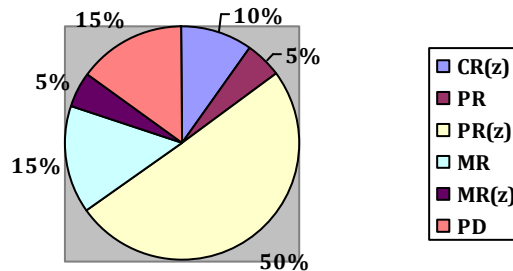


Diagramm 4; schwere cGVHD vor Everolimus

4.2.2 Allgemeines Ansprechen bezogen auf die Therapielinie

Tabelle 8: Ansprechen auf Everolimus als Erstlinientherapie

| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | MR | | MR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 |
| 2 (n=1) | 0 | 0 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=2) | 0 | 0 | 1 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 50 |
| Gesamt (n=4) | 0 | 0 | 2 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 50 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; MR: Mixed Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; Als Erstlinientherapie wurde Everolimus nur bei Patienten mit moderater oder schwerer cGVHD eingesetzt.

Tabelle 9: Ansprechen auf Everolimus als Zweitlinientherapie

| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | MR | | MR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 2 (n=7) | 4 | 57 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 29 | 1 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=5) | 0 | 0 | 1 | 20 | 1 | 20 | 2 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 20 |
| Gesamt (n=12) | 4 | 33 | 1 | 8 | 1 | 8 | 4 | 33 | 1 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; MR: Mixed Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Tabelle 10: Ansprechen auf Everolimus als > Zweitlinientherapie

| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | MR | | MR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (n=8) | 2 | 25 | 0 | 0 | 1 | 12 | 0 | 0 | 2 | 25 | 3 | 38 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=13) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 62 | 3 | 23 | 1 | 8 | 0 | 0 | 1 | 8 |
| Gesamt (n=22) | 2 | 9 | 0 | 0 | 1 | 4 | 9 | 41 | 5 | 23 | 4 | 18 | 0 | 0 | 1 | 4 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; MR: Mixed Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

In den obigen drei Tabellen wird ersichtlich, dass die Raten an CR mit zunehmender Therapielinie stetig abnehmen (50% bei Erstlinientherapie, 41% bei Zweitlinientherapie und 9% bei > Zweitlinientherapie). Nichtsdestotrotz konnten auch beim späteren Einsatz von Everolimus (> Zweitlinientherapie) hohe Raten an PR erzielt werden, selbst bei anfänglich schwerer cGVHD.

4.2.3 Allgemeines Ansprechen bezogen auf die einzelnen Organsysteme

Tabelle 11: Ansprechen bei cGVHD der Haut

| Haut | CR | | CR(z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|-------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | | | | | | | | | | | | |
| 1 (n=6) | 2 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 67 |
| 2 (n=11) | 6 | 54 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 18 | 2 | 18 |
| 3 (n=11) | 0 | 0 | 2 | 18 | 1 | 9 | 5 | 45 | 2 | 18 | 1 | 9 |
| Gesamt (n=28) | 8 | 29 | 3 | 11 | 1 | 4 | 5 | 18 | 4 | 14 | 7 | 25 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Insgesamt sprachen 17 Patienten auf die Therapie an (40% CR, 22% PR). Acht der Patienten mit CR erhielten keine neue Immunsuppression, während bei 3 Patienten während der Therapie zusätzlich mit MMF begonnen wurde. Generell ließ der Vergleich der parallelen Immunsuppression jedoch keine Schlüsse zur Wirksamkeit bezüglich des Ansprechens zu. Die höchsten allgemeinen Ansprechraten wurden bei de novo onset der cGVHD beobachtet (80%), während bei progressive onset nur noch ein Viertel der Patienten ansprachen. Ferner zeigte sich bei Patienten, die eine Geschwisterspende erhielten, eine doppelt so hohe Ansprechraten als bei jenen, deren Transplantat nicht von einem Verwandten stammte.

Zwei Patienten (UPN 1066, UPN 722) entwickelten während der Everolimustherapie eine milde bzw. moderate cGVHD der Haut.

Ein Patient (UPN 900) litt im Rahmen der cGVHD an einer wahrscheinlich irreversiblen tiefen Hautsklerose. Das Ansprechen wurde mit SD bewertet, wobei aufgrund der irreversiblen Schädigungen keine eindeutige Beurteilung möglich war.

Tabelle 12: Ansprechen bei cGVHD der Mundschleimhaut

| Mundschleimhaut | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | | | | | | | | | | | | |
| 1 (n=17) | 6 | 35 | 4 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 24 | 3 | 18 |
| 2 (n=6) | 1 | 17 | 3 | 50 | 1 | 17 | 1 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=3) | 2 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=26) | 9 | 35 | 7 | 27 | 1 | 4 | 2 | 8 | 4 | 15 | 3 | 11 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich wird, sprachen Patienten mit milder cGVHD der Mundschleimhaut am besten auf die Therapie an (CR 59%). Insgesamt lag die Ansprechrate bei cGVHD der Mundschleimhaut bei 74% (CR 62%, PR 12%).

Beim Vergleich der Patientencharakteristika konnten jedoch keine Aussagen zu prognostisch günstigen Voraussetzungen für ein gutes Ansprechen gemacht werden.

Ein Patient (UPN 722) entwickelte während der Therapie eine milde cGVHD der Mundschleimhaut.

Tabelle 13: Ansprechen bei cGVHD der Augen

| Augen cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|---|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=9) | 3 | 33 | 4 | 45 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 22 | 0 | 0 |
| 2 (n=4) | 0 | 0 | 1 | 25 | 0 | 0 | 2 | 50 | 1 | 25 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=13) | 3 | 23 | 5 | 38 | 0 | 0 | 2 | 15 | 3 | 23 | 0 | 0 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; Es wurden ausschließlich Patienten mit milder oder moderater cGVHD der Augen behandelt.

Bei cGVHD der Augen konnte eine allgemeine Ansprechrate von 76% erreicht werden (CR 61%, PR 15%). Zu einer Progression der Symptome kam es bei keinem Patienten. Die Art des Beginns der cGVHD schien nur wenig Einfluss auf das Ansprechen zu haben. Als zusätzlich neue Immunsuppression erhielten die 5 Patienten mit CR(z) Rituximab, MMF oder MTX.

Während der Therapie mit Everolimus entwickelten 3 Patienten (UPN 722, UPN 868, UPN 446) eine milde und 2 Patienten (UPN 913, UPN 686) eine moderate cGVHD der Augen.

Tabelle 14: Ansprechen bei cGVHD des Gi-Trakts

| Gi-Trakt cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=6) | 1 | 17 | 5 | 83 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; Gi-Trakt: Gastrointestinaltrakt

Alle Patienten mit Gi-Manifestationen der cGVHD (n=6) sprachen komplett auf die Behandlung an, wobei 5 der Patienten zusätzlich zu Everolimus ein neues Immunsuppressivum erhielten. Die cGVHD des Gi-Trakts war bei allen Patienten mild. Die guten Ansprechraten sind zum einen durch die milde cGVHD, zum anderen durch das hohe Regenerationspotential des Gi-Trakts erklärlich.

Tabelle 15: Ansprechen bei cGVHD des Genitaltrakts

| Genitaltrakt cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|--|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 2 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 |
| 3 (n=2) | 0 | 0 | 2 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=3) | 0 | 0 | 2 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 33 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; Es wurden ausschließlich Patienten mit moderater oder schwerer cGVHD des Genitaltrakts behandelt.

Beide Patienten mit schwerer cGVHD des Genitaltrakts sprachen komplett auf die Therapie an, wobei bei beiden eine oder mehrere zusätzliche Immunsuppressionen eingesetzt wurden. Eine Patientin (UPN 796) erhielt zusätzlich zu Everolimus MMF, die andere Patientin (UPN 692) erhielt zusätzlich MMF, MTX und Rituximab. Der „de novo onset“ der cGVHD bei beiden Patientinnen trug möglicherweise zum guten Ansprechen bei. Eine Patientin (UPN 1066) mit „progressive onset“ der cGVHD sprach nicht auf die Therapie an. Die genitalen Schäden mit hochgradiger Stenosierung waren bei dieser Patientin jedoch irreversibel, wodurch kein Ansprechen mehr möglich war.

Eine milde bzw. moderate cGVHD des Genitaltrakts entwickelte sich während der Therapie bei 2 Patienten (UPN 722, UPN 1148).

Tabelle 16: Ansprechen bei cGVHD der Leber

| Leber cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|---|------|-----|--------|-----|------|-----|--------|-----|------|-----|------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=5) | 1 | 20 | 4 | 80 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (n=2) | 1 | 50 | 1 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=8) | 2 | 25 | 5 | 63 | 0 | 0 | 1 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Von den 8 Patienten mit cGVHD der Leber sprachen 5 komplett auf die Therapie an, während es bei einem Patienten zu einer partiellen Remission der Symptome kam. Bei dieser Patientin (UPN 1017) war die cGVHD zu Beginn der Therapie schwer, bei allen anderen Patienten mild oder moderat. Der Beginn der cGVHD war bei allen Patienten mit Lebersymptomen „de novo“ oder „quiescent“, was sich möglicherweise positiv auf das Ansprechen auswirkte. Ein Patient (UPN 880) entwickelte in Rahmen der Everolimustherapie eine milde cGVHD der Leber.

Tabelle 17: Ansprechen bei cGVHD der Lunge

| Lunge cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|---|----------|-----------|----------|-----------|------|-----|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=9) | 2 | 22 | 5 | 55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 11 | 1 | 11 |
| 2 (n=3) | 1 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 33 | 1 | 33 |
| 3 (n=3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 67 | 1 | 33 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=15) | 3 | 20 | 5 | 33 | 0 | 0 | 2 | 13 | 3 | 20 | 2 | 13 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease

Die allgemeine Ansprechrates von Lungenmanifestationen der cGVHD betrug 66%, zusammengesetzt aus 53% CR und 13% PR. Von den Patienten mit CR erhielten 2 Patienten Everolimus in Kombination mit Steroiden (UPN 1066 und UPN 900), der dritte Patient erhielt Everolimus mit Steroiden und Budesonid (UPN 922). Die Patienten mit CR(z) erhielten zusätzlich zu Everolimus MMF (n=2), MTX (n=1) oder Budesonid (n=2). Ein Benefit der Kombination aus Everolimus und MMF bzw. Budesonid ist jedoch nicht wahrscheinlich, da auch Patienten mit SD und PD diese Immunsuppressiva erhielten. Im Vergleich der Transplantationsdaten sowie der Art des Beginns der cGVHD konnten keine prädiktiven Faktoren bezüglich des Ansprechens beobachtet werden. Ein Patient (UPN 880) entwickelte während der Therapie mit Everolimus eine milde cGVHD der Lunge.

Tabelle 18: Ansprechen bei cGVHD der Gelenke/Faszien

| Gelenke/ Faszien cGVHD Grad vor Therapie mit Everolimus | CR | | CR (z) | | PR | | PR (z) | | SD | | PD | |
|--|----------|-----------|----------|-----------|------|-----|----------|-----------|----------|------------|----------|-----------|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| 1 (n=2) | 0 | 0 | 1 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 50 |
| 2 (n=7) | 1 | 14 | 3 | 43 | 0 | 0 | 1 | 14 | 1 | 14 | 1 | 14 |
| 3 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Gesamt (n=10) | 1 | 10 | 4 | 40 | 0 | 0 | 1 | 10 | 2 | 20 | 2 | 20 |

Pat.: Patientenzahl; CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; Es wurden ausschließlich Patienten mit milder und moderater cGVHD der Gelenke/Faszien behandelt.

Von den 10 Patienten mit cGVHD der Gelenke und Faszien zeigten 5 Patienten (55%) eine CR. Alle Patienten mit CR(z) erhielten als neue Immunsuppression MMF, bei 2 dieser Patienten wurde außerdem MTX neu eingesetzt. Während der Therapie mit Everolimus entwickelte ein Patient (UPN 446) eine moderate und 2 Patienten (UPN 1154, UPN 1247) eine schwere cGVHD der Gelenke/Faszien.

4.3 Rezidiv der cGVHD

Das Auftreten eines Rezidivs der cGVHD nach Beendigung der Everolimustherapie konnte nur bei 33 Patienten beurteilt werden, da 13 Patienten Everolimus zum Zeitpunkt der Untersuchung noch erhielten und drei Patienten während der Therapie verstarben. Ein Rückfall der cGVHD nach Beendigung der Everolimustherapie trat bei 22 von 33 auswertbaren Patienten (67%) auf. Der Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv der cGVHD zeigte einige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Rate an CR war in der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv doppelt so hoch wie bei solchen mit Rezidiv (44% bzw. 22%), wobei die allgemeinen Ansprechraten bei beiden Gruppen gleich hoch waren (CR und PR 66%). Des Weiteren erhielten Patienten mit Rezidiv der cGVHD Everolimus seltener als Erst- oder Zweitlinientherapie als Patienten ohne Rezidiv (45% bzw. 55%). Der Gesamtgrad der cGVHD zu Beginn der Everolimustherapie unterschied sich zwischen den beiden Gruppen erheblich. Patienten mit Rezidiv der cGVHD litten zu Therapiebeginn häufiger unter schwerer cGVHD (59%) als diejenigen, die kein Rezidiv entwickelten (27%). Die Rate an milder cGVHD war bei Patienten ohne Rezidiv doppelt so hoch (18%) wie bei denjenigen mit Rezidiv. Die parallele Immunsuppression unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich.

4.4 Transplantations-assoziierte Sterblichkeit (TRM)

Die TRM inkludiert das Versterben an Therapie-assoziierten Komplikationen (z.B. Folgen der cGVHD, Infektionen). Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren 12 Patienten bereits verstorben, wobei alle Patienten Transplantations-assoziiert verstarben. Drei Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt noch Everolimus.

Die verschiedenen Ursachen der TRM werden im Folgenden erläutert:

Der Patient UPN 641 verstarb an einem Myokardinfarkt. (Der Patient erhielt zu diesem Zeitpunkt noch Everolimus)

Der Patient UPN 1135 verstarb an akutem Nierenversagen durch Mikroangiopathie. Der Patient litt an einer Fanconi Anämie, die wahrscheinlich die Mikroangiopathie begünstigte. Der Patient UPN 946 starb an rezidivierenden Pleuraergüssen und respiratorischer Insuffizienz bei schwerer cGVHD der Lunge und Infektion mit HHV6.

Der Patient UPN 446 verstarb an einem akuten Leberversagen bei cGVHD der Leber.

Der Patient UPN 1210 verstarb an einer Adenovirussepsis bei schwerer cGVHD (Der Patient erhielt zu diesem Zeitpunkt noch Everolimus).

Der Patient UPN 880 verstarb an einer kardiopulmonalen Dekompensation nach Überwässerung bei akutem Nierenversagen.

Der Patient UPN 1167 verstarb an den Folgen eines chronischen Nierenversagens in Folge einer cGVHD bedingten Nephritis.

Der Patient UPN 859 verstarb an Multiorganversagen bei Sepsis und vorhergehender Pneumonie mit RSV Erregernachweis.

Der Patient UPN 835 verstarb an nekrotisierender Pankreatitis.

Der Patient UPN 618 verstarb an einer atypischen Pneumonie bei Aspergillusbefall.

Der Patient UPN 868 verstarb an einer Lungenarterienembolie mit elektromechanischer Entkopplung (Die Patientin erhielt zu diesem Zeitpunkt noch Everolimus).

Der Patient UPN 738 verstarb an einer Pneumonie bei schwerer cGVHD.

Der Vergleich der Laborwerte und des Verlaufs der cGVHD bei den Patienten, die behandlungsassoziiert verstarben zeigte, dass Thrombozytopenie, eine Erhöhung der LDH sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie prognostisch schlechte Faktoren für die TRM darstellten. Bei jenen Patienten, die behandlungsassoziiert verstarben, lagen die Thrombozytenwerte im Median bei 66,5/nl (Standard Devianz: 77,4/nl), die Werte der LDH lagen im Median bei 767 U/l (Standard Devianz: 585 U/l). Bei Patienten, die nicht behandlungsassoziiert verstarben, lagen die Thrombozytenwerte im Median bei 183/nl (Standard Devianz: 106/nl) und die Werte der LDH lagen im Median bei 356 U/l (Standard Devianz: 146 U/l).

4.5 DFS und Rezidiv der Grunderkrankung während/nach Everolimus

Das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival) ist definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Transplantation und dem Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung. Bei Patienten, die kein Rezidiv entwickelten, wurde das DFS zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung erhoben und ist damit identisch zum Gesamtüberleben. Das DFS betrug zwischen 2,5 Monaten und 143,6 Monaten (Mittelwert: 52,23; Median: 41,26). Eine Patientin (UPN 1148) entwickelte während der Everolimustherapie ein Rezidiv der Grunderkrankung (M. Hodgkin). Das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung der Therapie konnte nur bei 33 Patienten beurteilt werden, da 13 Patienten Everolimus zum Zeitpunkt der Analyse noch erhielten und drei Patienten während der Everolimustherapie in Folge einer behandlungsassoziierten Erkrankung verstarben.

Ein Rezidiv der Grunderkrankung nach Therapieende trat bei 3 Patienten, jeweils 7 Monate (UPN 1202, Diagnose B-Zell CLL), 15 Monate (UPN 809, Diagnose MDS) und 22 Monate (UPN 618, Diagnose sekundäre ALL) nach Absetzen von Everolimus auf.

4.6 Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (Overall Survival) wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Stammzelltransplantation und dem LFU (Median Follow-Up 48 Monate; 6,3 bis 146 Monate) bzw. zwischen dem Beginn der Everolimus-therapie und dem LFU (Median Follow-Up 24 Monate; 0,5 bis 77 Monate). Innerhalb des ersten Jahres nach alloHSZT verstarb ein Patient, innerhalb des zweiten Jahres verstarben weitere 3 Patienten. Das Einjahres-OS ab der Transplantation betrug somit 98%, das Zweijahres-OS 94%. Das Einjahres-OS ab Beginn der Everolimus-therapie konnte nur bei 46 Patienten ermittelt werden, da der Beobachtungszeitraum bei drei Patienten nach Beginn von Everolimus kürzer als ein Jahr war. Innerhalb des ersten Jahres nach Beginn mit Everolimus verstarben 6 Patienten Transplantations-assoziiert (TRM). Das Einjahres-OS ab Everolimusbeginn betrug somit 87%. Von den überlebenden Patienten verstarben 6 Patienten in weiterer Folge, ebenfalls alle in Folge einer TRM. Zum Zweijahres-OS lässt sich keine Aussage machen, da der Beobachtungszeitraum bei der Mehrzahl der Patienten kürzer als 2 Jahre war.

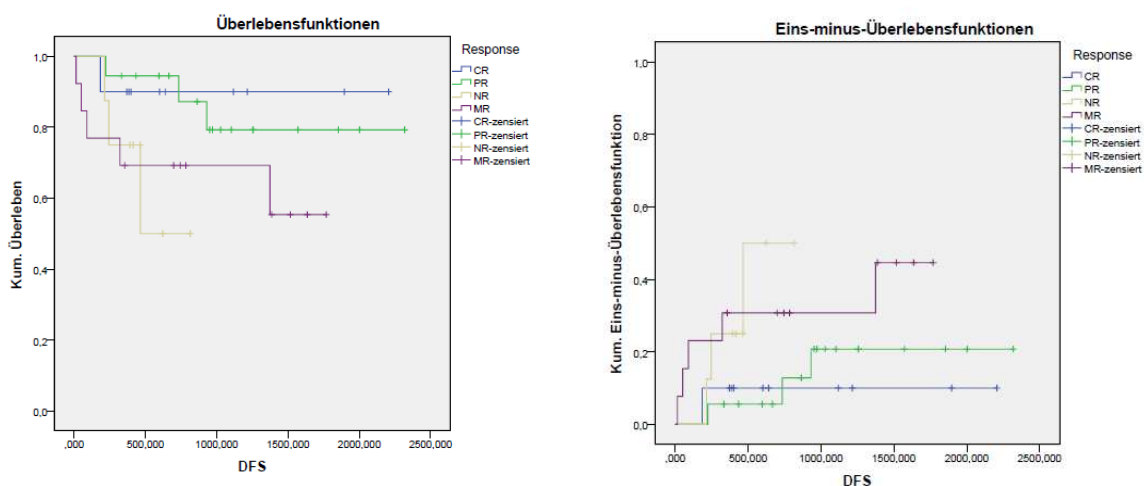


Diagramm 5; Kaplan Meier Kurven

4.7 Gründe für das Beenden von Everolimus

In der folgenden Tabelle werden alle Patienten unabhängig von Applikationszeit und zusätzlicher Therapie (Nonresponders) zusammengefasst. Dreizehn Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Evaluation noch Everolimus. Tabelle 19 zeigt die verschiedenen Gründe für das Beenden der Everolimustherapie.

Tabelle 19: Gründe für das Beenden von Everolimus

| Gründe für das Beenden | Patientenzahl absolut (n =37) | Prozent (%) |
|---|-------------------------------|-------------|
| CR | 8 | 21,6 |
| PR | 4 | 10,8 |
| PD | 2 | 5,4 |
| MR | 6 | 16,2 |
| Toxizität | 10 | 27,0 |
| Rezidiv der Grunderkrankung | 1 | 2,7 |
| Fehlendes Ansprechen auf Everolimus ohne Progression der cGVHD (SD) | 2 | 5,4 |
| Tod | 3 | 8,1 |

CR:Complete Remission; PR:Partial Remission; PD:Progressive Disease; SD:Stable Disease; MR: Mixed Response

Gründe für das Beenden von Everolimus in %

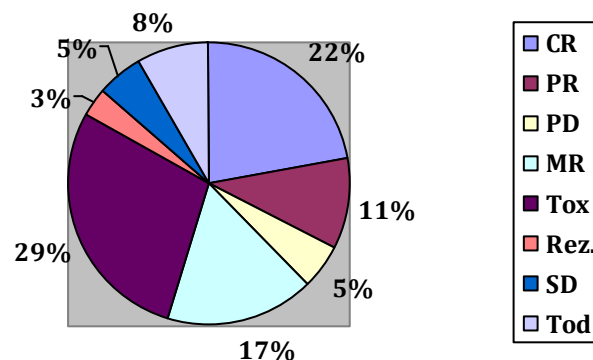


Diagramm 6; Gründe für das Beenden von Everolimus in %

Wie bereits erwähnt, wurde die Everolimustherapie bei 11 Patienten (22,4% von n=49) frühzeitig beendet. Die einzelnen Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert:

UPN 880: Während einer Therapiedauer von 2,5 Monaten verbesserte sich zwar die cGVHD des GI-Trakts, die cGVHD der Mundschleimhaut verschlechterte sich jedoch. Weiterhin entwickelte sich während der Therapie eine cGVHD der Leber.

UPN 738: Der Patient erhielt Everolimus über eine Dauer von 1,4 Monaten, wobei keine Verbesserung der cGVHD eintrat. Der cGVHD Status nach Therapieende war folgender: Haut Grad 3(tiefe Sklerose), Mund Grad 2, GI-Trakt Grad 3, Lunge Grad 1 und Gelenke Grad 2. Eine tiefe Sklerose der Haut kann allerdings erst nach frühestens zwei Monaten bezüglich des Ansprechens beurteilt werden. Der Grund für das frühzeitige Absetzen wurde nicht dokumentiert.

UPN 686: Die Dauer der Therapie betrug 1,1 Monate. Der cGVHD Status der Haut und der Mundschleimhaut verbesserte sich zwar, jedoch entwickelte sich unter Everolimus eine cGVHD der Augen. Ferner kam es zu einem Anstieg des Kreatinins, weshalb Everolimus abgesetzt wurde.

UPN 835: Während einer Therapiedauer von 2,2 Monaten kam es zwar zu einer partiellen Remission (PR) der cGVHD, allerdings stiegen sowohl die Cholesterin- als auch die LDH Werte an (beides CTC Grad 3), was zum Beenden der Everolimusgabe führte.

UPN 1156: Die cGVHD äußerte sich als lokal begrenztes makulopapulöses Exanthem der Haut (Grad 1). Während 1,9 Monaten Therapie konnte keine Besserung der Symptome festgestellt werden.

UPN 630: Der Patient erhielt Everolimus über eine Dauer von 2,3 Monaten, wobei der cGVHD Status immer unverändert blieb (SD). Eine durch Flüssigkeitsretention verursachte Gewichtszunahme sowie Belastungsdyspnoe führten zur frühzeitigen Beendigung der Everolimustherapie.

UPN 1135: Der Patient zeigte während der 0,6-monatigen Therapie eine Verschlechterung der cGVHD (PD). Des Weiteren entwickelte der Patient eine Transplantations-abhängige Mikroangiopathie (TAM). Der Patient litt an einer Fanconi-Anämie, was das Risiko für TAM möglicherweise erhöht.

UPN 1210: Nach 0,4 Monaten Therapie verstarb der Patient an einer Adenovirussepsis. Die cGVHD verbesserte sich während der Therapie nicht.

UPN 344: Der Patient litt an einer tiefen Sklerose der Haut (Grad 3). Das Ansprechen bezüglich der Sklerose konnte aufgrund der kurzen Therapiedauer von 1,4 Monaten nicht beurteilt werden. Die cGVHD der Lunge und der Gelenke verbesserte sich während der Therapie, jedoch verschlechterte sich die cGVHD des GI-Trakts. Ferner kam es während der Therapie zu einem Kreatininanstieg, woraufhin Everolimus abgesetzt wurde.

UPN 1167: Während der Everolimusgabe (1,4 Monate) kam es zu einer kompletten Remission (CR) der cGVHD. Eine TAM mit Anstieg des Kreatinins führten zum Beenden der Therapie.

UPN 928: Der Patient erhielt Everolimus über eine Dauer von 1,6 Monaten. Während dieser Zeit kam es zu einer Verschlechterung der Sklerodermie (PD), woraufhin Everolimus abgesetzt wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden wird nicht mehr zwischen Responders und Nonresponders unterschieden. Alle untersuchten Patienten (n=49) werden bezogen auf die Nebenwirkungen von Everolimus zusammengefasst.

4.8.1 Infektionen

Erfasst wurden nur Infektionen, die einen stationären Aufenthalt erforderten, also Infektionen des Schweregrads 3 und 4. Elf Patienten (22,4 % von n=49), davon 9 Männer und 2 Frauen wurden während der Therapie mit Everolimus aufgrund von Infektionen stationär behandelt. Von den Infektionen waren 5 mykotisch, 4 viral und 2 bakteriell bedingt. Bei 2 Patienten mit Pneumonie konnte kein Erreger nachgewiesen werden.

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Infektionen und deren Schweregrad nach CTC Grading aufgeführt.

Tabelle 20: Infektionen während Everolimustherapie

| Patient | Infektion (Grad nach CTC) | Patient | Infektion (Grad nach CTC) |
|----------------|--|----------------|--------------------------------------|
| UPN 641 | Aspergilluspneumonie (3) | UPN 784 | Pseudomonaspneumonie (3) |
| UPN 618 | Aspergilluspneumonie (4) | UPN 913 | Atyp. Pneumonie ohne Erregernachweis |
| UPN 835 | Aspergillus (3), HHV6 (3), PCP-Pneumonie (3) | UPN 900 | Aspergilluspneumonie (4) |
| UPN 1210 | Adenovirussepsis (4) | UPN 720 | Pneumonie ohne Erregernachweis |
| UPN 946 | HHV6-Reaktivierung (4) | UPN 446 | Enterokokkensepsis (3) |
| UPN 859 | RSV-Infektion (4) | | |

HHV6: Humanes Herpes Virus; RSV: Respiratory Syncytial Virus; PCP: Pneumocystis-Pneumonie

4.8.2 Blutbildveränderungen

Blutbildveränderungen der Grade 3 und 4 (nach CTC Grading, siehe Tabelle 5) traten bei insgesamt 15 Patienten (30,6%) auf, wobei ein CTC Grading für folgende Werte vorhanden war (siehe Tabelle 21):

Tabelle 21: Blutbildveränderungen während Everolimustherapie

| Nebenwirkung | Patientenzahl absolut | Prozent von n=49 (%) | Nebenwirkungen | Patientenzahl absolut | Prozent von n=49 (%) |
|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Leukopenie | | | LDH- Erhöhung | | |
| 0 | 39 | 79,6 | 0 | 6 | 12,2 |
| 1 | 0 | 0,0 | 1 | 18 | 36,8 |
| 2 | 5 | 10,2 | 2 | 18 | 36,8 |
| 3 | 4 | 8,2 | 3 | 6 | 12,2 |
| 4 | 1 | 2,0 | 4 | 1 | 2,0 |
| Thrombopenie | | | Cholesterin- erhöhung** | | |
| 0 | 35 | 71,4 | 0 | 2 | 5,9 |
| 1 | 1 | 2,0 | 1 | 15 | 44,1 |
| 2 | 5 | 10,2 | 2 | 14 | 41,2 |
| 3 | 3 | 6,1 | 3 | 2 | 5,9 |
| 4 | 5 | 10,2 | 4 | 1 | 2,9 |

**eine genaue Dokumentation der Cholesterinwerte erfolgte nur bei 34 Patienten; die Prozentzahlen beziehen sich auf n=34.

Zur Beurteilung der Blutfette wurden jeweils die Minimal- und Maximalwerte der Triglyceride und des Cholesterins während Everolimustherapie erfasst. Für die Triglyceride existiert jedoch kein entsprechendes CTC Grading. Die Blutfette wurden nur bei 34 Patienten ausreichend dokumentiert (n=34).

Die Minimalwerte der Triglyceride bewegten sich bei 15 Patienten (44,1 %) im Normbereich (<150mg/dl), 19 Patienten (55,9 %) zeigten erhöhte Werte. Die ermittelten Maximalwerte lagen nur bei 2 Patienten im Normbereich. Dabei ist zu beachten, dass die Blutentnahmen in der Regel nicht nüchtern erfolgten und damit die Triglyceridwerte nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Die Minimalwerte des Cholesterins lagen bei 6 Patienten (17,6 %) im Normbereich (<200mg/dl). Bei 2 Patienten bewegten sich auch die Maximalwerte in diesem Bereich, während 32 Patienten erhöhte Maximalwerte zeigten.

Tabelle 22: Blutfette während Everolimustherapie

| Triglyceride (Normwert: <150mg/dl) | | | Cholesterin (Normwert: <200mg/dl) | | |
|------------------------------------|------------|--------|--|------------|--------|
| | Mittelwert | Median | | Mittelwert | Median |
| Minimum | 174,3 | 158 | Minimum | 224,7 | 228 |
| Maximum | 414,3 | 348 | Maximum | 309,2 | 300,5 |
| | | | Cholesterinerhöhung CTC Grad 3 und 4: 3 Patienten; 8,8% von n=34 UPN 912 Maximalwert: 422 mg/dl UPN 1017 Maximalwert:665 mg/dl UPN 835 Maximalwert: 409 mg/dl | | |

4.8.3 Ulzerationen und Schleimhauterosionen und Darmblutungen

Ulzerationen der Haut oder Mundschleimhaut traten bei 16 Patienten (32,7 %) auf. Bei 12 Patienten betrafen die Ulzerationen die Mundschleimhaut, während bei 4 Patienten die Haut betroffen war. Erosionen der Mund- oder Genitalschleimhaut wurden bei 25 Patienten (51,0 %) nachgewiesen. Darmblutungen während der Therapie mit Everolimus traten bei 3 Patienten (6,1 %) auf. Eine Differenzierung nach der Ursache der Ulzera erfolgte nicht, alle Ulzera, welche während der Therapie von Everolimus beobachtet wurden, gingen in die Auswertung ein.

4.8.4 Nierenfunktionsstörungen

Die Definition des Schweregrades der renalen Dysfunktion nach CTC ist in Tabelle 5 aufgeführt. Der obere Grenzwert des Serumkreatinins wurde für Männer mit 1,4 mg/dl, für Frauen mit 1,2 mg/dl definiert. Kreatininwerte oberhalb dieser Grenzwerte wurden als renale Dysfunktion gewertet. Bei 9 Patienten (18,4 %) kam es während der Gabe von Everolimus zu einem Anstieg des Kreatinins. Bei 6 dieser Patienten wurde eine renale Dysfunktion Grad 1 (nach CTC), bei 3 Patienten eine Dysfunktion Grad 2 (nach CTC) beobachtet. Die eingeschränkte renale Funktion führte bei 3 Patienten zu einem frühzeitigen Beenden der Everolimustherapie.

4.8.5 Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)

Bei der Erfassung der Transplantations-assoziierten Mikroangiopathie wurde folgende Definition verwendet [135, 136]:

Erhöhter Prozentsatz (> 4%) von Fragmentozyten im Blut

De novo aufgetretene Thrombozytopenie (weniger als 50 000 Thrombozyten pro μ l, oder mindestens 50% weniger Thrombozyten als zuvor)

LDH-Anstieg (Normwert: <250 U/l)

Hämoglobinabfall (Normwert: 13,7 – 17,5 g/dl)

Haptoglobinabfall (Normwert: 20-204 mg/dl)

Eine TAM trat bei 4 Patienten (8,1 %) auf.

Tabelle 23: Laborwerte der Patienten mit TAM

| UPN | Haptoglobin Minimum | LDH (U/l) | Fragmentozyten (Prozent) | Thrombozyten/ nl |
|-------|------------------------|-----------|-----------------------------|------------------|
| 641* | nicht erfasst | 809 | 6 | 226 |
| 1135 | nicht erfasst | 1199 | nicht erfasst | 40 |
| 946** | 25,4 | 822 | 12 | 48 |
| 1167 | 8 | 725 | 34 | 9 |

* Erhielt gleichzeitig Cyclosporin ** Erhielt gleichzeitig Tacrolimus; Calcineurininhibitoren erhöhen möglicherweise das Risiko für TAM

4.9. Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva

4.9.1 Everolimus als Monotherapie und mit anderen Medikamenten

Lediglich 2 Patienten erhielten Everolimus als Monotherapie. Bei einem Patienten (UPN 809) kam es zu einer kompletten Remission der cGVHD, während bei dem anderen Patienten (UPN 344) Everolimus aufgrund von Toxizität nach weniger als zwei Monaten abgesetzt wurde.

Von den 49 untersuchten Patienten erhielten 45 zusätzlich zu Everolimus Steroide.

Neun Patienten erhielten Everolimus allein in Kombination mit Steroiden, davon kam es bei 2 Patienten zu einer kompletten Remission.

Eine Dreierkombination aus Everolimus und zwei zusätzlichen Immunsuppressiva erhielten 14 Patienten. Am häufigsten war hierbei eine Kombination mit Steroiden und MMF (n=6). Zwei Patienten erhielten zusätzlich zu Everolimus Steroide und Tacrolimus.

Weitere Kombinationen mit Everolimus und Steroiden erfolgten mit Rituximab (n=1), Cyclosporin (n=1), Budesonid (n=1) und MTX (n=1). Die übrigen 26 Patienten erhielten Everolimus in Kombination mit drei oder mehr zusätzlichen Immunsuppressiva.

Die am häufigsten verwendeten Medikamente waren MMF (n=17), Budesonid (n=12), Tacrolimus (n=8) und Rituximab (n=5). Da die Kombinationstherapien in der Zusammensetzung der verwendeten Medikamente stark variierten, konnte deren Effizienz nicht vergleichend beurteilt werden.

4.9.2 Everolimus in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren

Insgesamt erhielten 10 Patienten zusätzlich zu Everolimus den CNI Tacrolimus, 4 Patienten erhielten als zusätzliche Immunsuppression Cyclosporin. Um eine TAM zu vermeiden, wurde versucht, die Medikamentenspiegel von Everolimus und Tacrolimus gering zu halten (Tabelle 24). Vier Patienten entwickelten während der Therapie eine TAM, wobei jeweils ein Patient Tacrolimus (UPN 946) und ein Patient Cyclosporin (UPN 641) als zusätzliche Immunsuppression erhielten.

Tabelle 24: Medikamentenspiegel von Everolimus und Tacrolimus

| | Everolimuspiegel Mittelwert (ng/ml) | Tacrolimuspiegel Mittelwert (ng/ml) |
|----------------|--|--|
| UPN 1154 | 2,8 | 2,9 |
| UPN 1202 | 3,8 | 2,2 |
| UPN 589 | 5,2 | 3,5 |
| UPN 692 | 4,4 | 7,1 |
| UPN 846 | 4,7 | 2,9 |
| UPN 760 | 3,4 | 3,4 |
| UPN 1210 | 4,5 | 4,0 |
| UPN 946 | 6,5 | 5,1 |
| UPN 6195 | 3,6 | 3,4 |
| UPN 759 | 3,4 | 5,2 |

4.9.3 Steroid-sparender Effekt

Die Auswirkungen auf die Steroiddosis konnten bei 38 Patienten ermittelt werden. Elf Patienten erhielten Everolimus über einen zu kurzen Zeitraum, wodurch keine Aussage bezüglich eines Effekts auf die Steroiddosis gemacht werden konnte. Ausgewertet wurden im Folgenden nur die Patienten mit CR (n=9) und PR (n=15), da bei fehlendem Ansprechen (PD) keine Steroid-sparenden Effekte zu beobachten waren.

Die Steroiddosen am Beginn der Everolimustherapie betragen zwischen 0 mg/kg und 1 mg/kg (Mittelwert: 0,3 mg/kg; Median: 0,4 mg/kg). Die Steroiddosen am Ende der Therapie bzw. zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung (bei Patienten, die Everolimus noch immer erhielten) betragen zwischen 0 mg/kg und 1,1 mg/kg (Mittelwert: 0,2 mg/kg; Median: 0,1 mg/kg). Bei 12 Patienten konnte die Steroiddosis während der Therapie mit Everolimus mehr als halbiert werden. Von diesen 12 Patienten erreichten 2 Patienten nach Therapieende eine Steroiddosis von <0,25mg/kg und 2 weitere Patienten eine Steroiddosis von <0,1mg/kg. Bei den übrigen 8 Patienten konnten die Steroide nach Therapieende abgesetzt werden. Fünf dieser Patienten erreichten eine CR, 3 Patienten eine PR. Von den 38 Patienten, die Steroide erhielten, konnte die Steroiddosis also bei 32% (n=12) der Patienten signifikant (>50%) reduziert werden.

Tabelle 25: Auswirkungen von Everolimus auf die Steroiddosis

| Effekt auf Steroiddosis | CR (n=6) | | CR(z) (n=3) | | PR (n=1) | | PR(z) (n=14) | | Gesamt (n=38) | |
|---|-------------|-----|----------------|-----|-------------|-----|-----------------|-----|------------------|-----|
| | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) | Pat. | (%) |
| > 50% Reduktion der Steroiddosis | 4 | 67 | 3 | 100 | 0 | 0 | 5 | 36 | 12 | 32 |
| > 50% Reduktion und Dosis <0,25mg/kg erreicht | 0 | 0 | 1 | 33 | 0 | 0 | 1 | 7 | 2 | 5 |
| > 50% Reduktion und Dosis <0,1mg/kg erreicht | 0 | 0 | 1 | 33 | 0 | 0 | 1 | 7 | 2 | 5 |
| > 50% Reduktion und Steroide abgesetzt | 4 | 67 | 1 | 33 | 0 | 0 | 3 | 21 | 8 | 21 |

CR: Complete Remission; PR: Partial Remission

5. Diskussion

5.1 Ziel und Durchführung

Ziel der retrospektiven Analyse war zu erfassen, ob Everolimus bezogen auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil eine sinnvolle Therapieoption der cGVHD darstellt. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der eigenen Analyse mit denen anderer klinischer Studien verglichen und beurteilt.

Es folgen sowohl Vergleiche zwischen der eigenen Analyse und anderen Studien zu mTOR-I, als auch Vergleiche mit weiteren Therapieoptionen der cGVHD wie MMF, ECP oder Rituximab.

5.2 Vergleiche mit Studien zu mTOR-Inhibitoren

5.2.1 Vergleichbarkeit von Everolimus und Sirolimus

Da zur Therapie der cGVHD mit Everolimus bisher nur eine vergleichbare Studie existiert, wird im Folgenden die eigene Analyse vorrangig mit Veröffentlichungen zu Sirolimus verglichen. Sirolimus als Zweitlinientherapie der cGVHD wurde bereits in kleineren Phase II Studien untersucht [81, 82] und ist bezüglich Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil mit Everolimus vergleichbar. Differenzen zwischen Everolimus und Sirolimus bestehen hinsichtlich der zugelassenen Anwendungsgebiete und der Pharmakokinetik. Beide Substanzen sind zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplantation zugelassen. Für Everolimus besteht außerdem eine Zulassung für die Prophylaxe nach Herztransplantationen. Ferner wird Everolimus zur Therapie von Nierenzellkarzinomen, neuroendokrinen Pankreastumoren und subependymalen Riesenzellastrozytomen eingesetzt.

Pharmakokinetische Unterschiede betreffen vor allem die Halbwertszeit, welche für Sirolimus 62 ± 16 Stunden und für Everolimus 28 ± 7 Stunden beträgt. Die kürzere Halbwertszeit von Everolimus führt zu einer besseren Steuerbarkeit der Spiegel im Blut.

5.2.2 Ansprechen auf die Therapie mit mTOR-Inhibitoren

Von den untersuchten 49 Patienten wurden 38 Patienten bezüglich des Ansprechens ausgewertet. Elf Patienten erhielten Everolimus kürzer als drei Monate, weshalb keine Aussage zum Ansprechen gemacht werden konnte. Ein Ansprechen auf die Therapie erfolgte bei 24 Patienten (63%), davon zeigten 9 Patienten (24% von n=38) eine komplette Remission und 15 Patienten (40% von n=38) eine partielle Remission.

Ein gemischtes Ansprechen wurde bei 10 Patienten (26%) beobachtet, und bei 4 Patienten (10%) kam es zu einer Progression der cGVHD. Die höchsten Raten an CR wurden beim Einsatz von Everolimus als Erst- und Zweitlinientherapie beobachtet (50% bzw. 41% CR). Selbst bei anfänglich schwerer cGVHD kam es bei zwei Patienten zu einer kompletten Remission aller Organe. Auch bei späterem Einsatz von Everolimus (> Zweitlinientherapie) wurden hohe allgemeine Ansprechraten (54%) beobachtet, jedoch handelte es sich hierbei zumeist um PR (nur 9% CR). Beim größten Anteil der untersuchten Patienten war die cGVHD zu Beginn der Everolimustherapie schwer. Diese Patienten hatten aufgrund der teilweise irreversiblen Organschädigungen vergleichsweise schlechte Chancen für eine CR. Nur 2 Patienten, die an einer schweren cGVHD litten, erreichten nach Therapieende eine komplette Remission aller Organe. Everolimus wurde bei diesen beiden Patienten als Erst- bzw. Zweitlinientherapie eingesetzt. Die in der eigenen Analyse beobachteten Ansprechraten sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien zu mTOR-I. Im Zuge einer retrospektiven Analyse von Jedlickova et al. [137] wurden 34 Patienten mit sklerodermieformer cGVHD mit Everolimus (n=21) bzw. Sirolimus (n=13) behandelt. Zwölf Patienten erhielten Everolimus oder Sirolimus als Monotherapie, während bei den übrigen Patienten Kombinationen mit MMF, ECP, Retinoiden, Thalidomid, Cyclosporin und Steroiden eingesetzt wurden. Die mTOR-I wurden bei 44% der Patienten als Erstlinientherapie, bei 35% als Zweitlinientherapie und bei 20% als > Zweitlinientherapie eingesetzt. Die allgemeine Ansprechrates betrug 76%, davon erreichten 18% eine komplette Remission und 59% eine partielle Remission. Bezüglich des Ansprechens konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Everolimus und Sirolimus beobachtet werden. Im Zuge der eigenen Analyse wurden 17 Patienten mit sklerodermieförmiger cGVHD behandelt. Die allgemeine Ansprechrates betrug 53%, davon 18% CR und 35% PR. Zu einer Progression der Erkrankung kam es bei 18% der Patienten, verglichen mit 6% in der eigenen Analyse. Die höheren Ansprechraten der zum Vergleich gezogenen Studie sind möglicherweise mit dem häufigeren Einsatz vom mTOR-I als Erst-oder Zweitlinientherapie (44% bzw. 35%) assoziiert.

In einer Phase II Studie von Johnston et al. [82] wurden 19 Patienten, die an cGVHD litten, mit einer Kombination von Sirolimus, Prednison und einem CNI behandelt. Von den 15 Patienten, die bezüglich des Ansprechens auswertbar waren, zeigten 3 Patienten (20%) eine komplette und 11 Patienten (73%) eine partielle Remission. Zu einer Progression der cGVHD kam es bei keinem Patienten.

In einer retrospektiven Analyse von Jurado et al. [130] wurden 47 Patienten mit refraktärer oder rezidivierender cGVHD mit Sirolimus und einem CNI, MMF oder Prednison behandelt. Das Ansprechen wurde bei 44 Patienten ermittelt, die Sirolimus über eine Dauer von mindestens zwei Wochen erhielten. Eine komplette Remission trat bei 18 Patienten (41%) auf, während 20 Patienten (45%) eine partielle Remission zeigten. Sechs Patienten sprachen nicht auf die Therapie an. Die besten Ansprechraten wurden bei Patienten mit de novo oder quiescent onset der cGVHD beobachtet, während das Ansprechen bei progressive onset im Allgemeinen schlechter war. Dies konnte auch in der eigenen Analyse beobachtet werden, wobei die Ansprechraten bei de novo und quiescent onset bei 70% und 63% lagen. Bei den 5 Patienten mit progressive onset (4 Patienten waren davon auswertbar) kam es nur bei einem Patienten zu einer partiellen Remission, während 2 Patienten ein Ansprechen an einem Organ bei gleichzeitigem Progress an einem anderen Organ zeigten und ein Patient eine Progression der Erkrankung zeigte. Der progressive Beginn der cGVHD ist auch in anderen Studien mit einer schlechten Prognose assoziiert [138].

Eine weitere zum Vergleich herangezogene Studie wurde von Couriel et al. [81] an 35 Patienten durchgeführt. In dieser Studie wurden sowohl Patienten mit klassischer cGVHD, als auch solche mit Symptomen einer verspäteten aGVHD (onset >100 Tage nach Transplantation) untersucht. Die Ansprechrate lag, ähnlich wie bei der eigenen Analyse, bei ca. 65%, wobei Patienten mit verspäteter aGVHD schlechter ansprachen (50%) als Patienten mit cGVHD (73%). Das Vorliegen einer Thrombozytopenie war in der Studie von Couriel et al. [81] ein Prädiktor für schlechtes Ansprechen. Dies konnte in der eigenen Analyse nicht bestätigt werden. Von den 8 Patienten mit Thrombozytopenie am Beginn der Everolimustherapie erreichten 5 Patienten eine CR, 2 Patienten eine MR und ein Patient eine PR, wobei die niedrige Zahl der Patienten mit Thrombozytopenie keine repräsentative Aussage zulässt.

Bezogen auf die einzelnen Organsysteme konnten in der eigenen Analyse die besten Ansprechraten bei cGVHD der Leber (CR/PR 100%), des Gastrointestinaltrakts (CR/PR 100%), der Augen (CR/PR 76%) und der Mundschleimhaut (CR/PR 74%) beobachtet werden. Limitierend für die guten Ansprechraten muss jedoch erwähnt werden, dass die cGVHD der Augen bei allen Patienten mild oder moderat, und die cGVHD des Gi-Trakts bei allen Patienten mild war. Bei cGVHD der Haut, des Genitaltrakts, der Lunge oder der Gelenke lagen die Ansprechraten jeweils bei ca. 65%.

Eine mögliche Erklärung des guten Ansprechens von Leber- und Darm-Manifestationen ist das hohe regenerative Potential beider Organe, während sklerotische Veränderungen des Genitaltrakts, der Gelenke und der Lunge häufig irreversibel sind. Die hohen Ansprechraten bei cGVHD der Mundschleimhaut, der Augen und der Leber konnten auch in der Studie von Johnston et al. [82] gezeigt werden. Bei Hautbefall lag die Ansprechrate bei 91%. Niedrigere Ansprechraten bei Befall der cGVHD der Augen (64%) und des Gastrointestinaltrakts (67%) wurden in der Studie von Couriel et al. [81] beobachtet, wobei zu beachten ist, dass in letzterer Studie auch Patienten mit einer späten aGVHD eingeschlossen wurden. Die schlechtesten Ansprechraten (CR/PR 33%) wurden bei cGVHD der Leber gefunden, was im Kontrast zu den Ergebnissen der eigenen Analyse steht. Die allgemein guten Ansprechraten bei cGVHD der Haut sind möglicherweise auf die antifibrotischen Effekte von mTOR-I zurückzuführen [139]. Siebzehn Patienten der eigenen Analyse zeigten vor Beginn der Everolimustherapie eine cGVHD der Haut mit Sklerose. Insgesamt sprachen 53% der Patienten auf die Behandlung an (18% CR, 35% PR), zu einer Progression der Symptome kam es lediglich bei einem Patienten.

5.2.3 Overall Survival (OS) und TRM

Das Einjahres-OS nach Beginn der Everolimustherapie betrug 87%. Von den 49 untersuchten Patienten waren 12 (26%) zum Zeitpunkt des LFU (Median 23 Monate nach Everolimusbeginn) verstorben, davon alle Transplantations-assoziiert. An den direkten Folgen der cGVHD verstarben 4 Patienten. Ähnliche Zahlen fanden sich auch in der Studie von Jurado et al. [130]. Dreizehn (28%) der 47 untersuchten Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt (median 10 Monate) verstorben, davon 8 Patienten cGVHD assoziiert. In der Studie von Couriel et al. [81] wurde eine deutlich höhere Sterberate beobachtet. Während eines Zeitraums von 0,5 bis 35 Monaten (Median 10 Monate) verstarben 17 Patienten (49%), davon 14 Patienten an den direkten Folgen der cGVHD. Eine erhöhte TRM zeigte sich bei Patienten mit verspäteter aGVHD, Thrombozytopenie ($<100 \times 10^9/L$) und Erhöhung der LDH ($>1000 U/L$). Ferner verstarben Patienten mit CR oder PR weniger häufig an den Folgen der Behandlung als solche, die nicht auf die Therapie ansprachen. Diese Beobachtungen lassen sich auch auf die eigene Analyse übertragen. Von den zwölf Patienten, die Transplantations-assoziiert verstarben, zeigten sieben Patienten während der Therapie mit Everolimus eine Thrombozytopenie und bei allen Patienten war die Laktatdehydrogenase erhöht (Grad 2 bis 4). Werte der LDH $>1000 U/L$ wurden allerdings nur bei 2 Patienten beobachtet.

Insgesamt waren bei 13 Patienten (von n=49) sowohl die Thrombozyten erniedrigt ($<100 \times 10^9 /L$) als auch die LDH erhöht (Grad 2 bis 4). Von diesen 13 Patienten starben 7 Patienten (46%) Transplantations-assoziiert. Fünf Patienten (UPN 641, 1135, 946, 446 und 1210) zeigten ein gemischtes Ansprechen (Ansprechen einer oder mehrerer Organe bei gleichzeitigem Progress der cGVHD an einem anderen Organ) auf die Everolimustherapie, die cGVHD war am Ende der Therapie bei 4 dieser Patienten schwer und bei einem Patienten moderat. Bei zwei Patienten (UPN 859 und 835) kam es während der Behandlung mit Everolimus zu einer partiellen Remission. Zwei weitere Patienten (UPN 880 und 868) wurden während der Therapie progredient und zeigten am Ende der Therapie Symptome einer schweren cGVHD. Bei einem Patienten (UPN 738) blieben die Organmanifestationen der cGVHD unverändert (SD). Bei einer Patientin (UPN 1167) kam es während der Behandlung zu einer kompletten Remission der cGVHD, wobei ein Rückfall der cGVHD nach Beendigung der Everolimustherapie zu einer Nephritis führte, an deren Folge die Patientin verstarb. Ein weiterer Patient (UPN 618) mit anfänglich kompletter Remission verstarb nach Rückfall der cGVHD an einer Pneumonie. Thrombozytopenie, eine Erhöhung der LDH sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie stellten also auch in der eigenen Analyse prognostisch schlechte Faktoren für die TRM dar. Im Zuge der Studie von Jedlickova et al. [137] verstarben 8 Patienten, die mit Everolimus oder Sirolimus behandelt wurden, davon 5 Patienten (15% von n=34) Transplantations-assoziiert.

5.2.4 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen, Nierenfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen und Ulzerationen. Schwere Infektionen der Grade 3 und 4 (davon 5 mykotisch, 4 viral und 2 bakteriell) traten bei insgesamt 11 Patienten (22,4%) auf. Vier Patienten verstarben an den Folgen einer Infektion. Im Zuge der Studie von Johnston et al. [82] wurde eine ähnlich hohe Rate (16%) an Infektionen der Grade 3 und 4 beobachtet. Couriel et al. [81] beschrieben eine sehr hohe Rate (77%) an Infektionen, wobei nicht nur schwere, sondern auch milde Manifestationen berücksichtigt wurden (davon 23 bakterielle, 11 virale und 10 mykotische). Jedlickova et al. [137] beschrieben in ihrer Studie eine Infektionsrate von 41%, wobei keine Differenzierung zum Schweregrad der Infektion erfolgte. An den direkten Folgen einer Infektion verstarb ein Patient.

Nierenfunktionsstörungen traten bei 9 Patienten (18%) auf. Bei 3 Patienten musste die Everolimustherapie aufgrund der renalen Dysfunktion beendet werden. Die Häufigkeit renaler Dysfunktionen ist im Vergleich zu anderen Studien [81, 82, 130] eher gering. Beispielsweise traten im Zuge der retrospektiven Analyse von Jurado et al. [130] bei 30% der Patienten Störungen der Nierenfunktion auf. Patienten, die Sirolimus mit einem CNI erhielten, waren häufiger betroffen (33%) als jene, die zusätzlich zu Sirolimus eine andere Immunsuppression erhielten (7%). Dies konnte in der eigenen Analyse nicht eindeutig bestätigt werden. Von den 14 Patienten, die zusätzlich zu Everolimus einen CNI erhielten, entwickelten 3 Patienten (21%) eine renale Dysfunktion, wobei ein wesentlicher Unterschied die niedrigen Medikamentenspiegel des CNI in der eigenen Analyse war. Von den Patienten mit anderer Immunsuppression entwickelte ein etwas geringerer Anteil (17%) eine Nierenfunktionsstörung, was jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit CNI darstellt. Schwere Blutbildveränderungen der Grade 3 und 4 traten bei zirka einem Drittel (30,6%) der Patienten auf. Am häufigsten wurden Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Blutfette, sowie eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) beobachtet. Besonders häufig kam es zu einer Erhöhung des Cholesterins und/oder der Triglyceride. Nahezu alle Patienten (94%) zeigten im Zuge der Therapie leicht- bis mittelgradig erhöhte Werte der Blutfette. Eine Cholesterinerhöhung Grad 3 oder 4 trat bei 3 Patienten (9%) auf. Auch in anderen Studien [81, 130, 137] zeigten sich häufig erhöhte Werte des Cholesterins oder der Triglyceride. Eine TAM wurde im Zuge der eigenen Analyse bei 4 Patienten (8%) beobachtet, von denen zwei Patienten zusätzlich einen CNI (Tacrolimus oder Cyclosporin) erhielten. Insgesamt erhielten 10 Patienten eine Kombination aus Everolimus und Tacrolimus, wobei darauf geachtet wurde, die Spiegel im therapeutischen Bereich zu halten, um einer TAM vorzubeugen. Die Medikamentenspiegel des Patienten mit TAM waren nur geringfügig höher als die der anderen Patienten (siehe Tabelle 24). Eine Kombinationstherapie mit Cyclosporin erfolgte bei 4 Patienten, von denen ebenfalls ein Patient eine TAM entwickelte. Jedlickova et al. [137] beobachteten im Zuge ihrer Analyse 2 Patienten mit TAM. Die TAM korrelierte in beiden Fällen mit hohen Spiegeln des mTOR-I und besserte sich nach Dosisreduktion. Das Auftreten von TAM bei Kombination von mTOR-I und CNI wurde auch in anderen Studien, sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe der cGVHD, beschrieben [26, 81, 130, 140]. In den meisten Fällen besserte sich die Symptomatik nach Absetzen des mTOR-I, des CNI oder beider Substanzen.

Die Behandlung mittels Plasmapherese führte ebenfalls meist zu einer Besserung. Nebenwirkungen, die zwar nur in einer anderen Studie [137] beschrieben wurden, in der eigenen Analyse aber relativ häufig auftraten, waren Ulzerationen von Haut und Schleimhäuten, die bei 16 Patienten (32,7%) beobachtet wurden. Es konnte jedoch nicht mit letzter Sicherheit bestimmt werden, ob die Ulzerationen Folge der Therapie mit Everolimus oder eine Manifestation der cGVHD waren, da alle Patienten in den Bereichen, in denen Ulzera auftraten, auch eine Manifestation der cGVHD hatten. Bei 5 Patienten der Studie von Jedlickova et al. [137] musste die Therapie mit mTOR-I aufgrund von ulzerösen Hautmanifestationen frühzeitig beendet werden.

Insgesamt mussten 10 Patienten (27%) der eigenen Analyse Everolimus wegen starker Nebenwirkungen absetzen. Trotz der guten Ansprechraten ist das Toxizitätsprofil von Everolimus nicht unwesentlich. Insbesondere sollten die Blutwerte hinsichtlich Hyperlipidämie und TAM regelmäßig kontrolliert werden. Eine genaue Überwachung der Nierenfunktion ist ebenfalls erforderlich. Bei Kombination von Everolimus mit CNI sollten die niedrigen therapeutischen Dosen (maximal 4 - 6ng/ml für Everolimus und Tacrolimus) nicht überschritten werden, um die Risiken für TAM und renale Dysfunktion gering zu halten.

5.2.5 Steroid-sparender Effekt

Bei 6 (16%) der 38 auswertbaren Patienten konnte die Steroiddosis erniedrigt oder halbiert werden. Acht (21%) Patienten benötigten nach Beendigung der Everolimustherapie keine Steroide mehr. Alle 8 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt noch am Leben, davon 5 in CR und 3 in PR. Neunzehn Patienten der Studie von Jedlickova et al. [137] erhielten mTOR-I in Kombination mit Steroiden. Zum Zeitpunkt des LFU (Median 451 Tage) benötigten 10 Patienten (52%) keine Steroide mehr. Couriel et al. [81] beschrieben 12 Patienten (34% von n=35), die nach Therapieende keine Steroide mehr benötigten. In der Studie von Johnston et al. [82] konnten die Steroide bei 3 Patienten (16% von n=19) in CR eingespart werden, allerdings war keine hinreichende Definition der Steroidreduktion vorhanden, wodurch kein Vergleich mit der eigenen Analyse möglich war. Auch in diversen Studien [98, 101, 141, 142] zu anderen Therapieoptionen der cGVHD wie ECP, MMF oder Rituximab waren Steroid-sparende Effekte zu beobachten. Ein vollständiges Absetzen der Steroide war jeweils bei ca. 20% der Patienten möglich.

5.3 Vergleich mit anderen Therapieoptionen der cGVHD

5.3.1 Vergleich mit Extrakorporaler Photopherese

Gute Ansprechraten auf die Therapie der cGVHD (64% Ansprechen, 24% CR; eigene Analyse) konnten auch bei der Behandlung mittels Extrakorporaler Photopherese (ECP) beobachtet werden. Couriel et al. [101] beschrieben im Zuge einer retrospektiven Analyse an 71 Patienten mit schwerer cGVHD eine allgemeine Ansprechrate von 61%, wobei 14 Patienten (20% von n=71) eine komplette Remission der cGVHD zeigten. Wie auch in der eigenen Analyse beobachtet werden konnte, war das Ansprechen bei Patienten mit de novo onset der cGVHD im Allgemeinen besser als bei Patienten mit progressive onset. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenwerte zu Beginn der Therapie mit ECP erniedrigt ($<100 \times 10^9 /L$) waren, war das Ansprechen schlechter als bei jenen, die keine Thrombozytopenie zeigten. Im Zuge der eigenen Analyse konnten bezüglich des Ansprechens keine Unterschiede beobachtet werden, die auf die Thrombozytenzahlen zu Beginn der Therapie zurückzuführen wären.

Die Ansprechraten bei cGVHD der Leber (71%), der Lunge (54%) und der Augen (67%) waren im Vergleich zur eigenen Analyse etwas geringer, wohingegen die Ansprechraten bei cGVHD der Haut und der Mundschleimhaut ähnlich hoch waren. Siebenundsechzig Prozent der Patienten mit Sklerodermie sprachen auf die Behandlung mit ECP an, verglichen mit 53% der Patienten der eigenen Analyse. Bezogen auf die einzelnen Organsysteme wurden im Zuge einer Studie von Greinix et al. [84] sehr hohe Ansprechraten beobachtet. Alle Patienten mit cGVHD der Haut (80% CR) oder Mundschleimhaut (100% CR) sprachen auf die Therapie mit ECP an. Bezogen auf die cGVHD der Leber und der Augen waren die Ansprechraten der eigenen Analyse höher (Leber: 87% CR; Augen: 62% CR) als von Greinix et al. [84] beschrieben (Leber: 70% CR; Augen: 17% CR).

Eine weitere zum Vergleich herangezogene Studie wurde von Hautmann et al. [143] an 30 Patienten mit aGVHD und 32 Patienten mit cGVHD, welche am Regensburger Transplantationszentrum behandelt wurden, durchgeführt. Die Patienten mit cGVHD wurden alle zwei Wochen an zwei aufeinander folgenden Tagen mit ECP behandelt. Einunddreißig der Patienten erhielten außerdem ein oder mehrere Immunsuppressiva. Eine zusätzlich neue Immunsuppression wurde bei 13 (41%) der Patienten während der Behandlung mit ECP eingeführt. Die allgemeine Ansprechrate nach 6 Monaten Therapie betrug bei den Patienten mit cGVHD 50% (12,5% CR, 37,5% PR).

Bezogen auf die einzelnen Organsysteme wurden die besten Ansprechraten bei cGVHD der Haut (30% CR, 70% PR) und MSH (25% CR, 50% PR) beobachtet. Das Ansprechen bei cGVHD der Haut ist somit höher als in der eigenen Analyse (CR/PR 65%), während die Ansprechrate bei cGVHD der MSH in etwa gleich hoch war. Das schlechteste Ansprechen wurde in der Studie von Hautmann et al. [143] bei cGVHD der Lunge beobachtet. Lediglich einer (20%) der 5 betroffenen Patienten erreichte eine PR. In der eigenen Analyse betrug die Ansprechrate bei cGVHD der Lunge 65%, wobei die relativ geringe Fallzahl (n=15) keine sichere Bewertung einer möglichen Überlegenheit von Everolimus zulässt.

Die Steroide konnten in der eigenen Analyse bei einem etwas größeren Anteil der Patienten unter Everolimus abgesetzt werden (21% der Patienten verglichen mit 16% unter ECP). Zum Zeitpunkt des LFU (Median 54 Monate) waren in der Analyse von Hautmann et al. [143] 14 Patienten (44%) nicht mehr am Leben, davon verstarben 11 Patienten (34% von n=32) Transplantations-assoziiert. Sechs Patienten verstarben an den Folgen einer Infektion und 2 Patienten an progredienter cGVHD.

In der Studie von Couriel et al. [101] wurde eine relativ hohe Sterberate von 53% beobachtet (Median Follow Up 34 Monate, 4 - 66 Monate). Von diesen Patienten verstarben 67% an den Folgen der cGVHD und an Infektionen. Das Einjahres-OS betrug in dieser Studie 53%, während in der eigenen Analyse eine Einjahresüberlebensrate von 87% beobachtet wurde, wobei nochmals darauf hingewiesen werden muss, dass in die Studie von Couriel et al. [101] Patienten mit später aGVHD eingeschlossen wurden.

Als prognostisch schlechte Faktoren für TRM wurden von Couriel et al. [101] ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie, Thrombozytopenie, Erhöhung der LDH sowie progressive onset der cGVHD beschrieben, was im Zuge der eigenen Analyse bestätigt werden konnte und somit auch für die Therapie mit Everolimus zutrifft. Verglichen mit Everolimus ist die mit der ECP assoziierte Toxizität bei der Behandlung der cGVHD sehr gering [84, 98, 101].

5.3.2 Vergleich mit MMF

Die allgemeinen Ansprechraten auf die Therapie mit MMF waren in den zum Vergleich herangezogenen Studien zumeist höher als die der eigenen Analyse [83, 86, 144]. Busca et al. [83] beschrieben in einer Studie an 21 Patienten mit cGVHD, die mit MMF, Steroiden und CNI behandelt wurden, sehr gute allgemeine Ansprechraten. Trotz einer hohen Rate an Patienten mit progressive onset (48% verglichen mit 10% in der eigenen Analyse) konnte eine allgemeine Ansprechrate von 72% (28% CR, 44% PR) erreicht werden. Bezogen auf die einzelnen Organsysteme war das Ansprechen insbesondere bei cGVHD der Haut (CR/PR 53%), der Leber (CR/PR 54%), der Lunge und der Augen (jeweils kein Ansprechen) schlechter, als in der eigenen Analyse beobachtet wurde.

Im Zuge einer Studie von Lopez et al. [86] wurde eine Ansprechrate von 77% (35% CR, 42% PR) beschrieben. MMF wurde hierbei als Erst- oder Zweitlinientherapie (bei 29% bzw. 71% der Patienten) verabreicht, wobei die Ansprechraten bei Erstlinientherapie um 90%, bei Zweitlinientherapie um 75% lagen. Zu Beginn der Therapie zeigten 56% der Patienten Symptome einer milden cGVHD, während nur 1 Patient (3%) an einer schweren cGVHD litt. Verglichen mit der eigenen Analyse war das Patientenalter in der Studie von Lopez et al. [86] geringer (Median 32 Jahre). Des Weiteren war die Rate an milder cGVHD vergleichsweise hoch und MMF wurde häufiger als Erst- und Zweitlinientherapie verabreicht als in der eigenen Analyse. Diese Faktoren stellen möglicherweise einen Grund für die hohe Ansprechrate dar. Die häufigsten Nebenwirkungen von MMF beinhalten Neutropenie, gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Diarrhoe und Infektionen [90, 141, 145]. Ferner erhöht die Gabe von MMF möglicherweise das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung [79]. Busca et al. [83] beschrieben in ihrer Studie eine fast doppelt so hohe Rate an schweren Infektionen (44%) als in der eigenen Analyse. Auch in anderen Studien [86, 141, 144] wurden ähnlich hohe Raten an Infektionen beschrieben, wobei jeweils mehrere Patienten an den Folgen einer schweren Infektion verstarben. Die Rate an schweren Infektionen war in der eigenen Analyse zwar vergleichsweise gering (22,4%), jedoch nicht unwesentlich. Vier Patienten verstarben an den Folgen einer Infektion. Eine Beendigung der Therapie mit MMF aufgrund von Toxizität wurde im Vergleich zur eigenen Analyse seltener beobachtet [39, 83, 86], was auf eine im Allgemeinen bessere Verträglichkeit der Substanz schließen lässt. Nichtsdestotrotz sollte das erhöhte Infektions- und Rezidivrisiko bei der Behandlung mit MMF nicht außer Acht gelassen werden.

5.3.3 Vergleich mit Rituximab

Ähnlich hohe allgemeine Ansprechraten wie in der eigenen Analyse konnten auch in verschiedenen Studien zur Therapie der cGVHD mit Rituximab beobachtet werden [142, 146, 147]. Zaja et al. [146] beschrieben in einer retrospektiven Analyse an 38 Patienten mit refraktärer cGVHD die besten Ansprechraten bei cGVHD der Haut (63%), der Mundschleimhaut (48%), der Gelenke (80%) und des Gi-Trakts (75%). Trotz der relativ hohen Ansprechraten zeigten sich vergleichsweise wenig komplette Remissionen. Insbesondere bei cGVHD der Gelenke, des Gi-Trakts, der Lunge und der Leber wurden lediglich partielle Remissionen beobachtet. Auch bei cGVHD der Haut (7% CR) und der Mundschleimhaut (19% CR) war der Anteil an kompletten Remissionen verglichen mit der eigenen Analyse erheblich geringer. Bei Patienten mit Hautsklerose war das allgemeine Ansprechen mit 64% zwar höher als in der eigenen Analyse (53%), jedoch kam es bei keinem Patienten zu einer kompletten Remission der Symptome.

Eine weitere zum Vergleich herangezogene Studie wurde von Cutler et al. [142] an 21 Patienten mit Steroid-refraktärer cGVHD durchgeführt. Die Patienten wurden mit Rituximab und mindestens einem weiteren Immunsuppressivum behandelt. Die besten Ansprechraten wurden bei cGVHD der Haut (CR/PR 60%) und des Bewegungsapparates (CR/PR 64%) beobachtet. Bei cGVHD der Mundschleimhaut und der Augen konnte kein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt werden. Eine Dosisreduktion der Steroide um mindestens 50% konnte bei 68% der Patienten beobachtet werden, während 20% der Patienten nach Therapieende keine Steroide mehr benötigten. In der eigenen Analyse konnten die Steroide bei 12 Patienten (38%) halbiert werden, davon benötigten 8 Patienten (20%) nach Therapieende keine Steroide mehr.

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen von Rituximab waren Infektionen, es traten jedoch auch gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen und Tremor auf [142, 146]. Zaja et al. [146] beschrieben 6 von 38 Patienten (16%), welche die Behandlung mit Rituximab aufgrund von Toxizität beenden mussten, verglichen mit 27% der Patienten der eigenen Analyse. In einer weiteren Studie [148] wurden 17 Patienten mit cGVHD der Haut und/oder Faszien mit Rituximab behandelt. Alle Patienten wurden mit Rituximab und mindestens einem weiteren Immunsuppressivum behandelt. Die allgemeine Ansprechrate betrug 30% (6% CR, 24% PR). Vier Patienten (24%) sprachen nicht auf die Behandlung an. Sowohl die Rate an CR (24%) als auch die Rate an PR (39%) war in der eigenen Analyse erheblich höher.

Der Anteil an Patienten mit schwerer cGVHD zu Therapiebeginn war in der eigenen Analyse jedoch etwas geringer (50% verglichen mit 59%), was möglicherweise einen Grund für die höheren Ansprechraten darstellt. Das Nebenwirkungsprofil von Rituximab ist zwar im Vergleich zu Everolimus erheblich geringer, jedoch scheint die Behandlung auch weniger effektiv zu sein. Im Zuge der eigenen Analyse wurden bessere allgemeine Ansprechraten (CR und PR) bezogen auf die einzelnen Organsysteme beobachtet. Insbesondere der Anteil an kompletten Remissionen war in der eigenen Analyse verglichen mit den anderen Studien erheblich höher.

6. Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser retrospektiven Analyse war, die Effektivität der Therapie der cGVHD mit Everolimus zu evaluieren. Dabei wurde die Wirksamkeit von Everolimus bezogen auf die Therapielinie, die Art des Beginns und den Schweregrad der cGVHD, sowie in Bezug auf die befallenen Organsysteme beurteilt. Defizite dieser Analyse waren ein relativ kleines Patientenkollektiv (n=49), sowie die eingeschränkte Beurteilbarkeit des Effekts von Everolimus, da zusätzlich zu Everolimus neu eingesetzte Immunsuppressiva nur eine eingeschränkte Aussage zum Anteil von Everolimus beim Ansprechen auf die Therapie zuließen.

Hinsichtlich des Ansprechens konnte gezeigt werden, dass Everolimus, insbesondere beim frühen Einsatz als Erst- oder Zweitlinientherapie eine wirksame Therapieoption mit hohen Ansprechraten inklusive kompletten Remissionen darstellt. Beim späteren Einsatz von Everolimus (> Zweitlinientherapie) sank zwar die Rate an kompletten Remissionen, jedoch konnten selbst bei anfänglich schwerer cGVHD noch hohe Raten einer partiellen Remission erzielt werden. Bezogen auf den Beginn der cGVHD konnten die besten Resultate bei „de novo onset“ und „quiescent onset“ beobachtet werden. Der „progressive onset“ (direkter Übergang einer akuten in eine cGVHD) der cGVHD war in der eigenen Analyse mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert. Der Einsatz von Everolimus war insbesondere bei cGVHD der Leber, des Gi-Trakts, der Augen und der MSH mit hohen Ansprechraten erfolgreich. Auch bei anderen Organmanifestationen (Haut, Genitaltrakt, Lunge, Gelenke) sprachen jeweils zirka zwei Drittel der Patienten an. Everolimus scheint also für sämtliche Organmanifestationen der cGVHD sinnvoll einsetzbar zu sein. Insbesondere bei cGVHD der Lunge, der Leber und der Augen scheint Everolimus, verglichen mit anderen Therapieoptionen wie ECP oder Rituximab, wirksamer zu sein.

Trotz der guten Wirksamkeit von Everolimus sollten die möglichen Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden. Ein regelmäßiges Monitoring der Blutwerte, insbesondere der Blutfette und des Kreatinins, sollte in jedem Fall erfolgen. Leider war der Anteil an Patienten, bei denen Everolimus wegen schlechter Verträglichkeit wieder abgesetzt werden musste, im Vergleich zu ECP, MMF oder Rituximab relativ hoch. Die auftretenden Nebenwirkungen können also trotz der guten Wirksamkeit limitierend für den Einsatz von Everolimus sein.

Viele Patienten der eigenen Analyse erhielten zusätzlich zu Everolimus neue Immunsuppressiva, oder erhielten Everolimus in Medikamentenkombinationen, die individuell stark variierten. Eine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Medikamentenkombinationen war somit leider nicht möglich. Ferner konnte das Therapieansprechen bei zusätzlich neuer Immunsuppression nicht allein auf Everolimus zurückgeführt werden.

Um die Wirksamkeit von Everolimus als Monotherapie oder in definierter Kombination mit anderen Immunsuppressiva besser beurteilen zu können, wäre eine randomisierte prospektive Analyse erforderlich.

7. Anhang: Patientencharakteristika

| UPN Nummer | Diagnose bei Tx | Stammzellspende | Art der Stammzellspende | GVHD Prophylaxe | Maximale aGVHD Grad |
|------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|---------------------|
| 1173 | AML 1.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 1154 | ALL 1.CR | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 880 | CLL 4.PR | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 0 |
| 868 | AML | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 1 |
| 784 | NHL 5.Rez. | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 0 |
| 738 | NHL 3.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF/UVB | 0 |
| 1247 | ALL 1.CR | mVUD | KM | CyA/MTX | 2 |
| 1202 | CLL 1.CR | mmVUD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 1176 | AML 2.CR | mmVUD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 1104 | Sek. AML, RAEB II | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 1056 | Plasmozytom 1.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 992 | AML, 1.Molekulares Rezidiv | mVRD | PBSZ | CyA/MTX/MMF | 1 |
| 809 | MDS, RAEB II | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 686 | AML 2.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF/UVB | 0 |
| 589 | AML 1.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 692 | AML 1.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 4 |
| 641 | AML PR nach 2.Rez | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 2 |
| 846 | AML, VGPR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 618 | AML 1.PR | mVRD | PBSZ | | 0 |
| 835 | AML 1.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF/UVB | 0 |
| 760 | Lymph. Granulomatose | mVRD | PBSZ | Tacrolimus/MTX | 1 |
| 1148 | M. Hodgkin 1.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 1156 | Aplastische Anämie nach PNH | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 1134 | AML aus MDS 1.CR | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 913 | Plasmozytom 1.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 2 |
| 1066 | AML aus MDS, RAEB II | mVUD | PBSZ | Tacrolimus/MMF | 2 |
| 1035 | AML aus MDS, 1.PR | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 922 | AML 1.CR | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 630 | AML Beginn. Rez. | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 2 |
| 722 | CLL 2.PR | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 0 |
| 1135 | Fanconi Anämie, RAEB I | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 2 |
| 1210 | Plasmozytom, 1. VGPR | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 946 | Refraktäre AML | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 0 |
| 344 | CML, cP | mVRD | KM | CyA/MTX | 3 |
| 6195 | foliNHL 2.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 1 |
| 1160 | AML aus MDS, 1.CR | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |

mVUD: matched unrelated donor; mVRD: matched related donor; mm: mismatched; PBSZ: periphere Blutstammzellen; KM: Knochenmark; PNH: paroxysmale nykturale Hämoglobinurie; RAEB: refraktäre Anämie mit Blastenexcess; VGPR: very good partial response; cP: chronische Phase

| UPN Nummer | Diagnose bei Tx | Stammzellspende | Art der Stammzellspende | GVHD Prophylaxe | Maximale aGVHD Grad |
|------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|---------------------|
| 900 | ALL 1.CR | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 3 |
| 720 | foliNHL, 2.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 690 | Myelom 1.PR | mVUD | PBSZ | CyA/MMF | 1 |
| 884 | OMF, Blastenphase | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 3 |
| 859 | AML 1.CR | mmVUD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 446 | CML, 2.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF | 2 |
| 796 | MHD 2.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MTX | 0 |
| 759 | MDS nach AML, zytologisch 1.CR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF | 1 |
| 1094 | AML, MRD | mVUD | PBSZ | CyA/MTX | 2 |
| 912 | MHD 2.PR | mVRD | PBSZ | CyA/MMF | 1 |

mVUD: matched unrelated donor; mVRD: matched related donor; mm: mismatched; PBSZ: periphere Blutstammzellen; MRD: minimale Resterkrankung

| UPN Nummer | cGVHD Beginn Tag nach Tx | Art der cGVHD | Onset der cGVHD | Maximale Schwere der cGVHD | Gesamtgrad der cGVHD bei Beginn mit Everolimus | Organbefall bei Beginn mit Everolimus (Grad) | An-sprechen |
|------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--|--|-------------|
| 1173 | 210 | Overlap Syndrom | Quiescent | moderat | moderat | MSH(2), Leber(2), Lunge(1) | CR |
| 1154 | 189 | Overlap Syndrom | Progressive | schwer | mild | Haut(1), MSH(1) | PD |
| 880 | 1085 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), GI-Trakt(1) | n.a. |
| 868 | 993 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), Gelenke(1) | PD |
| 784 | 200 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), Augen(1), GI-Trakt(1), Leber(1), Lunge(1), Gelenke(2) | CR |
| 738 | 735 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(2), GI-Trakt(3), Lunge(1), Gelenke(2) | n.a. |
| 1247 | 173 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), Faszien(3) | PD |
| 1202 | 155 | Klassisch | De novo | moderat | schwer | Haut(3), Leber(1) | CR |
| 1176 | 322 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(2) | CR |
| 1104 | 140 | Klassisch | De novo | schwer | moderat | Haut(2), MSH(2), Gelenke(2) | PR |
| 1056 | 434 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), Augen(1), Leber(1) | PR |
| 992 | 447 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), | PR |
| 809 | 160 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(2), MSH(1) | CR |
| 686 | 188 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(1), MSH(2), GI-Trakt(1), Gelenke(1) | n.a. |
| 589 | 735 | Klassisch | Quiescent | moderat | moderat | Haut(2), MSH(1), Gelenke(2) | CR |
| 692 | 405 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(2), Augen(1), GI-Trakt(1), Genital(3), Gelenke(2) | PR |
| 641 | 149 | Klassisch | Progressive | schwer | moderat | Haut(2), MSH(2) | MR |
| 846 | 106 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(2), MSH(2), Augen(2), Lunge(1), Gelenke(1) | PR |

| UPN Nummer | cGVHD Beginn Tag nach Tx | Art der cGVHD | Onset der cGVHD | Maximale Schwere der cGVHD | Gesamtgrad der cGVHD bei Beginn mit Everolimus | Organbefall bei Beginn mit Everolimus (Grad) | Ansprechen |
|------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--|---|------------|
| 618 | 387 | Klassisch | Quiescent | moderat | moderat | Haut(2), GI-Trakt(1) | CR |
| 835 | 369 | Klassisch | Quiescent | moderat | moderat | Haut(1), MSH(2), Augen(1), GI-Trakt(1), Leber(2) | n.a. |
| 760 | 165 | Overlap Syndrom | Progressive | mild | moderat | Haut(1), MSH(2), Augen(1) | PR |
| 1148 | 233 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(1), MSH(1), Augen(1) | MR |
| 1156 | 218 | Klassisch | Quiescent | moderat | mild | Haut(1) | n.a. |
| 1134 | 248 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(2) | CR |
| 913 | 421 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Lunge(2) | PD |
| 1066 | 239 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | MSH(3), Augen(1), Genital(2), Leber(1), Lunge(2) | MR |
| 1035 | 196 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | MSH(1), Augen(2), Leber(2), Lunge(2) | MR |
| 922 | 118 | Klassisch | Quiescent | moderat | moderat | Haut(2), MSH(1), Lunge(1) | CR |
| 630 | 1953 | Klassisch | Quiescent | moderat | moderat | MSH(1), Gelenke(2) | n.a |
| 722 | 497 | Overlap Syndrom | De novo | moderat | moderat | Gelenke(2) | MR |
| 1135 | 384 | Overlap Syndrom | Progressive | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), Leber(2), Lunge(2) | n.a. |
| 1210 | 129 | Overlap Syndrom | De novo | schwer | moderat | Haut(2), MSH(1), Augen(1), GI-Trakt(1) | n.a. |
| 946 | 507 | Klassisch | Quiescent | schwer | Moderat | Haut(2), Augen(1), Lunge(1), Gelenke(2) | MR |
| 344 | 356 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), Lunge(1), Gelenke(2) | n.a. |
| 6195 | 245 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(3) | PR |
| 1160 | 105 | Klassisch | De novo | moderat | moderat | Haut(1), MSH(1), Augen(1), Lunge(1) | MR |
| 900 | 111 | Klassisch | Quiescent | schwer | moderat | Haut(1), MSH(1), Lunge(1) | MR |
| 720 | 327 | Klassisch | Progressive | schwer | schwer | Haut(1), MSH(3), Augen(1) | MR |
| 690 | 1398 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1) | PR |
| 1167 | 211 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | Haut(2), Leber(2), Lunge(3) | n.a. |
| 928 | 263 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | Haut(3), MSH(2), Augen(3), Leber(1), Gelenke(2) | n.a. |
| 1017 | 205 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | GI-Trakt(1), Leber(3) | PR |
| 884 | 258 | Klassisch | De novo | mild | mild | MSH(1), GI-Trakt(1) | PR |
| 859 | 240 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), Lunge(3) | PR |
| 446 | 76 | Klassisch | De novo | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), GI-Trakt(1) | MR |
| 796 | 224 | Klassisch | Quiescent | moderat | schwer | MSH(2), Augen(2), Genital(3), Lunge(1) | PR |
| 759 | 203 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Haut(3), MSH(1), Augen(2), Leber(1), Lunge(1), Gelenke(2) | PR |
| 1094 | 457 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Lunge(3) | PR |
| 912 | 469 | Klassisch | Quiescent | schwer | schwer | Lunge(3) | PR |

| UPN Nummer | Immunsuppressive Therapie vor Everolimus | Beginn Everolimus Tag | Therapielinie | Ende Everolimus Tag | Follow Up (Tag nach Tx) |
|------------|--|-----------------------|----------------|---------------------|--|
| 1173 | Pred, CyA | 231 | Erstlinienth. | 635 | d831, CR der cGVHD, erneuter Schub einer GVHD nach Beendigung von Everolimus, aktuell wieder Therapie mit Everolimus |
| 1154 | Pred, Tacrolimus | 69 | Erstlinienth. | 740 | d884, cGVHD Rückfall nach Beendigung von Everolimus, Besserung unter Rituximab |
| 880 | keine | 1085 | Erstlinienth. | 1161 | Verstorben d1707 an kardiopulmonaler Dekompensation bei schwerer GVHD |
| 868 | Pred, Budenofalk | 993 | Erstlinienth. | 1202 | Verstorben d1207 an Lungenarterienembolie in PD unter Everolimus |
| 784 | Pred, Tacrolimus | 445 | Erstlinienth. | 924 | d2314, CR der cGVHD |
| 738 | keine | 735 | Erstlinienth. | 776 | Verstorben d1200 an Pneumonie mit schwerer cGVHD unter MMF, Pred, Bud und Rituximab |
| 1247 | Pred | 302 | Zweitlinienth. | ongoing | d547, schwere GVHD der Haut und Gelenke unter Everolimus, MMF und Pred |
| 1202 | Pred, Tacrolimus | 176 | Zweitlinienth. | 342 | d698, aktuell keine GVHD unter Hydrokortison und Bud. |
| 1176 | Pred | 398 | Zweitlinienth. | 708 | d768, keine GVHD, keine Medikation |
| 1104 | Pred | 756 | Zweitlinienth. | ongoing | d1089, moderate GVHD, Medikation mit Everolimus, MMF und Pred |
| 1056 | Pred | 530 | Zweitlinienth. | ongoing | d1196, milde GVHD der Augen unter Everolimus |
| 992 | Pred, MMF | 846 | Zweitlinienth. | ongoing | d1442, milde GVHD der MSH und moderate GVHD der Haut unter Everolimus |
| 809 | CyA | 896 | Zweitlinienth. | 1552 | d2378, nach Beendigung von Everolimus erneute Tx, aktuell keine GVHD |
| 686 | Pred, CyA, MMF | 713 | Zweitlinienth. | 748 | d2349, moderate GVHD Lunge und Augen unter Pred und Tacrolimus |
| 589 | Pred, ECP, Tacrolimus | 882 | Zweitlinienth. | 1936 | d3089, CR der GVHD |
| 692 | Pred, Tacrolimus | 678 | Zweitlinienth. | 1547 | d2681, CR der GVHD |
| 641 | Pred, CyA, MMF | 442 | Zweitlinienth. | 540 | Verstorben an Myokardinfarkt d764 unter Everolimus |
| 846 | keine | 604 | Zweitlinienth. | 2196 | d2175, CR der GVHD |
| 618 | Pred, CyA, MMF | 797 | Zweitlinienth. | 1029 | Verstorben an Pneumonie bei schwerer GVHD d2412 |
| 835 | Pred, MMF, Budenofalk | 611 | Zweitlinienth. | 678 | Verstorben d1345 an nekrotisierender Pankreatitis |
| 760 | Pred, MMF, Tacrolimus | 1980 | Drittlinienth. | ongoing | d2414, moderate GVHD der MSH unter Everolimus und Pred |
| 1148 | Pred | 437 | Drittlinienth. | 785 | d846, zytostatische Therapie aufgrund eines Rezidivs (M. Hodgkin) |
| 1156 | MTX, Pred | 414 | Drittlinienth. | 471 | d877, CR der GVHD |
| 1134 | Pred, MMF | 554 | Drittlinienth. | ongoing | d954, aktuell keine GVHD unter Everolimus |
| 913 | Pred | 800 | Drittlinienth. | ongoing | d1192, moderate GVHD der Lunge und Augen unter Everolimus und Pred |

| UPN Nummer | Immunsuppressive Therapie vor Everolimus | Beginn Everolimus Tag | Therapielinie | Ende Everolimus Tag | Follow Up (Tag nach Tx) |
|------------|--|-----------------------|------------------|---------------------|---|
| 1066 | Pred, MMF | 510 | Drittlinienth. | ongoing | d1255, irreversible genitale Schäden durch schwere GVHD, aktuell Therapie mit Everolimus und Pred |
| 1035 | Pred, MMF | 648 | Drittlinienth. | 1245 | d1347,milde GVHD unter MMF und Pred |
| 922 | Pred, Budesonid | 1181 | Drittlinienth. | ongoing | d1821,aktuell keine GVHD unter Everolimus |
| 630 | Pred | 2563 | Drittlinienth. | 2633 | d2978,aktuell keine GVHD unter MMF und Hydrokort. |
| 722 | Pred, Rituximab | 708 | Drittlinienth. | 1494 | d2225,moderate GVHD der Haut unter MMF |
| 1135 | Pred, MMF, Budenofalk | 462 | Drittlinienth. | 479 | Verstorben d513 an akutem Nierenversagen bei Mikroangiopathie |
| 1210 | Pred, ECP, Tacrolimus, Bud. | 176 | Drittlinienth. | 188 | Verstorben d190 an Adenovirussepsis |
| 946 | Pred, ECP, Tacrolimus | 669 | Drittlinienth. | 799 | Verstorben d759 an rezidivierenden Pleuraergüssen bei schwerer GVHD der Lunge |
| 344 | MMF | 2975 | Drittlinienth. | 3017 | d4393,CR der GVHD |
| 6195 | Pred, MMF, CyA | 1646 | Drittlinienth. | 2088 | d3500,aktuell keine GVHD unter Budenofalk |
| 1160 | Pred, Budenofalk | 343 | Viertlinienth. | 999 | d1127,aktuell keine GVHD unter MMF und Hydrokort. |
| 900 | Pred | 505 | Viertlinienth. | 796 | d1891,Besserung der GVHD unter MMF und Pred, aktuell milde GVHD der Haut |
| 720 | Pred, MMF | 746 | Viertlinienth. | ongoing | d2515,schwere GVHD der Haut und milde GVHD der Augen unter Everolimus und MMF |
| 690 | keine | 1732 | Viertlinienth. | 2135 | d2596,aktuell keine Immunsuppression bei GVHD der Haut(1),MSH(1) und Augen (2) |
| 1167 | Pred, Tacrolimus, Budenofalk | 412 | Viertlinienth. | 454 | d596 |
| 928 | Pred, Tacrolimus | 812 | Viertlinienth. | 852 | d1783,schwere GVHD unter MMF, Pred und Tacrolimus |
| 1017 | Pred, MMF | 267 | Viertlinienth. | 391 | d1370,CR der GVHD |
| 884 | MMF, Budenofalk | 729 | Viertlinienth. | 1985 | d1985,milde GVHD der MSH unter Hydrokort. |
| 859 | Pred, MMF | 793 | Viertlinienth. | 1224 | Verstorben d1724 an Multiorganversagen |
| 446 | Pred, MMF | 1536 | Viertlinienth. | 1917 | Verstorben d2910 an Leberversagen bei schwerer GVHD der Leber |
| 796 | Pred, MMF, MTX | 1295 | Viertlinienth. | ongoing | d2323,milde GVHD der Haut, MSH und Lunge unter Everolimus, MMF und Pred |
| 759 | ECP, MMF, Tacrolimus | 1500 | Viertlinienth. | 1998 | d2452,milde GVHD der Haut, MSH und Gelenke unter MMF, Pred und Budenofalk |
| 1094 | Pred, MMF, CyA, ECP, Budenofalk | 920 | > Viertlinienth. | ongoing | d1142,moderate GVHD der Lunge unter Everolimus, MMF,MTX und Budenofalk |
| 912 | Pred, MMF, CyA | 587 | > Viertlinienth. | ongoing | d1842,moderate GVHD der Lunge unter Everolimus und Pred |

8. Literaturnachweis

1. Pavletic, S.Z., et al., *NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(7): p. 871-90.
2. Luznik, L. and E.J. Fuchs, *High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Immunol Res, 2010. **47**(1-3): p. 65-77.
3. Little, M.T. and R. Storb, *History of haematopoietic stem-cell transplantation*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 231-8.
4. Wardhana, et al., *Allogenic hematopoietic stem cell as curative treatment in myelofibrosis*. Acta Med Indones, 2011. **43**(4): p. 252-9.
5. Yazaki, M., et al., *Generation of HLA-A2 subtype specific cytotoxic T lymphocytes from cord blood used for cord blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2000. **26**(4): p. 451-3.
6. Smith, A.R. and J.E. Wagner, *Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood*. Br J Haematol, 2009. **147**(2): p. 246-61.
7. Durand, B., et al., *Long-term generation of colony-forming cells (CFC) from CD34+ human umbilical cord blood cells*. Leuk Lymphoma, 1993. **11**(3-4): p. 263-73.
8. Greinix H, H.E., Lawitschka A, Wolff D, Dickinson A, *Graft-Versus-Host Disease*, ed. G. H. Vol. 1. 2008, Bremen: UNI-MED Verlag AG. 95 pages.
9. Weisdorf, D., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation*. Transplantation, 1991. **51**(6): p. 1197-203.
10. Beatty, P.G., et al., *Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies*. Transplantation, 1991. **51**(2): p. 443-7.
11. Filipovich AH, W.D., Pavletic S et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I.Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005(11): p. 945-956.
12. Goulmy, E., *Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy*. Immunol Rev, 1997. **157**: p. 125-40.
13. Cavet, J., et al., *Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants*. Blood, 1999. **94**(11): p. 3941-6.
14. Dickinson, A.M. and D. Charron, *Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation*. Curr Opin Immunol, 2005. **17**(5): p. 517-25.
15. Lin, M.T., et al., *Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation*. N Engl J Med, 2003. **349**(23): p. 2201-10.
16. Pidala, J., *Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Cancer Control, 2011. **18**(4): p. 268-76.
17. Bacigalupo, A., *Acute graft-versus-host disease*. Immunotherapy, 2011. **3**(12): p. 1419-22.
18. Ferrara, J.L. and H.J. Deeg, *Graft-versus-host disease*. N Engl J Med, 1991. **324**(10): p. 667-74.

19. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. Transplantation, 1974. **18**(4): p. 295-304.
20. Thomas, E.D., et al., *Bone-marrow transplantation (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975. **292**(17): p. 895-902.
21. Jagasia, M., et al., *Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2012. **119**(1): p. 296-307.
22. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 855-64.
23. Pinana, J.L., et al., *MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(9): p. 1449-56.
24. Antin, J.H., et al., *Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation*. Blood, 2003. **102**(5): p. 1601-5.
25. D. Wolff, B.S., G. Hildebrandt, M. Edinger, E. Holler, *Pharmaceutical and cellular strategies in prophylaxis and treatment of Graft-versus-Host Disease*. 2009: p. 5-7.
26. Cutler, C., et al., *Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(7): p. 551-7.
27. Platzbecker U, P.C., Kiani A, Schetelig J, Wermke M, Hellwig A et al. , *Graft Versus Host Disease Prophylaxis with Everolimus and Tacrolimus in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia Receiving Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*. . Blood, 2006(108): p. 2886.
28. Furlong, T., et al., *Sirolimus in combination with cyclosporine or tacrolimus plus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation from unrelated donors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(5): p. 531-7.
29. Bacigalupo, A., *Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(3): p. 225-31.
30. Meijer, E., et al., *Effect of antithymocyte globulin on quantitative immune recovery and graft-versus-host disease after partially T-cell-depleted bone marrow transplantation: a comparison between recipients of matched related and matched unrelated donor grafts*. Transplantation, 2003. **75**(11): p. 1910-3.
31. Fehse, N., et al., *Influence of anti-thymocyte globulin as part of the conditioning regimen on immune reconstitution following matched related bone marrow transplantation*. J Hematother Stem Cell Res, 2003. **12**(2): p. 237-42.
32. van Esser, J.W., et al., *Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell--depleted SCT*. Blood, 2001. **98**(4): p. 972-8.
33. Martin, P.J., et al., *A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment*. Blood, 1990. **76**(8): p. 1464-72.
34. Van Lint, M.T., et al., *Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation*. Blood, 1998. **92**(7): p. 2288-93.

35. Hings, I.M., et al., *Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short-versus long-term treatment. A prospective randomized trial.* Transplantation, 1993. **56**(3): p. 577-80.
36. Ruutu, T., et al., *How should corticosteroids be used in the treatment of acute GVHD? EBMT Chronic Leukemia Working Party. European Group for Blood and Marrow Transplantation.* Bone Marrow Transplant, 1998. **22**(6): p. 614-5.
37. Arai, S., et al., *Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment.* Biol Blood Marrow Transplant, 2002. **8**(3): p. 155-60.
38. Carpenter, P.A. and J.E. Sanders, *Steroid-refractory graft-vs.-host disease: past, present and future.* Pediatr Transplant, 2003. **7 Suppl 3**: p. 19-31.
39. Benito, A.I., et al., *Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease.* Transplantation, 2001. **72**(12): p. 1924-9.
40. R. Schwerdtfeger, F.A., D. Wolff, A. Gerbitz, Sabarinath Radhakrishnan / Gerhard Carl Hildebrandt, I. Hilgendorf, M. Schleuning, H. Bertz, S. Klein, M. Edinger, A. Elmaagacli, H. Greinix, S. Mousset, *Consensus conference on clinical practice in acute GVHD: First – Line and Second - Line Treatment of acute Graft-versus-Host Disease.* p. 22-24.
41. Hoda, D., et al., *Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease.* Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(8): p. 1347-51.
42. Kuppahally, S., et al., *Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients.* Am J Transplant, 2006. **6**(5 Pt 1): p. 986-92.
43. Lee, S.J., et al., *Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse.* Blood, 2002. **100**(2): p. 406-14.
44. Akpek, G., et al., *Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease.* Blood, 2001. **97**(5): p. 1219-26.
45. Wolff D, B.H., Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E, *The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland.* Dtsch Arztebl Int 2011, 2011. **108**(43): p. 732-40.
46. Lee, S.J., G. Vogelsang, and M.E. Flowers, *Chronic graft-versus-host disease.* Biol Blood Marrow Transplant, 2003. **9**(4): p. 215-33.
47. Sprent, J. and H. Kishimoto, *The thymus and central tolerance.* Transplantation, 2001. **72**(8 Suppl): p. S25-8.
48. Min, C.K., *The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma.* Korean J Hematol, 2011. **46**(2): p. 80-7.
49. Patriarca, F., et al., *The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery.* Exp Hematol, 2006. **34**(3): p. 389-96.
50. Sarantopoulos, S., et al., *High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease.* Clin Cancer Res, 2007. **13**(20): p. 6107-14.
51. Zhang, C., et al., *Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations.* Blood, 2006. **107**(7): p. 2993-3001.
52. Arai, S., et al., *Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence.* Blood, 2012. **119**(25): p. 6145-54.
53. Crocchiolo, R., et al., *Prior rituximab administration is associated with reduced rate of acute GVHD after in vivo T-cell depleted transplantation in lymphoma patients.* Exp Hematol, 2011. **39**(9): p. 892-6.

54. Shulman H N, e.a., *Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006(12): p. 31-47.
55. Wynn, T.A., *Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm*. *Nat Rev Immunol*, 2004. **4**(8): p. 583-94.
56. Nikolic, B., et al., *Th1 and Th2 mediate acute graft-versus-host disease, each with distinct end-organ targets*. *J Clin Invest*, 2000. **105**(9): p. 1289-98.
57. Hillebrandt, S., et al., *Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans*. *Nat Genet*, 2005. **37**(8): p. 835-43.
58. Niculescu, F., et al., *Both apoptosis and complement membrane attack complex deposition are major features of murine acute graft-vs.-host disease*. *Exp Mol Pathol*, 2005. **79**(2): p. 136-45.
59. Wynn, T.A., et al., *An IL-12-based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection*. *Nature*, 1995. **376**(6541): p. 594-6.
60. Hoffmann, K.F., A.W. Cheever, and T.A. Wynn, *IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis*. *J Immunol*, 2000. **164**(12): p. 6406-16.
61. Sharma, M.D., et al., *Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(9): p. 2570-82.
62. Di Biaso, I., et al., *Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells*. *Transplantation*, 2009. **87**(9): p. 1422-5.
63. Hoffmann, P., et al., *Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation*. *J Exp Med*, 2002. **196**(3): p. 389-99.
64. Kim, J.K., H.J.; Choi, W.S.; Nam, S.H.; Cho, H.R.; Kwon, B., *Maintenance of CD8+ T-cell anergy by CD4+CD25+ regulatory T cells in chronic graft-versus-host disease*. *Exp. Mol. Med*, 2006. **38**: p. 494-501.
65. Marks, C., et al., *German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD*. *Br J Dermatol*, 2011. **165**(1): p. 18-29.
66. Dietrich T, C.C., Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, Nepp J, and B.N. Lawitschka A, Greinix H, Datile MB, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, *Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease(GVHD): Diagnosis and treatment of ocular chronic GVHD*.
67. Ogawa, Y., et al., *Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease*. *Am J Pathol*, 2009. **175**(6): p. 2372-81.
68. Meier J.K.H., W.D., Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee J, Lawitschka A, Elad S, *Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conferene on clinical practice in cGVHD*. *Clin Oral Invest* (2011), 2010(15): p. 127-139.
69. Schubert, M.M. and M.E. Correa, *Oral graft-versus-host disease*. *Dent Clin North Am*, 2008. **52**(1): p. 79-109, viii-ix.
70. Schubert, M.M. and K.M. Sullivan, *Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease*. *NCI Monogr*, 1990(9): p. 135-43.
71. Schubert, M.M., et al., *Oral manifestations of chronic graft-v-host disease*. *Arch Intern Med*, 1984. **144**(8): p. 1591-5.
72. Woo SB, L.S., Schubert MM *Graft-vs.-host disease*. *Crit*

Rev Oral Biol Med, 1997(8): p. 201-216.

73. Hildebrandt GC, F.T., Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, Pavletic SZ, Holler E, Wolff D, *Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD*. Bone Marrow Transplantation, 2011(46): p. 1283-1295.
74. Greinix H, L.C., Pavletic SZ, Holler E, Socié G, Lawitschka A, Halter J, Wolff D, *Diagnosis and Staging of Chronic Graft-Versus-Host Disease in the Clinical Practice*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011(17): p. 167-175.
75. Wolff D, G.A., Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Voglesang GB, Elad S, Lawitschka A, Socié G, Pavletic SZ, Holler E, Greinix H, *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010(16): p. 1611-1628.
76. Koc, S., et al., *Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone*. Blood, 2002. **100**(1): p. 48-51.
77. Sullivan, K.M., et al., *Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease*. Blood, 1988. **72**(2): p. 555-61.
78. Perez-Simon, J.A., et al., *Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the national institutes health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(10): p. 1163-71.
79. Martin, P.J., et al., *Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2009. **113**(21): p. 5074-82.
80. Wolff D, S.M., Von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E, *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011(17): p. 1-17.
81. Couriel, D.R., et al., *Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease*. Br J Haematol, 2005. **130**(3): p. 409-17.
82. Johnston, L.J., et al., *Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(1): p. 47-55.
83. Busca, A., et al., *Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease*. Haematologica, 2003. **88**(7): p. 837-9.
84. Greinix, H.T., et al., *Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease*. Blood, 1998. **92**(9): p. 3098-104.
85. Flowers, M.E., et al., *A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2008. **112**(7): p. 2667-74.
86. Lopez, F., et al., *Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(4): p. 307-13.
87. Kanamaru, A., et al., *FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants*. Japanese FK506 BMT Study Group. Bone Marrow Transplant, 1995. **15**(6): p. 885-9.
88. Tzakis, A.G., et al., *FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation*. Transplant Proc, 1991. **23**(6): p. 3225-7.

89. Busca, A., et al., *Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(10): p. 1067-71.
90. Parfitt, J.R., S. Jayakumar, and D.K. Driman, *Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(9): p. 1367-72.
91. Johnston, A., et al., *The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules*. Clin Immunol, 2005. **114**(2): p. 154-63.
92. Zaja, F., et al., *Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant*. Neurology, 2000. **55**(7): p. 1062-3.
93. Ship, A., W. May, and K. Lucas, *Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted, haplo-identical stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2002. **29**(4): p. 365-6.
94. Szabolcs, P., et al., *Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2002. **30**(5): p. 327-9.
95. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., *Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(9): p. 1005-13.
96. Peritt, D., *Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(1 Suppl 2): p. 7-12.
97. Gatza, E., et al., *Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells*. Blood, 2008. **112**(4): p. 1515-21.
98. Apisarnthanarax, N., et al., *Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(6): p. 459-65.
99. Bisaccia, E., et al., *Treating refractory chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(4): p. 291-4.
100. Child, F.J., et al., *Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD)*. Bone Marrow Transplant, 1999. **23**(9): p. 881-7.
101. Couriel, D.R., et al., *Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD*. Blood, 2006. **107**(8): p. 3074-80.
102. Foss, F.M., et al., *Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(12): p. 1187-93.
103. Gorgun, G., K.B. Miller, and F.M. Foss, *Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2002. **100**(3): p. 941-7.
104. Greinix, H.T., et al., *Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant*. Bone Marrow Transplant, 2006. **38**(4): p. 265-73.
105. Kanold, J., et al., *Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35** Suppl 1: p. S69-71.
106. Seaton, E.D., et al., *Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response*. Blood, 2003. **102**(4): p. 1217-23.
107. Perseghin, P., et al., *Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect?* Ther Apher Dial, 2007. **11**(2): p. 85-93.

108. Messina, C., et al., *Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation*. Br J Haematol, 2003. **122**(1): p. 118-27.
109. Das, F., et al., *Unrestrained Mammalian Target of Rapamycin Complexes 1 and 2 Increase Expression of Phosphatase and Tensin Homolog Deleted On Chromosome 10 to Regulate Phosphorylation of Akt*. J Biol Chem, 2011.
110. Huijts, C.M., et al., *Phase I-II study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer*. BMC Cancer, 2011. **11**(1): p. 505.
111. Anandappa, G., A. Hollingdale, and T. Eisen, *Everolimus - a new approach in the treatment of renal cell carcinoma*. Cancer Manag Res, 2010. **2**: p. 61-70.
112. Kirken, R.A. and Y.L. Wang, *Molecular actions of sirolimus: sirolimus and mTor*. Transplant Proc, 2003. **35**(3 Suppl): p. 227S-230S.
113. Hwang, S.K. and H.H. Kim, *The functions of mTOR in ischemic diseases*. BMB Rep, 2011. **44**(8): p. 506-11.
114. Cahill, B.C., et al., *Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(2): p. 169-76.
115. Flechner, S.M., et al., *Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine*. Transplantation, 2002. **74**(8): p. 1070-6.
116. Gonwa, T.A., et al., *Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination*. Transplantation, 2002. **74**(11): p. 1560-7.
117. Heering, P., et al., *Hemolytic uremic syndrome after renal transplantation: immunosuppressive therapy with rapamycin*. Nephron, 2002. **91**(1): p. 177.
118. Kahl, A., et al., *Sirolimus in late acute OKT3-resistant and/or steroid-resistant rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation*. Transplant Proc, 2002. **34**(6): p. 2253-5.
119. Chen, B.J., R.E. Morris, and N.J. Chao, *Graft-versus-host disease prevention by rapamycin: cellular mechanisms*. Biol Blood Marrow Transplant, 2000. **6**(5A): p. 529-36.
120. Taylor, P.A., et al., *Combined effects of calcineurin inhibitors or sirolimus with anti-CD40L mAb on alloengraftment under nonmyeloablative conditions*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3400-7.
121. Blazar, B.R., et al., *Murine recipients of fully mismatched donor marrow are protected from lethal graft-versus-host disease by the in vivo administration of rapamycin but develop an autoimmune-like syndrome*. J Immunol, 1993. **151**(10): p. 5726-41.
122. Hutson, T.E., *Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence*. Oncologist, 2011. **16 Suppl 2**: p. 14-22.
123. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56.
124. Motzer, R.J., et al., *Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors*. Cancer, 2010. **116**(18): p. 4256-65.
125. Kuhn, B., et al., *Metabolism of sirolimus and its derivative everolimus by cytochrome P450 3A4: insights from docking, molecular dynamics, and quantum chemical calculations*. J Med Chem, 2001. **44**(12): p. 2027-34.
126. Kovarik, J.M., et al., *Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(6): p. 981-5.
127. Klumpfen, H.J., et al., *Inhibitors of mTOR*. Oncologist, 2010. **15**(12): p. 1262-9.

128. Chapman, J.R., et al., *Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 2937-50.
129. Wolff D, B.H., Stadler M, et al, *Sirolimus in treatment of steroid refractory chronic GVHD—results on an interim analysis of a German multicentre phase II study*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(Supl 1): p. 86.
130. Jurado, M., et al., *Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(6): p. 701-6.
131. Recher, C., et al., *Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia*. Blood, 2005. **105**(6): p. 2527-34.
132. Klink A, S.K., Rapp K, Hoffken K, Sayer HG., *High overall response rate in calcineurin inhibitor-free treatment with the mTOR inhibitor everolimus in advanced extensive chronic GvHD after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2008. **112**(Suppl): p. 2210.
133. Marty, F.M., et al., *Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(5): p. 552-9.
134. Martin, P.J., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report*. Biol Blood Marrow Transplant. **21**(8): p. 1343-59.
135. Stavrou, E. and H.M. Lazarus, *Thrombotic microangiopathy in haematopoietic cell transplantation: an update*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2010. **2**(3): p. e2010033.
136. Ruutu, T., et al., *Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group*. Haematologica, 2007. **92**(1): p. 95-100.
137. Jedlickova, Z., et al., *Therapy of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease with mammalian target of rapamycin inhibitors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(5): p. 657-63.
138. Kuzmina, Z., et al., *Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study*. Leukemia, 2012. **26**(4): p. 746-56.
139. Shegogue, D. and M. Trojanowska, *Mammalian target of rapamycin positively regulates collagen type I production via a phosphatidylinositol 3-kinase-independent pathway*. J Biol Chem, 2004. **279**(22): p. 23166-75.
140. Cutler, C., et al., *Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation*. Blood, 2007. **109**(7): p. 3108-14.
141. Furlong, T., et al., *Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(11): p. 739-48.
142. Cutler, C., et al., *Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2006. **108**(2): p. 756-62.
143. Hautmann, A., et al., *Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: Results of treatment with the COBE Spectra System*. Bone Marrow Transplant, 2012: p. 1-7.
144. M Baudard, A.V., P Moreau, MF Kergueris, JL Harousseau & N Milpied, *Mycophenolate Mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients*. Bone Marrow Transplantation, 2002. **30**: p. 287-295.

145. Hambach, L., et al., *Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2002. **29**(11): p. 903-6.
146. Zaja, F., et al., *Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study*. Bone Marrow Transplant, 2007. **40**(3): p. 273-7.
147. Mohty, M., et al., *Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(10): p. 909-11.
148. I. Hilgendorf, S.K., D. Wolff, J. Ammer,, J.H. B. Holler, M. Edinger, M. Freund,, and E.H. R. Andreesen, *Rituximab in treatment of chronic graft-versus-host disease*. EBMT, 2012. **47**: p. 88-456.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw.

Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder in In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

23.05.2016
(St. Martin im Innkreis, DATUM)


(Unterschrift)

10. Curriculum Vitae

Name: Judith Schmidhuber
Geburtsdatum: 05.12 1989
Geburtsort: Ried im Innkreis, Österreich
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig

Schule und Studium

2000-2004: Hauptschule in St.Martin im Innkreis

2004-2005: Höhere Bundeslehranstalt für wirtschaftliche Berufe (HBLA) in Ried

2005-2009: Bundesoberstufenrealgymnasium (BORG) in Ried
Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg

10/2009: Beginn des Medizinstudiums an der Universität Regensburg

09/2011: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
an der Universität Regensburg

10/2014: Zweiter Abschnitt ärztlichen Prüfung
an der Universität Regensburg

11/2014 – 10/2015: Praktisches Jahr des Medizinstudiums im Klinikum Passau
Wahlfach Neurologie

11/2015: Dritter Abschnitt ärztlichen Prüfung
an der Universität Regensburg

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor D. Wolff für die sehr gewissenhafte und hilfreiche Betreuung meiner Arbeit bedanken. Danke für die Zeit und die Bemühungen, die Sie in den Entstehungsprozess der Arbeit investiert haben.

Ferner gilt mein Dank meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Oma und meinem Bruder. Ohne ihre ständige Unterstützung und all die aufbauenden Worte wäre ich wohl nicht dort, wo ich heute stehe. Danke auch an meinen Onkel, der die Arbeit geduldig Korrektur gelesen hat.

Danke für die beste Familie, die man sich wünschen kann!