

Diplomarbeit

**Einfluss des Chimärismus auf die Entwicklung einer
Graft-versus-Host-Disease:**

Retrospektive Analyse der Korrelation zwischen
Chimärismus-Grad und GvHD-Risiko nach allogener
Stammzelltransplantation

eingereicht von

Magdalena Maria Knauhs

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde /
Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Mag.rer.nat. Dr.ⁱⁿ med.univ. Daniela Kohlfürst

Univ. OÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Daniela Ingrid Sperl

Graz, 07.06.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 07.06.2026

Magdalena Knauhs eh.

Danksagungen

Diese Diplomarbeit stellt den Abschluss eines wichtigen Lebensabschnitts dar, der ohne die Unterstützung besonderer Menschen nicht so erfolgreich verlaufen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Univ. FÄ Mag.rer.nat. Dr.ⁱⁿ med.univ. Daniela Kohlfürst, die mich mit wertvollen fachlichen Hinweisen, Geduld und Motivation begleitet hat. Ohne ihre fachliche Expertise und ihr kontinuierliches Engagement wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Ich danke ihr besonders für die Besprechungen sowie dafür, dass sie jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Ihr konstruktives Feedback und ihre motivierende Art haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit erfolgreich abschließen konnte.

Von Herzen danke ich meinen Eltern Monika und Franz, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, sowie meiner gesamten Familie, die mich seit meiner Entscheidung für dieses Studium bis zum Abschluss dieser Arbeit stets begleitet, unterstützt und ermutigt hat. Ihr Rückhalt, ihr Vertrauen und ihre Geduld haben wesentlich dazu beigetragen, dass ich diesen Weg erfolgreich gehen konnte.

Auch bei meinen Freund*innen möchte ich mich bedanken, insbesondere bei meiner besten Freundin Anita, die stets dafür gesorgt hat, gemeinsamen Hobbies nachzugehen, mich immer wieder aufgemuntert und motiviert hat und selbst in schwierigen Phasen geduldig mein Jammern ertragen hat.

Zuletzt danke ich meinem Freund Jakob, der erst gegen Ende meines Studiums in mein Leben getreten ist und mich seitdem umso intensiver begleitet hat. Mit seiner täglichen Unterstützung, seiner Fürsorge und seiner positiven Art hat er mich immer wieder aufgebaut, ermutigt und mir Kraft gegeben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bei pädiatrischen hämato-onkologischen Patient*innen dar. Der Chimärismus nach der Transplantation, welcher definiert ist als das gleichzeitige Vorhandensein von Spender*innen- und Empfänger*innenhämatopoese, gilt als wichtiger Marker der Immunrestitution. Der Zusammenhang zwischen dem Chimärismusgrad und dem Auftreten einer GvHD ist jedoch bislang nicht eindeutig geklärt.

Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen dem Grad des Chimärismus und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD bei pädiatrischen Patient*innen nach allogener HSZT zu untersuchen.

Methodik

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden pädiatrische Patient*innen eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2024 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie am LKH-Univ. Klinikum Graz eine allogene HSZT erhielten. Demografische und klinische Daten (u.a. Grunderkrankung, Transplantationsindikation, Spender*innenart, Konditionierungsregime und immunsuppressive Therapie) wurden aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben. Der Chimärismusgrad wurde mittels Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)-Analyse bestimmt. Die pseudonymisierten Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistik sowie Korrelationsanalysen (SPSS) ausgewertet. Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen unterteilt: vollständiger Chimärismus ($\geq 95\%$) und gemischter Chimärismus ($< 95\%$). Zur Analyse des Zusammenhangs mit dem Auftreten einer GvHD wurde eine biseriale Korrelation berechnet.

Ergebnisse

Von insgesamt 96 transplantierten Patient*innen wurden 17 aufgrund unvollständiger Datensätze ausgeschlossen, sodass 79 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Bei 32 Patient*innen (40,5 %) trat im Verlauf eine

akute und/oder chronische GvHD auf. Drei Patient*innen (3,80 %) verstarben während des Follow-ups, alle davon nach Auftreten einer GvHD. Die biseriale Korrelationsanalyse des Chimärismusstatus und GvHD zeigte in der Gesamtkohorte signifikant positive Zusammenhänge an den Zeitpunkten Tag +30 ($r = 0,400$, $p < 0,001$), Tag +100 ($r = 0,353$, $p = 0,002$) sowie Tag +360 ($r = 0,299$, $p = 0,009$). In der Subgruppenanalyse der Patient*innen mit vollständigem Chimärismus bestätigte sich dieser Zusammenhang ebenfalls signifikant an Tag +30 ($r = 0,462$, $p < 0,001$), Tag + 60 ($r = 0,282$, $p = 0,020$), Tag + 100 ($r = 0,400$, $p < 0,001$) sowie an Tag +360 ($r = 0,358$, $p = 0,003$). In der Gruppe mit gemischtem Chimärismus hingegen konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem Spender*innenchimärismus und dem Auftreten einer GvHD, insbesondere zu einem frühen posttransplantativen Zeitpunkt besteht. Ein besseres Verständnis der Dynamik des Chimärismus könnte zur Optimierung des posttransplantativen Monitorings beitragen, frühzeitige Interventionen ermöglichen und individualisierte immunsuppressive Therapiestrategien unterstützen, um die klinischen Ergebnisse bei pädiatrischen HSZT Empfänger*innen zu verbessern.

Abstract

Background

Graft-versus-Host Disease (GvHD) remains one of the most serious complications following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pediatric hematological patients. Post-transplant chimerism, defined as the coexistence of donor and recipient hematopoietic cells, represents a key determinant of immune reconstitution. However, the association between the level of chimerism and GvHD incidence has not yet been adequately defined.

Objective

To evaluate the association between the degree of post-transplant chimerism and the development of acute and/or chronic GvHD in pediatric patients following allogeneic HSCT.

Methods

This retrospective single-center study includes pediatric patients who underwent allogeneic HSCT at the Department of Pediatric Hemato-Oncology, University Hospital Graz, Medical University of Graz, between January 1, 2004, and December 31, 2024. Demographic and clinical variables - including underlying disease, transplant indication, donor type, conditioning regime, and immunosuppressive therapy - were extracted from the hospital information system database. Chimerism levels were determined by single nucleotide polymorphism (SNP) analysis. Pseudonymized data was analyzed using descriptive statistics and correlation analysis (SPSS).

Results

Of 96 pediatric patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between January 2004 and December 2024, 17 were excluded due to incomplete data, leaving 79 patients for analysis. Among these, 32 patients (40.5 %) developed a Graft-versus-Host-Disease, either in its acute and/or chronic form. Three patients (3.8 %) died during follow-up, all of them developed GvHD before. The biserial correlation analysis between chimerism status and GvHD showed significantly positive associations in the overall cohort at the time points day +30 ($r = 0.400$, $p < 0.001$), day +100 ($r = 0.353$, $p = 0.002$), and day +360 ($r = 0.299$, $p = 0.009$).

In the subgroup analysis of patients with complete chimerism, this association was also confirmed as significant at day +30 ($r = 0.462$, $p < 0.001$), day +60 ($r = 0.282$, $p = 0.020$), day +100 ($r = 0.400$, $p < 0.001$), and day +360 ($r = 0.358$, $p = 0.003$). In the mixed chimerism group, no statistically significant correlations were identified at any time point.

Conclusion

The results of this study suggest that there is a significant association between high donor chimerism and the occurrence of GvHD, particularly at an early post-transplant time point. A better understanding of chimerism dynamics could contribute to optimizing post-transplant monitoring, enable early interventions, and support individualized immunosuppressive treatment strategies to improve clinical outcomes in pediatric HSCT recipients.

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Glossar	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Hintergrund und klinische Relevanz der allogenen Stammzelltransplantation..	7
1.2. Ablauf einer allogenen Stammzelltransplantation.....	8
1.3. Chimärismus nach allogener Stammzelltransplantation	9
1.4. Bestimmung des Chimärismus.....	11
1.5. Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) - Definition und klinische Bedeutung ..	12
1.5.1. Die akute GvHD.....	13
1.5.1.1. Definition und zeitliche Einordnung	13
1.5.1.2. Pathophysiologie.....	13
1.5.1.3. Klinische Manifestationen	13
1.5.1.4. Diagnostik und Stadieneinteilung	14
1.5.1.5. Risikofaktoren.....	16
1.5.1.6. Prophylaxe	17
1.5.1.7. Therapie	17
1.5.2. Die chronische GvHD.....	18
1.5.2.1. Pathogenese.....	18
1.5.2.2. Klinische Manifestationen	18
1.5.2.3. Diagnostik und Schweregrade	20
1.5.2.4. Therapie	23
1.5.2.5. Prognose und Langzeitfolgen	23
1.6. Aktueller Stand der Forschung und bestehende Wissenslücken	23
1.7. Begründung der Forschungsfrage	25
2. Zielsetzung und Fragestellung	26
2.1. Ziel der Arbeit.....	26
2.2. Konkrete Forschungsfrage	26
2.3. Hypothesen	26
2.4. Abgrenzungen und Limitationen der Untersuchung	27
3. Material und Methoden	29
3.1. Studiendesign.....	29
3.2. Studienpopulation und Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.3. Einteilung der Studiengruppen.....	30
3.3.1. Vollständiger Chimärismus ($\geq 95\%$)	30
3.3.2. Gemischter Chimärismus ($< 95\%$)	30
3.4. Datenerhebung und Untersuchungszeitpunkte	31
3.5. Erfassung und Einteilung der GvHD	31
3.6. Analyse des Chimärismus	32
3.7. Statistische Analyse	33

3.8	Ethikvotum	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Beschreibung der Studienpopulation.....	35
4.2	Chimärismus im zeitlichen Verlauf	37
4.2.1	Chimärismus im zeitlichen Verlauf - vollständiger Chimärismus	38
4.2.2	Chimärismus im zeitlichen Verlauf - gemischter Chimärismus.....	39
4.2.2.1	Differenzierte Analyse des Chimärismus einzelner Zelllinien in der Subgruppe gemischter Chimärismus	40
4.3	Auftreten und Ausprägung der GvHD	41
4.3.1	Auftreten einer GvHD in der Subgruppe gemischter Chimärismus	43
4.4	Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD	44
4.4.1	Gesamtkohorte	44
4.4.2	Gruppe mit vollständigem Chimärismus	44
4.4.3	Gruppe mit gemischtem Chimärismus	45
4.5	Statistisch signifikante Ergebnisse	45
5.	Diskussion	47
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	47
5.2	Interpretation des Zusammenhangs zwischen Chimärismus.....	47
5.3	Einordnung der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur	49
5.4	Methodische Limitationen und kritische Reflexion	50
6.	Schlussfolgerungen	53
6.1	Beantwortung der Forschungsfrage	53
6.2	Implikationen für klinische Praxis und Nachsorge	53
6.3	Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschung	54
	Literaturverzeichnis	56
	Anhang	66

Abkürzungen und deren Erklärung

GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
aGvHD	akute Graft-versus-Host-Erkrankung
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
GvL	Graft-versus-Leukämie-Wirkung
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
PCR	Polymerase Chain Reaction
STR-PCR	Short Tandem Repeat Polymerase Chain Reaction
CMV	Zytomegalievirus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
PBSC	Periphere Blutstammzellen
BM	Knochenmark
MRD	Matched related donor = gematchter verwandter Spender
MUD	Matched unrelated donor = gematchter unverwandter Spender
MMUD	Mismatched unrelated donor = nicht gematchter unverwandter Spender
Haplo	haploidenter Spender
z.B.	zum Beispiel
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
bzw.	beziehungsweise
KOF	Körperoberfläche
AP	Alkalische Phosphatase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
FEV1	Einsekundenkapazität
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
PFT	Pulmonale Funktion
ECP	Extrakorporale Photopherese

NIH	National Institutes of Health
SD	Standardabweichung
ATG	Anti-Thymozyten-Globin
Flu	Fludarabin
Thio	Thiotepa
Treo	Treosulfan
Mel	Melphalan
Bu	Busulfan
Cy	Cyclophosphamid
VP16	Etoposid
OKT3	Muromonab-CD3
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
Tac	Tacrolimus
MP	Methylprednisolon
KG	Körpergewicht
qPCR	real-time quantitative PCR
SNP	Single-Nucleotide-Polymorphismen
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
IFN- γ	Interferon gamma
TGF- β	Transformin Growth Factor beta
IL-10	Interleukin 10
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
Ct-Wert	Cycle-Threshold-Wert
HLA	Humanes Leukozytenantigen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
PCID	Profunder kombinierter Immundefekt
ALPS	Autoimmunlymphoproliferatives Syndrom
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
HLH	Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt
MACS	Magnetic-Activated Cell Sorting

Glossar

Biseriale Korrelation

Statistisches Maß zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer dichotomen Variablen (z.B. kompletter vs. gemischter Chimärismus) und einer kontinuierlichen Variablen (Chimärismusgrad).

Chimärismus

Anteil (%-Angaben) hämatopoetischer Zellen der Spender*innen im peripheren Blut oder Knochenmark der Empfänger*innen nach allogener Stammzelltransplantation.

Ct-Wert (Cycle Threshold)

Die Anzahl an Vermehrungszyklen in der PCR, um Virusmaterial nachzuweisen.

Dichotome Größe

Eine Variable mit genau zwei möglichen Ausprägungen.

Gemischter Chimärismus

Der Spender*innenzellanteil nach einer allogenen Stammzelltransplantation liegt unter 95 %.

GvHD

Immunologische Reaktion, bei der Immunzellen der Spender*innen die Empfänger*innengewebe als fremd erkennt und angreift.

HLA (Humanes Leukozytenantigen)

Zelloberflächenmoleküle, die der Antigenpräsentation dienen und maßgeblich die immunologische Verträglichkeit bei Transplantationen bestimmen.

Indel (Insertion-Deletion)

Eine Form genetischer Variation, die durch das Einfügen oder Entfernen von Nukleotiden in einer DNA-Sequenz charakterisiert ist. In der Chimärismusanalyse werden Insertions- und Deletionsvarianten als genetische Marker gezielt genutzt.

Minore Histokompatibilitätsantigene

Peptide, die über HLA-Moleküle präsentiert werden und trotz HLA-Übereinstimmung immunologische Reaktionen wie eine GvHD hervorrufen können.

PCR

Eine molekularbiologische Methode zur gezielten Vervielfältigung eines bestimmten DNA-Abschnittes in vitro.

PCR-Konkurrenz

Die gleichzeitige Amplifikation mehrerer DNA-Sequenzen in einer PCR-Reaktion, bei der diese um limitierte Reaktionskomponenten konkurrieren, was die Amplifikationseffizienz und damit die quantitative Aussagekraft beeinflussen kann.

PCR-Plateau-Effekte

Die Phase am Ende einer PCR-Reaktion, in der die Amplifikation nicht mehr exponentiell verläuft, sondern abflacht oder stagniert.

Spearman-Rho-Korrelation

Nichtparametrisches Korrelationsmaß zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen zwei ordinalen oder nicht normalverteilten Variablen.

STR-PCR (Short Tandem Repeat PCR)

Eine molekulargenetische Methode zur Amplifikation kurzer, sich wiederholender DNA-Sequenzen, die interindividuell stark variieren.

T +30, T +60, T +100, T +180, T +360

Zeitpunkte nach allogener Stammzelltransplantation, zu denen der Chimärismusgrad und das Vorhandensein einer GvHD erhoben wurden.

Vollständiger Chimärismus

Der Spender*innenzellanteil nach einer allogenen Stammzelltransplantation ist größer/gleich 95 %.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gesamtkohorte	37
Abbildung 2: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gruppe vollständiger Chimärismus	38
Abbildung 3: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gruppe gemischter Chimärismus	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologisches Grading der aGvHD - GIT (39)	14
Tabelle 2: Histologisches Grading der aGvHD - Haut (40)	15
Tabelle 3: Histologisches Grading der aGvHD - Leber (41)	15
Tabelle 4: Organstadien der aGvHD, Einteilung nach Harris (38)	15
Tabelle 5: Gesamtschweregrad der aGvHD nach Harris (38)	16
Tabelle 6: Organgrading bei cGvHD (58)	21
Tabelle 7: Gesamtschweregrad der cGvHD (58)	22
Tabelle 8: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	36
Tabelle 9: T-Zell-Chimärismus (CD3)	40
Tabelle 10: Myeloider Chimärismus (CD14)	41
Tabelle 11: Gesamtübersicht der betroffenen Organsysteme	43
Tabelle 12: Auftreten einer GvHD bei Patien*innen mit gemischtem Chimärismus	43
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, Gesamtkohorte ..	44
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, voller Chimärismus	45
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, gemischter Chimärismus	45

1. Einleitung

1.1. Hintergrund und klinische Relevanz der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) gilt als eine etablierte, sowie potenziell kurative Therapie für eine Vielzahl maligner und nicht-maligner hämatologischen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. Ihre klinische Relevanz ist besonders bei Hochrisiko-Leukämien und Leukämie-Rezidiven der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) gegeben, wenn konventionelle Chemotherapien oder zielgerichtete Therapieansätze nicht ausreichen, um eine dauerhafte Remission der Erkrankung zu erzielen. Der therapeutische Effekt der allogenen HSZT beruht im Wesentlichen auf der Graft-versus-Leukämie-Wirkung (GvL), bei der immunologisch aktive Spender*innenzellen noch vorhandene maligne Zellen im Empfänger*innenorganismus erkennen und eliminieren. Dadurch reduziert die allogene HSZT das Rezidivrisiko in weiterer Folge. (1-3)

Darüber hinaus stellt die allogene HSZT die einzige kurative Therapieoption für Kinder mit transfusionsabhängiger Thalassämie, bestimmten primären Immundefekten sowie weiteren genetisch bedingten Erkrankungen dar. Hierzu zählen u.a. die Hämophagozytische Lymphohistiozytose sowie schwere angeborene Immundefekte, bei denen konventionelle therapeutische Ansätze keine langfristige Krankheitskontrolle ermöglichen. (4-6)

Die klinische Bedeutung der allogenen HSZT ergibt sich aus der Möglichkeit, das erkrankte hämatopoetische bzw. immunologische System der empfangenden Person vollständig durch ein Gesundes der*des Spender*in zu ersetzen und dadurch eine dauerhafte Heilung der Grunderkrankung zu erreichen. In den vergangenen Jahrzehnten haben wesentliche Weiterentwicklungen in der Spender*innenauswahl, den Konditionierungsregimen, der GvHD-Prophylaxe und den supportiven Therapien zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten und der Sicherheit der HSZT geführt. (7)

1.2. Ablauf einer allogenen Stammzelltransplantation

Eine allogene Stammzelltransplantation ist ein mehrstufiger Prozess. Zuerst wird nach geeigneten Spender*innen gesucht, bevorzugt werden HLA-identische Geschwisterspender*innen (matched related donor, MRD), alternativ kommen HLA-kompatible Fremdspender*innen (matched unrelated donor, MUD) oder haploidente Verwandte (haplo) in Betracht. Als Basis der Spender*innenauswahl dient die HLA-Typisierung sowie Faktoren wie Spender*innenalter, CMV-Status und Blutgruppenkompatibilität. (8,9)

Vor der Durchführung einer allogenen HSZT erfolgt bei der*dem Empfänger*in eine Konditionierungstherapie, die je nach Protokoll myeloablativ (hochdosierte Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) oder reduziert-intensiv appliziert wird. Diese dient der Tumorreduktion durch Zytoreduktion maligner Zellen, der Immunsuppression der*des Empfänger*in, um eine stabile Engraftment-Phase zu gewährleisten und immunologische Abstoßungsreaktionen zu verhindern und um ausreichend Raum im Knochenmark zur Förderung des Engraftments der Spender*innenstammzellen zu schaffen. (9)

Die Stammzellen werden aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut der*des Spender*in gewonnen und teilweise vor der Infusion manipuliert. Es gibt verschiedene Methoden der Manipulation, welche das Risiko, eine GvHD zu entwickeln reduzieren, das Engraftment verbessern, sowie die Immunrekonstitution optimieren sollen. (9)

Zu den wichtigsten Methoden zählen:

- I. **T-Zell-Depletion:** Es werden unerwünschte T-Zellen aus dem Transplantat entfernt, um das GvHD-Risiko zu reduzieren. Dies erfolgt durch negative Selektion (z.B. mit immunomagnetischen Beads). Es ist möglich, T-Zell-Subpopulationen wie $\alpha\beta$ -T-Zellen mittels MACS (Magnetic-Activated Cell Sorting) gezielt aus dem Transplantat zu separieren. Durch diese Manipulation kann es zu verzögerter Immunrekonstitution und erhöhtem Infektionsrisiko kommen. (10,11)

- II. **CD34+-Selektion:** Hierbei erfolgt eine positive Selektion von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen mittels immunomagnetischer Separation (z.B. CliniMACS-System in den USA von der FDA zugelassen). Diese Selektion ermöglicht eine Anreicherung der gewünschten Stammzellen und eine Reduktion der T-Zellen in der Stammzellsuspension. Die CD34+-Selektion wird insbesondere bei haploidenten Transplantationen durchgeführt. (11,12)
- III. **Ex-vivo Expansion:** Unter bestimmten Kulturbedingungen können Stammzellen mit Zytokinen nach der Entnahme ex-vivo vermehrt werden. Die Zellzahl wird somit erhöht, um die Engraftment-Rate zu verbessern. (13)
- IV. **Selektive Allodepletion:** Alloreaktive T-Zellen werden entfernt, um die Entwicklung einer GvHD zu verhindern. Andere immunologisch nützliche T-Zellen bleiben dabei erhalten. (14)
- V. **Erythrozytendepletion:** Die Erythrozytendepletion ermöglicht eine Transplantation mit einer AB0-Inkompatibilität zwischen Spender*in und Empfänger*in. Das Ziel ist, inkompatible Erythrozyten aus dem Knochenmarksprodukt zu entfernen, um das Risiko einer posttransplantativen Hämolyse, Hämoglobinurie und potenzieller Nierenfunktionsstörung zu minimieren. Die Erythrozytendepletion ist besonders relevant bei pädiatrischen Empfänger*innen und großem Knochenmarksvolumen. (15-17)

Nach der Infusion erfolgt eine engmaschige Überwachung der Patient*innen. Um einer GvHD vorzubeugen, werden Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Tacrolimus verwendet. Der Chimärismus wird analysiert, um das Engraftment und eine mögliche Progression der Erkrankung zu überwachen. (9)

In der Nachsorge werden regelmäßig Blutbild, Chimärismus, Infektionsprophylaxe und GvHD-Management kontrolliert. Die wichtigsten Komplikationen sind die Entwicklung einer GvHD, Infektionen aufgrund des supprimierten Immunsystems, Entwicklung eines Rezidivs oder ein Transplantatversagen. (9)

1.3. Chimärismus nach allogener Stammzelltransplantation

Chimärismus beschreibt den Zustand nach einer allogenen HSZT, bei dem man im peripheren Blut oder im Knochenmark der Transplantatempfänger*innen sowohl

Spender*innen- als auch Empfänger*innenhämatopoese nachweisen kann. Dieser Zustand entsteht, wenn die vor der Transplantation durchgeführte Konditionierung - beispielsweise mittels Chemotherapie und/oder Bestrahlung - die hämatopoetischen Zellen der Empfänger*innen nicht vollständig eliminiert. Infolgedessen bleiben nach der Transplantation Spender*innen- und Empfänger*innenzellen gleichzeitig im Organismus der Empfänger*innen. Der Grad des Chimärismus wird von mehreren Faktoren beeinflusst, nämlich der Intensität des Konditionierungsregimes, der Immunität der Empfänger*innen, der Zellzahl und Zusammensetzung des Transplantats sowie komplexen immunologischen Interaktionen zwischen Spender*innen- und Empfänger*innenzellen. (18-21)

Es werden drei Formen des Chimärismus unterschieden: der vollständige Chimärismus, bei dem ausschließlich Spender*innenzellen nachweisbar sind, der gemischte Chimärismus, der durch die Koexistenz von Spender*innen- und Empfänger*innenzellen gekennzeichnet ist, sowie der linienspezifische Chimärismus, bei dem unterschiedliche Zelllinien (z. B. T-Zellen oder myeloische Zellen) unterschiedliche Anteile von Spender*innen- und Empfänger*innenhämatopoese aufweisen. (22-24)

Gemischter Chimärismus kann insbesondere bei nicht-malignen Erkrankungen über längere Zeit stabil bestehen und ist nicht zwingend mit einem erhöhten Risiko für Graftversagen oder Krankheitsrezidiv assoziiert. Bei malignen Grunderkrankungen kann ein zunehmender Anteil residueller Empfänger*innenzellen auf eine drohende Transplantatabstoßung oder ein beginnendes Rezidiv hinweisen. (21,25)

Klinisch bedeutsam ist der Chimärismusgrad aufgrund seiner zentralen Rolle bei der Beurteilung des Transplantationserfolgs, der frühzeitigen Identifikation eines drohenden Graftversagens oder Krankheitsrezidivs sowie in der Steuerung der Therapie, wie der Anpassung immunsuppressiver Medikamente oder der Gabe von Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI). (22-25)

1.4. Bestimmung des Chimärismus

Die quantitative Analyse des hämatopoetischen Chimärismus stellt ein zentrales Instrument im Monitoring nach allogener HSZT dar. Während klassische STR-PCR-Methoden eine Detektionsgrenze von etwa 1-5% aufweisen, zeigen mehrere Arbeiten die Überlegenheit real-time PCR-basierter Verfahren hinsichtlich Sensitivität, Linearität und Quantifizierbarkeit. Alizadeh et al. entwickelten eine real-time quantitative PCR (qPCR) unter Verwendung biallelischer Sequenzpolymorphismen, die eine Empfindlichkeit von 0,1% und eine hohe lineare Korrelation ($r > 0,98$) aufweist. Im direkten Vergleich zur STR-PCR zeigte die real-time PCR bei Analysen an künstlichen Zellmischungen eine höhere Genauigkeit sowie geringere PCR-Konkurrenz- und Plateau-Effekte. Besonders hervorgehoben wird die klinische Relevanz der frühzeitigen Detektion zur Steuerung der weiteren Therapie. (26)

Maas et al. etablierten ein SNP-basiertes real-time PCR-System zur Quantifizierung von Spender*innen- und Empfänger*innenzellen mit einer Nachweisgrenze von 0,1-0,01%, abhängig von eingesetzten DNA-Menge und dem Ausgangs-Ct-Wert. Die Analyse von sieben SNPs mittels allelspezifischer PCR ermöglichte in 97% der HLA-identischen Geschwisterpaaren eine eindeutige Unterscheidung zwischen Spender*innen- und Empfänger*innenzellen. In 67% der Fälle konnten beide Zellpopulationen simultan erfasst werden. (27)

Masmas et al. optimierten die RQ-PCR-basierte Chimärismus-Analyse unter Verwendung von kurzen Insertions- und Deletionspolymorphismen (Indels). Die Autor*innen zeigten eine akzeptable Intrasample Variabilität bei und oberhalb von 0,1% marker-spezifischer Zellen. Weiters wurde die Automatisierung des Assays erfolgreich implementiert, wodurch Zeit- und Reagenzienverbrauch reduziert werden konnten. Bei nicht-myeloablativer Konditionierung waren die Ergebnisse mit denen der STR-PCR vergleichbar. (28)

Gineikiene et al. erweiterten bestehende Indel-Primer-basierte Panels durch die Entwicklung zusätzlicher allelspezifischer SNP-Assays zur Verbesserung des Informationsgehalts. Durch die Kombination beider Systeme konnte die

Identifikation eines geeigneten Markers von 86,6% auf 96,6% gesteigert werden. (29)

Die Arbeiten belegen konsistent, dass real-time PCR-basierte Chimärismusanalysen gegenüber STR-PCR eine höhere Empfindlichkeit (bis 0,01-0,1%), bessere Linearität und geringere methodische Verzerrungen aufweisen. Insbesondere SNP- und Indel-basierte Systeme ermöglichen eine präzise Quantifizierung geringer Empfänger*innenzellanteile und sind daher besonders geeignet für die Früherkennung eines Rezidivs, Monitoring nach nicht-myeloablativer Konditionierung und Steuerung von DLI. (26-29)

1.5. Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) - Definition und klinische Bedeutung

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ist eine immunologische Komplikation, die nach einer allogenen HSZT auftreten kann. Sie entsteht, wenn immunkompetente T-Zellen der Spender*innen (Graft) das Gewebe der Empfänger*innen (Host) als fremd erkennen und angreifen. Die Pathogenese beruht auf der Erkennung von Empfänger*innen-Antigenen, insbesondere HLA und minoren Histokompatibilitätsantigenen, durch die Spender*innen-T-Zellen, was zu einer Aktivierung und Zytotoxizität gegenüber den Zielgeweben führt. (30,31)

Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form der GvHD. Die akute Form tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auf. Sie betrifft v.a. Haut, häufig als makulopapulöses Exanthem, den Gastrointestinaltrakt mit Diarrhoe, Bauchschmerzen und Übelkeit und die Leber. Hierbei präsentiert sie sich meist mit Ikterus oder einer Hyperbilirubinämie durch Schädigung der kleinen Gallengänge und daraus resultierender Cholestase. (30)

Bei der chronischen GvHD kommt es zu einer Beteiligung zahlreicher Organsysteme. Typische klinische Erscheinungsformen sind u.a. sklerodermiforme Hautveränderungen, Leberversagen, durch Immunkomplexe vermittelte Erkrankungen, Glomerulonephritiden sowie die Bildung von Autoantikörpern. (32,33)

Risikofaktoren für die Entwicklung einer GvHD sind HLA-Mismatches, Transplantationen von nicht verwandten Spender*innen,

geschlechtsunterschiedliche Spender*innen- und Empfänger*innenpaaren, Transplantation von peripheren Blutstammzellen und ein intensives Konditionierungsregime. (30,31)

1.5.1. Die akute GvHD

1.5.1.1. Definition und zeitliche Einordnung

Die aGvHD wurde als Erkrankung definiert, die innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auftritt. Nach aktueller NIH-Klassifikation erfolgt jedoch eine klinische Definition unabhängig vom Zeitpunkt. Unterschieden werden die klassische aGvHD (bis Tag +100), die persistierende oder rezidivierende aGvHD sowie die „late-onset“-aGvHD nach Tag +100 ohne Zeichen einer chronischen GvHD. (34)

1.5.1.2. Pathophysiologie

Die Pathogenese der aGvHD erfolgt in mehreren Phasen. Die Konditionierungstherapie führt zu Gewebeschädigung und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen. Dies aktiviert antigenpräsentierende Zellen der Empfänger*innen, welche Spender*innen-T-Zellen stimulieren. In der Effektorphase proliferieren alloreaktive T-Zellen und migrieren in Zielorgane, wo sie durch Zytokinfreisetzung und zytotoxische Mechanismen Gewebeschäden verursachen. Neben adaptiven Immunmechanismen spielen auch Komponenten des angeborenen Immunsystems sowie das intestinale Mikrobiom eine wesentliche Rolle. (35,36)

1.5.1.3. Klinische Manifestationen

Die Haut ist häufig das zuerst betroffene Organ. Typisch ist ein makulopapulöses Exanthem, das zunächst palmoplantar oder am Stamm beginnt und sich generalisieren kann. In schweren Fällen kommt es zur Erythrodermie oder epidermalen Ablösung. (31)

Die intestinale aGvHD manifestiert sich durch wässrige, teils hochvolumige Diarrhöen, abdominelle Schmerzen und Tenesmen. Der obere Gastrointestinaltrakt kann mit Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und

Gewichtsverlust betroffen sein. Bei schweren Verläufen besteht das Risiko von Dehydratation, Elektrolytstörungen, bakterieller Translokation und Sepsis. (37)

Die hepatische Manifestation äußert sich typischerweise durch einen cholestatischen Verlauf mit Bilirubinanstieg und Ikterus. Differentialdiagnostisch müssen medikamentöse Toxizität, virale Hepatitiden oder das Sinusoidale Obstruktionssyndrom ausgeschlossen werden. (34)

1.5.1.4. Diagnostik und Stadieneinteilung

Die Diagnose erfolgt primär nach klinischen Kriterien und wird, v.a. bei gastrointestinaler Beteiligung, durch histologische Untersuchung bioptischer Proben gesichert. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des unteren GIT ist die Endoskopie mit Ileumintubation empfohlen. (34)

Die Schweregradeinteilung erfolgt organbezogen (Stadium 0 - 4; Tabelle 1-3) und wird zu einem Gesamtschweregrad (Grad I - IV; Tabelle 5) zusammengeführt. (38) Diese Einteilung ist entscheidend für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung. (34)

Tabelle 1: Histologisches Grading der aGvHD - GIT (39)

Grad	Histologie
I	Einzelzellnekrosen und/oder Apoptosen des Kryptenepithels, fakultativ Kryptendilatation ohne Kriptenverlust
II	Grad I mit Nekrose und Untergang vollständiger Einzelkripten
III	Grad II mit Verlust zusammenhängender Kripten, fokale mikroskopische Mukosadefekte
IV	Diffuse mikroskopische Mukosadefekte bis zum vollständigen Epithelverlust

Tabelle 2: Histologisches Grading der aGvHD - Haut (40)

Grad	Histologie
I	Vakuoläre Degeneration der basalen Keratinozyten
II	Vakuoläre Degeneration der Keratinozyten mit Spongiose und Dyskeratose bzw. zytoiden Einschlusskörperchen
III	Grad II und zusätzlich Epidermolyse mit Blasenbildung
IV	Vollständiger Untergang des Epithels

Tabelle 3: Histologisches Grading der aGvHD - Leber (41)

Grad	Pathologische Veränderungen in den kleinen interlobulären Gallengängen
I	< 25 %
II	25 - 49 %
III	50 - 75 %
IV	> 75 %

Tabelle 4: Organstadien der aGvHD, Einteilung nach Harris (38)

	Haut	Darm	Leber
Stadium	Klinisches Bild	Diarrhoe ml/Tag	Bilirubin mg/dl
0	Kein Erythem/Exanthem	Diarrhoe < 500 ml/Tag Kinder: < 10 ml/kg/d oder < 4 x/d	< 2 mg/dl (< 34 µmol/l)
1	Makulopapulöses Exanthem <25 % der KO ¹	Diarrhoe 500 - 1000 ml/Tag ² oder 3 - 6 Stühle/Tag oder Übelkeit ³ Kinder: 10 - 19,9 ml/kg/d oder 4 - 6 x/Tag	2 - 3 mg/dl (34 - 51 µmol/l)
2	Makulopapulöses Exanthem 25 - 50 % der KO ¹	Diarrhoe 1000 - 1500 ml/Tag oder > 6 Stühle/Tag ³	3 - 6 mg/dl (52 - 102 µmol/l)

		Kinder: 20 - 30 ml/kg/d oder 7 - 10 x/Tag	
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe > 1500 ml/Tag Kinder: > 30 ml/kg/d oder > 10 x/Tag	6 - 15 mg/dl (103 - 255 µmol/l)
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5 % KO ¹	„akutes Abdomen“ mit oder ohne paralytischen Ileus, blutige Diarrhoe	> 15 mg/dl (> 255 µmol/l)

¹ KO = Körperoberfläche, Berechnung der KO nach 9er-Regelung: Kopf 9 %, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18 %, je Bein 18 %;

² Stuhlmenge pro Stuhlgang mindestens 100 - 200 ml;

³ Anhaltende Übelkeit mit histologischen Zeichen einer aGvHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der aGvHD nach Harris (38)

Gesamtschweregrad Charakteristika

0	Kein Stadium 1 - 4 irgendeines Organs
I	Stadium 1 - 2 Haut ohne Leber, oberer Gastrointestinaltrakt (GIT) oder unterer GIT beteiligt
II	Stadium 3 Haut und/oder Stadium 1 Leber und/oder Stadium 1 oberer GIT und/oder Stadium 1 unterer GIT
III	Stadium 2 - 3 Leber und/oder Stadium 2 - 3 unterer GIT, mit Stadium 0-3 Haut und/oder Stadium 0 - 1 oberer GIT
IV	Stadium 4 Haut, Leber, oder unterer GIT Beteiligung, mit Stadium 0 - 1 oberer GIT

1.5.1.5. Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer aGvHD zählen HLA-Mismatches, unverwandte Spender*innen, periphere unmanipulierte Blutstammzellen als Stammzellquelle, höheres Empfänger*innen- und/oder Spender*innenalter, Ganzkörperbestrahlung, Geschlechts-Mismatch, Infektionen sowie unzureichende

Immunsuppression in der Frühphase. Auch Störungen des intestinalen Mikrobioms durch breit wirksame Antibiotika können das Risiko erhöhen. (34)

1.5.1.6. Prophylaxe

Ziel der GvHD-Prophylaxe ist die Unterdrückung alloreaktiver T-Zell-Antworten bei möglichst erhaltener Graft-versus-Leukämie-Wirkung bzw. Graft-versus-Tumor-Wirkung. Standard ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (Cyclosporin A oder Tacrolimus) mit Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil, wobei die Kombination aus Cyclosporin A und MTX die beste Evidenzbasis aufweist. Alternativ zeigte die Kombination MMF und CyA eine vergleichbare Wirksamkeit bei schnellerem Engraftment, jedoch höherer CMV-Reaktivierung.

Bei unverwandten Spender*innen wird häufig zusätzlich Antithymozytenglobulin eingesetzt. Posttransplantatives Cyclophosphamid hat sich insbesondere bei haploidenten Transplantationen etabliert. Bei peripheren Stammzellen stellt die alpha/beta T-Zell-Depletion ein Verfahren der Graft-Manipulation zur Reduktion des Risikos einer schweren GvHD dar. (42-45)

1.5.1.7. Therapie

Die Therapie erfolgt je nach Schweregrad der Erkrankung und ist ab Grad II mittels systemischer Immunsuppression indiziert. Standard der Erstlinientherapie laut EBMT-Leitlinien Empfehlung sind systemische Glukokortikoide in einer Dosierung von etwa 2 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent pro Tag. Das Ansprechen wird innerhalb weniger Tage bis Wochen beurteilt. Bei Therapieversagen spricht man von steroidrefraktärer aGvHD. Für steroidrefraktäre Verläufe ist Ruxolitinib in einer Dosierung von 10 mg 2x täglich als evidenzbasierte Zweitlinientherapie etabliert. Für pädiatrische Patient*innen beträgt die empfohlene Dosierung 10 mg 2x täglich für Patient*innen im Alter von 12 bis <18 Jahren, 5 mg 2x täglich für Kinder von 6 bis <12 Jahren sowie 4 mg/m² Körperoberfläche 2x täglich für Kinder von 2 bis <6 Jahren. Weitere Optionen beinhalten extrakorporale Photopherese (ECP) und Antikörpertherapien. Supportivmaßnahmen wie antiinfektive Prophylaxe, Ernährungstherapie und Flüssigkeitsmanagement sind wichtiger Bestandteil der Behandlung. (46-48)

Die Prognose hängt im Wesentlichen vom Schweregrad und vom Ansprechen auf Steroide ab. Eine von einer Arbeitsgruppe aus Minnesota entwickelter Risiko-Score ermöglicht bereits zu Krankheitsbeginn die Identifikation von Patient*innen mit Hochrisiko-aGvHD, die voraussichtlich nicht auf eine Steroidtherapie ansprechen. Zur Hochrisikogruppe zählen Patient*innen mit schwerer Organbeteiligung, insbesondere Haut-GvHD Grad 4, GvHD des unteren GIT Grad 3 oder 4, Leber GvHD 3. oder 4. Grades, sowie Kombinationen aus schwerer Hautbeteiligung ($\geq$ Grad 3) mit gleichzeitig schwerwiegender Beteiligung des unteren GIT ($\geq$ Grad 3) oder der Leber ($\geq$ Grad 2). (49,50)

1.5.2. Die chronische GvHD

Die chronische GvHD ist eine komplexe immunvermittelte Multisystemerkrankung, die typischerweise zwischen zwei und 18 Monaten nach allogener HSZT auftritt. Sie betrifft etwa die Hälfte der transplantierten Patient*innen im Erwachsenenalter und ist in schweren Fällen an rund 25% der Todesfälle nach allogener HSZT beteiligt. Bei Kindern ist die Inzidenz geringer; eine chronische GvHD betrifft etwa 6 - 33% der pädiatrischen Patient*innen nach allogener HSZT. (51-54)

1.5.2.1. Pathogenese

Die Pathophysiologie der cGvHD unterscheidet sich wesentlich von der akuten Form. Neben T-Zell-vermittelten Mechanismen spielen B-Zellen, Autoantikörper, Fibroblastenaktivierung und chronische Entzündungsprozesse eine zentrale Rolle. Das Krankheitsbild weist immunologische Parallelen zu Autoimmunerkrankungen und fibrosierenden Systemerkrankungen auf. (55-57)

1.5.2.2. Klinische Manifestationen

Die cGvHD kann nahezu jedes Organ betreffen. Typische Manifestationen betreffen (58):

- **Haut:** Lichen-planus-ähnliche Veränderungen, Poikilodermie, sklerodermiforme Verhärtungen bis hin zu ausgedehnter Fibrose mit Bewegungseinschränkungen.
- **Mundschleimhaut:** Lichenoide Läsionen, schmerzhafte Ulzerationen, Xerostomie.
- **Augen:** Sicca-Symptomatik mit Keratokonjunktivitis sicca.
- **Leber:** Cholestatische Laborveränderungen.
- **Gastrointestinaltrakt:** Dysphagie, Ösophagusstrikturen, Malabsorption.
- **Lunge:** Bronchiolitis-obliterans-Syndrom mit progredienter obstruktiver Ventilationsstörung.
- **Genitaltrakt:** Narbenbildung und funktionelle Einschränkungen.

Man kann 3 Formen einer cGvHD je nach Auftreten unterscheiden (52):

- 1.) Die „de novo“ Form: Entwicklung einer cGvHD ohne vorherige aGvHD.
- 2.) Die „progressive“ Form: ein Auftreten einer cGvHD direkt aus einer aGvHD oder unter einer aGvHD-Therapie mit $>0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon.
- 3.) Die „quiescent“ Form: eine cGvHD nach abgeklungener aGvHD, die meist nach Reduktion der Immunsuppression entsteht.

Die Häufigkeiten der Formen schwanken je nach Kollektiv und Transplantationsprotokoll. In einer Analyse zweier Kohorten konnte die unterschiedliche Verteilung dieser Verlaufsformen gezeigt werden. In Kohorte eins traten „de novo“ Verläufe bei 42%, „quiescente“ Verläufe bei 33% und „progressive“ Verläufe bei 25% auf. In Kohorte zwei wurden „de novo“ Verläufe bei 37%, „quiescente“ Verläufe bei 62% und „progressive“ Verläufe nur bei 1% beobachtet werden. Insgesamt war die quiescente Verlaufsform am häufigsten, während progressive Verläufe deutlich seltener beschrieben wurden. (59)

Ein besonderes klinisches Bild stellt das Overlap-Syndrom dar, bei dem Merkmale der akuten und chronischen GvHD gleichzeitig auftreten. (53)

1.5.2.3. Diagnostik und Schweregrade

Die Diagnose erfolgt klinisch anhand definierter NIH-Kriterien. Für jedes Organ wird ein Schweregrad (0, I = mild, II = moderat, III = schwer) vergeben (Tabelle 6), woraus ein Gesamtschweregrad (mild, moderat, schwer) abgeleitet wird (Tabelle 7). Diese Klassifikation bestimmt das therapeutische Vorgehen. (60)

Tabelle 6: Organgrading bei cGvHD (60)

Organ-Stadium	0	I	II	III
Haut: • Makulopapulöses Exanthem • Lichenoides Exanthem • Papulös-squamös • Ichtiös (extreme Schuppung) • Keratosis pilaris • Erythem • Oberflächl. Sklerose • Tiefe Sklerose	Keine Veränderungen	< 18 % KOF	18 - 50 % KOF	> 50 % KOF
Haut: • Hyperpigmentation • Hypopigmentation • Poikilodermie • Ulzera • Schwerer Pruritus • Haarbefall • Nagelveränderungen		lichenoides oder Ichthyosis-artige Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen	sklerodermiforme Veränderungen mit oberflächlicher Sklerose keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	tiefe Sklerose, „gefesselte Haut“ (Faltenbildung nicht möglich), eingeschränkte Beweglichkeit und/oder Ulcera
Gelenke/Faszien	Keine Kontrakturen	leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der ATL ¹	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Faszitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit	schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL ¹
Genitaltrakt Mann	Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Erythem der Glans Penis, ‚lichen planus-like‘ Symptome	Erythem der Glans Penis und Erosionen, ‚lichen planus-like‘ Symptome	Urethralstenose, Phimose
Genitaltrakt Frau	Keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)
Mundschleimhaut	Keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	milde Symptome mit typischen Veränderungen, normale orale Ernährung möglich	moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	schwere Symptome mit typischen Veränderungen, erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr

Leber	Normales Bilirubin und AP und GPT < 3 x oberer Normwert	Bilirubin normal, GPT $\geq$ als 3 x oberer Normwert und $\leq$ als 5x oberer Normwert oder/und AP $\geq$ 3x oberer Normwert	Bilirubin erhöht aber $\leq$ 3 mg/dl oder GPT > 5 x oberer Normwert	Bilirubin > 3 mg/dl
Lunge²	Keine Symptome, FEV1 > 80%	milde Symptome (z.B. Luftnot beim Treppensteigen), FEV1 60 - 79 %	moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) und/oder FEV1 40 - 59 %	Ruhedyspnoe (O ₂ Bedarf) und/oder FEV1 $\leq$ 39 % oder Sauerstoffgabe erforderlich
Augen	Keine Veränderungen	milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3 x / Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens	schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Pseudomembranen oder Kornealulzera, Schmerzen, die spezielle Brillengläser erfordern
Gastrointestinaltrakt	Keine Symptome	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust und ohne relevante Beeinträchtigung (Gewichtsverlust < 5 %)	Symptome mit Gewichtsverlust 5 - 15 % oder moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung	Symptome mit Gewichtsverlust > 15 % oder parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagus Dilatation erforderlich oder schwere Diarrhoe mit signifikanter Beeinträchtigung

¹ATL = Aktivität des täglichen Lebens

²Die Beurteilung der Schwere der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der pulmonalen Funktion (PFT) erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der Höhere von beiden Werten benutzt werden. Die Beurteilung der Schwere des pulmonalen Befalls sollte primär mit FEV1 erfolgen.

Tabelle 7: Gesamtschweregrad der cGvHD (60)

Gesamtschweregrad	Mild	Moderat	Schwer
Anzahl der betroffenen Organe	1 - 2	> 2	> 2
Schweregrad der Organmanifestation	Mild (außer Lunge)	Mild (> 2 Organe) - moderat ($\geq$ 1 Organ) (Lunge: nur mild)	Schwer ($\geq$ 1 Organ) (Lunge: moderat-schwer)

1.5.2.4. Therapie

Bei einer milden cGvHD steht die topische Therapie im Vordergrund wie z.B. lokale Steroide, Calcineurin-Inhibitoren oder Tränenersatzmittel. (61)

Bei moderater oder schwerer cGvHD ist eine systemische Therapie erforderlich. Erstlinientherapie sind systemische Kortikosteroide (ca. 1 mg/kg KG Prednisolon). In schweren Fällen kann initial eine Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor erfolgen, um Steroide zu reduzieren. (62,63)

Etwa 50 % der Patient*innen sprechen ausreichend auf die Erstlinientherapie an. Bei Progression innerhalb von vier Wochen oder fehlender Besserung nach 8-12 Wochen ist eine Zweitlinientherapie indiziert. (53)

Für die steroidrefraktäre cGvHD sind mehrere Substanzen verfügbar. Ruxolitinib ist als zugelassene Therapie etabliert. Weitere Optionen umfassen extrakorporale Photopherese, mTOR-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil, Ibrutinib oder Belumosudil. Die Wahl erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Organmanifestation, Nebenwirkungsprofil und Komorbiditäten. (64-69)

1.5.2.5. Prognose und Langzeitfolgen

Die cGvHD ist eine chronische Erkrankung mit oft lang notwendiger Immunsuppression. Sie führt zu Einschränkungen der Lebensqualität, Funktionalität sowie zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine strukturierte interdisziplinäre Betreuung mit frühzeitiger Rehabilitation, physiotherapeutischen Maßnahmen und psychosozialer Unterstützung ist von zentraler Bedeutung. (53)

1.6. Aktueller Stand der Forschung und bestehende Wissenslücken

Mehrere ältere Studien weisen darauf hin, dass ein früher vollständiger Chimärismus, insbesondere im T-Zell-Kompartiment, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer akuten oder chronischen GvHD assoziiert sein kann. Mattson et al. beschrieben, dass ein gemischter T-Zell-Chimärismus mit einem geringeren Risiko für eine moderat bis schwer ausgeprägte aGvHD verbunden ist.

In einer Studie mit 102 Patient*innen wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer aGvHD Grad II - IV bei Empfänger*innen mit vollständigem Spender-T-Zell-Chimärismus bei 52 % lag, im Vergleich zur Gruppe mit gemischtem Chimärismus nur bei 7 % ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse zeigte sich der vollständige Chimärismus als der bedeutendste Risikofaktor für eine aGvHD Grad II - IV. (70)

Spätere Arbeiten von Mohty et al. und Nikolousis et al. bestätigten die Beobachtung, dass sich ein früher vollständiger Chimärismus häufiger bei Patient*innen mit aGvHD findet. (71,72)

Bei pädiatrischen Patient*innen mit Thalassämie konnte in einer retrospektiven Studie ebenso eine niedrigere kumulative Inzidenz der aGvHD bei gemischtem Chimärismus als bei Patient*innen mit vollständigem Chimärismus (29,2 % vs. 48 %, $p = 0,030$) nachgewiesen werden. (73)

Auch bei pädiatrischen Patient*innen mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer akuten GvHD Grad II-IV bei vollständigem Chimärismus signifikant höher im Vergleich zu Patient*innen mit gemischtem Chimärismus war. (74)

Die Datenlage ist jedoch nicht konsistent. Andere Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Spender*innenchimärismus und dem späteren Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD nachweisen. Reshef et al. zeigten, dass der Chimärismusgrad an Tag +30 weder mit akuter noch chronischer GvHD assoziiert waren. (75)

Eine große Studie mit 161 pädiatrischen Patient*innen zeigte ebenso keinen Zusammenhang zwischen spätem gemischtem Chimärismus und der Entwicklung einer chronischen GvHD. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Inzidenz der cGvHD zwischen den Gruppen mit gemischtem und vollständigem Chimärismus (20 ± 7 % vs. 18 ± 4 %, $p = 0,734$). (76)

Insgesamt bleibt die klinische Bedeutung des Chimärismusstatus für die Entstehung einer GvHD unklar, da die bisherigen Studien widersprüchliche Ergebnisse liefern und sich hinsichtlich Patient*innenkollektiven, untersuchten Zelllinien und Analysezeitpunkten deutlich unterscheiden.

1.7. Begründung der Forschungsfrage

Diese Fragestellung ist klinisch hochrelevant, da das Monitoring des Chimärismus zur Risikostratifizierung sowie zur Steuerung der Immunsuppression eingesetzt werden kann. Dabei scheint die longitudinale Analyse der Chimärismuskinetik aussagekräftiger zu sein als einzelne Messwerte. (77)

Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge könnte dazu beitragen, präventive Strategien zu entwickeln und die Balance zwischen GvHD-Risiko und Graft-versus-Leukämie-Wirkung bzw. Graft-versus-Tumor-Wirkung gezielt zu optimieren.

2 Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismus und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD bei pädiatrischen Patient*innen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu untersuchen. Dabei soll insbesondere analysiert werden, ob unterschiedliche Chimärismusgrade (voller Chimärismus $\geq 95\%$ versus gemischter Chimärismus $< 95\%$) mit dem Auftreten von GvHD zu definierten posttransplantativen Zeitpunkten assoziiert sind. Durch die statistische Auswertung soll evaluiert werden, ob der Chimärismus als potenzieller Marker zur frühen Risikostratifizierung und Optimierung des posttransplantativen Monitorings geeignet ist.

2.2 Konkrete Forschungsfrage

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismusgrad (voller Chimärismus $\geq 95\%$ versus gemischter Chimärismus $< 95\%$) und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD bei pädiatrischen Patient*innen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, und unterscheidet sich dieser Zusammenhang in Abhängigkeit vom posttransplantativen Zeitpunkt?

2.3 Hypothesen

Nullhypothese (H_0):

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismusgrad (kompletter Chimärismus $\geq 95\%$ versus gemischter Chimärismus $< 95\%$) und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD bei pädiatrischen Patient*innen nach allogener HSZT zu den untersuchten posttransplantativen Zeitpunkten.

Alternativhypothese (H₁):

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismusgrad (kompletter Chimärismus $\geq 95\%$ versus gemischter Chimärismus $< 95\%$) und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD) bei pädiatrischen Patient*innen nach allogener HSZT zu den untersuchten posttransplantativen Zeitpunkten.

2.4 Abgrenzungen und Limitationen der Untersuchung

Die vorliegende Diplomarbeit unterliegt mehreren inhaltlichen und methodischen Abgrenzungen und Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Transplantationszentren oder Patient*innenkollektive eingeschränkt ist. Die Analyse basiert ausschließlich auf bereits vorhandenen klinischen Daten, sodass potenzielle Einflussfaktoren nicht prospektiv kontrolliert oder standardisiert erhoben werden konnten.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie besteht darin, dass die Messung des Chimärismus nicht bei allen Patient*innen zu exakt identischen posttransplantativen Zeitpunkten erfolgte. Obwohl definierte Zielzeitpunkte (Tag +30, +60, +100, +180 und +360) herangezogen wurden, konnten zeitliche Abweichungen in der klinischen Routine nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das Resultat daraus kann eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Messwerte zwischen einzelnen Patient*innen sein.

Das Auftreten einer GvHD wurde für die statistische Auswertung dichotomisiert (Vorhandensein vs. Nichtvorhandensein einer GvHD). Eine Differenzierung nach Schweregrad oder klinischer Ausprägung in Form einer Graduierung erfolgte nicht. Diese Vereinfachung erleichterte die Datenerhebung und statistische Auswertung, daraus folgt jedoch ein Informationsverlust hinsichtlich der klinischen Relevanz und Erkrankungsintensität.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Chimärismus und GvHD erfolgte mittels biserialer Korrelationsanalyse, wodurch ausschließlich lineare Zusammenhänge zwischen der dichotomen und der metrischen Variable erfasst werden konnten. Kausale Schlussfolgerungen lassen sich aus dieser Analyse nicht ableiten.

Darüber hinaus war die Stichprobengröße, insbesondere in der Gruppe mit gemischtem Chimärismus ($n = 10$), begrenzt, was die statistische Aussagekraft einzelner Analysen reduziert haben könnte, da kleinere Stichproben mit einer geringeren statistischen Power und größeren Zufallsschwankungen einhergehen.

Trotz dieser Limitationen liefert die vorliegende Untersuchung wertvolle Erkenntnisse zum zeitabhängigen Zusammenhang zwischen posttransplantativem Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD bei pädiatrischen Patient*innen, da sie die zeitliche Dynamik dieses Zusammenhangs aufzeigt und potenziell zur frühzeitigen Identifikation von Risikopatient*innen sowie zur Optimierung des posttransplantativen Monitorings beitragen könnte und somit als Grundlage für weiterführende, prospektive Studien dient.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Analysiert wurden klinische und laborchemische Daten von pädiatrischen Patient*innen, bei denen im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2024 eine allogene HSZT durchgeführt wurde.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus dem klinischen Krankenhausinformationssystem Medocs sowie aus vorhandenen Chimärismus-Analysen. Ziel des Studiendesigns war es, den Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismusgrad und dem Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD zu untersuchen.

3.2 Studienpopulation und Ein- / Ausschlusskriterien

Die Studienpopulation umfasst alle pädiatrischen Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2024 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie des LKH Univ.-Klinikum Graz eine allogene HSZT erhielten.

Eingeschlossen wurden Patient*innen, bei denen sowohl posttransplantative Chimärismusdaten als auch Informationen zum Auftreten einer akuten und/oder chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung verfügbar waren.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit unvollständigen oder fehlenden Datensätzen hinsichtlich der Chimärismusanalyse oder der GvHD-Dokumentation. Ebenso wurden Patient*innen ausgeschlossen, bei denen kein ausreichender Follow-up-Zeitraum zur Beurteilung des posttransplantativen Verlaufs vorlag.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 79 Patient*innen in die statistische Analyse eingeschlossen werden.

3.3 Einteilung der Studiengruppen

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Grad des Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD nach allogener HSZT im Kindes- und Jugendalter wurden die Patient*innen anhand ihres Chimärismusstatus in die Gruppen „vollständiger Chimärismus“ und „gemischter Chimärismus“ eingeteilt.

Diese Klassifikation berücksichtigt die unterschiedlichen immunologischen Gegebenheiten der jeweiligen Chimärismusformen sowie deren variierendes Risiko für die Entwicklung einer GvHD. Der zur Definition eines vollständigen Spenderchimärismus herangezogene Schwellenwert von $\geq 95\%$ entspricht dem Konsens der „American Society for Transplantation and Cellular Therapy“. (78)

3.3.1 Vollständiger Chimärismus ($\geq 95\%$)

Vollständiger Chimärismus bedeutet, dass nahezu alle hämatopoetischen Zellen in den HSZT-Empfänger*innen von den Spender*innen stammen. Dies geht mit einer stärkeren alloreaktiven Immunantwort einher, da die Spender*innen-T-Zellen die körpereigenen Gewebe der Empfänger*innen als fremd erkennen können und in weiterer Folge eine GvHD entstehen kann. Mehrere Studien zeigen, dass ein vollständiger Chimärismus, insbesondere im T-Zell-Kompartiment mit einem erhöhten Risiko für eine akute GvHD verbunden ist. (70,74,79,80)

3.3.2 Gemischter Chimärismus ($< 95\%$)

Gemischter Chimärismus beschreibt das gleichzeitige Vorhandensein von Spender*innen- und Empfänger*innenzellen nach allogener HSZT bei den Empfänger*innen. Hier ist die alloreaktive Immunantwort abgeschwächt, da die weiterhin präsenten Empfänger*innenzellen die Immunregulation beeinflussen. Gemischter Chimärismus ist mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer akuten GvHD assoziiert. (70,74)

3.4 Datenerhebung und Untersuchungszeitpunkte

Für die Datenerhebung wurden sechs definierte Beobachtungszeitpunkte festgelegt: Tag +30, +60, +100, +180 sowie +360 nach allogener HSZT, jeweils mit einem zulässigen zeitlichen Toleranzbereich von $\pm 10\%$.

Die Auswahl dieser spezifischen Zeitpunkte für die Erhebung und Bewertung des Chimärismus basiert auf der immunologischen und klinischen Dynamik der Transplantation und der Entwicklung einer GvHD.

Frühe Untersuchungszeitpunkte (Tag +30 und +60) werden primär zur Beurteilung des Engraftments, zur Identifikation eines primären Transplantatversagens sowie zur Erfassung der initialen Immunkonstitution herangezogen. In Studien wurde gezeigt, dass ein schneller Übergang zu vollständigem Spender*innenchimärismus, insbesondere in der T-Zell-Fraktion oder der aktivierten Leukozyten einen prädiktiven Faktor für die Entwicklung einer akuten GvHD darstellt. (79-81)

Die späteren Beobachtungszeitpunkte (Tag +100, +180, +360) sind insbesondere für die Beurteilung der Stabilität des Chimärismus sowie für die Detektion, Verlaufskontrolle und Risikostratifizierung der chronischen GvHD von Bedeutung. Darüber hinaus erlauben sie eine Einschätzung der Langzeitprognose. (22)

3.5 Erfassung und Einteilung der GvHD

Das Auftreten einer GvHD wurde retrospektiv aus der elektronischen Patient*innendokumentation erhoben. Dabei wurde das Vorliegen einer GvHD unabhängig vom Schweregrad dokumentiert. Grundlage der Datenerfassung waren ärztliche Verlaufsdokumentationen, Entlassungsbriefe sowie relevante Befunde in den Nachsorgeuntersuchungen. Die GvHD wurde je nach zeitlichem Auftreten in eine akute oder chronische Form eingeteilt. Auf eine weiterführende Klassifikation oder Graduierung der GvHD wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet, da die zugrundeliegende Dokumentation teilweise unvollständig war und eine verlässliche Einteilung nicht in allen Fällen gewährleistet werden konnte.

3.6 Analyse des Chimärismus

Zur Bestimmung des hämatopoetischen Chimärismus nach allogener HSZT wurde eine quantitative Analyse auf Basis von Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNP) mittels Real-Time Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) durchgeführt.

Die Methode beruht auf genetischen Unterschieden zwischen Spender*innen und Empfänger*innen. Vor der Transplantation wurden sowohl Spender*innen- als auch Empfänger*innen-DNA auf informative SNP-Marker untersucht. Ein Marker gilt als informativ, wenn ein SNP ausschließlich in den Spender*innen oder ausschließlich in den Empfänger*innen nachweisbar ist. Auf dieser Grundlage konnten spender*innen- und empfänger*innenspezifische Sequenzen für die quantitative Analyse ausgewählt werden. (27)

Die DNA wurde aus peripheren Blutproben isoliert und anschließend mittels allelspezifischer Real-Time PCR analysiert. Hierbei wurden SNP-spezifische Primer und fluoreszenzmarkierte Sonden verwendet, die eine selektive Amplifikation der jeweiligen Allele ermöglichen. Während der Amplifikation wird durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase die fluoreszenzmarkierte Sonde gespalten, wodurch ein messbares Fluoreszenzsignal entsteht. Die Intensität des Signals korreliert mit der Menge der amplifizierten Zielsequenz und erlaubt eine quantitative Bestimmung des Anteils spender*innen- bzw. empfänger*innenstämmiger Zellen. (26)

Die Quantifizierung des Chimärismus erfolgte anhand des Cycle-Threshold-Wertes (Ct), welcher den PCR-Zyklus beschreibt, bei dem das Fluoreszenzsignal erstmals einen definierten Schwellenwert überschreitet. Der Ct-Wert steht in logarithmischer Beziehung zur Ausgangsmenge der Ziel-DNA und ermöglicht somit eine quantitative Bestimmung des Anteils spender*innen- und empfänger*innenstämmiger Zellen im untersuchten Probenmaterial. (27)

Diese SNP-basierte qPCR-Technik erlaubt eine sensitive und reproduzierbare quantitative Bestimmung des Chimärismus und eignet sich insbesondere für das

Monitoring des Engraftments sowie für die frühzeitige Detektion von Relaps oder Graftversagen nach allogener HSZT. (29)

In Einzelfällen wurde eine Fragmentanalyse (STR-Analyse) durchgeführt, beispielsweise wenn keine SNP-Marker vorhanden waren oder der Chimärismus unter 75 % lag. (82)

3.7 Statistische Analyse

Die erhobenen klinischen und laborchemischen Daten, einschließlich der Ergebnisse der Chimärismusanalysen, wurden anschließend statistisch ausgewertet. Ziel der statistischen Analyse war es, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Chimärismusstatus und dem Auftreten einer GvHD zu untersuchen.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software „IBM SPSS Statistics“ (Statistical Package für Social Science, IBM, Version 29).

Zur Beschreibung der Population wurden deskriptive statistische Verfahren angewendet. Die deskriptive Analyse der Studienkohorte umfasste folgende Merkmale: Geschlechtsverteilung, Patient*innenalter, Grunderkrankung, HLA-Identifikation der Spender*innen, Stammzellquelle, Konditionierungsregime, DLI, GvHD-Prophylaxe und Entwicklung einer GvHD.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD zu den definierten Zeitpunkten wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Aufgrund der nicht-normalverteilten Daten sowie der ordinalen bzw. dichotomen Variablenstruktur wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Die zeitlichen Verläufe des Chimärismus in der Gesamtkohorte und den Subpopulationen wurde mit SPSS analysiert und graphisch dargestellt. Hierzu wurden die gemessenen Chimärismuswerte zu den definierten Zeitpunkten T +30, T +60, T +100, T +180 und T +360 erfasst und deskriptiv ausgewertet. Zur Visualisierung des Verlaufs wurden die Mittelwerte des prozentualen Spender*innenanteils zu den jeweiligen Zeitpunkten berechnet und in Form von

Liniendiagrammen dargestellt. Die Streuung der Werte wurde durch Fehlerbalken (± 2 Standardabweichungen) veranschaulicht. Dies dient dazu, die Variabilität zwischen den Patient*innen innerhalb der Kohorte bzw. der jeweiligen Subgruppen darzustellen.

3.8 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Votumsnummer: 1067/2025, Datum: 3.7.2025). Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv und ausschließlich in pseudonymisierter Form gemäß den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Zwischen Anfang Jänner 2004 und Ende Dezember 2024 wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie am LKH-Univ. Klinikum Graz insgesamt 96 pädiatrische Patient*innen einer allogenen HSZT unterzogen. Aufgrund unvollständiger Datensätze wurde 17 Patient*innen von der Analyse ausgeschlossen, sodass 79 Patient*innen in die finale Auswertung eingeschlossen werden konnten (Tabelle 8). Es wurden 50 männliche und 29 weibliche Patient*innen analysiert, deren medianes Alter bei der Transplantation 9 Jahre (Range 0 - 23 Jahre) betrug. Die zugrundeliegenden Diagnosen verteilten sich auf akute myeloische Leukämie (AML, n = 11), akute lymphatische Leukämie (ALL, n = 17), andere maligne hämatologische Erkrankungen (n = 6), nicht-maligne Erkrankungen (n = 38) sowie solide Tumoren (n = 7)¹. Als Stammzellquelle wurden periphere Blutstammzellen (PBSC) in 55 Fällen und Knochenmark (BM) in 24 Fällen verwendet. Hinsichtlich des Spender*innenstatus erhielten 41 Patient*innen ein Transplantat von HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender*innen (MUD), 22 von HLA-kompatiblen verwandten Spender*innen (MRD), 12 von haploidenten Spender*innen sowie 4 von HLA-mismatchten nicht verwandten Spender*innen (MMUD). Es kamen unterschiedliche, teils ATG- oder Campath-basierte Konditionierungsregime zur Anwendung, die Kombinationen aus Fludarabin, Thiotepa, Treosulfan, Melphalan, Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid oder eine Bestrahlung in Form einer Ganzkörper- oder Schädelbestrahlung umfassten. Bei 20 der 79 Patient*innen (25,3%) wurde aufgrund eines sinkenden Spender*innenchimärismus mindestens eine DLI durchgeführt. Die GvHD-Prophylaxe erfolgte überwiegend MMF-basiert (n = 36) oder in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus; MMF + Tac, n = 3; MMF + CyA, n = 5; MMF + CyA + Tac, n = 1). Methotrexat (MTX) wurde in verschiedenen Kombinationsschemata eingesetzt, insbesondere mit CsA (n = 19), MMF (n = 4) oder als Bestandteil einer Dreifachtherapie. Insgesamt entwickelten 32 Patient*innen

eine GvHD, während 47 keine GvHD zeigten. In Tabelle 8 sind die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation zusammengefasst.

Tabelle 8: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation (n = 79)

Diagnose¹	
AML	11
ALL	17
Andere hämatologische maligne Erkrankungen	6
Nicht-maligne Erkrankungen	38
Solide Tumore	7
Alter der Empfänger*innen (median, range, Jahre)	9 (0-23)
Geschlecht der Empfänger*innen (m/w)	50/29
Todesfälle	3 (1 M, 2 W)
Zellquelle (BM/PBSC)	24/55
Spender*innen	
MUD	41
MRD	22
Haplo	12
MMUD	4
Konditionierung	
ATG/Flu/Thio/Treo	27
ATG/Flu/Mel/Thio	4
Bu/Cy/Mel	5
ATG/Cy/Flu/Thio	4
Campath/Flu/Thio/Treo	3
ATG/TBI/VP16	7
ATG/Flu/Treo	4
Campath/Cy/Flu	2
ATG/Cy/Mel/Treo	3
Flu/Mel/OKT3/Thio	4
ATG/Bu/Cy/Mel	4
Andere ²	12
DLI-Gaben (ja/nein)	20/59
GvHD-Prophylaxe	
CsA	5
CsA + MMF	5
CsA + MTX	19
CsA + MMF + MTX	2
CsA + MMF + Tac	1
CsA + Tac	1
Cy + MMF + Tac	1
MMF	36
MMF + MTX	4

¹ Eine vollständige Auflistung aller zugrunde liegenden Diagnosen ist im Anhang in Tabelle A1 zu finden.

² Eine vollständige Auflistung aller durchgeführten Konditionierungsregime ist im Anhang in Tabelle A2 zu finden.

MMF + Tac	3
MMF + MTX + Tac	1
MP + MTX + Tac	1
GvHD (ja/nein)	32/47
GvHD (akut/chronisch)	28/16

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoid leukemia; M, männlich; W, weiblich; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells; MUD, matched unrelated donor; MMUD, mismatched unrelated donor; MRD, matched related donor; Haplo, haploidenter Spender; ATG, Anti-Thymozyten-Globin; Flu, Fludarabin; Thio, Thiotepa; Treo, Treosulfan; Mel, Melphalan; Bu, Busulfan; Cy, Cyclophosphamid; VP16, Etoposid; Campath, Alemtuzumab; OKT3, Muromonab-CD3; TBI, Total Body Irradiation; CI, Cranial Irradiation; DLI, Donor-Lymphozyten-Infusion; CsA, Cyclosporin A; MMF, Mycophenolat-Mofetil; MTX, Methotrexat; Tac, Tacrolimus; MP, Methylprednisolon; GvHD, Graft-versus-Host-Disease

4.2 Chimärismus im zeitlichen Verlauf

In den nachfolgenden Abbildungen 1-3 werden die zeitlichen Verläufe des Chimärismus grafisch dargestellt. Die Abbildungen zeigen jeweils die Mittelwerte des Chimärismus zu den jeweiligen Messzeitpunkten sowie Fehlerbalken in Form von 95%-Konfidenzintervallen. Die Konfidenzintervalle geben den Bereich an, in dem der wahre Mittelwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % erwartet wird. Da die Chimärismuswerte insgesamt auf einem hohen Niveau liegen, wurde die y-Achse zur besseren Übersichtlichkeit und grafischen Darstellung auf einen Bereich von 50 % bis 100 % skaliert.

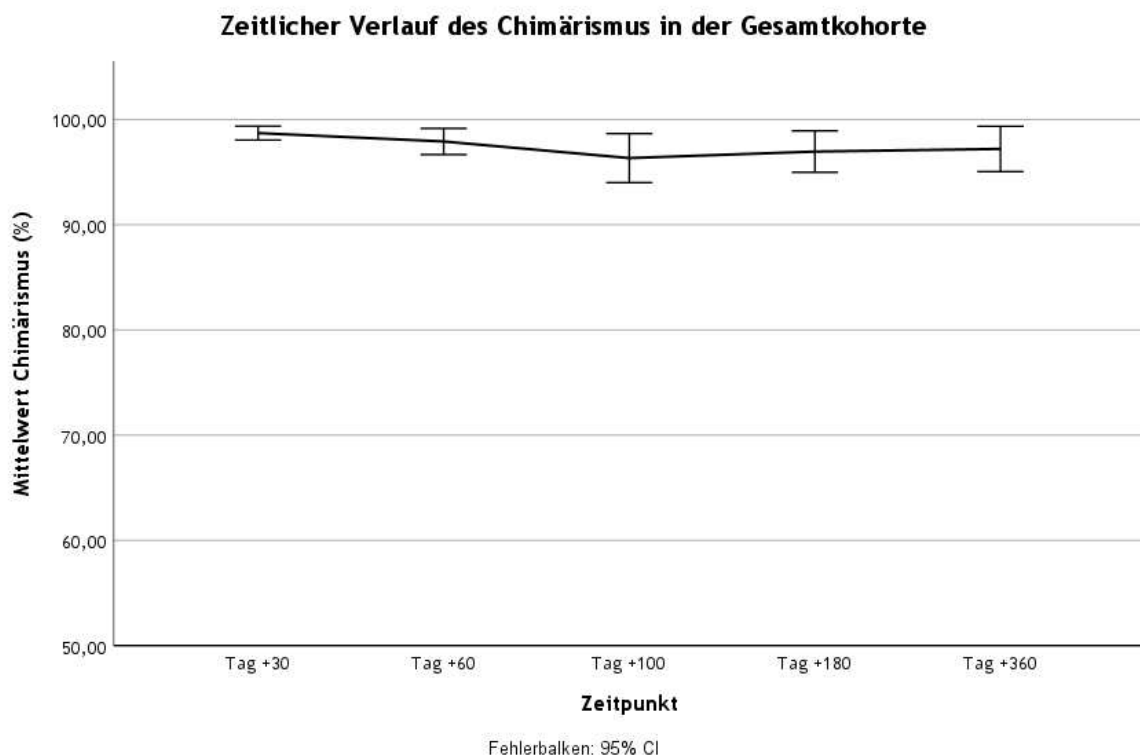


Abbildung 1: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gesamtkohorte

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf des mittleren Chimärismus in der gesamten Studienkohorte zu den definierten Beobachtungszeitpunkten (Tag +30, +60, +100, +180 und +360 nach Transplantation). Dargestellt sind die Mittelwerte mit Fehlerbalken in Form von 95%-Konfidenzintervallen.

Der mittlere Chimärismus liegt zu allen Zeitpunkten auf hohem Niveau (nahe 100 %) und zeigt im Verlauf nur geringe Schwankungen. Von Tag +30 bleibt der Mittelwert bis Tag +60 stabil, danach folgt ein moderater Abfall bis Tag +100. Im weiteren Verlauf (Tag +180 und +360) zeigt sich erneut eine Stabilisierung des mittleren Chimärismus auf konstant hohem Niveau.

Die 95%-Konfidenzintervalle sind insgesamt relativ klein, was auf eine geringe Unsicherheit der Mittelwerte sowie auf stabile Chimärismuswerte im zeitlichen Verlauf hindeutet.

4.2.1 Chimärismus im zeitlichen Verlauf - vollständiger Chimärismus

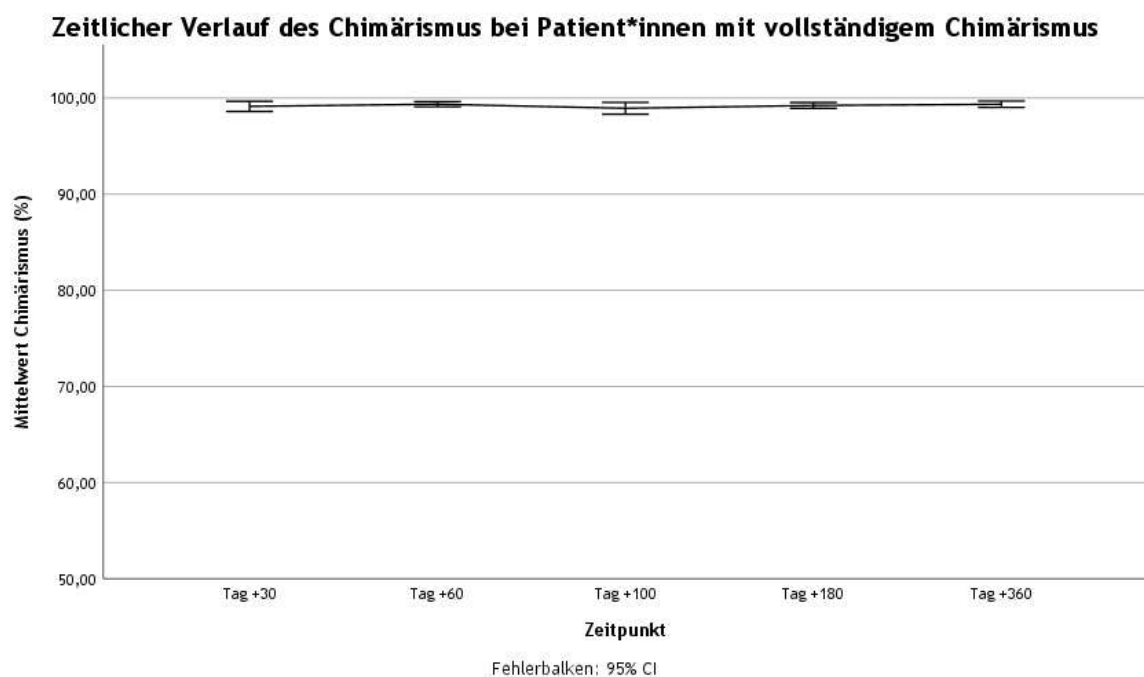


Abbildung 2: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gruppe vollständiger Chimärismus

Die Mehrheit der Patient*innen ($n = 69$) weist einen vollständigen Chimärismus ($\geq 95\%$) auf. Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Verlauf des mittleren Chimärismus dieser Patient*innen zu den beobachteten Zeitpunkten. Dargestellt sind

Mittelwerte mit Fehlerbalken (95%-Konfidenzintervall). Über den gesamten Beobachtungszeitraum bleibt der mittlere Chimärismus auf konstant hohem Niveau nahe 100 %. Es zeigen sich nur geringe Schwankungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten, ohne erkennbare systematische Zu- oder Abnahme. Die Fehlerbalken sind insgesamt sehr schmal.

4.2.2 Chimärismus im zeitlichen Verlauf - gemischter Chimärismus

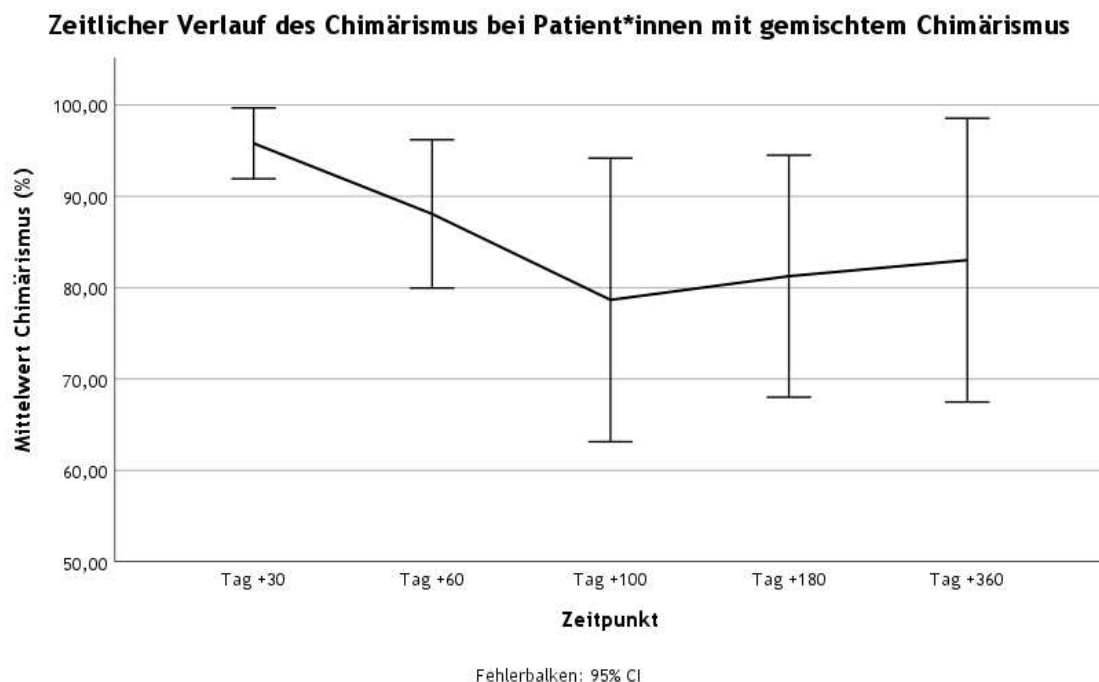


Abbildung 3: Chimärismus im zeitlichen Verlauf, Gruppe gemischter Chimärismus

Nur eine kleine Gruppe ($n = 10$) der Patient*innen zeigen einen gemischten Chimärismus ($< 95\%$). Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf des mittleren Chimärismus in dieser Gruppe zu den Zeitpunkten T +30, T +60, T +100, T +180 und T +360. Dargestellt sind wiederum Mittelwerte mit Fehlerbalken (95%-Konfidenzintervall).

Im Gegensatz zur Gruppe mit vollständigem Chimärismus ist hier der mittlere Spender*innenanteil erwartungsgemäß geringer und zeigt eine stärkere Variabilität. Zwischen T +30 und T +100 ist zunächst ein abnehmender Trend des mittleren Chimärismus erkennbar. Ab T +100 zeigt sich eine leichte Stabilisierung beziehungsweise ein geringfügiger Wiederanstieg der Mittelwerte bis T +360.

Auffällig sind die deutlich breiteren Fehlerbalken im Vergleich zur Gruppe mit vollständigem Chimärismus. Dies weist auf eine höhere Variabilität der Werte innerhalb der Gruppe sowie auf eine größere Unsicherheit der Mittelwerte hin, die unter anderem mit der geringen Stichprobengröße zusammenhängen könnte.³ Die zunehmende Varianz könnte zudem auf heterogene klinische Verläufe, unterschiedliche Immunrekonstitutionsdynamiken oder therapeutische Interventionen wie eine DLI zurückzuführen sein.

4.2.2.1 Differenzierte Analyse des Chimärismus einzelner Zelllinien in der Subgruppe gemischter Chimärismus

Tabelle 9: T-Zell-Chimärismus (CD3)

ID	Tag +30	Tag +60	Tag +100	Tag +180	Tag +360
P01	-	15,07	28,31	60,68	86,23
P06	-	-	46,41	61,58	53,31
P07	-	97,34	86,42	97,30	98,29
P11	-	21,97	17,76	30,06	76,37
P16	-	-	-	-	-
P33	-	3,72	25,00	69,90	87,67
P48	41,36	27,60	5,79	19,34	62,81
P60	-	-	29,55	46,53	89,99
P74	6,12	35,83	59,31	95,55	98,88
P79	-	-	52,01	87,15	88,73

Werte in Prozent (%). CD3 = T-zellulärer Chimärismus. „-“= keine Daten verfügbar

Der CD3-Chimärismus (= T-Zell-Chimärismus) zeigt eine ausgeprägte Variabilität zwischen den Patient*innen der Subgruppe mit gemischtem Chimärismus. Während einige Patient*innen (z.B. P07, P74) früh hohe Werte erreichen, zeigen andere eine verzögerte T-zelluläre Rekonstitution mit niedrigen Ausgangswerten und kontinuierlichem Anstieg im Verlauf (z.B. P01, P33, P60).

³ Die Einzelverläufe der Chimärismuswerte für diese Gruppe (n = 10 Patient*innen) sind im Anhang in den Abbildungen 4 - 13 dargestellt.

Tabelle 10: Myeloider Chimärismus (CD14)

ID	Tag +30	Tag +60	Tag +100	Tag +180	Tag +360
P01	-	100,00	98,05	98,71	98,02
P06	-	-	-	-	-
P07	-	40,76	11,73	10,69	5,29
P11	-	-	-	-	-
P16	-	-	-	-	-
P33	-	-	-	-	-
P48	-	-	-	-	-
P60	-	-	-	-	-
P74	-	-	-	-	-
P79	86,26	-	97,94	91,54	96,72

Werte in Prozent (%). CD14 = myeloider Chimärismus. „-“= keine Daten verfügbar

Der CD14-Chimärismus (= myeloider Chimärismus) ist nur bei einem Teil der Patient*innen in der Subgruppe gemischter Chimärismus verfügbar. Zwei der zehn Patient*innen erreichen früh hohe Werte (P01, P79), ein*e Patient*in (P07) zeigt persistierend niedrige Werte mit abnehmender Tendenz im Verlauf. Für die Mehrheit der Patient*innen liegen keine CD14-Daten vor.

4.3 Auftreten und Ausprägung der GvHD

Zum Zeitpunkt T +30 litten 14 von 79 Patient*innen (17,72 %) an einer GvHD. An T +60 waren 16 Patient*innen (20,25 %) betroffen, an T +100 wieder 14 (17,72 %) und an T +180 zwölf (15,19 %). An T +360 zeigten neun Patient*innen (11,39 %) eine GvHD.

Insgesamt entwickelten 32 Patient*innen (30 aus der Gruppe mit vollständigem, zwei aus der Gruppe mit gemischtem Chimärismus) im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraum eine GvHD. In der untersuchten Kohorte zeigten sich unterschiedliche Manifestationen der GvHD hinsichtlich betroffener Organsysteme und Verlaufsformen.

Bei 16 Patient*innen trat die Erkrankung isoliert innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auf und wurde somit als akute GvHD klassifiziert. Vier

Patient*innen entwickelten die GvHD erstmals nach Tag +100, entsprechend einer chronischen Form. Zwölf Patient*innen waren sowohl von einer akuten als auch im weiteren Verlauf von einer chronischen Form der GvHD betroffen.

Die Haut war in der untersuchten Kohorte das am häufigsten betroffene Organsystem. Eine isolierte akute kutane GvHD trat bei acht Patient*innen auf.

Darüber hinaus zeigten drei Patient*innen eine akute Beteiligung von Haut und Gastrointestinaltrakt, und ein*e Patient*in wies zusätzlich eine akute Beteiligung der Leber auf.

Eine kombinierte akute Beteiligung von Haut und Leber wurde bei einer*inem weiteren Patient*in beobachtet.

Chronische bzw. gemischte Verlaufsformen mit Hautbeteiligung waren ebenfalls häufig: Sieben Patient*innen entwickelten eine akute und chronische Haut-GvHD, drei Patient*innen eine akute Haut-GvHD mit zusätzlicher chronischer Beteiligung von Haut und Darm, und ein*e Patient*in zeigte eine Kombination aus akuter Leberbeteiligung sowie chronischer GvHD von Haut und Gastrointestinaltrakt.

Der Gastrointestinaltrakt war das zweithäufigste betroffene Organsystem. Eine isolierte akute GvHD des Gastrointestinaltrakts wurde bei drei Patient*innen beobachtet. Zusätzlich bestand bei mehreren Patient*innen eine kombinierte Beteiligung mit anderen Organen, insbesondere der Haut (siehe oben). Chronische Manifestationen des Gastrointestinaltrakts traten bei drei Patient*innen in Kombination mit Hautbeteiligung sowie bei einer*inem Patient*in isoliert auf. Darüber hinaus zeigte ein*e Patient*in eine kombinierte akute und chronische GvHD des Gastrointestinaltrakts.

Die Leber war vergleichsweise selten betroffen und trat ausschließlich im Rahmen kombinierter Verläufe auf. Eine akute Leberbeteiligung wurde bei insgesamt drei Patient*innen beobachtet, jeweils in Kombination mit Haut und/oder Gastrointestinaltrakt.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der betroffenen Organsysteme zeigt, dass die Haut mit 27 Fällen am häufigsten betroffen war, gefolgt vom GIT (n = 16) und der Leber (n = 3) (Tabelle 9).⁴

Tabelle 11: Gesamtübersicht der betroffenen Organsysteme

Betroffenes Organsystem	Anzahl (n)
Haut	27
GIT	16
Leber	3

4.3.1 Auftreten einer GvHD in der Subgruppe gemischter Chimärismus

Tabelle 12: Auftreten einer GvHD bei Patien*innen mit gemischtem Chimärismus

ID	Tag +30	Tag +60	Tag +100	Tag +180	Tag +360
P01	0	0	0	0	0
P06	0	0	0	0	0
P07	0	0	0	0	0
P11	0	0	0	0	0
P16	1	1	0	0	0
P33	0	0	0	0	0
P48	0	0	0	0	0
P60	0	1	1	1	1
P74	0	0	0	0	0
P70	0	0	0	0	0

GvHD: 0 = keine GvHD, 1 = Auftreten einer GvHD

In der kleinen Subgruppe (n = 10) der Patient*innen mit gemischtem Chimärismus entwickelten zwei Patient*innen (P16, P60) eine GvHD, wobei bei einer Person sowohl eine akute als auch chronische Form auftrat, während die andere

⁴ Die GvHD-Manifestationen sind in Tabelle A3 im Anhang zusammengefasst.

ausschließlich eine akute GvHD zeigte. Tabelle 12 stellt eine Übersicht über das Auftreten einer GvHD zu den jeweiligen Zeitpunkten dar.

4.4 Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD

4.4.1 Gesamtkohorte

Über die Gesamtkohorte gesehen zeigt die Spearman-Korrelation signifikant positive Zusammenhänge zwischen Chimärismus und GvHD an Tag + 30 ($r = 0,400$, $p < 0,001$), Tag + 100 ($r = 0,353$, $p = 0,002$) sowie an Tag +360 ($r = 0,299$, $p = 0,009$). An Tag +60 zeigt sich ein nicht signifikanter Trend ($r = 0,216$, $p = 0,058$), während an Tag +180 kein Zusammenhang besteht ($r = 0,130$, $p = 0,253$). Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 13 ersichtlich.

	Chimärismus und GvHD Tag +30	Chimärismus und GvHD Tag +60	Chimärismus und GvHD Tag +100	Chimärismus und GvHD Tag +180	Chimärismus und GvHD Tag +360
Korrelationskoeffizient	0,400**	0,216	0,353**	0,130	0,299**
Sig. (2-seitig)	<0,001	0,058	0,002	0,253	0,009
n	79	78	78	79	76

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (2-seitig).

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, Gesamtkohorte

4.4.2 Gruppe mit vollständigem Chimärismus

Bei der Analyse der Gruppe mit vollständigem Chimärismus zeigt sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Chimärismus und GvHD an Tag +30 ($r = 0,462$, $r < 0,001$), +60 ($r = 0,282$, $p = 0,020$), +100 ($r = 0,400$, $p < 0,001$) und an Tag +360 ($r = 0,358$, $p = 0,003$). An Tag + 180 besteht kein signifikanter Zusammenhang ($r = 0,119$, $p = 0,328$). Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

	Chimärismus und GvHD Tag +30	Chimärismus und GvHD Tag +60	Chimärismus und GvHD Tag +100	Chimärismus und GvHD Tag +180	Chimärismus und GvHD Tag +360
Korrelationskoeffizient	0,462**	0,282*	0,400**	0,119	0,358**
Sig. (2-seitig)	<0,001	0,020	<0,001	0,328	0,003
n	69	68	68	69	66

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (2-seitig).

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, vollständiger Chimärismus

4.4.3 Gruppe mit gemischtem Chimärismus

In der Gruppe mit gemischtem Chimärismus, die mit 10 Patient*innen eine kleine Kohorte umfasst, zeigt sich zu keinem der untersuchten Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD (alle $p > 0,05$). Ab Tag +180 zeigt sich eine Tendenz zu höheren Korrelationskoeffizienten ($r = 0,406$), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,244$). Für die früheren Erhebungszeitpunkte ergaben sich lediglich sehr schwache Korrelationen ($r \leq 0,29$). In Tabelle 15 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

	Chimärismus und GvHD Tag +30	Chimärismus und GvHD Tag +60	Chimärismus und GvHD Tag +100	Chimärismus und GvHD Tag +180	Chimärismus und GvHD Tag +360
Korrelationskoeffizient	0,058	0,087	0,290	0,406	0,406
Sig. (2-seitig)	0,873	0,811	0,416	0,244	0,244
N	10	10	10	10	10

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (2-seitig).

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD, gemischter Chimärismus

4.5 Statistisch signifikante Ergebnisse

In der Gesamtkohorte zeigten sich signifikant positive Zusammenhänge zwischen Chimärismus und GvHD an den Zeitpunkten Tag +30 ($r = 0,400$, $p < 0,001$), Tag +100 ($r = 0,353$, $p = 0,002$) sowie Tag +360 ($r = 0,299$, $p = 0,009$). In der Subgruppenanalyse der Patient*innen mit vollständigem Chimärismus bestätigte

sich dieser Zusammenhang ebenfalls signifikant an Tag +30 ($r = 0,462$, $p < 0,001$), Tag + 60 ($r = 0,282$, $p = 0,020$), Tag + 100 ($r = 0,400$, $p < 0,001$) sowie an Tag +360 ($r = 0,358$, $p = 0,003$). In der Gruppe mit gemischtem Chimärismus hingegen konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der retrospektiven Studie zeigte sich in der Gesamtkohorte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD, insbesondere in der frühen posttransplantativen Phase. Signifikante Spearman-Korrelationen fanden sich an Tag +30, +100 und +360, wobei der stärkste Zusammenhang an Tag +30 beobachtet wurde. Dies spricht für eine Assoziation zwischen einem höheren Spender*innenchimärismus und einem erhöhten Risiko einer GvHD.

In der Subgruppenanalyse bestätigte sich dieser Zusammenhang in der Gruppe mit vollständigem Chimärismus ebenfalls signifikant an mehreren Zeitpunkten (Tag +30, +60, +100 und +360), wohingegen in der Gruppe mit gemischtem Chimärismus keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation ein Zusammenhang zwischen Spender*innendominanter Hämatopoese und der Entwicklung einer GvHD besteht, während dieser Zusammenhang bei gemischtem Chimärismus nicht nachweisbar ist.

5.2 Interpretation des Zusammenhangs zwischen Chimärismus und GvHD

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Grad des Spender*innenchimärismus und dem Auftreten einer GvHD, besonders in der frühen Phase nach der Transplantation. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass ein höherer Anteil der Spender*innenhämatopoese mit einer gesteigerten allogenen Immunreaktivität assoziiert ist. Diese Immunreaktion ist aus immunologischer Sicht plausibel, da ein rasches und ausgeprägtes Engraftment donor*innenabgeleiteter Immunzellen die Grundlage für eine GvHD bilden kann.

Besonders ausgeprägt zeigte sich der Zusammenhang an Tag +30 sowie an Tag +100, was die Bedeutung der frühen immunologischen Rekonstitutionsphase unterstreicht. In dieser Phase besteht eine hohe Dynamik zwischen

Immunsuppression, T-Zell-Expansion und alloreaktiver Aktivität. Die beobachteten Zusammenhänge könnten somit Ausdruck einer gemeinsamen immunologischen Grundlage von stabilem Spender*innenengraftment und GvHD-Entwicklung sein. (83)

In der Subgruppenanalyse war der Zusammenhang ausschließlich in der Gruppe mit vollständigem Chimärismus nachweisbar, während sich bei gemischtem Chimärismus keine signifikanten Korrelationen zeigten. Dies deutet darauf hin, dass insbesondere eine stabile donor*innendominante Engraftment-Situation mit einer erhöhten GvHD-Wahrscheinlichkeit assoziiert sein könnte, wohingegen bei gemischtem Chimärismus möglicherweise eine geringere allogene Effektorstärke vorliegt.

Die Betrachtung des T-zellulären (CD3) und des myeloiden (CD14) Chimärismus in der kleineren Subpopulation (n = 10) zeigte unterschiedliche Rekonstitutionsmuster der jeweiligen Zelllinien nach allogener HSZT. Der gemischte Chimärismus bezog sich dabei in 9 von 10 Fällen auf die CD3-positive Zellpopulation.

Während der CD14-Chimärismus in den verfügbaren Datensätzen bei der Mehrheit früh hohe Werte aufwies und somit auf ein schnelles und stabiles Engraftment der myeloischen Zellreihe hindeutet, zeigte der CD3-Chimärismus eine deutlich größere Variabilität und teilweise verzögerte Rekonstitution.

In der betrachteten Subgruppe entwickelten zwei Patient*innen eine GvHD, wobei bei einer*inem ausschließlich eine akute GvHD, bei der*dem weitere*n Patient*in hingegen eine akute und eine chronische Form beobachtet wurde. Eine eindeutige Zuordnung dieser Ereignisse zu den Verläufen des CD3- oder CD14-Chimärismus ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Es fehlen relevante Zeitpunkte oder komplette Datensätze, wodurch eine Analyse der Dynamik eingeschränkt ist.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass der Chimärismus als Marker immunologischer Aktivität betrachtet werden kann.

5.3 Einordnung der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur

Die in dieser Arbeit beobachteten signifikant positiven Zusammenhänge zwischen höherem Spender*innenchimärismus und dem Auftreten einer GvHD, insbesondere in der frühen posttransplantativen Phase sind immunologisch plausibel und werden durch publizierte Daten gestützt. Chimärismusanalysen nach allogener HSZT dienen nicht nur der Engraftment-Kontrolle, sondern werden auch als Marker der Immunrekonstitution und immunologischer Komplikationen diskutiert.

Die Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Literatur überein, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen vollständigem Spender*innenchimärismus und der Entwicklung einer GvHD dokumentiert. Mattson et al. zeigten in einer Kohorte von 102 Patient*innen, dass ein gemischter T-Zell-Chimärismus signifikant mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung einer akuten GvHD Grad II - IV assoziiert war (52 % vs. 5 %, $p < 0,001$), wobei ein vollständiger Spender*innenchimärismus in der multivariaten Analyse als stärkster Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten GvHD identifiziert wurde. (70)

Die Bedeutung der frühen Beobachtungszeitpunkte Tag +30 und Tag +100 wird durch mehrere Studien bestätigt. Martínez-Laperche et al. identifizieren das Erreichen eines vollständigen Spender*innenchimärismus in CD25+-aktivierten Leukozyten an Tag +30 als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer GvHD Grad II - IV (Hazard Ratio 11,9; $p = 0,017$). (80)

Guidotti et al. zeigten in einer Studie mit 142 Patient*innen, dass Transplantatempfänger*innen mit vollständigem T-Zell-Chimärismus ($CD3+ > 95\%$) an Tag +30 ein erhöhtes Risiko für schwere akute GvHD Grad III - IV aufwiesen, während bei der Patient*innengruppe mit gemischtem Chimärismus ($< 95\%$) keine Fälle von schwerer GvHD auftraten. (81)

Die Beobachtung, dass der Zusammenhang ausschließlich in der Gruppe mit vollständigem Chimärismus nachweisbar war, entspricht den Ergebnissen von Balon et al., die zeigten, dass frühes Erreichen eines vollständigen Chimärismus

(vor Tag +100) signifikant mit extensiver chronischer GvHD assoziiert war ($p < 0,001$) und dass diese Patient*innen eine schwerere GvHD entwickelten. (84)

Van Besien et al. bestätigte in einer Studie mit 120 Patient*innen, dass ein gemischter Chimärismus nach allogener HSZT mit Alemtzumab-basierter Konditionierung vor akuter und insbesondere chronischer GvHD schützt ($p = 0,01$), ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen. (85)

Die immunologische Grundlage dieser Beobachtungen wird durch Zytokin-Studien unterstützt: Remberger et al. zeigten, dass Patient*innen mit vollständigem Chimärismus höhere Spiegel proinflammatorischer Zytokine ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$) und niedrigere Spiegel immunmodulatorischer Zytokine ($\text{TGF-}\beta$, IL-10) aufwiesen, was auf ein Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen und immunmodulatorischen Mechanismen als Grundlage für Chimärismus und GvHD hinweist. (86)

Wiederum zeigen Studien, dass inkompletter Chimärismus in B-Zell- oder myeloiden Linien mit einem erhöhten Risiko für chronische GvHD assoziiert sein kann, was auf eine wichtige Rolle persistierender Empfänger*in-Antigen-präsentierender Zellen in der cGvHD-Pathogenese hindeutet. (87)

Dies unterstreicht die Komplexität der Chimärismus-GvHD-Beziehung und die Notwendigkeit zelltypspezifischer Analysen.

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen vollständigem Spender*innenchimärismus und GvHD-Entwicklung und unterstützen die Hypothese, dass der Chimärismusgrad als Marker immunologischer Aktivität betrachtet werden kann. (77)

5.4 Methodische Limitationen und kritische Reflexion

Die vorliegende Untersuchung unterliegt mehreren methodischen Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Analyse, wodurch eine systematische Verzerrung (Selektions- und Informationsbias) nicht ausgeschlossen werden kann. Die Datenerhebung erfolgte auf Basis vorhandener klinischer

Dokumentation, sodass mögliche Inkonsistenzen oder fehlende Werte die Analyse beeinflusst haben könnten. Retrospektive Studien erlauben zudem keine Kontrolle über mögliche Confounder (HLA-Kompatibilität, Konditionierungsregime, Stammzellquelle, Immunsuppression), die den Zusammenhang zwischen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD beeinflussen könnten.

Zudem weist die Patient*innenkohorte eine klinische Heterogenität in Bezug auf der zugrunde liegenden Erkrankung, der zuvor stattgefundenen Therapien und der transplantationsbezogenen Risikofaktoren auf. Diese Variabilität zwischen den einzelnen Patient*innen kann die Vergleichbarkeit einschränken.

Eine weitere Limitation der durchgeführten Analyse besteht darin, dass keine Graduierung der GvHD berücksichtigt wurde. Die Auswertung erfolge ausschließlich anhand des Auftretens oder Nichtauftretens einer GvHD, ohne eine Einteilung nach Schweregrad vorzunehmen. Somit konnte kein möglicher Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Chimärismus und der Stärke der klinischen Manifestation der GvHD untersucht werden. Aus diesem Grund bleibt es unklar, ob ein höherer Chimärismus mit einer schwereren Ausprägung der Erkrankung assoziiert sind. Eine zukünftige Analyse unter Berücksichtigung etablierter Grading-Systeme (siehe Tabelle 5) könnte dazu beitragen, den Zusammenhang differenzierter zu beurteilen.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt betrifft die Stichprobengröße, insbesondere in der Subgruppe mit den Patient*innen mit gemischtem Chimärismus. Die geringe Fallzahl ($n = 10$) in dieser Gruppe reduziert die statistische Power erheblich und erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Typ-II-Fehlers (= β -Fehler), also das Übersehen eines tatsächlich vorhandenen Effekts. Das Ausbleiben signifikanter Korrelationen in dieser Subgruppe erlaubt daher keine definitive Aussage über das Nichtbestehen eines Zusammenhangs. (88,89)

Darüber hinaus wurden die Chimärismuswerte ausschließlich zu definierten Zeitpunkten nach Transplantation (Tag +30, +60, +100, +180 und +360) analysiert, wobei die Chimärismusdaten im longitudinalen Verlauf nicht immer vollständig vorhanden waren. In einzelnen Fällen konnten daher nur unvollständige

Datensätze in die Analyse miteinbezogen werden, was zu einer variierenden Stichprobengröße zwischen den untersuchten Zeitpunkten führte.

Weiters erfolgte die Erhebung der Chimärismuswerte im klinischen Alltag, wodurch die Probenentnahme nicht immer zu den definierten Zeitpunkten erfolgen konnte. In einigen Fällen wurden daher Messungen berücksichtigt, die innerhalb eines zeitlichen Toleranzbereichs von etwa $\pm 10\%$ um den jeweiligen Zielzeitpunkt lagen. Diese Vorgehensweise war notwendig, um eine möglichst umfassende Datennutzung zu gewährleisten, kann jedoch zu einer Ungenauigkeit in der Darstellung des Verlaufs führen.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass der beobachtete statistische Zusammenhang zwischen Chimärismus und GvHD keine kausale Beziehung beweist. Beide Phänomene können Ausdruck derselben immunologischen Reaktion nach allogener HSZT sein.

Trotz der genannten methodischen Limitationen liefern die vorliegenden Ergebnisse wertvolle Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen dem Chimärismusgrad und der Entwicklung einer GvHD nach allogener HSZT. Die Analyse erlaubt einen Einblick in die Dynamik des Chimärismus im posttransplantativen Verlauf sowie in dessen klinische Relevanz.

Zukünftige prospektive Studien mit größeren Patient*innenkollektiven und standardisierten Messzeitpunkten können dazu beitragen, die hier beobachteten Zusammenhänge weiter zu validieren und die prognostische Bedeutung des Chimärismus präziser zu definieren.

6. Schlussfolgerungen

6.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, retrospektiv zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD nach allogener HSZT in einem pädiatrischen Patient*innenkollektiv besteht.

Die durchgeführten Analysen zeigen, dass in der Gesamtkohorte, insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation signifikante positive Korrelationen zwischen dem Grad des Spender*innenchimärismus und dem Auftreten einer GvHD nachgewiesen werden konnte. Signifikante Zusammenhänge zeigten sich vor allem an den Zeitpunkten Tag +30, Tag +100 sowie Tag +360 nach Transplantation. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein höherer Spender*innenanteil im peripheren Blut mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine GvHD zu entwickeln, assoziiert sein kann.

In der Subgruppenanalyse bestätigte sich dieser Zusammenhang insbesondere in der Gruppe mit vollständigem Chimärismus, während in der Gruppe mit gemischtem Chimärismus keine statistisch signifikanten Korrelationen festgestellt werden könnte. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine ausgeprägte spender*innendominante Hämatopoese mit einer stärkeren allogenen Immunreaktion verbunden ist, die sich klinisch als GvHD präsentiert.

Zusammenfassend kann die Forschungsfrage positiv beantwortet werden, dass ein Zusammenhang zwischen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD besteht. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass es sich um korrelative Zusammenhänge handelt und keine kausale Beziehung abgeleitet werden kann.

6.2 Implikationen für klinische Praxis und Nachsorge

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die klinische Bedeutung der Chimärismusanalyse im posttransplantativen Monitoring nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Insbesondere in der frühen Phase

nach Transplantation kann der Verlauf des Spender*innenchimärismus wertvolle Hinweise auf die zugrunde liegende immunologische Dynamik zwischen Spender*innen- und Empfänger*innenzellen liefern. Ein rasch etablierter und stabiler spender*innen-dominanter Chimärismus kann dabei mit einer verstärkten allogenen Immunreaktion einhergehen und somit mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer GvHD assoziiert sein.

Vor diesem Hintergrund stellt die regelmäßige Bestimmung des Chimärismus einen wichtigen Bestandteil der posttransplantativen Verlaufskontrolle dar. Die Analyse kann dazu beitragen, Patient*innen mit erhöhtem Risiko für transplantationsassoziierte Komplikationen frühzeitig zu identifizieren und entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Dazu zählen beispielsweise Anpassungen der immunsuppressiven Therapie, eine engmaschigere klinische Überwachung oder gegebenenfalls präventive beziehungsweise therapeutische Interventionen.

Darüber hinaus kann die longitudinale Analyse des Chimärismus Hinweise auf Veränderungen der hämatopoetischen Rekonstitution geben und somit auch für die frühzeitige Erkennung eines möglichen Transplantatversagens oder eines Rezidivs der Grunderkrankung relevant sein. Eine strukturierte und standardisierte Nachsorge mit regelmäßigen Chimärismuskontrollen kann daher einen wichtigen Beitrag zur Optimierung des posttransplantativen Managements leisten.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Chimärismusanalyse nicht nur als diagnostisches Instrument zur Beurteilung des Engraftments dient, sondern auch als potenzieller Marker für immunologische Prozesse im Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation betrachtet werden kann.

6.3 Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschung

Die vorliegenden Ergebnisse liefern Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem posttransplantativen Chimärismus und dem Auftreten einer GvHD nach allogener HSZT. Dennoch besteht weiterhin Bedarf an weiterführender Forschung, um die prognostische Bedeutung des Chimärismus im klinischen Kontext genauer zu bestimmen.

Zukünftige Untersuchungen sollten insbesondere prospektive Studiendesigns mit größeren Patient*innenkollektiven verfolgen, um die in dieser Arbeit beobachteten Zusammenhänge zu validieren und potenzielle Einflussfaktoren differenzierter zu analysieren. Eine standardisierte Erhebung der Chimärismuswerte zu klar definierten Zeitpunkten könnte dabei helfen, die Dynamik der Engraftment-Phase präziser abzubilden und deren Zusammenhang mit immunologischen Komplikationen besser zu charakterisieren.

Vor dem Hintergrund der in der kleinen Subgruppe gewonnenen, jedoch limitierten Erkenntnisse könnte eine umfassendere differenzierte Analyse einzelner Zellpopulationen, insbesondere des T-zellulären oder myeloiden Chimärismus, dazu beitragen, weitere Einblicke in die immunologischen Mechanismen zu erhalten, die zur Entstehung einer GvHD beitragen.

Langfristig könnten solche Erkenntnisse dazu beitragen, personalisierte Nachsorge- und Therapiestrategien zu entwickeln, bei denen der Chimärismusverlauf als prognostischer Marker genutzt wird, um das Risiko transplantationsassoziierter Komplikationen frühzeitig zu erkennen und therapeutische Entscheidungen individuell anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia - PubMed [Internet]. [zitiert 12. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501237/>
2. Rettinger E, Heckl D, Gibson B, Sauer M, Turkiewicz D, Kleinschmidt K, u. a. The hallmarks of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia*. Oktober 2025;39(10):2313-28. doi:10.1038/s41375-025-02685-5 PubMed PMID: 40634512; PubMed Central PMCID: PMC12463678.
3. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, u. a. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. April 2015;33(11):1265-74. doi:10.1200/JCO.2014.58.9747 PubMed PMID: 25753432.
4. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet Lond Engl*. 18. Juni 2022;399(10343):2310-24. doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0 PubMed PMID: 35691301.
5. Nikiforow S, Duncan CN. Role of Hematopoietic Cell Transplantation in Pediatric and Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Remaining Unknowns and Challenges. *Hematol Oncol Clin North Am*. Juni 2025;39(3):645-60. doi:10.1016/j.hoc.2025.03.002 PubMed PMID: 40240177.
6. Dell'Orso G, Bagnasco F, Giardino S, Pierri F, Ferrando G, Di Martino D, u. a. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity: 30-year single-center experience. *Front Immunol*. 2023;14:1103080. doi:10.3389/fimmu.2023.1103080 PubMed PMID: 36825011; PubMed Central PMCID: PMC9941625.
7. Brissot E, Rialland F, Cahu X, Strullu M, Corradini N, Thomas C, u. a. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant*. Februar 2016;51(2):267-72. doi:10.1038/bmt.2015.250 PubMed PMID: 26642337.
8. Timofeeva, Philogene, Zhang. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol*. 2022. doi:10.1016/j.humimm.2022.08.007
9. Leitlinien zur allogenen SCT - Home [Internet]. [zitiert 20. Februar 2026]. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/LeitlinienallogeneSCT.html>
10. Specific removal of alloreactive T-cells to prevent GvHD in hemopoietic stem cell transplantation: rationale, strategies and perspectives - PubMed

- [Internet]. [zitiert 20. Februar 2026]. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27066851/>
11. How do I perform hematopoietic progenitor cell selection? - PubMed [Internet]. [zitiert 20. Februar 2026]. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919388/>
 12. Ibikunle S, Grosso D, Gergis U. The two-step approach to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2023;14:1237782. doi:10.3389/fimmu.2023.1237782 PubMed PMID: 37720225; PubMed Central PMCID: PMC10502717.
 13. Brugger W, Scheding S, Ziegler B, Bühring HJ, Kanz L. Ex vivo manipulation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Semin Hematol.* Januar 2000;37(1 Suppl 2):42-9. doi:10.1016/s0037-1963(00)90088-x PubMed PMID: 10718158.
 14. Li Pira G, Di Cecca S, Montanari M, Moretta L, Manca F. Specific removal of alloreactive T-cells to prevent GvHD in hemopoietic stem cell transplantation: rationale, strategies and perspectives. *Blood Rev.* Juli 2016;30(4):297-307. doi:10.1016/j.blre.2016.03.001 PubMed PMID: 27066851.
 15. Nickel RS, Qayed M, Worthington-White D, Stowell SR, Chiang KY. Infusion hemolysis after pediatric major ABO-mismatched bone marrow transplant: Comparison of two red blood cell depletion techniques. *Pediatr Blood Cancer.* März 2018;65(3). doi:10.1002/pbc.26883 PubMed PMID: 29115715; PubMed Central PMCID: PMC5766410.
 16. Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion - PubMed [Internet]. [zitiert 20. Februar 2026]. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7046847/>
 17. Red blood cell depletion in small-volume bone marrow processing using manipulation with third-party red blood cells: A comparison of the performance of the COBE spectra and the spectra Optia systems - PubMed [Internet]. [zitiert 20. Februar 2026]. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084209/>
 18. Koster EAS, von dem Borne PA, van Balen P, van Egmond EHM, Marijt EWA, Veld SAJ, u. a. Competitive Repopulation and Allo-Immunologic Pressure Determine Chimerism Kinetics after T Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation and Donor Lymphocyte Infusion. *Transplant Cell Ther.* April 2023;29(4):268.e1-268.e10. doi:10.1016/j.jtct.2022.12.022 PubMed PMID: 36587743.
 19. Llaurador G, Nicoletti E, Prockop SE, Hsu S, Fuller K, Mauguen A, u. a. Donor-Host Lineage-Specific Chimerism Monitoring and Analysis in Pediatric Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: Influence of Pretransplantation Variables and Correlation with Post-Transplantation

- Outcomes. *Transplant Cell Ther.* September 2021;27(9):780.e1-780.e14. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.020 PubMed PMID: 34082161; PubMed Central PMCID: PMC9400805.
20. Barta A, Bártai A, Kelemen E, Lengyel L, Reményi P, Sipos A, u. a. Immunological importance of chimerism in transplantation: new conditioning protocol in BMT and the development of chimeric state. *Hum Immunol.* Februar 2000;61(2):101-10. doi:10.1016/s0198-8859(99)00143-3 PubMed PMID: 10717801.
 21. Liesveld JL, Rothberg PG. Mixed chimerism in SCT: conflict or peaceful coexistence? *Bone Marrow Transplant.* September 2008;42(5):297-310. doi:10.1038/bmt.2008.212 PubMed PMID: 18660844.
 22. Donor-Host Lineage-Specific Chimerism Monitoring and Analysis in Pediatric Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: Influence of Pretransplantation Variables and Correlation with Post-Transplantation Outcomes - PubMed [Internet]. [zitiert 12. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082161/>
 23. Clemente I, Goncalo A, Faria C, Dias M, Barbosa I, Mendes C. Relevance of Chimerism Analysis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc.* Mai 2017;49(4):890-2. doi:10.1016/j.transproceed.2017.01.065 PubMed PMID: 28457419.
 24. Preuner S, Lion T. Post-transplant monitoring of chimerism by lineage-specific analysis. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2014;1109:271-91. doi:10.1007/978-1-4614-9437-9_14 PubMed PMID: 24473788.
 25. Miura S, Ueda K, Minakawa K, Nollet KE, Ikeda K. Prospects and Potential for Chimerism Analysis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cells.* 6. Juni 2024;13(11):993. doi:10.3390/cells13110993 PubMed PMID: 38891125; PubMed Central PMCID: PMC11172215.
 26. Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, u. a. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood.* 15. Juni 2002;99(12):4618-25. doi:10.1182/blood.V99.12.4618
 27. Maas F, Schaap N, Kolen S, Zoetbrood A, Buño I, Dolstra H, u. a. Quantification of donor and recipient hemopoietic cells by real-time PCR of single nucleotide polymorphisms. *Leukemia.* 1. März 2003;17(3):630-3. doi:10.1038/sj.leu.2402857
 28. Masmas TN, Madsen HO, Petersen SL, Ryder LP, Svejgaard A, Alizadeh M, u. a. Evaluation and Automation of Hematopoietic Chimerism Analysis Based on Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction. *Biol Blood Marrow Transplant.* Juli 2005;11(7):558-66. doi:10.1016/j.bbmt.2005.04.004
 29. Gineikiene E, Stoskus M, Griskevicius L. Single Nucleotide Polymorphism-Based System Improves the Applicability of Quantitative PCR for Chimerism

- Monitoring. *J Mol Diagn.* Januar 2009;11(1):66-74. doi:10.2353/jmoldx.2009.080039
30. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 30. November 2017;377(22):2167-79. doi:10.1056/NEJMra1609337
 31. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl.* 2. Mai 2009;373(9674):1550-61. doi:10.1016/S0140-6736(09)60237-3 PubMed PMID: 19282026; PubMed Central PMCID: PMC2735047.
 32. Moreno DF, Cid J. Graft-versus-host disease. *Med Clin (Barc).* 4. Januar 2019;152(1):22-8. doi:10.1016/j.medcli.2018.07.012 PubMed PMID: 30309668.
 33. Ichiki Y, Bowlus CL, Shimoda S, Ishibashi H, Vierling JM, Gershwin ME. T cell immunity and graft-versus-host disease (GVHD). *Autoimmun Rev.* Januar 2006;5(1):1-9. doi:10.1016/j.autrev.2005.02.006 PubMed PMID: 16338205.
 34. Onkopedia [Connector] [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut>
 35. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage | *Nature Medicine* [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nm.3517>
 36. Luft T, Dreger P, Radujkovic A. Endothelial cell dysfunction: a key determinant for the outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Oktober 2021;56(10):2326-35. doi:10.1038/s41409-021-01390-y
 37. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients | *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt2011137>
 38. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, u. a. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1. Januar 2016;22(1):4-10. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.001
 39. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc.* Dezember 1974;6(4):367-71. PubMed PMID: 4155153.

40. Ziemer M, Haeusermann P, Janin A, Massi D, Ziepert M, Wolff D, u. a. Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin - an interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):915-24. doi:10.1111/jdv.12215
41. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. Februar 1986;90(2):460-77. doi:10.1016/0016-5085(86)90949-2 PubMed PMID: 3510147.
42. American Journal of Hematology | Blood Research Journal | Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23955>
43. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, u. a. 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*. 1. September 2009;10(9):855-64. doi:10.1016/S1470-2045(09)70225-6 PubMed PMID: 19695955.
44. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, u. a. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Juni 2008;14(6):641-50. doi:10.1016/j.bbmt.2008.03.005 PubMed PMID: 18489989; PubMed Central PMCID: PMC2633246.
45. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, u. a. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 3. August 2017;130(5):677-85. doi:10.1182/blood-2017-04-779769
46. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, u. a. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 1. Februar 2024;11(2):e147-59. doi:10.1016/S2352-3026(23)00342-3 PubMed PMID: 38184001.
47. Zeiser R, Bubnoff N von, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, u. a. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 7. Mai 2020;382(19):1800-10. doi:10.1056/NEJMoa1917635
48. Locatelli F, Kang HJ, Bruno B, Gandemer V, Rialland F, Faraci M, u. a. Ruxolitinib for pediatric patients with treatment-naïve and steroid-refractory acute graft-versus-host disease: the REACH4 study. *Blood*. 14. November 2024;144(20):2095-106. doi:10.1182/blood.2023022565

49. British Journal of Haematology | Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09114.x>
50. A Refined Risk Score for Acute Graft-versus-Host Disease that Predicts Response to Initial Therapy, Survival, and Transplant-Related Mortality - Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00003-8/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00003-8/fulltext)
51. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, u. a. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1. März 2001;97(5):1219-26. doi:10.1182/blood.v97.5.1219 PubMed PMID: 11222363.
52. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. April 2003;9(4):215-33. doi:10.1053/bbmt.2003.50026 PubMed PMID: 12720215.
53. Onkopedia [Connector] [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch>
54. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, Kassab J, Zoghbi M, Dutta D, u. a. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges. *Blood Rev*. 1. Juli 2023;60:101054. doi:10.1016/j.blre.2023.101054
55. Pre-transplantation risk factors to develop sclerotic chronic GvHD after allogeneic HSCT: A multicenter retrospective study from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) | Bone Marrow Transplantation [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt2014244>
56. Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R, Körmöczy U, Rottal A, Frantal S, u. a. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood*. 17. Februar 2011;117(7):2265-74. doi:10.1182/blood-2010-07-295766
57. Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR. Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. *Blood*. 15. Juni 2005;105(12):4885-91. doi:10.1182/blood-2004-12-4980 PubMed PMID: 15746077; PubMed Central PMCID: PMC1894995.
58. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, u. a. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther*. 1. August 2022;28(8):426-45. doi:10.1016/j.jtct.2022.05.038

59. Lelas A, Langer R, Rittenschober M, Desnica L, Greinix H, Dickinson A, u. a. Incidence of Chronic graft-versus-host Disease - Results from a Prospective Multicentre Analysis of 2 Cohorts. In. 2020.
60. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report - Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(14\)01378-0/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(14)01378-0/fulltext)
61. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, u. a. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. Biol Blood Marrow Transplant. 1. Dezember 2010;16(12):1611-28. doi:10.1016/j.bbmt.2010.06.015 PubMed PMID: 20601036.
62. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD | Blood Advances | American Society of Hematology [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/14/2218/260100/Randomized-controlled-study-of-ECP-with>
63. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. The Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease (28.10.2011). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=110560>
64. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: A dual center retrospective analysis | Bone Marrow Transplantation [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt2014170>
65. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease | New England Journal of Medicine [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2033122>
66. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/blood/article/112/7/2667/24720/A-multicenter-prospective-phase-2-randomized-study>
67. Lopez F, Parker P, Nademanee A, Rodriguez R, Al-Kadhimi Z, Bhatia R, u. a. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. April 2005;11(4):307-13. doi:10.1016/j.bbmt.2005.01.011 PubMed PMID: 15812396.

68. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/blood/article/130/21/2243/36673/Ibrutinib-for-chronic-graft-versus-host-disease>
69. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [zitiert 26. April 2026]. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/blood/article/138/22/2278/476399/Belumosedil-for-chronic-graft-versus-host-disease>
70. Mattsson J, Uzunel M, Remberger M, Ringdén O. T cell mixed chimerism is significantly correlated to a decreased risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Transplantation. 15. Februar 2001;71(3):433-9. doi:10.1097/00007890-200102150-00017 PubMed PMID: 11233907.
71. Mohty M, Avinens O, Faucher C, Viens P, Blaise D, Eliaou JF. Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 1. Juli 2007;92(7):1004-6. doi:10.3324/haematol.10971
72. Nikolousis E, Robinson S, Nagra S, Brookes C, Kinsella F, Tauro S, u. a. Post-transplant T cell chimerism predicts graft versus host disease but not disease relapse in patients undergoing an alemtuzumab based reduced intensity conditioned allogeneic transplant. Leuk Res. Mai 2013;37(5):561-5. doi:10.1016/j.leukres.2013.01.010 PubMed PMID: 23395505.
73. Chen H, Li XY, Zhan LP, Fang JP, Huang K, Li Y, u. a. Prediction, management, and prognosis of mixed chimerism after hematopoietic stem cell transplantation in transfusion-dependent pediatric thalassemia patients. Pediatr Transplant. Dezember 2020;24(8):e13876. doi:10.1111/petr.13876 PubMed PMID: 33098346.
74. Liu J, Mai Y, Jing Z, Zhao L, Niu H, Qiu S, u. a. Protective factors, management and prognosis of mixed chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia in children. Bone Marrow Transplant. Juni 2025;60(6):811-9. doi:10.1038/s41409-025-02577-3 PubMed PMID: 40188230.
75. Reshef R, Hexner EO, Loren AW, Frey NV, Stadtmauer EA, Luger SM, u. a. Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem-cell transplantation with reduced intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. November 2014;20(11):1758-66. doi:10.1016/j.bbmt.2014.07.003 PubMed PMID: 25016197; PubMed Central PMCID: PMC4194246.
76. Pichler H, Fritsch G, König M, Daxberger H, Glogova E, Pötschger U, u. a. Peripheral blood late mixed chimerism in leucocyte subpopulations following

- allogeneic stem cell transplantation for childhood malignancies: does it matter? *Br J Haematol.* Juni 2016;173(6):905-17. doi:10.1111/bjh.14008
77. Rupa-Matysek J, Lewandowski K, Nowak W, Sawiński K, Gil L, Komarnicki M. Correlation between the kinetics of CD3+ chimerism and the incidence of graft-versus-host disease in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* Juni 2011;43(5):1915-23. doi:10.1016/j.transproceed.2011.02.011 PubMed PMID: 21693300.
 78. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, u. a. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* August 2021;27(8):642-9. doi:10.1016/j.jtct.2021.04.007 PubMed PMID: 34304802.
 79. Jiang Y, Wan L ping, Qin Y wen, Wang X rui, Yan S ke, Xie K cheng, u. a. Chimerism status is correlated to acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* März 2014;99(3):323-8. doi:10.1007/s12185-014-1510-5 PubMed PMID: 24481939.
 80. Martínez-Laperche C, Noriega V, Kwon M, Balsalobre P, González-Rivera M, Serrano D, u. a. Achievement of early complete donor chimerism in CD25+ activated leukocytes is a strong predictor of the development of graft-versus-host-disease after stem cell transplantation. *Exp Hematol.* Januar 2015;43(1):4-13.e1. doi:10.1016/j.exphem.2014.09.003 PubMed PMID: 25450515.
 81. Guidotti S, Bassi S, Rossi A, Borotti E, Cortellazzi P, Ferrarese D, u. a. Mixed T cell CHIMERISM in bone marrow at day+30 after allogeneic stem cell transplantation: Correlation with acute GVHD grades III-IV and no impact on relapse and overall survival. *Eur J Haematol.* Juli 2022;109(1):83-9. doi:10.1111/ejh.13772 PubMed PMID: 35389543.
 82. Labor der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie. SOP Chimärismusanalyse (SNP) [Richtlinie]. Graz: LKH-Univ. Klinikum Graz; 2026. Richtlinie 1015.7435.
 83. Li C mo, Wang Q yi, Chen Z gang, Wang C cong, Xie Y tong, Gao L. Immune reconstruction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: rules, mechanisms, and applications. *Ann Hematol.* 5. März 2026;105(4):162. doi:10.1007/s00277-026-06922-4
 84. Balon J, Hataburda K, Bieniaszewska M, Reichert M, Bieniaszewski L, Piekarska A, u. a. Early complete donor hematopoietic chimerism in peripheral blood indicates the risk of extensive graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* Juni 2005;35(11):1083-8. doi:10.1038/sj.bmt.1704962 PubMed PMID: 15821766.

85. van Besien K, Dew A, Lin S, Joseph L, Godley LA, Larson RA, u. a. Patterns and kinetics of T-cell chimerism after allo transplant with alemtuzumab-based conditioning: mixed chimerism protects from GVHD, but does not portend disease recurrence. *Leuk Lymphoma*. November 2009;50(11):1809-17. doi:10.3109/10428190903200790 PubMed PMID: 19821799.
86. Remberger M, Jaksch M, Uzunel M, Mattsson J. Serum levels of cytokines correlate to donor chimerism and acute graft-vs.-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. Juni 2003;70(6):384-91. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00078.x PubMed PMID: 12756021.
87. Khanolkar RA, Tripathi G, Dharmani-Khan P, Dabas R, Kinzel M, Kalra A, u. a. Incomplete chimerism following myeloablative and anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation is a risk factor for relapse and chronic graft-versus-host disease. *Cytotherapy*. Dezember 2022;24(12):1225-31. doi:10.1016/j.jcyt.2022.07.013 PubMed PMID: 36057497.
88. Akobeng AK. Understanding type I and type II errors, statistical power and sample size. *Acta Paediatr*. Juni 2016;105(6):605-9. doi:10.1111/apa.13384 PubMed PMID: 26935977.
89. Biau DJ, Kernéis S, Porcher R. Statistics in brief: the importance of sample size in the planning and interpretation of medical research. *Clin Orthop*. September 2008;466(9):2282-8. doi:10.1007/s11999-008-0346-9 PubMed PMID: 18566874; PubMed Central PMCID: PMC2493004.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

❖ OpenAI. ChatGPT (GPT 5) Verfügbar unter: <https://chat.openai.com/>

Anhang

Tabelle A1: Übersicht aller Diagnosen der untersuchten Kohorte

Kategorie	Unterkategorie	Diagnose
Maligne hämatologische Erkrankungen		Akute myeloische Leukämie (AML)
		Akute lymphatische Leukämie (ALL)
	Andere	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
		Juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML)
Nicht maligne Erkrankungen	Angeborene Stoffwechselerkrankungen	Mukopolysaccharidose Typ I (Hurler)
		Morbus Krabbe
		Metachromatische Leukodystrophie
		Wolman-Krankheit
		Zerebrotendinöse Xanthomatose
	Primäre Immundefekte (PID)	WIP Defizienz
		Chronische Granulomatose
		Autoimmunlymphoproliferatives Syndrom (ALPS)
		Profunder kombinierter Immundefekt (PCID)
		XLP mit Hypogammaglobulinämie
	Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen	Beta-Thalassämie
		Sichelzellerkrankung
		Schwere aplastische Anämie
		Kongenitale Agranulozytose
Solide Tumore		Refraktäre Zytopenie (SAMD9L-Syndrom)
		Ewing Sarkom
		Osteosarkom
		Neuroblastom
		Medulloblastom

Tabelle A2: Vollständige Übersicht der Konditionierungsregime

Konditionierung	Anzahl (n)
ATG/Flu/Thio/Treo	27
ATG/Flu/Mel/Thio	4
Bu/Cy/Mel	5
ATG/Cy/Flu/Thio	4
Campath/Flu/Thio/Treo	3
ATG/TBI/VP16	7
ATG/Flu/Treo	4
Campath/Cy/Flu	2
ATG/Cy/Mel/Treo	3
Flu/Mel/OKT3/Thio	4
ATG/Bu/Cy/Mel	4
ATG/Mel/Treo	1
ATG/Bu/Cy	1
ATG/Cy	2
ATG/Bu/Cy/VP16	1
Cy	1
TBI/VP16	1
ATG/Bu/Flu/Thio	1
ATG/Cy/Treo	1
Campath/Flu/Mel/TBI	1
ATG/CI/TBI/VP16	1
ATG/Flu/TBI/VP16	1

Manifestation der GvHD	Anzahl (n)	Verlaufsform
Haut	8	akut
Haut	7	akut und chronisch
Haut und GIT	3	akut
GIT	3	akut
Haut akut, Haut und Darm chronisch	3	akut und chronisch
Haut, Darm	3	chronisch
Darm, Haut, Leber	1	akut
Haut, Leber	1	akut
Leber akut, GIT und Haut chronisch	1	akut und chronisch
Darm	1	chronisch
Darm	1	akut und chronisch

Tabelle A3: Manifestationen der GvHD

Die Abbildungen 4 - 13 zeigen die individuellen Verläufe der Chimärismuswerte mit differenzierter Darstellung der verschiedenen Zelllinien in der Untergruppe der Patient*innen mit unvollständigem Chimärismus (n = 10). Die y-Achse bildet den Spender*innenchimärismus in Prozent ab, die x-Achse die Zeit in Tagen nach HSZT.

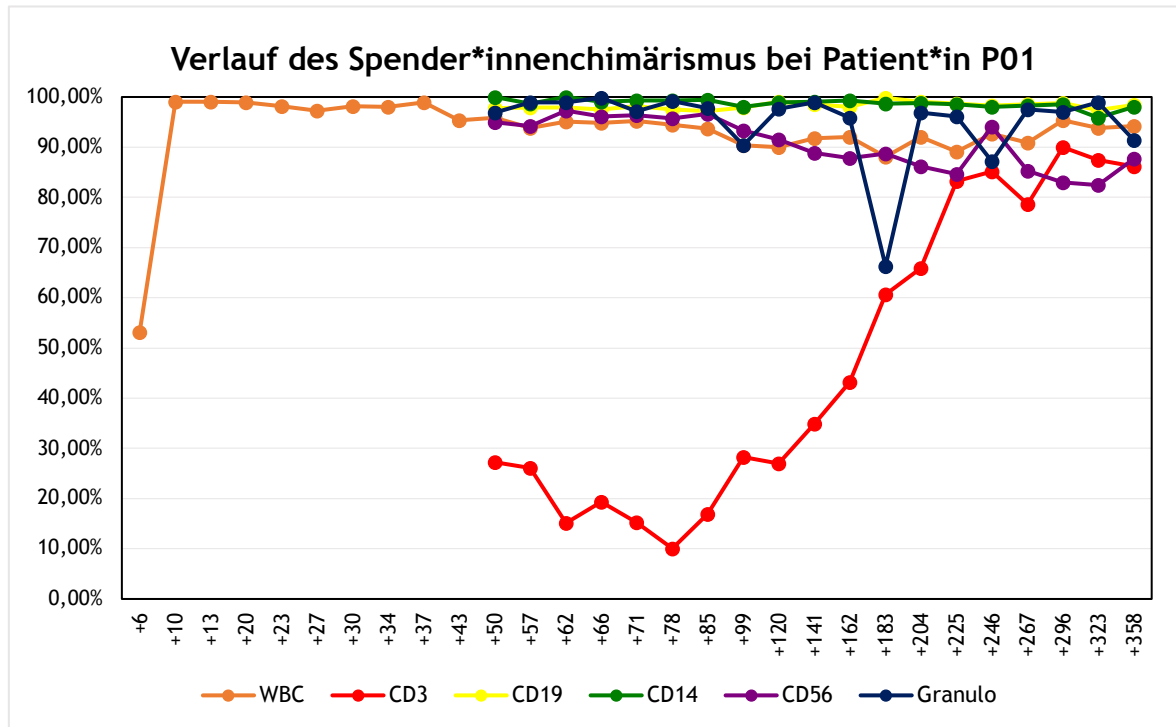


Abbildung 4: Chimärismusverlauf P01

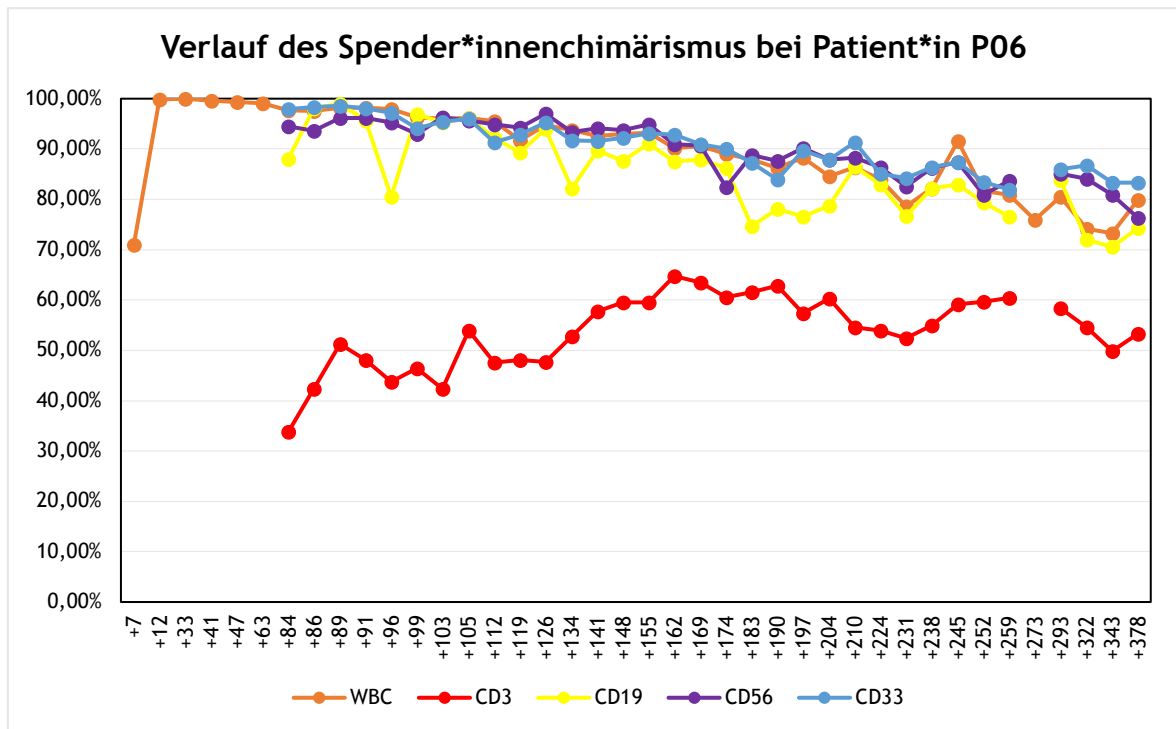


Abbildung 5: Chimärismusverlauf P06

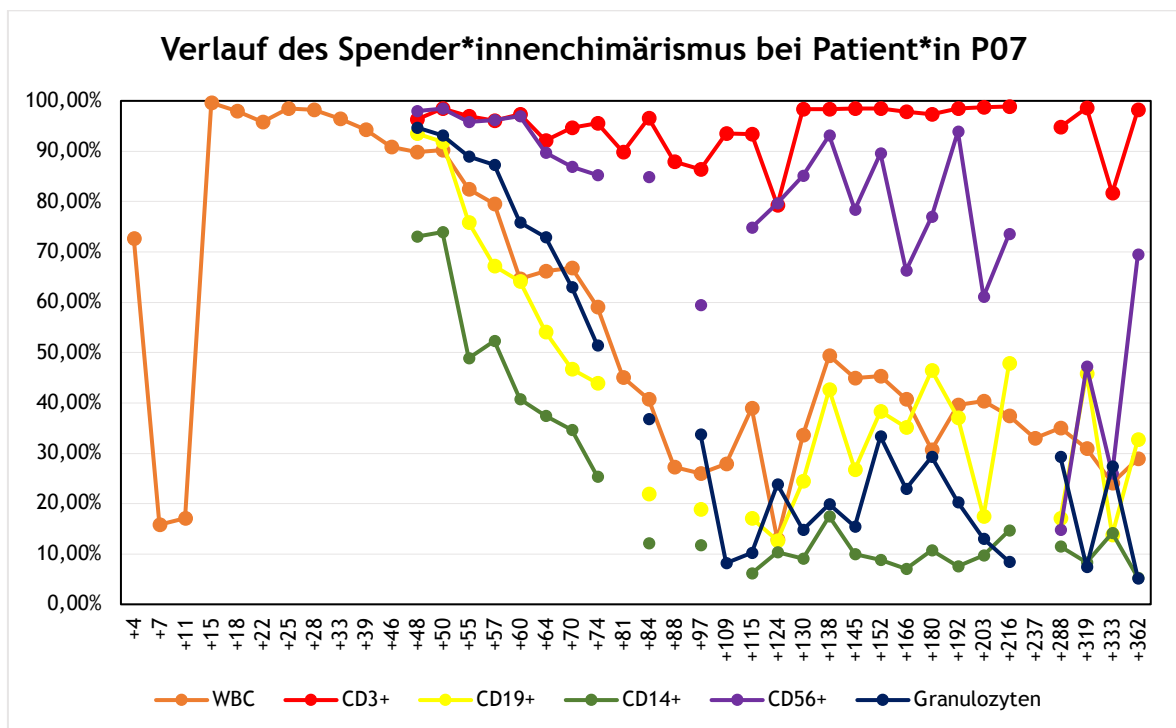


Abbildung 6: Chimärismusverlauf P07

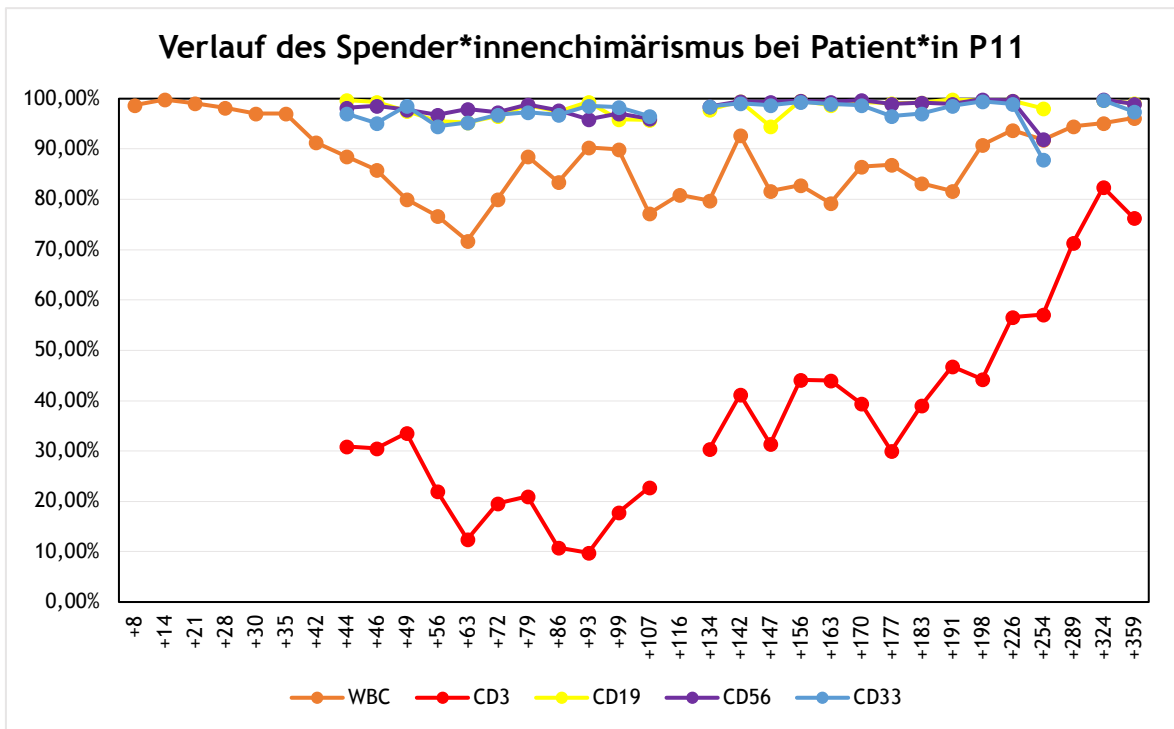


Abbildung 7: Chimärismusverlauf P11

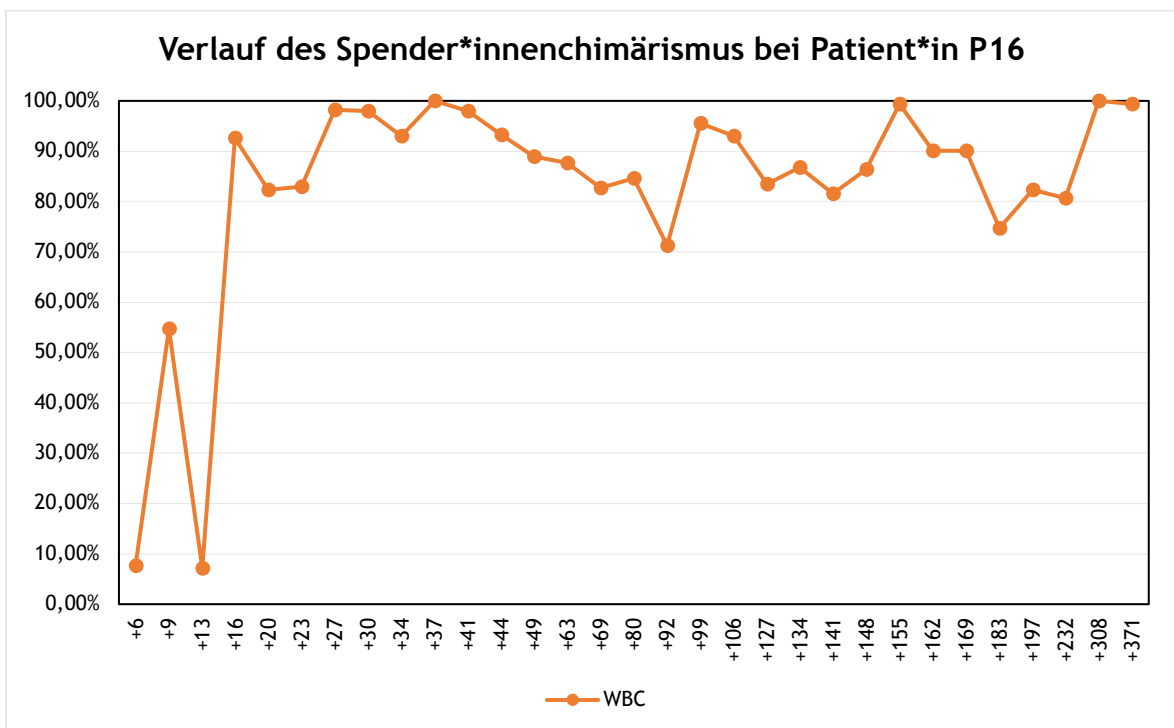


Abbildung 8: Chimärismusverlauf P16

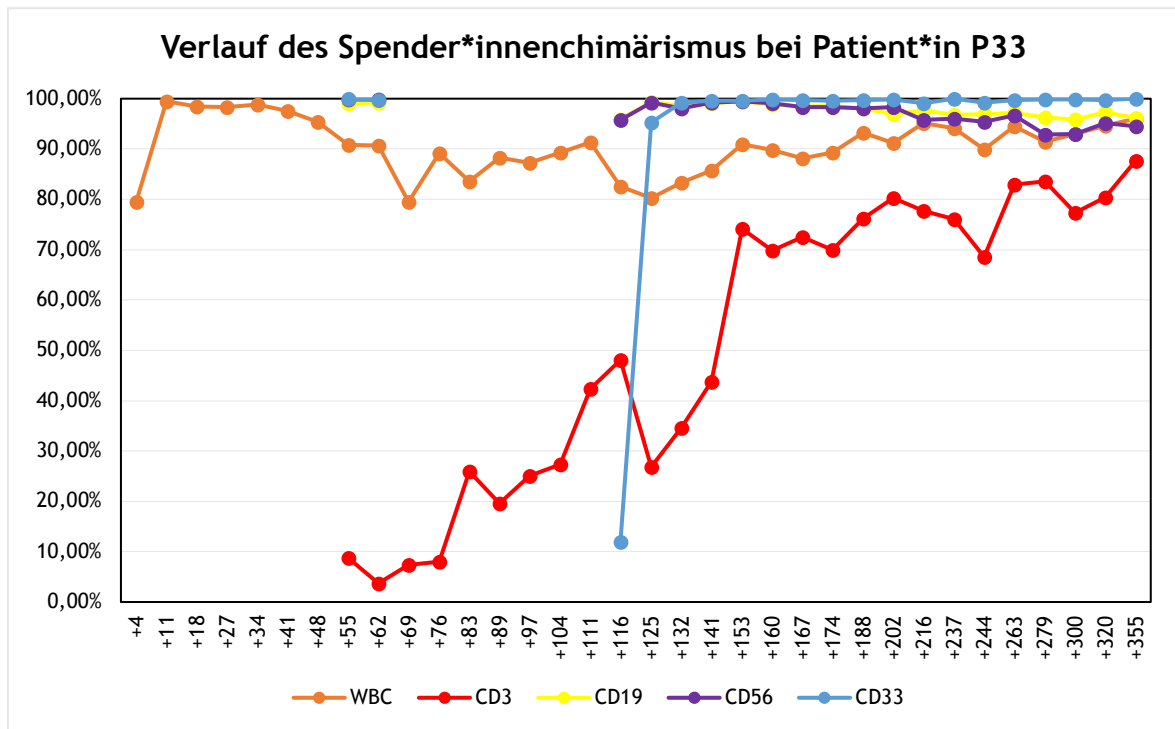


Abbildung 9: Chimärismusverlauf P33

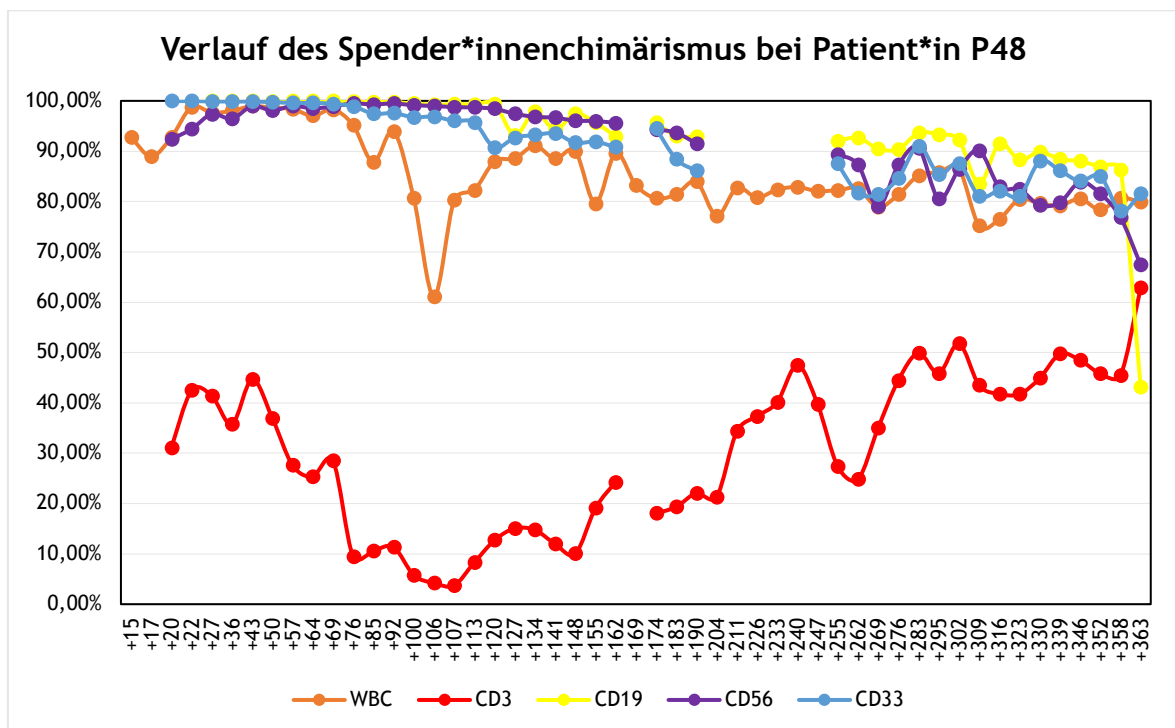


Abbildung 10: Chimärismusverlauf P48

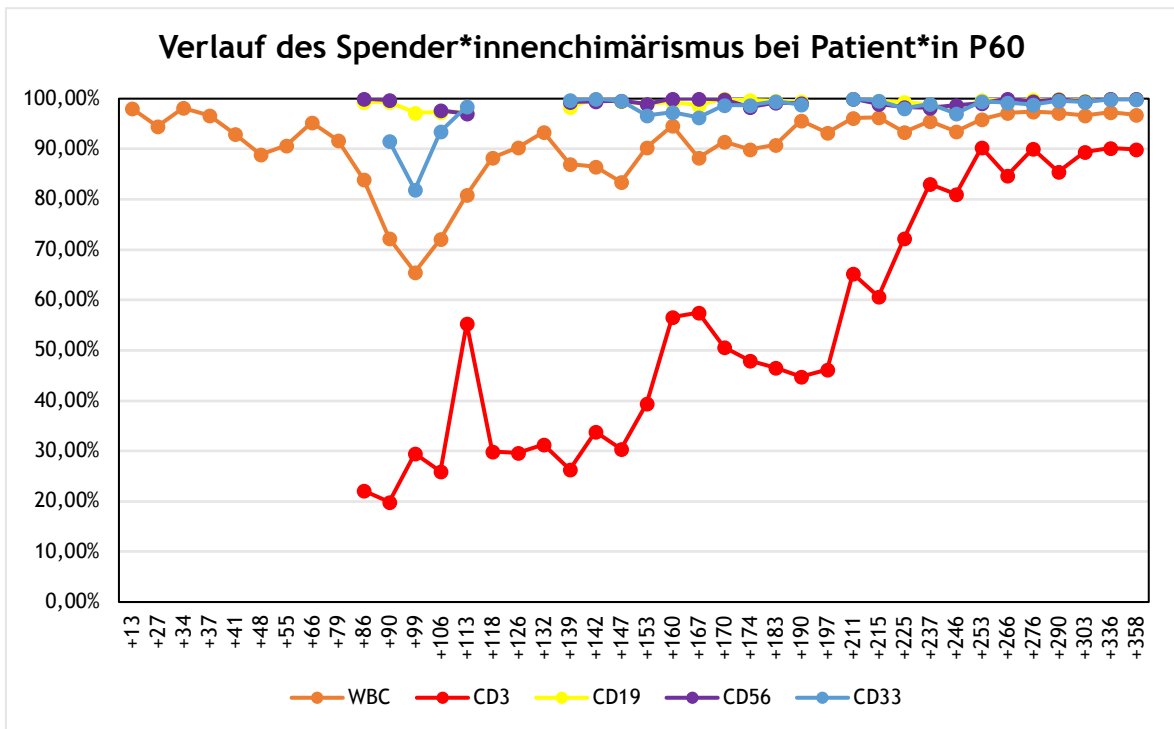


Abbildung 11: Chimärismusverlauf P60

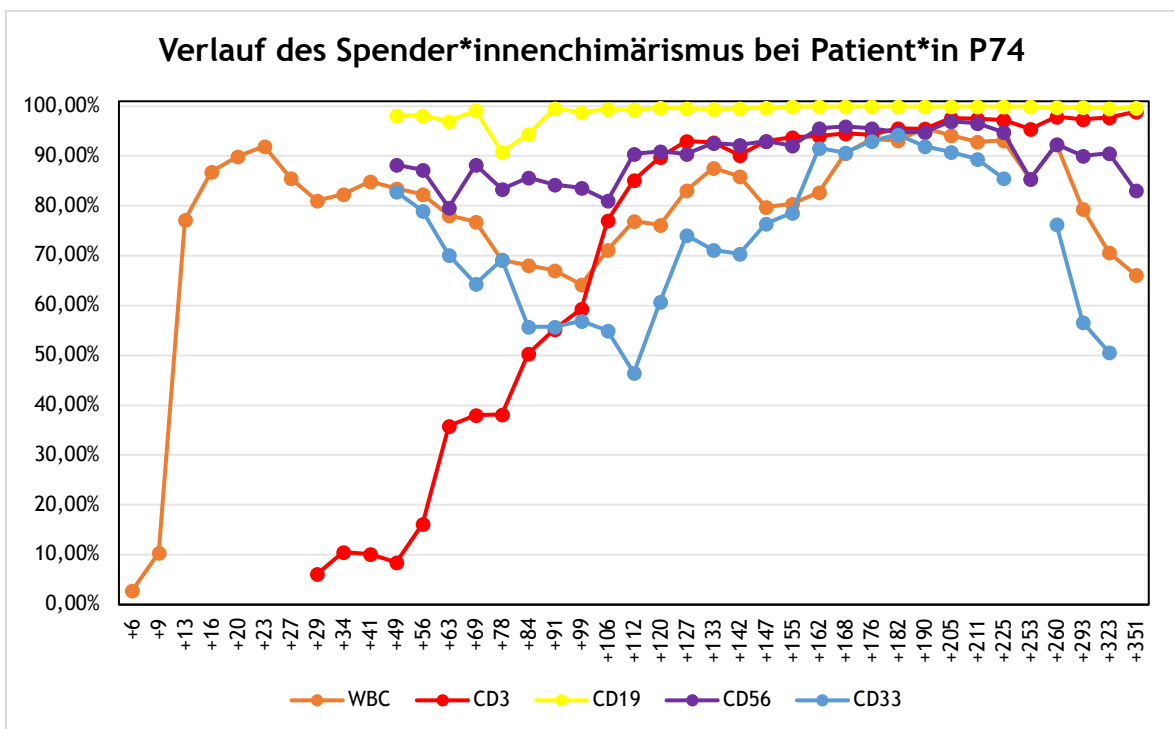


Abbildung 12: Chimärismusverlauf P74

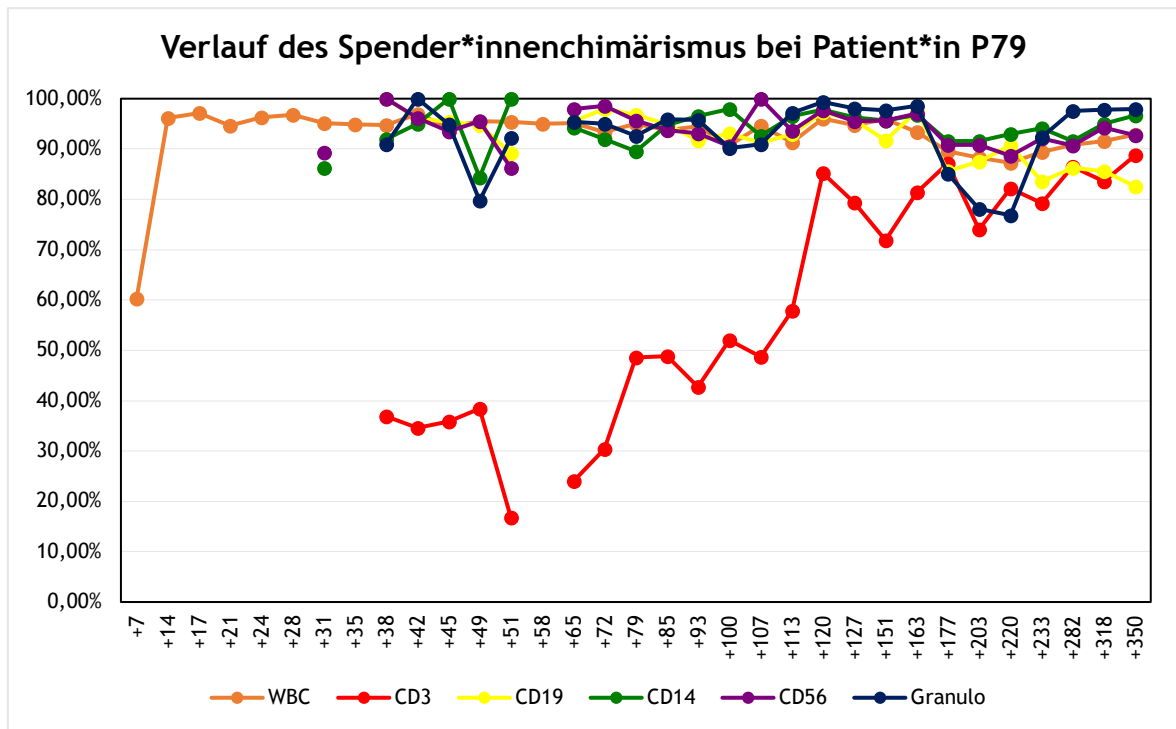


Abbildung 13: Chimärismusverlauf P79