

Universität Ulm

Klinik für Innere Medizin III

Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Autoimmunthyreopathien nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation

Dissertation

zu Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Florian Schott

geboren in Potsdam

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Bunjes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Henne-Bruns

Datum der Promotion: 19.06.2015

Meinen Eltern und im Besonderen meiner Schwester gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hinführung zur Problematik	1
1.2 Stammzelltransplantation	4
1.2.1 Allgemeines.....	4
1.2.2 Indikation.....	10
1.2.3 Komplikationen.....	12
1.3 Autoimmunthyreopathie.....	14
1.3.1 Physiologische Grundlagen.....	14
1.3.2 Pathophysiologie.....	15
1.3.3 Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen.....	16
1.3.4 Epidemiologie.....	17
1.3.5 Pathogenese der Autoimmunthyreopathie.....	18
1.3.6 Klinik.....	20
1.3.7 Diagnostik	22
1.4 Ziel der Arbeit.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Patientenkollektiv	24
2.2 Methoden.....	25
2.3 Statistische Verfahren.....	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Patientencharakteristika	29
3.1.1 Alter und Geschlecht.....	29
3.1.2 Grunderkrankung	30
3.1.3 Remissionsstatus	32
3.1.4 Schilddrüsenautoantikörper	34
3.2 Spendercharakteristika	35
3.2.1 Spenderanamnese.....	35
3.2.2 Geschlechterkonstellation	36
3.2.3 HLA-Kompatibilität	37
3.2.4 Verwandtschaftsgrad	40

3.2.5	Spenderlymphozytengabe.....	43
3.3	Transplantationscharakteristika	44
3.3.1	Zahl an CD3+ und CD34+ Zellen	44
3.3.2	Zahl an natürlichen Killerzellen	47
3.3.3	HLA-Status	47
3.3.4	Abstoßungsprophylaxe mit Antithymozytenglobulin.....	49
3.3.5	GvHD Prophylaxe mit Cyclosporin A.....	52
3.3.6	Gabe von G-CSF.....	55
3.3.7	Art der T-Zelldepletion.....	57
3.3.8	Graft-versus-Host-Disease	61
3.3.8.1	Inzidenz einer akuten/chronischen GvHD.....	61
3.3.8.2	Zeitliches Auftreten einer akuten/chronischen GvHD ...	63
3.3.9	Zeitliches Auftreten einer AIT	64
4	Diskussion	65
4.1	Patientencharakteristika.....	65
4.1.1	Alter und Geschlecht	65
4.1.2	Grunderkrankung und Remissionsstatus	66
4.1.3	Schilddrüsen-Autoantikörper	67
4.2	Spendercharakteristika	68
4.2.1	Spenderlymphozytengabe, Spenderanamnese, Geschlechterkonstellation	68
4.2.2	HLA-Kompatibilität und HLA-Mismatch	69
4.2.3	Verwandtschaftsgrad.....	70
4.3	Transplantationscharakteristika	71
4.3.1	HLA-Status	71
4.3.2	Gabe von ATG und CSA.....	72
4.3.3	Gabe von G-CSF.....	74
4.3.4	T-Zelldepletion.....	75
4.3.5	Auftreten von akuter und chronischer GVHD	77
4.3.6	Zeitliches Auftreten einer GvHD	79
4.3.7	Zeitliches Auftreten einer AIT	79
5	Zusammenfassung.....	81
6	Literaturverzeichnis	83
	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AIT	Autoimmunthyreoiditis
ATG	Antithymozytenglobulin
CSA	Cyclosporin A
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
HLA	humanes Leukozyten Antigen
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
KMT	Knochenmarktransplantation
MHC	Major-Histokompatibilitätskomplex = Haupthistokompatibilitätskomplex
PBSZT	periphere Blutstammzelltransplantation
SZT	Stammzelltransplantation
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper

TRAK TSH-Rezeptor-Antikörper

TRH thyrotropin releasing hormone

TSH thyroid stimulating hormone

1 Einleitung

1.1 Hinführung zur Problematik

Die Transplantation von pluripotenten, hämatopoetischen Stammzellen ist ein zum heutigen Zeitpunkt etabliertes Verfahren zur Therapie von malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems. Ende der 1970er Jahre eingeführt wird diese Therapiemöglichkeit stetig weiterentwickelt. Durch Optimierung der Konditionierungsschemata, der HLA-Merkmal Bestimmung und der antiinfektiösen Prophylaxe wurde das Outcome bezüglich der Grunderkrankung und Therapienebenwirkungen der Patienten stetig verbessert (Einsele und Kanz 1999). Durch eine Vielzahl von Studien zur Stammzelltransplantation und daraus resultierend neuen Therapieprotokollen, wurde die Indikation zur Stammzelltransplantation einem ständigen Wandel unterzogen. Grundsätzlich sind folgende Arten von Erkrankungen potenziell durch eine Stammzelltransplantation heilbar:

1. Angeborene Stammzellerkrankungen:
 - Hämoglobinopathien
 - Schwere kombinierter Immundefekt (SCID)
 - Kongenitale Neutropenie
2. Nicht-maligne erworbene Stammzellerkrankungen
 - Aplastische Anämie
 - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
3. Maligne hämatologische Stammzellerkrankungen
 - Leukämien
 - Lymphome
 - Multiples Myelom

Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie legte im Jahr 2005 (Gerhardt und Holler 2005) folgende hämatologische Erkrankungen für die autologe und allogene Transplantation als primäre Therapie oder als Bestandteil von Studien fest:

Allogene Stammzelltransplantation:

- schwere aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- akute Leukämien und Myelodysplasien
- chronisch myeloische Leukämie
- Philadelphia-Chromosom negative myeloproliferative Syndrome bei jungem Erkrankungsalter

Autologe Stammzelltransplantation:

- Multiples Myelom
- „niedrig maligne“ Lymphome inklusive chronisch lymphatische Leukämie
- Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome mit hohem Risikoindex
- Morbus Hodgkin

Des Weiteren können solide Tumoren, welche im Verlauf näher beschrieben werden, eine Indikation zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation sein.

Baldwin et al. berichteten 1977 von einer weiteren Möglichkeit zum Einsatz der Stammzelltransplantation. Bei 4 Patienten, welche an einer goldinduzierten aplastischen Anämie litten und auf Grund von mangelnder Remission bei konventioneller Therapie eine Knochenmarktransplantation erhielten, zeigte sich eine Besserung einer als Nebenbefund vorhandenen rheumatoiden Arthritis. Eine Patientin zeigte sogar eine Remission beider Erkrankungen. Im Folgenden zeigten 1985 Ikehara et al. in Tierversuchen, dass autoimmune Erkrankungen durch Knochenmarktransplantationen erfolgreich geheilt werden können. Die Autoren postulieren

ten, dass die autoreaktiven T-Zellen durch die Spenderzellen, welche nicht autoreaktiv sind, ersetzt werden und damit die Autoimmunerkrankung eliminiert wird. Hinterberger et al. (2002) beschreiben sogar eine „Graft-versus-autoimmunity-Reaktion“. Retrospektiv analysierten sie die Stammzelltransplantation bei schwerer Autoimmunerkrankung und postulierten, dass bei allogenen Stammzelltransplantationen im Vergleich zu autologen weniger Rezidive der Erkrankung auftraten. Somit können heute unter bestimmten Voraussetzungen in Einzelfällen mit sehr schwerem Verlauf Autoimmunerkrankungen wie z.B. systemischer Lupus erythematosus oder rheumatoide Arthritis mittels autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (Ikehara 1998).

Dennoch können Transplantationen von hämatopoetischen Stammzellen nicht nur zur Heilung von derartigen autoimmunen Erkrankungen führen, sondern können auch solche auslösen, wie mehrere Fallberichte zeigen. Gleichermäßen konnten solche Fälle an der Universität in Ulm ebenfalls beobachtet werden, so dass im Folgenden die Autoimmunthyreoiditis, respektive Autoimmunthyreopathien nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation näher untersucht werden.

1.2 Stammzelltransplantation

1.2.1 Allgemeines

Pluripotente hämatopoetische Stammzellen entwickeln sich aus den omnipotenten Stammzellen, welche sich in alle Zelltypen eines Organismus differenzieren können. Die Differenzierung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen erfolgt über mehrere Schritte in die erythroetische, die thrombopoetische und die myeloetische Zellreihe. Letztere differenziert sich nochmals in zwei weitere Vorläufergruppen, der myeloischen und der lymphatischen Zellreihe. Durch Zytokine, wie dem Granulozyten-Kolonien-stimulierenden Faktor (G-CSF) wird die Differenzierungskaskade der Myelopoese bis zur Entwicklung reifer Granulozyten vorangetrieben. Somit kann durch eine Transplantation dieser Stammzellen bei malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems, die malignen Stammzellen durch ein intaktes hämatopoetisches System ersetzt werden. Dies wird durch die Lymphopoese mit Bildung der B- und T-Lymphozyten, der Erythropoese mit Bildung der Erythrozyten, der Thrombopoese mit Bildung der Thrombozyten und durch die Myelopoese mit Bildung der Granulozyten und Makrophagen/Monozyten gewährleistet (Schouten et al. 2010, Hahn et al. 2008).

Eine Stammzelltransplantation beinhaltet somit drei wesentliche Ziele:

- Beseitigung der Grunderkrankung durch Eradikation des malignen/defekten Zellklons oder residueller normaler hämatopoetischer Stammzellen aus den Nischen des Knochenmarks
- Immunsuppression mit Ablation des empfängereigenen Immunsystems zur Verhinderung der Alloreaktivität gegen den Spender (Abstoßung)
- Engraftment: Besiedelung der Stammzellnischen durch gesunde hämatopoetische Stammzellen des Spenders

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen (SZT) werden in autologe, syngene und allogene Formen unterteilt. Bei der autologen SZT entspricht der Spender dem Empfänger. Stammzellen, die vom Patienten zu einem früheren Zeitpunkt

und in möglichst voller Remission seiner Grunderkrankung entnommen wurden, werden später diesem wieder retransfundiert. Diese autologe Transplantation dient der Wiederherstellung der Hämatopoese, welche durch eine intensive Chemotherapie (sog. Hochdosischemotherapie) eliminiert wird. Durch Suppression der Hämatopoese ist die Intensität einer Chemotherapie stark limitiert, in deren Folge eine Panzytopenie mit erhöhter Infektanfälligkeit oder starker Blutungsneigung resultieren kann. Um einen größeren therapeutischen Effekt der Chemotherapie und Vermeidung von Resistenzen im Vergleich zu Standarddosierungen der Chemotherapie gegenüber den Tumorzellen zu erlangen, wird anstelle geringerer Einzeldosen eine Hochdosischemotherapie verabreicht. Durch die autologe SZT kann der Kreis von Hämatotoxizität mit den genannten Begleitkomplikationen verkürzt und vermieden werden (Marks und Finke 2006). Als Nachteil muss erwähnt werden, dass maligne Tumorzellen retransfundiert werden können (Gratwohl 2008).

Als syngene Stammzelltransplantation bezeichnet man allogene Stammzellen, welche von einem eineiigen Zwilling stammen. Da sich eineiige Zwillinge in ihren Genen nicht unterscheiden, kommt es bei einer syngenen SZT zu keiner Abstoßungsreaktion oder Graft-versus-Host-Erkrankung. Des Weiteren kann das Transplantat hierbei keine Tumorzellen enthalten (Gratwohl 2008).

Bei der allogenen hämatopoetischen SZT entspricht der Spender nicht dem Empfänger. Bei dieser Transplantationsvariante kommt es nicht nur zur Rekonvaleszenz der Hämatopoese, sondern ein neues Immunsystem mit Zellen wie B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und Natürliche-Killer-Zellen wird übertragen bzw. aus den spenderspezifischen Stammzellen aufgebaut. Durch die Unterscheidung des neuen und gesunden Immunsystems gegenüber dem alten kann es zum einen zu einer Graft-Versus-Host-Erkrankung (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, Graft-versus-Host-Disease, GvHD) kommen, bei der sich spenderspezifische Immunzellen gegen körpereigene Zellen des Empfängers richten. Zum anderen kann ein sog. Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL-Effekt) auftreten, bei dem die spenderspezifischen Immunzellen gegen die Tumorzellen des Patienten reagieren

können. „Der GvL-Effekt bewirkt [...] eine Verringerung der Rezidivhäufigkeit und Verlängerung des Gesamtüberlebens“, „während die GvHD [...] zur Morbidität und Mortalität der Therapie beitragen kann“ (Marks und Finke 2006).

Die Übereinstimmung der Moleküle des Major-Histokompatibilitätskomplexes (MHC), d.h. der humanen Leukozyten Antigen Merkmale (HLA-Merkmal) ist ein wichtiger integraler Bestandteil der Spendersuche. Die Moleküle des HLA-Systems dienen der Präsentation von antigenen Peptiden an die T-Lymphozyten des Organismus. Die T-Lymphozyten sind in der Lage die verschiedenen präsentierten Peptide in „Fremd“ und „Nicht-Fremd“ zu unterscheiden und eine dementsprechende Immunantwort zu vermitteln. Unterschieden werden diese MHC-Moleküle in Klasse I (HLA -A, -B und -C), Klasse II (HLA-DR, -DQ und -DP) und Klasse III (>20 Genkomplexe für Komplementfaktoren und verschiedene Zytokine). Erstere werden auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert und dienen der Präsentation von Peptidfragmenten von intrazellulären Erregern an zytotoxische CD8⁺ T-Lymphozyten. Die Klasse II Moleküle werden nur auf immunologisch relevanten Zellen wie den B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert und präsentieren exogene antigene Peptide den CD4⁺ T-Zellen. Die verschiedenen HLA-Merkmale werden von jeweils einem leiblichen Elternteil an das Kind weitergegeben, so dass es einen HLA-Haplotyp (HLA-Merkmal) des Vaters und eines der Mutter enthält. Durch Differenzen der MHC-Moleküle der Klasse I und II zwischen Spender und Empfänger kann dies zu einer Aktivierung von T-Zellen führen, welches in eine GvHD, sprich Alloreaktivität des Spenders gegen den Empfänger oder in einer Host-versus-Graft Reaktion, sprich Transplantatabstoßung enden kann (Petersdorf et al. 2001). Von einem HLA-identen Spender spricht man, wenn er mit den HLA-Merkmalen -A, -B, -C, -DR und -DQ mit denen des Empfängers völlig übereinstimmt (sog. 10/10 Match) (Krukemeyer und Lison 2006). Nach den Leitlinien der World Marrow Donor Association muss eine Bestimmung von mindestens drei HLA-Loci (HLA -A, -B und -DR, entspricht einem 6/6 Match) für eine allogene Stammzelltransplantation vorliegen (Hurley et al. 2003). Auf Grund der Vererbungsmuster besteht eine 25%-ige Möglichkeit einen

HLA-identen Spender unter Geschwistern zu finden. Allgemein wird die HLA-identen Geschwisterspende einer HLA-identen unverwandten Spende Vorzug gegeben (Ottinger et al. 2001). Nach Analyse der Daten des deutschen Register für Stammzelltransplantationen durch Ottinger et al. wurde im Jahr 2006 festgestellt, dass die Anzahl von kompatiblen unverwandten Spendern gegenüber verwandten Spendern höher ist. Er führt aus, dass die Ergebnisse dieser Transplantationen jedoch nahezu identisch verlaufen (McGlave et al. 2000). Die Ursache liegt aber auch in den weit vernetzten nationalen und internationalen Datenbanken, welche es erlauben, einen sehr großen Zugriff auf viele freiwillige und gewebetypisierte Spender zu haben. Die Wahrscheinlichkeit einen kompatiblen unverwandten Spender in Mitteleuropa in einem Zeitraum von 2-3 Monaten zu finden liege heutzutage recht hoch bei circa 80% (Sayer und Beelen 2009). Sollte dennoch kein HLA-identer Spender für einen erkrankten Patienten gefunden werden, so besteht immer noch die Möglichkeit einer Transplantation mit einem nicht HLA-identen Spender, welcher sich in maximal einem relevanten Genort der HLA-Merkmale bei einem nicht-verwandten Spender unterscheidet.

Als Stammzellquelle können drei verschiedene Gewebekompartimente herangezogen werden. Zu diesen gehören das Knochenmark, die peripheren Blutstammzellen nach Stimulation und das Nabelschnurblut. Die Knochenmarktransplantation (KMT) wird seit den 1990er Jahren mehr und mehr von der peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSZT) abgelöst. Dies ist auf die schnellere Rekonstitution des hämatopoetischen Systems und damit möglicherweise geringere Infekt- und Rezidivhäufigkeit einer PBSZT zurück zu führen (Einsele und Kanz 1999). In Kauf genommen werden muss bei einer PBSZT allerdings, dass sie eine erhöhte Inzidenz von chronischer GvHD aufweist, wahrscheinlich durch einen höheren Anteil an alloreaktiven T-Zellen des Transplantats (Auberger et al. 2011). Dies wird aber durch den vermehrt auftretenden GvL-Effekt und etablierte Möglichkeiten der GvHD Prophylaxe wieder ausgeglichen (Blaise et al. 2000, Bensinger et al. 2001, Schmitz et al. 2002). Im Jahr 2010 wurden 84,6% (2213 Patienten) aller allogenen Ersttransplantationen in Deutschland mittels PBSZT, 14,6% (383

Patienten) mittels KMT und nur 0,7% (19 Patienten) mittels Nabelschnurblut durchgeführt (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2010). Bei der KMT wird dem Spender etwa 1000 - 1200ml Knochenmarkblut bzw. circa 20ml/kg pro Körpergewicht durch multiple Knochenmarkpunktionen aus der Spina iliaca posterior superior entnommen. Durch eine Mindestanzahl von 4×10^8 mononukleären Zellen/kg Körpergewicht bzw. $2-4 \times 10^6$ CD34⁺ Progenitorzellen/kg Körpergewicht soll eine effektive Rekonstitution der Spenderhämatopoese gewährleistet werden. Im Allgemeinen finden sich etwa 0,1% mononukleäre hämatopoetische Zellen im Knochenmark. Eine weitere Ursache für die gesteigerte Verwendung von peripheren Blutstammzellpräparaten ist die unkomplizierte und schmerzfreie Gewinnungsform, bei der eine Allgemeinnarkose entfällt. Mittels eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors (rekombinantes G-CSF), welcher die Konzentration der Stammzellen um das Hundertfache im peripheren Blut steigern kann, werden nach vorheriger etwa 4-5 tägigen Stimulation des Spenders die Stammzellen durch Zytapherese (Zellseparation) gewonnen. Zur Quantifizierung dieser lässt sich das CD34⁺ Antigen, welches auf der Oberfläche als Membranprotein von Stammzellen exprimiert wird, mit Hilfe der Durchflusszytometrie bestimmen. Nach erfolgreicher Gewinnung von Stammzellen werden diese nun dem Empfänger bei einer allogenen SZT innerhalb von 24 - 36 Stunden intravenös zugeführt. Die autologe Stammzellentnahme erfolgt nach einer Mobilisierungstherapie und anschließender Stimulation mit G-CSF. Nach der Gewinnung mittels Zytapherese werden sie kryokonserviert, um sie dem Patienten zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu retransfundieren.

Eine weit weniger angewandte Methode zur Gewinnung von Stammzellen ist die Entnahme von Nabelschnurblut. Da diese Methode in Deutschland nur selten zur Anwendung kommt, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Tabelle 1: Gewinnung und zelluläre Charakteristika verschiedener Stammzellquellen (Sayer und Beelen 2009)

G-CSF Granulozyten-Kolonien-stimulierender-Faktor

Knochenmark	Vollnarkose Limitierte Anzahl von Stammzellen - Anzahl kernhaltiger Zellen (2×10^8 kg) - Anzahl CD34+ Zellen (2×10^6 kg) - Anzahl von T-Zellen ($2,2 \times 10^7$ kg)
Blutstammzellen	Ambulantes Verfahren G-CSF-Gabe (subkutan $10\mu\text{g}/\text{kg}$ über 4 Tage) als Stimulierung notwendig hohe Anzahl von Stammzellen - Anzahl kernhaltiger Zellen (9×10^8 kg) - Anzahl CD34+ Zellen (4×10^6 kg) - Anzahl von T-Zellen (27×10^7 kg)
Nabelschnurrestblut	Risikolose und einfache Entnahme Verfügbarkeit über Banken ermittelbar deutlich limitierte Anzahl von Stammzellen (bei SZT für Erwachsene) - Anzahl kernhaltiger Zellen ($0,3 \times 10^8$ kg) - Anzahl CD34+ positiver Zellen ($0,2 \times 10^6$ kg) - Anzahl von T-Zellen ($0,4 \times 10^7$ kg)

Die Konditionierung stellt einen wesentlichen Bestandteil der Stammzelltransplantation dar und ist unabdingbare Voraussetzung für die erfolgreiche Transplantation. Die Aufgaben der Konditionierung sind wie folgt:

- Kontrolle oder Eradikation des malignen/kranken Stammzellklons
- Ablation des empfängereigenen Immunsystems zur Vermeidung der Transplantatabstoßung
- Schaffung eines Raumes für die spenderspezifischen Stammzellen und den Nischen des Knochenmarks des Empfängers

Die Konditionierung geschieht mittels Radio- und/oder Chemotherapie, welche in hochdosierter Form zur Myeloablation verabreicht wird. Die zur Verfügung stehen-

den Mittel sind zum einen die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gray (total body irradiation, TBI) und verschiedene Chemotherapeutika, wie Cyclophosphamid oder Busulfan, welche auch in Kombination eingesetzt werden können. Storb et al. konnten an Tierexperimenten zeigen, dass auch niedrig dosierte, also nicht supraletale hämatotoxische, Konditionierungsprotokolle ein erfolgreiches Engraftment, d.h. Anwachsen des Präparates, nicht ausschließen. Sandmaier et al. (2007) kommen zu der Erkenntnis, dass die Ergebnisse von dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablativer Konditionierung ähnlich zu denen der myeloablativen sind. Somit können zum heutigen Zeitpunkt mit diesem Verfahren auch ältere Menschen mit Komorbiditäten bis zu einem Alter von 70 bis 75 Jahren bei einer niedrigeren Inzidenz von GvHD und therapiebedingter Mortalität und Morbidität, aber auch erhöhter Rezidivhäufigkeit transplantiert werden (Sayer und Beelen 2009). Ferner wird zur Inaktivierung der T-Zellen von Spender und Empfänger in-vivo zusätzliche Medikamente wie Cyclosporin A, Methotrexat, Anti-T-Zell-Globulin und Alemtuzumab als Immunsuppression eingesetzt.

1.2.2 Indikation

Die Indikation zu einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen muss individuell und streng differenziert anhand des Risikoprofils des Patienten und des Stadiums seiner Erkrankung erfolgen. Zusammenfassend können Leukämien, lymphoproliferative Erkrankungen, nicht maligne Erkrankungen, wie z.B. Stammzelldefekte (schwere aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) oder angeborene Immundefekte für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Betracht gezogen werden. Die anschließende Tabelle 2 stellt die Indikationen für die genannten Erkrankungen übersichtlich und differenzierter anhand der Stadien dar.

Tabelle 2: Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (Sayer und Beelen 2009)

A Standardtherapie (für selektionierte Patienten), *B* Indikation im Rahmen klinischer Studien, *C* Pilotprotokoll, *D* nicht empfohlen, *SD* HLA-identer Familienspender („sibling donor“), *MUD* HLA-identer Fremdspender („matched unrelated donor“), *AML* akute myeloische Leukämie, *ALL* akute lymphatische Leukämie, *CML* chronische myeloische Leukämie, *MPS* myeloproliferatives Syndrom, *MDS* myelodysplastisches Syndrom, *RA* refraktäre Anämie, *RAEB* refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten, *sAML* sekundäre AML, *CLL* chronische lymphatische Leukämie, *SAA* schwere aplastische Anämie, *PNH* paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, *SCID* schwerer kombinierter Immundefekt, *CR* komplette Remission

Erkrankung	Stadium	SD	MUD
AML	CR1, CR2, CR3, rezidiv oder refraktär	A A B	B A A
ALL	CR1 (Hoch-/Höchstisiko), CR2 rezidiv oder refraktär	A B	A B
CML	Chronische Phase Akzeleration Blastenkrise, 2. chronische Phase	B A C,A	A/B A D,A
MPS		B	B
MDS	RA, RAEB (IPSS>1.5) sAML, in CR1 oder CR2	A A	A A
CLL	Hochrisiko oder refraktär nach Standard	A	A
Lymphom:	CR1	D	D
Aggressiv	Rezidiv, CR2, CR3 Refraktär	A B	A/B B
Indolent	CR1 Rezidiv, CR2, CR3	D B	D B
Morbus Hodgkin	CR1 1.Rezidiv, CR2, CR3 Refraktär	D B B	D B B
Multiples Myelom		B	B
SAA/PNH	Alter<45 Jahre	A	A/B
Immundefekt	SCID	A/B	A/B

1.2.3 Komplikationen

1.2.3.1 Infektionen

Komplikationen nach allogener HSZT treten häufig durch die zuvor stattgefundene Konditionierungstherapie auf. Als Folge der Konditionierung kommt es in der Frühphase nach Transplantation zu einer Knochenmarksaplasie und einer unterschiedlich ausgeprägten Mukosaschädigung besonders im Gastrointestinalbereich, welche zu einer erhöhten Inzidenz an Infektionen durch Bakterien, Pilzen und manchen Viren führt (frühe Infektion). Das Risiko an Spätinfektionen (ab ca. 3-6 Monate nach Transplantation) hängt jedoch von der zellulären Immunrestitution der T-Zellsubpopulationen ab. Auf Grund des schweren zellulären Immundefektes treten in den ersten 3 bis 12 Monaten nach Transplantation neben bakteriellen, opportunistischen u.a. virale Infektionen auf. So kommt es beispielsweise bei Zytomegalievirus-seropositiven Patienten, d.h. Patienten, welche im Kindes- oder Jugendalter eine klinisch inapparente Infektion mit Zytomegalieviren (CMV) durchgemacht hatten, zu einer Reaktivierung der CMV-Infektion. Diese kann ohne entsprechende Behandlung zu einer CMV assoziierten Pneumonitis mit hoher Sterblichkeit führen.

1.2.3.2 Mucositis

Schleimhautschäden bzw. Schleimhautnekrosen im Mundbereich und Gastrointestinaltrakt treten sehr häufig auf, welche sich in Diarrhöen, Abdominalbeschwerden, hämorrhagischen Enterokolitiden oder Darmatonie aufzeigen können (Link et al. 1997). Die Schädigung der Schleimhaut im Rahmen der Konditionierung stellt einen wesentlichen kausalen Faktor bei der Entstehung der Graft-versus-Host-Disease dar.

1.2.3.3 Organtoxizität

Die Gabe von Cyclophosphamid als Chemotherapeutikum kann durch Schädigung der Blasenschleimhaut zu einer hämorrhagischen Zystitis mit deren Begleiter-

scheinungen führen. Eine weitere, seltene Komplikation der hochdosierten Konditionierungstherapie ist die Lebervenenverschlusskrankheit. Ausgelöst wird diese durch einen konzentrischen Verschluss von hepatischen Venolen und in Folge dessen kommt es zur Fibrose von zentrolobulären Sinusoiden und Nekrose der Hepatozyten (Bearman 1995). Klinisch kann sich diese Erkrankung durch eine Billirubinerhöhung, schmerzhafte Hepatomegalie, Flüssigkeitsretention, Aszites und Nierenversagen zeigen (McDonald et al. 1993, DeLeve et al. 2002). Neben weiteren therapieassoziierten Komplikationen müssen die zuvor genannten von der GvHD abgegrenzt werden.

1.2.3.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Die GvHD ist definiert als ein von spenderspezifischen T-Zellen induziertes Syndrom, bei dem es zu einer Immunreaktion durch alloreaktive Spender-T-Zellen gegen den Empfänger mit der Folge einer Gewebsschädigung kommt (Beres und Drobyski 2013).

„Die akute GvH-Reaktion ist ein Syndrom, welches sich innerhalb der ersten 100 Tage (meist 30 – 40) Tage nach Transplantation häufig als Dermatitis, Enteritis und/oder Hepatitis manifestiert. Die chronische GvH-Reaktion entwickelt sich vor allem nach Tag 100 und beschreibt ein autoimmunähnliches Syndrom, welches meist mehrere Organe oder Organsystem betrifft (Einsele und Kanz 1999).“ Hervorgerufen wird die GvHD durch vom Spender stammende Lymphozyten, welche auf empfängerspezifische Antigene, welche von empfängereigenen dendritischen Zellen präsentiert werden, mit direkter Zytolyse reagieren. Durch eine GvHD-Prophylaxe mittels medikamentöser Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren wie z.B. Cyclosporin A, einer in-/ex vivo T-Zelldepletion mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Campath oder einer ex-vivo T-Zelldepletion mittels Separationsverfahren (sog. CD34+Positiv-Selektion) kann das Risiko einer GvHD gemindert werden. Ein wichtiger potenzieller Nachteil stellt aber ein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung oder eines Rezidives durch die fehlende immunologische Kontrolle der Spender-T-Lymphozyten, letzteres im Sinne eines verminderten

GvL-Effektes dar. Das Risiko einer GvHD steigt mit dem Grad der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger (Buchholz und Ganser 2009, Sayer und Beelen 2009). Die chronische GvHD manifestiert sich vor allem an Leber, Lunge, Schleimhäuten und an der Haut mit fibrosierenden oder sklerodermiformen Eigenschaften, aber auch mit Hypo- oder Hyperpigmentierungen. Eine Sicca-Symptomatik tritt vermehrt an Augen und Mundschleimhäuten auf (Lee et al. 2003). Kortikosteroide stellen den Goldstandard in der Therapie der GvHD dar. Bei längerfristiger Therapie treten jedoch häufig steroidassoziierte Komplikationen wie Steroidmyopathie, Osteoporose oder Diabetes mellitus auf.

Trotz aller Folgen und Komplikationen einer GvHD wird diese in gewissem Maße sogar toleriert bzw. gewünscht. Dies liegt daran, dass die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit akuter und/oder chronischer GvHD unter anderem in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und deren Sensibilität auf alloreaktive spenderspezifische T-Lymphozyten (sog. GvL-Effekt) geringer ausfällt (Buchholz und Ganser 2009). Ein gutes Beispiel hierfür stellt die CML dar.

1.3 Autoimmunthyreopathie

1.3.1 Physiologische Grundlagen

Die Schilddrüse ist ein wichtiges endokrines Organ, welches durch Jodspeicherung die beiden jodhaltigen Schilddrüsenhormone T_3 (Trijodthyronin) und T_4 (Tetraiodthyronin), sowie das Peptidhormon Calcitonin bildet. Die Follikelzellen der Schilddrüse, die sogenannten Thyreozyten, sind für die Produktion von T_3 und T_4 zuständig, wohingegen die parafollikulären C-Zellen Calcitonin synthetisieren. Calcitonin hat eine Calcium senkende Wirkung, indem es die Ausscheidung über die Niere fördert und die Resorption über den Darm mindert. Gleichzeitig hemmt es den Knochenabbau durch die hemmende Wirkung auf die Osteoklasten der Knochen. Die beiden Schilddrüsenhormone spielen für eine Vielzahl von physiologischen Prozessen eine entscheidende Rolle und dienen hauptsächlich zur Aktivierung von Stoffwechselfvorgängen, insbesondere dem Energiestoffwechsel. Zum

einen steigern sie den Grundumsatz und den Lipidstoffwechsel, führen aber auch zum Wachstum und Reifung des Gehirns und des Skelettsystems. Des Weiteren aktivieren sie das Nervensystem, die Muskelfunktion und den Knochenstoffwechsel und können die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Katecholaminen erhöhen.

Die Synthese und Sekretion von T_3 und T_4 wird von dem übergeordneten hypothalamisch-hypophysären Regelkreis gesteuert. Der Hypothalamus produziert das „thyreotropin releasing hormone“ (TRH), welches den Hypophysenvorderlappen anregt das „thyroid stimulating hormone“ (TSH) auszuschütten. Das TSH wiederum stimuliert durch Bindung an die Rezeptoren der Thyreozyten die Bildung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone. Ein konstanter Spiegel von diesen wird durch die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Blut reguliert. Denn positive und negative Rückkopplung regeln die Produktion von TSH und TRH und schließen somit den Regelkreis und den Bedarf an neuen Hormonen.

Voraussetzung für die Bildung der Schilddrüsenhormone ist eine adäquate Jodversorgung. Nach Aufnahme von Jod in die Zellen der Thyreozyten und nach Oxidation kommt es zur Jodisation, d.h. dass das oxidierte Jod mit Thyronin an den Thyreoglobulinkomplex gekoppelt wird. Hierbei entsteht das Mono- und Dijodthyronin, welche durch weitere Kopplung zu T_4 (Tetraiodthyronin, Thyroxin) und T_3 (Triiodthyronin) konvertiert und am Thyreoglobulinkomplex gespeichert werden. Durch Spaltung werden die einzelnen Hormone bei Bedarf im Blut freigesetzt, wobei der freie und aktive Anteil der Hormone durch Bindung an Eiweiße im Blut weitaus geringer ist. 10% der Gesamtproduktion entfallen auf das stoffwechselwirksame freie T_3 , so dass durch Konversion von T_4 zu T_3 in der Peripherie der Anteil der Schilddrüsenhormone unter Einfluss von Selen gesteigert wird.

1.3.2 Pathophysiologie

Die Funktionsstörung der Schilddrüse kann in eine Überfunktion (Hyperthyreose) und eine Unterfunktion (Hypothyreose) unterteilt werden.

Dabei unterscheidet man nach dem Ort der Schädigung die primäre von der sekundären Hyper- bzw. Hypothyreose. Bei der primären Funktionsstörung liegt die Störung in der Schilddrüse als Endorgan, mit jeweils erhöhter oder erniedrigter Schilddrüsenhormonproduktion. Die sekundäre Funktionsstörung der Schilddrüse basiert auf einer hypophysären oder hypothalamischen Fehlregulation.

Ferner unterscheidet man nach Art der Symptomatik die manifeste von der latenten (subklinischen) Funktionsstörung der Schilddrüse. Die manifeste Hypothyreose ist durch eine Erhöhung des basalen Serum TSH-Spiegels und Erniedrigung von peripheren Schilddrüsenhormonen gekennzeichnet. Anders verhält es sich bei einer latenten Hypothyreose, mit normalen Schilddrüsenhormonspiegeln bei erhöhtem Serum-TSH. Bei der Hyperthyreose verhalten sich die Werte spiegelbildlich zu denen der Hypothyreose.

1.3.3 Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Im Allgemeinen können Thyreoiditiden als verschiedene Erkrankungen der Schilddrüse mit Unterschieden in ihrer klinischen Symptomatik zusammengefasst werden. Bezüglich deren Verlaufs werden sie in akute, subakute und chronische Thyreoiditis unterteilt. Wohingegen die Unterteilung nach der Pathogenese die Gruppierung in eine immunogene und eine primär nicht immunogene Thyreoiditis zulässt (Heufelder und Hofbauer 1998).

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen können in die chronisch-lymphozytäre Autoimmunthyreoiditis (AIT) vom Typ Hashimoto und die Immunhyperthyreose, auch Morbus Basedow genannt, unterteilt werden. Weitere, aber weitaus seltener Formen sind die silent Thyreoiditis, die iatrogen induzierte Thyreoiditis und die Postpartum-Thyreoiditis (Schott und Scherbaum 2006).

Zu den nicht autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählen die Thyreoiditis de Quervain, die bakterielle Thyreoiditis und die Riedel-Struma.

1.3.4 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von bis zu 10% zählen die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zu den häufigsten unter den Autoimmunerkrankungen. Die häufigste Ursache einer subklinischen oder manifesten Hypothyreose ist die AIT vom Typ Hashimoto.

Das Follow-Up nach 20 Jahren der bisher größten bevölkerungsbasierten Wickham-Studie ergab 1995 in der britischen Bevölkerung folgende Prävalenz zur AIT: 1,9% mit manifester Hypothyreose, 7,5% mit subklinischer Hypothyreose, 2% mit manifester oder subklinischer Hyperthyreose, 10% mit erhöhten Thyreoperoxidase-Antikörpern und 15% litten an einer Struma (Vanderpump et al. 1995).

Die HUNT-Studie (Health Study of Nord-Trøndelag) untersuchte in der Bevölkerung Norwegens die Prävalenz von Schilddrüsenfehlfunktionen und kam zu folgenden Ergebnissen: Eine Hyperthyreose trat bei 2,5% der Frauen und 0,6% der Männer auf, wohingegen die Hypothyreose bei 4,8% der Frauen und 0,9% der Männer auftrat. Eine Struma wurde bei 2,9% der Frauen und 0,4% der Männer beobachtet. Bei 13,9% der weiblichen und nur 2,8% der männlichen Bevölkerung zeigten sich positive Thyreoperoxidase-Antikörper (Bjøro et al. 2000).

Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie untersuchte im Zeitraum von 2001 bis 2003 in West-Deutschland 4814 Teilnehmer im Alter von 45-75 Jahren auf ihre Schilddrüsenfunktion. Sie ist die bisher größte in Deutschland stattgefundene Studie zur Prävalenz von Schilddrüsenfehlfunktionen. Hierbei kam es bei 2,4% und 0,4% der Frauen zu einer subklinischen bzw. manifesten Hyperthyreose, wohingegen diese bei 1,5% und 0,4% der Männer auftrat. Die subklinische und manifeste Hypothyreose zeigte sich bei 2,2% und 0,8% der Frauen, respektive 1,2% und 0,2% bei Männern. Allgemein waren die Thyreoperoxidase-Antikörper bei Frauen (5,4%) häufiger positiv als bei Männern (1,5%) (Broecker-Preuss et al. 2008).

Diese und weitere Studien zeigen auch, dass Frauen im Allgemeinen deutlich häufiger bzgl. einer Autoimmunthyreopathie (AIT) betroffen sind.

1.3.5 Pathogenese der Autoimmunthyreopathie

Die Autoimmunität definiert sich als eine Reaktion des Immunsystems mit Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Antigene. Hierbei ist dem Organismus die Fähigkeit zwischen fremden und körpereigenen Strukturbestandteilen zu unterscheiden verloren gegangen und wird als Verlust der Selbsttoleranz bezeichnet. Jene wird während der Reifung der T-Lymphozyten in der Embryonalzeit entwickelt. Durch positive und negative Selektion werden T-Lymphozyten geschult, körpereigene Antigene von körperfremden zu unterscheiden. Die T-Lymphozyten generieren einen T-Zell-Rezeptor, ein Proteinkomplex, der an der Oberfläche von T-Zellen verankert ist und für die Erkennung von Antigenen, welche durch MHC-Moleküle präsent werden, zuständig ist. Wenn die Struktur des präsentierten Antigens in Zusammenhang mit dem präsentierenden MHC-Komplex an die alpha- und β -Kette des T-Zell-Rezeptor passt, kommt es zur Bindung. Sollten T-Zellen körpereigene Antigene erkennen und sich gegen diese ausrichten, werden sie in einem weiteren Schritt eliminiert (sog. negative Selektion).

Zur positiven Selektion und somit zur Vermehrung von T-Lymphozyten kommt es, wenn die T-Lymphozyten das fremde Antigen in Kombination mit dem körpereigenen MHC-Molekül erkennen und binden können. In einem weiteren Schritt präsentieren dendritische Zellen und Makrophagen im Thymus körpereigene Moleküle an MHC-Molekülen. Bindet nun einer der T-Zellen dieses Autoantigen, so wird diese durch Einleitung vom programmierten Zelltod, der Apoptose, im Thymus eliminiert.

Klecha et al. (2008) gehen bei der Entstehung von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen von einer gestörten Immunbalance aus, im Sinne einer einseitigen Verschiebung hin zur TH1- oder TH2-Immunantwort. TH1-Helferzellen, welche als Subpopulation zu den T-Lymphozyten zählen, produzieren das proinflammatorische Zytokin Interferon-Gamma. Bei überschießender Produktion führt dies zur

chronischen Entzündungsreaktionen. Die TH2-Zellen hingegen sezernieren das Zytokin Interleukin-4. Dieses fördert die Differenzierung einer B-Zelle in eine Plasmazelle und führt somit zu einer gesteigerten Antikörper-Synthese. Nach Klecha et al. wird die Hashimoto-Thyreoiditis durch eine zelluläre TH1-Immunantwort bestimmt, welche in einer Thyreozyten Destruktion und Hypothyreose endet. Der Morbus Basedow jedoch wird durch eine hyperreaktive humorale TH-2 Immunantwort definiert, bei der stimulierende TSH-Rezeptor Antikörper zu einer Hyperthyreose führen. Charakteristisch ist bei beiden Krankheitsbildern, dass das thyroideale Parenchym mit Lymphozyten infiltriert wird, wobei dies beim Morbus Basedow milder ausfällt (Caturegli et al. 2007).

Schilddrüsen-spezifische Autoantigene bei der Hashimoto-Thyreoiditis sind die Thyreoperoxidase (80%) und das seltener auftretende Thyreoglobulin (40-50%)(Hintze und Derwahl 2010). Die Präsentation dieser Autoantigene führt zu einer gesteigerten T-Helferzell-Aktivität, welche entscheidend für die Pathogenese der Hashimoto-Thyreoiditis sind. Die anschließende Antikörper-Produktion der B-Zellen wird durch sezernierte Zytokine erreicht (Figuroa-Vega et al. 2010).

Der Morbus Basedow ist durch Antikörper gegen den TSH-Rezeptor charakterisiert. Dabei wirkt der Antikörper ähnlich wie das körpereigene Hormon TSH stimulierend und in nur geringen Fällen sind die Antikörper blockierend auf den TSH-Rezeptor. Damit wird der positive Regulationsmechanismus umgangen, so dass dies zu einer dauerhaften Stimulation mit konsekutiver Hyperthyreose führt.

Die Pathogenese der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung ist multifaktoriell und wird durch genetische, als auch Umweltfaktoren beeinflusst. Diese können beide die humorale und zelluläre Immunantwort gegen die Schilddrüse aktivieren (Tomer et al. 2003).

Zu den genetischen Einflüssen zählt zum einen die Expression der HLA-Klasse-II-Moleküle DR3, DR4 und DR5 (Tomer und Davies 2003). Zum anderen werden Nicht-HLA-Gene wie das kostimulatorische Molekül CD40, das Cytotoxische-T-

Lymphozyten-Antigen-4, Gene für die Protein-Tyrosin-Phosphatase-22, sowie die Gene für Thyreoglobulin und den TSH-Rezeptor für eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung verantwortlich gemacht (Klecha et al. 2008, Hunt et al. 2001). Des Weiteren wird ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden zusammen mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie dem Diabetes Mellitus Typ1, dem autoimmunen polyglandulären Syndrom und der rheumatoiden Arthritis beschrieben (Weetman 2011).

Da die Konkordanzrate für eine AIT bei monozygoten Zwillingen nicht bei 100% liegt (Prummel et al. 2004), muss von weiteren nicht genetischen Faktoren ausgegangen werden. Unterstützt wird die These dadurch, dass Immigranten aus anderen Ländern mit einer niedrigen Inzidenz einer AIT, nach Migration eine AIT erworben haben (Prummel et al. 2004). Als möglichen Triggermechanismus werden das Rauchen und Stress (Fukao et al. 2003), eine Mangelversorgung mit Selen, sowie eine Überdosierung von Jod beschrieben (Rink et al. 1999, Caturegli et al. 2007). Auf Grund von molekularer Mimikry zwischen mikrobiellen und thyroidalen Antigenen, können Infektionen einen weiteren Trigger darstellen (Guarneri und Benvenega 2007). Die T-Zellen, welche das thyroideale Parenchym infiltrieren, können ebenso die AIT auf gesunde Patienten übertragen.

1.3.6 Klinik

Die klinischen Symptome der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen können nicht eindeutig beschrieben werden und variieren stark. Die Symptome sind jedoch stark abhängig von der jeweiligen Funktion der Schilddrüse. Eine manifeste Hypothyreose ist hierbei durch folgende Symptome gekennzeichnet:

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Bradykardie
- Obstipation
- Kälteintoleranz

- Gewichtszunahme

Dahingegen imponiert die manifeste Hyperthyreose durch folgendes klinisches Bild:

- Nervosität
- Tachykardie
- Gewichtsabnahme
- Wärmeintoleranz
- Erhöhter Insulinbedarf
- Myopathie

Bei der AIT kann es zu Beginn zu einer hypertrophen Struma kommen, welche im weiteren Verlauf atrophiert. Viele Patienten jedoch bleiben zunächst asymptomatisch, so dass die Diagnose erst durch Zufall und erst nach einer gewissen Latenz gestellt wird (Braverman 2003, Schott und Scherbaum 2006). Ähnlich verhält es sich mit den latenten Formen, welche gegenüber den manifesten Formen eher keine klassischen Symptome aufweisen. Eine Studie aus den Niederlanden zeigte, dass postmenopausale Frauen mit subklinischer Hypothyreose im Vergleich zu euthyreoten Frauen ein doppelt so hohes Risiko für Atherosklerose bzw. Myokardinfarkt haben (Hak et al. 2000). Durch den Untergang von Schilddrüsenfollikeln in Folge der autoimmunen Vorgänge der AIT kann es zur Freisetzung von Schilddrüsenhormonen in die Peripherie kommen, welche initial eine hyperthyreote Stoffwechsellage hervorrufen können.

Der Morbus Basedow als Immunhyperthyreose ist durch die Symptomkonstellation Struma, Exophthalmus und Tachykardie gekennzeichnet, welche auch als Merseburger Trias bezeichnet wird.

1.3.7 Diagnostik

Zur allgemeinen Ermittlung der Schilddrüsenfunktion kann die Bestimmung des basalen TSH-Spiegels herangezogen werden. Bei pathologischen Werten wird die Diagnostik durch Bestimmen der peripheren Schilddrüsenhormone wie freies T₃ und T₄ ergänzt, wobei das freie T₄ hier bevorzugt wird. Da das Trijodthyronin im Plasma nur gering gebunden ist, kann dieses auch anstelle des freien T₃ herangezogen werden. Nach Mariotti et al. kommt es bei den AIT in 80 - 90% zu positiven Thyreoperoxidase-Antikörpern und in rund 60 - 70% zu positiven Thyreoglobulin-Antikörpern (Mariotti et al. 1990). Ebenso zeigte die NHANES-Studie (National Health and Nutrition Examination Survey), dass eine manifeste Hypothyreose immer mit Thyreoperoxidase-Antikörper, aber selten mit Thyreoglobulin-Antikörpern vergesellschaftet war. Bei einer Hypothyreose mit negativen Thyreoperoxidase-Antikörpern wurden nie Thyreoglobulin-Antikörper nachgewiesen (Hollowell et al. 2002). Die American Medical Association kam 2004 auf vergleichbare Ergebnisse. Auf Grund dieser erhöhten Prävalenz kann somit zuerst die Erhebung der Thyreoperoxidase-Antikörper erfolgen. Bei negativem Ergebnis sollte die Diagnostik auf die Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper erweitert werden. Beim Vorliegen einer Hyperthyreose sollte der Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörper erfolgen, um die Diagnose eines Morbus Basedow zu sichern.

Zur weiteren Diagnostik einer AIT ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung essentiell. Bei der AIT lässt sich ein inhomogenes und diffus echoarmes Muster erkennen, wobei die Schilddrüse initial auch vergrößert sein kann. Im späteren Verlauf zeigt sich diese jedoch beim Vorliegen einer Hypothyreose eher verkleinert. Im Vergleich dazu zeigen gesunde Patienten sonographisch ein homogenes Parenchym mit normaler Echogenität. Bei Anwendung der Farbduplexsonographie wird bei einer Hypothyreose eine verminderte Durchblutung sichtbar. Der Morbus Basedow ist dagegen durch eine Hyperperfusion charakterisiert.

Auf eine Schilddrüsenzintigraphie kann in der Regel verzichtet werden. Diese wird nur in Ausnahmefällen bei unklaren Antikörperkonstellationen angewandt.

Ebenso kann auf eine Feinnadelpunktion zur Diagnostik verzichtet werden. Sie sollte eher zur Abklärung der Dignität bei vorhandenen Knoten angewandt werden. Wird dennoch eine Punktion durchgeführt, so zeigt sich bei der AIT eine lymphozytäre Infiltration, welche pathognomonisch für diese ist.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen nach allogener Stammzelltransplantation ist in der Literatur weitestgehend beschrieben. Autoimmunthyreopathien nach allogener peripherer Stammzelltransplantation sind in der Literatur zwar beschrieben, deren Genese bzw. mögliche Auslöser jedoch nicht ausreichend untersucht.

Die Transplantation besonders von allogenen Stammzellen bei malignen hämatopoetischen Erkrankungen stellt ein aufwändiges Verfahren dar und ist mit einer nicht zu unterschätzenden Mortalität und Komplikationsrate assoziiert. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, das Verfahren weitestgehend zu optimieren, um die Mortalität und Komplikationsrate gering zu halten und den Erfolg einer Transplantation zu optimieren. Bedeutend hierfür ist es, Risikofaktoren zu entdecken und im Anschluss zu verhindern bzw. zu minimieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Auftreten der AIT nach allogener Stammzelltransplantation hinsichtlich des Transplantationsverfahrens und -ablaufes, sowie deren Komplikationen, vor allem der GVHD, näher zu untersuchen. Dabei sollen Risikofaktoren und Assoziationen zur Entstehung einer AIT erfasst werden, um diese in Zukunft zu erkennen und gezielt zu eliminieren. Der Vergleich mit der Literatur soll das Auftreten entscheidender Merkmale bei der Genese einer AIT in ihrer Signifikanz herausstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst sämtliche Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben. Um eine einheitliche Analyse dieser Patienten nicht zu gefährden, wurden Patienten mit allogener Retransplantation aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit autologer Retransplantation wurden jedoch mit in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 519 Patienten einer allogenen PBSZT unterzogen, wobei 20 allogene Retransplantationen bereits von vornherein ausgeschlossen wurden.

In diesen 10 Jahren zeigte sich, dass bei diesem Patientenkollektiv insgesamt 17 autoimmune Schilddrüsenerkrankungen aufgetreten sind. Zusätzlich wurden zwei Patienten mit einer AIT aus dem Jahr 1996 und ein Patient aus dem Nachbeobachtungszeitraum 2008 zur Studie hinzugefügt, so dass im Folgenden 20 (4%) Patienten mit einer AIT untersucht wurden und die Gesamtzahl somit auf 522 (100%) steigt.

Die verbliebenen Patienten ohne AIT wurden anhand ihrer Schilddrüsenparameter weiter untersucht. Diese Patienten dienten als Kontrollkollektiv, sofern sie einen euthyreoten Schilddrüsenstatus aufwiesen. Damit sollte gewährleistet sein, dass diese keine pathologischen Auffälligkeiten an der Schilddrüse aufzeigen. Insgesamt beinhaltet die Kontrollgruppe 168 (32%) Patienten.

334 (64%) Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da entweder keine Schilddrüsenwerte vorhanden waren (14%) oder diese bereits vor (15%) bzw. nach (35%) Transplantation aus anderer Ursache pathologisch waren.

2.2 Methoden

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten aus der Transplantationsdatenbank der Universitätsklinik Ulm zusammengetragen. Patienten mit einer AIT waren auf Grund ihrer klinischen Symptomatik von vornherein bekannt und gelistet.

Um eine repräsentative und Schilddrüsen gesunde Kontrollgruppe zu erstellen, wurden retrospektiv die Schilddrüsenparameter dieser Patienten aus dem System der klinischen Chemie der Universität Ulm abgefragt. Hierbei wurden, sofern vorhanden, die Parameter freies T_3 und T_4 , Gesamt T_3 und T_4 , sowie das TSH abgefragt. Die Referenzbereiche dieser Parameter entsprechen den festgelegten Werten der Universitätsklinik Ulm. Der Zeitraum der Erhebung entspricht dem Beobachtungszeitraum der Studie. Hierbei muss angemerkt werden, dass dementsprechend Transplantationen die am Anfang des Zeitraumes durchgeführt wurden länger verfolgt wurden, als solche, die erst am Ende der Beobachtung stattfanden. Anhand dieser laborchemischen Schilddrüsenwerte wurden die Patienten selektioniert. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei 74 (14%) Patienten keine TSH-, T_3 - und T_4 -Bestimmungen vor und/oder nach Transplantation erfolgten. Ferner hatten 76 (15%) Patienten pathologische Werte vor Transplantation, wohingegen 184 (35%) Patienten pathologische Werte nach der Transplantation aufwiesen. 168 (32%) Patienten zeigten einen euthyreoten Schilddrüsen-Status, welche als Kontrollkollektiv herangezogen wurden. 20 (4%) Patienten wiesen eine klinische AIT auf.

Eine genauere Auflistung der selektionierten Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt:

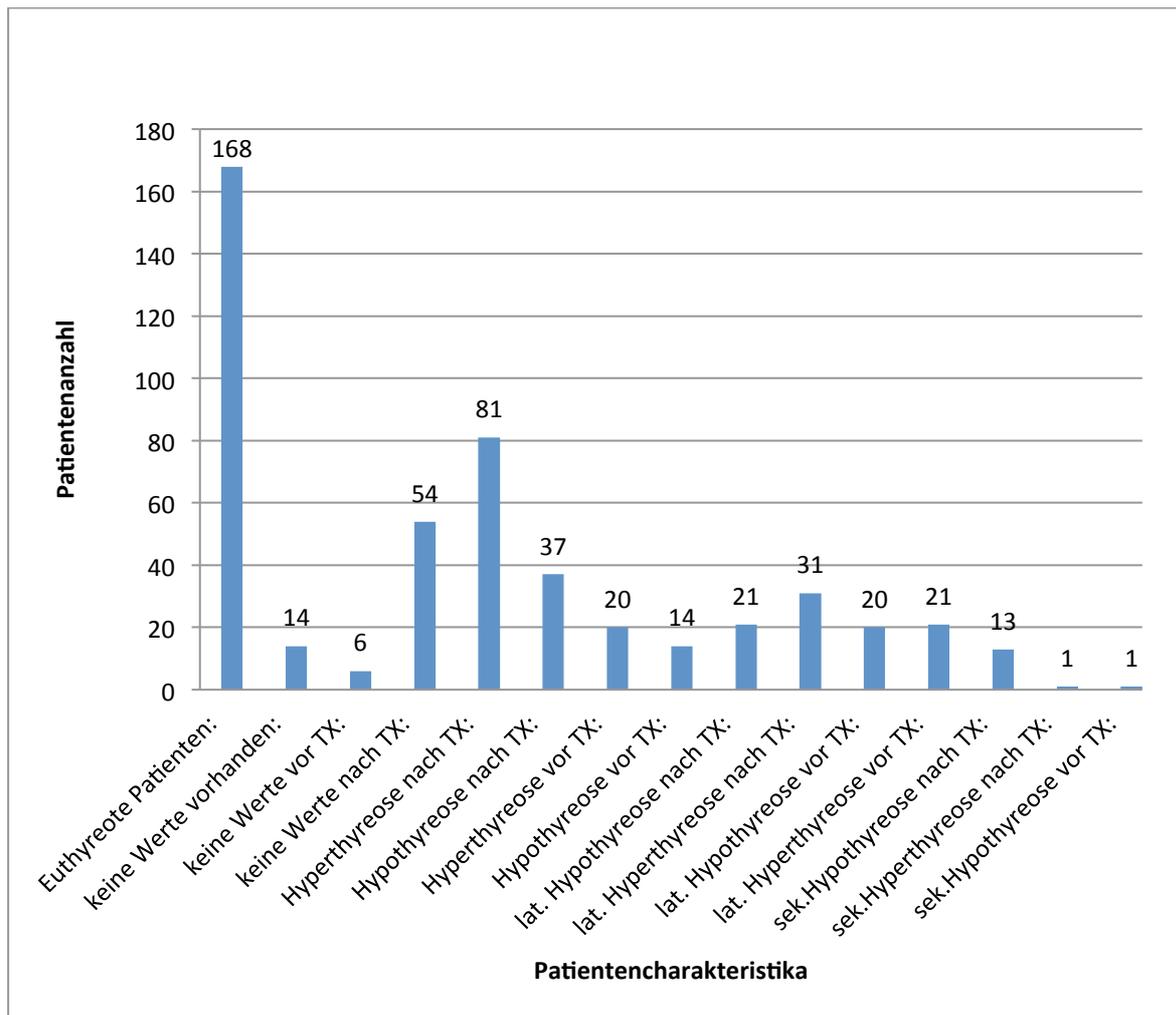


Abbildung 1: Patienten (n=502) mit allogener peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) im Zeitraum 01.01.1997 bis 31.12.2007 mit Schilddrüsenhormonstatus ohne Autoimmunthyreopathie

TX: Transplantation

Für die Studie wurden folgende Patienten- und Transplantationscharakteristika aus dem SAP Dokumentationssystem und dem PMS Arztbriefsystem der Universitätsklinik Ulm entnommen:

Patientendaten:

- Alter
- Geschlecht

- Grunderkrankung: Art und Remissionsstatus vor Transplantation
- Outcome nach Transplantation: Tod, Rezidiv
- Konditionierungsschema

Transplantationsdaten:

- T-Zelldepletionsverfahren:
 - in-/ex-vivo-T-Zelldepletion mit Campath in the bag, Campath i.v.
 - ex-vivo-T-Zelldepletionsverfahren mit CD34+-Positivselektion mittels Cli-niMACS-Verfahren
 - Anzahl an CD34+-Progenitorzellen, Anzahl der CD3+-positiven T-Lymphozyten im Transplantat
- Medikamentöse Immunsuppression (CSA)
- Abstoßungsprophylaxe (ATG)
- Stimulation mit G-CSF
- Zeitliches Auftreten der AIT nach Transplantation
- Inzidenz an akuter und chronischer GVHD

Spenderdaten:

- Spenderanamnese
- Verwandtheitsgrad
- Geschlechterkonstellation
- HLA-Status/-Kompatibilität
- Spenderlymphozytentherapie

Das Auftreten einer AIT wurde anhand des Nachweises von pathologischen TSH-Werten und konsekutiver Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone (f)T₃ und (f)T₄, sowie der Schilddrüsen-Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase, Tyreoglobulin und den TSH-Rezeptor bestimmt. Um zeitliche Berechnungen

durchzuführen, wurde das Datum des Nachweises einer Autoimmunthyreopathie herangezogen. Das Auftreten, sowie der Zeitpunkt einer akuten und/oder chronischen GvHD wurden mit Hilfe der Transplantationsberichte aus dem elektronischen PMS-Arztbriefsystem eruiert.

2.3 Statistische Verfahren

Die erhobenen Daten wurden in Excel-Tabellen jeweils für die Gruppe der AIT-Patienten und der euthyreoten Kontrollgruppe gesammelt und anschließend rein deskriptiv ausgewertet. Die Berechnung der Mittelwerte, der Intervalle und der relativen und absoluten Häufigkeit erfolgte mittels Microsoft Excel. Die Signifikanz dieser Kontingenztafeln wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher bestimmt. Alle Patientennamen wurden hierfür einheitlich verschlüsselt. Zur statistischen Auswertung der erhobenen Parameter wurde das exakte 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) nach Clopper und Pearson erhoben, das mit der Software GraphPad errechnet wurde.

Um die korrigierte Inzidenz eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erhalten, wurde die kumulative Inzidenz in der Gesamtkohorte errechnet. Als konkurrierende Ereignisse zum Auftreten einer AIT wurden das Versterben sowie das Auftreten eines Rezidivs herangezogen. Hierbei wurden die Ereignisse nach dem zeitlichen Auftreten gewertet, sprich welches Ereignis als erstes eintraf. Als statistisch signifikant wurden Ereignisse mit einem P-Wert $< 0,05$ gewertet. Das statistische Programm hierfür war „R“.

Als Endpunkt der zeitlichen Berechnung für Patienten die kein Ereignis aufwiesen wurde der 11.07.2011 gesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter wurde am Tag der Transplantation festgelegt. Die Gesamtkohorte hatte ein mittleres Alter von 44,5 Jahren mit einem Intervall von 17 – 66 Jahren.

Die Patienten der AIT-Gruppe hatten ein mittleres Alter von 33 Jahren und das Intervall lag bei 20 – 59 Jahren. Die Geschlechterverteilung von 14 (70%) männlichen AIT-Patienten in Korrelation zu 6 (30%) weiblichen zeigt, dass mehr als zwei Drittel der AIT-Gruppe männlich waren.

In der Kontrollgruppe lag das mittlere Alter bei 45 Jahren mit einem Intervall von 17 – 66 Jahren. 98 (58%) Patienten waren männlich, im Vergleich zu 70 (42%) weiblichen Patienten. Die Geschlechterverteilung ist somit relativ ausgeglichen. Anhand des 95%-KI ist in folgender Tabelle ersichtlich, dass keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen bzgl. des Geschlechts vorherrscht.

Tabelle 3: Geschlechterverteilung in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
männlich	14 (70%) 45,7 - 88,1	98 (58%) 50,5 - 65,9	112 (60%)
weiblich	6 (30%) 11,9 - 54,3	70 (42%) 34,1 - 49,5	76 (40%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

3.1.2 Grunderkrankung

Die Grunderkrankungen der Patienten wurden nach den häufigsten hämatopoetischen Erkrankungen, welche eine Indikation für eine SZT stellen, aufgeführt. Die häufigste Diagnose in der AIT-Gruppe war die chronische myeloische Leukämie mit 14 (70%) Patienten. Bei 3 (15%) Patienten wurde eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Lediglich 1 (5%) Patient fiel mit einem Non-Hodgkin Lymphom auf. 2 (10%) der Patienten wurden auf Grund von anderen hämatologischen Erkrankungen transplantiert.

In der euthyreoten Kontrollgruppe war die akute myeloische Leukämie mit 63 (38%) Patienten die am häufigste vertretene Grunderkrankung. 23 (14%) Patienten zeigten eine chronische myeloische Leukämie, gefolgt von 22 (13%) Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie. Weitere 12 (7%) Patienten hatten eine chronisch lymphatische Leukämie als zugrunde liegende Erkrankung. Ein myelodysplastisches Syndrom konnte bei 8 (5%) Patienten und ein Non-Hodgkin Lymphom bei nur 6 (4%) Patienten diagnostiziert werden. 2 (1%) Patienten wurden auf Grund eines multiplen Myeloms und 32 (19%) Patienten auf Grund anderer Erkrankungen behandelt (Tabelle 5).

Tabelle 4: Grunderkrankungen in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

AML: akute myeloische Leukämie; *ALL:* akute lymphatische Leukämie; *CLL:* chronisch lymphatische Leukämie; *CML:* chronisch myeloische Leukämie; *MDS:* myelodysplastisches Syndrom; *NHL:* Non-Hodgkin Lymphom

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
AML	3 (15%) 3,2 - 37,9	63 (38%) 30,2 - 45,3	66 (35%)
ALL	0 (0%) 0,0 - 16,8	22 (13%) 8,4 - 19,2	22 (12%)
CLL	0 (0%) 0,0 - 16,8	12 (7%) 3,8 - 12,1	12 (6%)
CML	14 (70%) 45,7 - 88,1	23 (14%) 8,9 - 19,8	37 (20%)
MDS	0 (0%) 0,0 - 16,8	8 (5%) 2,1 - 9,2	8 (4%)
Multiples Myelom	0 (0%) 0,0 - 16,8	2 (1%) 0,1 - 4,2	2 (1%)
NHL	1 (5%) 0,1 - 24,9	6 (4%) 1,3 - 7,6	7 (4%)
andere	2 (10%) 1,2 - 31,7	32 (19%) 13,4 - 25,8	34 (18%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Bei einem 95%-Konfidenzintervall von 45,7 – 88,1 in der autoimmunen Gruppe im Vergleich zu 8,9 – 19,8 in der euthyreoten Gruppen kann bei der Grunderkrankung chronisch myeloische Leukämie von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden. Diese ist mit 70% deutlicher häufiger bei den AIT-Patienten aufgetreten als bei der euthyreoten Kontrollgruppe mit nur 14%.

3.1.3 Remissionsstatus

Zum Zeitpunkt der Transplantation wurde ebenso der Remissionsstatus der jeweiligen Patientenkohorte erhoben. In der autoimmunen Gruppe zeigten 13 (65%) Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie eine 1. chronische Phase und ein Patient (5%) mehr als eine chronische Phase. Bei Patienten mit akuter myeloischer/lymphatischer Leukämie oder Non-Hodgkin Lymphon zeigten 4 Patienten (20%) eine 1. komplette Remission und 2 Patienten (10%) eine partielle Remission. Keiner dieser Patienten war zum Zeitpunkt der Transplantation refraktär.

In der euthyreoten Gruppe mit akuter myeloischer/lymphatischer Leukämie oder einem Non-Hodgkin Lymphon befanden sich 73 (43%) Patienten in 1. kompletter Remission, welche am häufigsten vertreten war. 34 (20%) Patienten zeigten eine partielle Remission, 20 (12%) Patienten zeigten mehr als eine komplette Remission und 5 (3%) Patienten waren refraktär. 20 (12%) Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie waren in der 1. chronischen Phase, nur einer (1%) war in einer chronischen Phase, welche häufiger als einmal vorkam. Von 15 (9%) Patienten konnten keine Daten retrospektiv erhoben werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Remissionsstatus in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten zum Zeitpunkt der Transplantation, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben.

AML: akute myeloische Leukämie; *ALL:* akute lymphatische Leukämie; *NHL:* non-Hodgkin Lymphom; *CML:* chronisch myeloische Leukämie

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
1. komplette Remission AML/ALL/NHL	4 (20%) 5,7 - 43,7	73 (43%) 35,8 - 51,3	77 (41%)
> 1. komplette Remission AML/ALL/NHL	0 (0%) 0,0 - 16,8	20 (12%) 7,4 - 17,8	20 (11%)
1. chronische Phase CML	13 (65%) 40,8 - 84,6	20 (12%) 7,4 - 17,8	33 (18%)
> 1. chronische Phase CML	1 (5%) 0,1 - 24,9	1 (1%) 0,02 - 3,3	2 (1%)
partielle Remission AML/ALL/NHL	2 (10%) 1,2 - 31,7	34 (20%) 14,4 - 27,1	36 (19%)
refraktär AML/ALL/NHL	0 (0%) 0,0 - 16,8	5 (3%) 1,0 - 6,8	5 (3%)
keine Werte vorhanden	0 (0%) 0,0 - 16,8	15 (9%) 5,1 - 14,3	15 (8%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Am häufigsten (41%) traten in der Gesamtkohorte Patienten mit einer 1. kompletten Remission auf, darunter 32% mit einer akuten myeloischen Leukämie. 19% aller Patienten wiesen im Allgemeinen eine partielle Remission zum Zeitpunkt der Transplantation auf. In der 1. chronische Phase einer chronischen myeloischen Leukämie waren 18% aller Patienten. Bei diesen zuletzt genannten fällt eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Verteilung in den beiden Gruppen auf. Mit 65% in der Gruppe der Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie war die chro-

nisch myeloische Leukämie in 1. chronischer Phase bei diesen häufiger, als bei der euthyreoten Kontrollgruppe mit nur 12%.

Zusammenfassend befanden sich 85% in frühen Krankheitsstadien (early stage) versus 15% in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (advanced stage) in der Gruppe der Patienten mit AIT und 55% early stage versus 36% advanced stage in der euthyreoten Gruppe. Bei 9% der Patienten in der euthyreoten Gruppe waren keine Werte zur Analyse verfügbar.

3.1.4 Schilddrüsenautoantikörper

Bei Patienten mit einer AIT nach PBSZT konnten Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase (TPO-AK), gegen das Thyreoglobulin (TAK) und gegen den TSH-Rezeptor der Schilddrüse (TRAK) nachgewiesen werden. Drei mögliche Konstellationen des Auftretens von diesen Autoantikörpern waren vorhanden: TPO-AK und TAK, nur TAK oder TAK und TRAK.

8 (40%) der autoimmunen Patienten wiesen TPO-AK und TAK gleichzeitig auf. Das alleinige Auftreten von TAK wurde bei 11 (55%) Patienten und das Auftreten von TAK mit gleichzeitigem Nachweis von TRAK bei nur einem (5%) Patienten festgestellt.

Auffällig ist, dass TAK bei jedem Patienten (100%) mit einer AIT nachgewiesen werden konnte. TRAK sind bei nur einem (5%) Patienten und somit relativ selten aufgetreten.

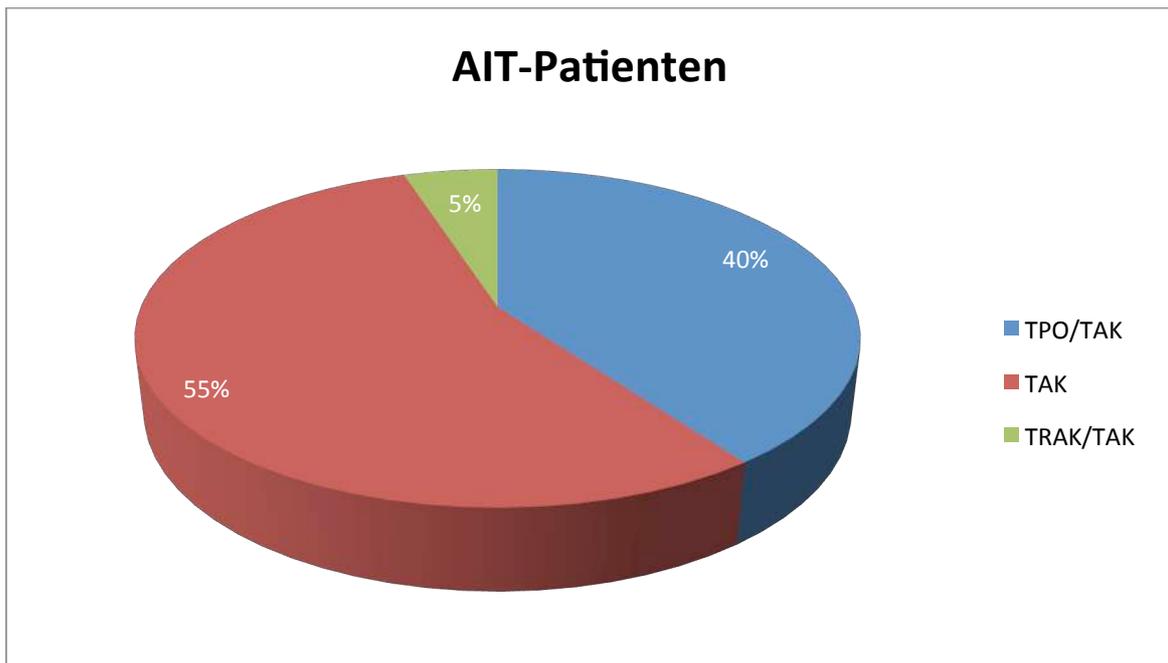


Abbildung 2: Verteilung der Schilddrüsenautoantikörper in der Autoimmunthyreopathie-Gruppe, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

TPO: Thyreoperoxidase-Antikörper ; *TAK*: Thyreoglobulin-Antikörper; *TRAK*: TSH-Rezeptor-Antikörper ; *AIT*: Autoimmunthyreopathie

3.2 Spendercharakteristika

3.2.1 Spenderanamnese

Es gibt Hinweise darauf, dass Autoimmunerkrankungen bzw. eine allergische Diathese, die bei Spendern bestehen, durch eine Stammzelltransplantation übertragen werden können. Die Spenderanamnesen sollten darüber Aufschluss geben, ob eine Übertragung einer bekannten Autoimmunthyreopathie durch die Transplantation stattgefunden haben könnte. Retrospektiv konnten 15 (75%) von 20 (100%) Spenderanamnesen analysiert werden. Bei diesen konnte lediglich eine (7%) Auffälligkeit hinsichtlich des Spenders entdeckt werden. Dieser hatte in seiner Krankengeschichte bereits unter einer Jodmangel-Struma gelitten. Es konnten

dementsprechend keine autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse bei den Spendern retrospektiv nachgewiesen werden.

3.2.2 Geschlechterkonstellation

Ebenfalls sollte die Frage geklärt werden, ob die Entwicklung einer AIT geschlechtsabhängige Auffälligkeiten aufweist. Tabelle 6 zeigt, dass am häufigsten (36%) männliche Spender an männliche Empfänger gespendet haben. Die Verteilung zwischen der AIT-Gruppe mit 8 (40%) Patienten und 60 (36%) Patienten in der euthyreoten Gruppe weist eine annähernde Ausgeglichenheit auf. Die Transplantation von einem männlichen Spender auf einen weiblichen Empfänger erfolgte in der AIT-Gruppe bei 3 (15%) Patienten und bei 35 (21%) euthyreoten Patienten. Bei 6 (30%) AIT-Patienten und bei 34 (20%) euthyreoten Patienten wurde eine Transplantation von einem weiblichen Spender auf einen männlichen Empfänger durchgeführt. Die Konstellation weiblicher Spender und Empfänger zeigte sich bei 3 (15%) Patienten der AIT-Gruppe und bei 29 (17%) euthyreoten Patienten. Bei 10 (6%) der euthyreoten Patienten konnten keine Daten diesbezüglich ermittelt werden.

Das prozentuale Verhältnis und das ermittelte 95%-KI zeigt in der AIT-Gruppe, sowie in der Kontrollgruppe bei allen Konstellationen ein relatives gleiches Vorkommen und somit keine statistische Signifikanz.

Tabelle 6: Geschlechterkonstellation zwischen Spender und Empfänger in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

m: männlich; *w*: weiblich

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
m zu m	8 (40%) 19,1 - 64,0	60 (36%) 28,5 - 43,5	68 (36%)
m zu w	3 (15%) 3,2 - 37,9	35 (21%) 15,0 - 27,8	38 (20%)
w zu m	6 (30%) 11,9 - 54,3	34 (20%) 14,4 - 27,1	40 (21%)
w zu w	3 (15%) 3,2 - 37,9	29 (17%) 11,9 - 23,8	32 (17%)
keine Daten	0 (0%) 0,0 - 16,8	10 (6%) 2,9 - 10,7	10 (5%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

3.2.3 HLA-Kompatibilität

Ein wichtiges Charakteristikum zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ist die Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen von Spender und Empfänger.

In der AIT-Gruppe waren 13 (65%) Patienten und in der euthyreoten Gruppe 137 (82%) Patienten mit ihren Spendern in den HLA-Merkmalen identisch. Eine HLA-Differenz zeigte sich bei 7 (35%) autoimmunen und bei 31 (18%) euthyreoten Patienten.

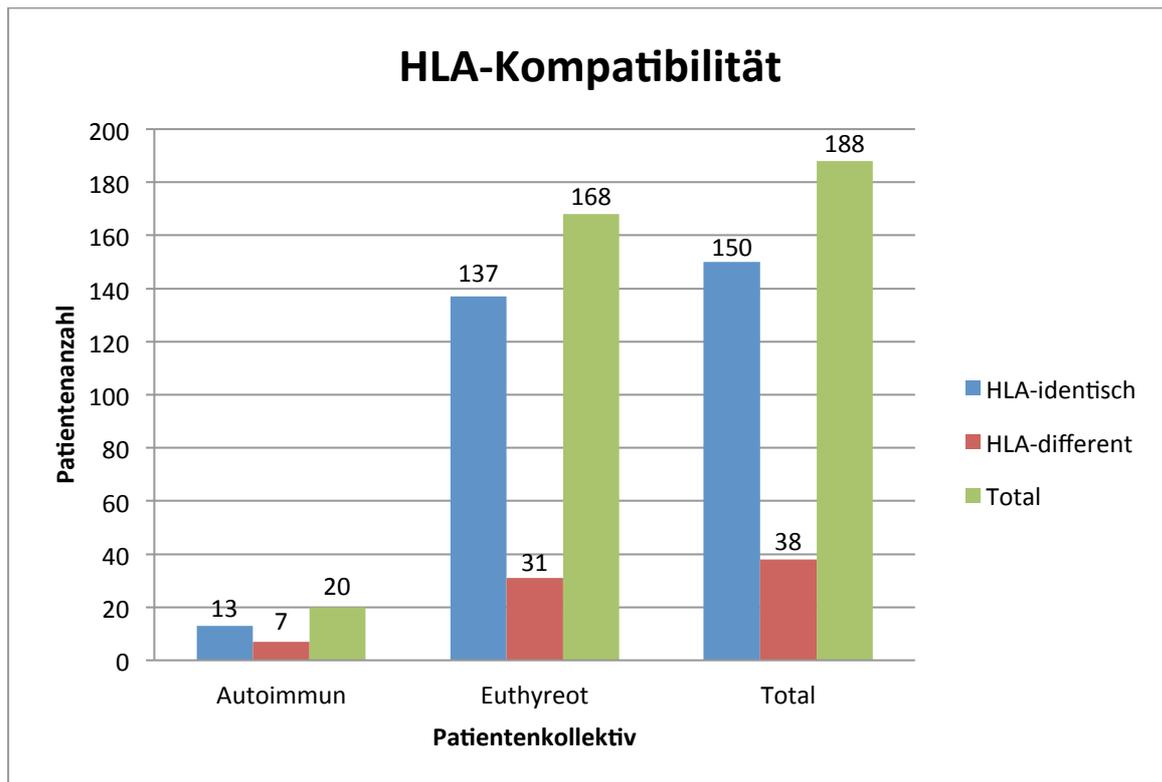


Abbildung 3: HLA-Kompatibilität in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Die kumulative Inzidenz einer AIT bei Patienten welche vom HLA-identen Spender transplantiert wurden, liegt nach 10 Jahren bei 6,7%. Die Inzidenz einer AIT bei Patienten, welche von HLA-differenten Spendern transplantiert wurden beträgt nach 10 Jahren hingegen 18,4% ($p=0,026$). Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach 10 Jahren betrug bei Patienten nach HLA-identer Stammzelltransplantation 32,1%, bei Patienten nach HLA-differenter Transplantation 17,9%. Die kumulative Inzidenz der transplantationsassoziierten Mortalität zeigte sich bei Patienten nach HLA-identer Transplantation mit 30,2% different im Vergleich zu der Gruppe, nach HLA-differenter Transplantation mit 44,7% ($p=0,046$). Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer AIT nach Transplantation von einem HLA-differenten Spender, das gleiche gilt für die transplantationsassoziierte Mortalität.

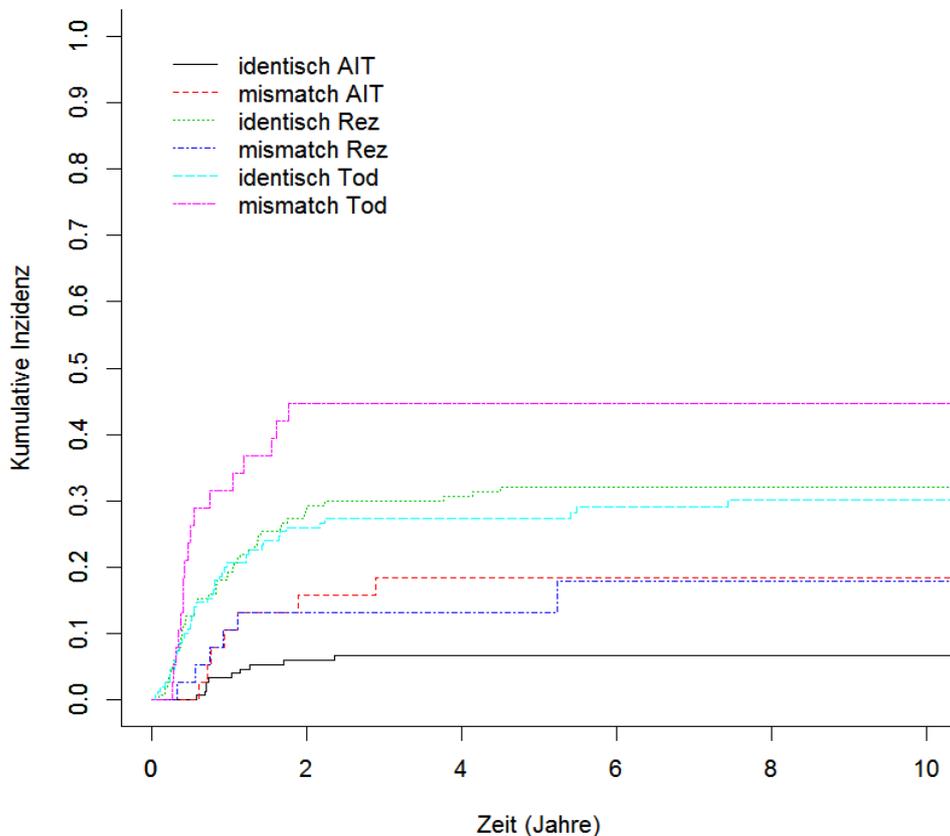


Abbildung 4: Kumulative Inzidenz der des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziiierter Mortalität (Tod) in Abhängigkeit der HLA-Kompatibilität im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Die Gruppe der HLA-differenten Patienten wurden hinsichtlich ihres HLA-mismatch weiter untersucht. Aufgelistet wurde dieser nach 1-locus, 2-locus, 3-locus und haplo-ident. Es kann festgestellt werden, dass mit 58% aller Patienten der 1-locus mismatch am häufigsten vertreten ist. 26% aller zeigten einen haplo-identen Status, 8% einen 2-locus mismatch und 5% einen 3-locus mismatch. Bei einem (3%) Patient war der HLA-mismatch nicht näher beschrieben.

Bei der unten dargestellten Aufteilung der Patienten mit einem HLA-mismatch konnte keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

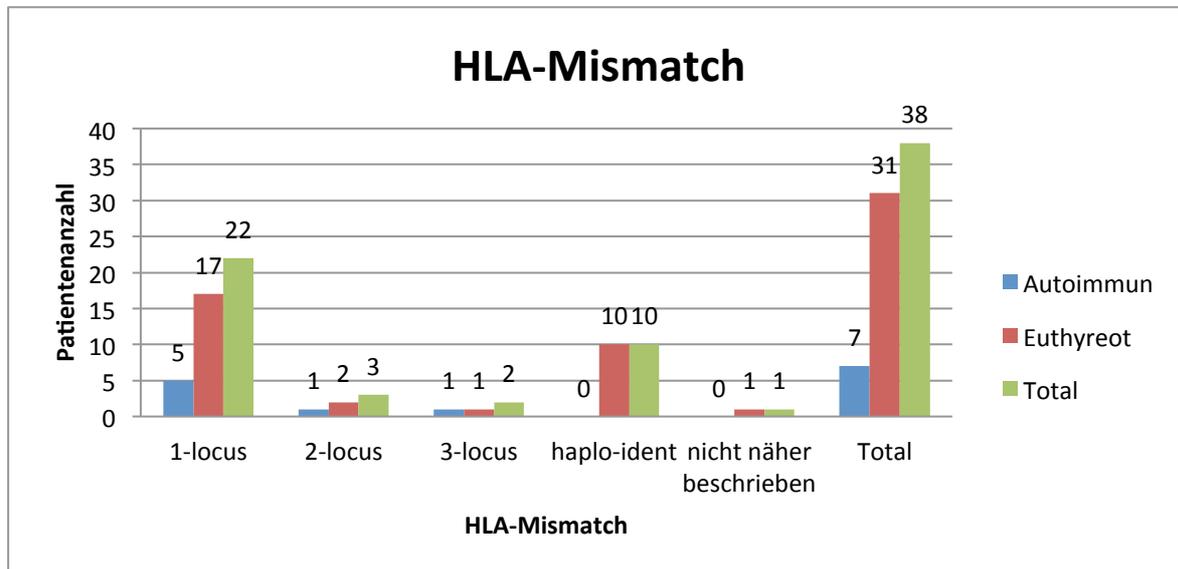


Abbildung 5: HLA-Mismatch in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

3.2.4 Verwandtschaftsgrad

Der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger spielt neben der HLA-Kompatibilität ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der Spenderauswahl vor Transplantation. Bei HLA-identen Familienspendern ist das Risiko, an einer GvHD zu erkranken, sowie das Risiko an den Folgen der Transplantation zu versterben (sog. transplantationsassoziierte Mortalität) am geringsten, bei nicht verwandten, HLA-differenten Spendern am höchsten. Auf der anderen Seite wird auch das Rezidivrisiko umgekehrt beeinflusst (höheres Rezidivrisiko bei HLA-identen Familienspendern, geringeres Risiko bei HLA-differenten und/oder nicht-verwandten Spendern), allerdings werden diese Faktoren auch durch andere Faktoren wie Alter des Patienten, Remissionsstatus der Grunderkrankung, Begleiterkrankungen u.s.w mitbeeinflusst.

In der AIT-Gruppe wurden 14 (70%) Patienten familiärallogeen im Vergleich hierzu 87 (52%) in der euthyreoten Gruppe transplantiert. In der AIT-Gruppe wurden dagegen 6 (30%) fremdallogen transplantiert, im Vergleich hierzu 81 (48%) der euthyreoten Patienten.

Die kumulative Inzidenz einer AIT nach familiärallogener Transplantation beträgt nach 10 Jahren 11,9% und für Patienten nach einer Fremdspendetransplantation 5,7% ($p=0,143$). In dem Kollektiv, welches ein Rezidiv im Verlauf erlitt zeigte sich eine Inzidenz von 26,1% für die Familienspender und 32,3% für Fremdspender. Eine annähernd gleiche Inzidenz zeigten Patienten, welche nach Transplantation verstorben sind (32,7% Familienspender und 33,9% Fremdspender).

Die Wahrscheinlichkeit einer AIT nach familiärallogener Transplantation war zwar doppelt so hoch wie im Vergleich zur Transplantation durch einen nicht verwandten Spender, aber bei einem p-Wert von 0,143 statistisch nicht signifikant.

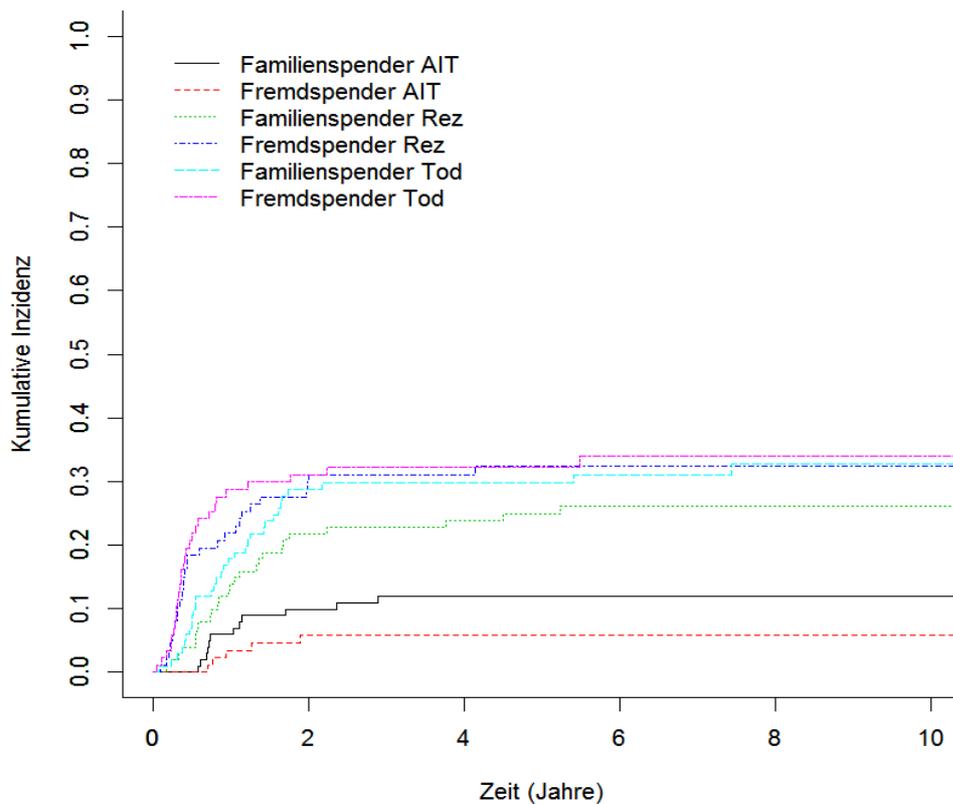


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz der des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziierter Mortalität (Tod) in Abhängigkeit des Spenderstatus (Fremdspende vs. Familienspende) im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Hinsichtlich des genauen familiären Verwandtschaftsgrads unter den Familienspendern wurde untersucht, inwieweit dieser einen möglichen Einfluss haben könnte.

Tabelle 7: Verwandtschaftsgrad in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
Geschwister	11 (55%) 31,5 - 76,9	76 (45%) 37,6 - 53,1	87 (46%)
Eltern/Kind/Verwandtschaft 1.Grades	3 (15%) 3,2 - 37,9	11 (7%) 3,3 - 11,4	14 (7%)
Fremd	6 (30%) 11,9 - 54,3	81 (48%) 40,5 - 56,0	87 (46%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Bezogen auf den Verwandtschaftsgrad zwischen der AIT-Gruppe und der euthyreoten Gruppe besteht keine statistische Relevanz.

3.2.5 Spenderlymphozytengabe

Um herauszufinden, ob die Gabe von Spenderlymphozyten nach einer Transplantation eine Rolle zur Entstehung einer AIT spielen könnte, wurden diese in der AIT-Gruppe analysiert. 8 (40%) der 20 (100%) AIT-Patienten wurden nach ihrer Transplantation im Verlauf Spenderlymphozyten zur Unterstützung eines GvL-Effektes zugeführt. Die restlichen 12 (60%) Patienten, erhielten keine zusätzlichen Spenderlymphozyten.

Bei 2 der 8 Patienten (25%), welche Spenderlymphozyten nach der Transplantation erhielten, wurden Spenderlymphozyten vor dem Auftreten einer AIT verabreicht. Bei den restlichen 6 (75%) Patienten wurden diese erst nach dem Nachweis einer AIT zugeführt.

Auf Grund der geringen Patientenzahlen kann somit der Einfluss einer Spenderlymphozytentherapie auf die Entstehung einer AIT nicht ausreichend beurteilt werden.

3.3 Transplantationscharakteristika

3.3.1 Zahl an CD3+ und CD34+ Zellen

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Transplantation ist der Anteil der hämatopoetischen Stammzellen, respektive CD34+ Progenitorzellen, im Transplantat. Ein suffizientes Anwachsen eines Transplantates und die daraus resultierende Transplantatfunktion (=Engraftment) ist von der Anzahl der CD34+ Zellen abhängig. Um ein sicheres Engraftment zu gewährleisten, sind in Abhängigkeit des Spenderstatus mindestens 2×10^6 CD34+ Progenitorzellen erforderlich.

T-Zelldepletionsverfahren können als Alternative bzw. Modifikation zur medikamentösen Immunsuppression im Rahmen der GvHD- und Abstoßungsprophylaxe eingesetzt werden. Sie dienen zu Reduktion der Inzidenz an schwerer akuter GvHD und damit Reduktion des transplantatassoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos. Folgende Varianten werden dabei eingesetzt.

1. Ex-vivo-T-Zelldepletion mit CD34+-Positivselektion mittels CliniMACS-Verfahren: dabei wird durch den Einsatz von monoklonalen anti-CD3+-Antikörpern, gekoppelt an sog. magnetic beads, eine Positivselektion der CD34+ Progenitorzellen unter Bindung der CD3+-T-Lymphozyten durchgeführt. Diese Methode ist am effektivsten, da hierbei bis zu 95-99% der T-Lymphozyten bei nur geringem Verlust an CD34+ Progenitorzellen aus dem Transplantat eliminiert werden können.
2. In-/ex-vivo-T-Zelldepletion mit dem humanisierten Rattenantikörper Campath 1H, einem monoklonalen anti-CD52-Antikörper, der gegen T-Zellen, die CD52 an ihrer Oberfläche exprimieren (Campath in the bag) gerichtet ist. Dabei wird eine bestimmte Dosis des Antikörpers direkt dem Transplantat hinzugefügt, über 30min inkubiert und anschließend das Transplantat mit dem darin enthaltenen Campath dem Patienten übertragen.
3. In-vivo-T-Zelldepletion mit Campath 1H intravenös. Dabei erhält der Patient den Antikörper je nach Spenderstatus in einer bestimmten Dosis von 40-

60mg wenige Tage vor Transplantation in zwei oder drei Einzeldosen intravenös appliziert.

In unserem Patientenkollektiv wurden unterschiedliche T-Zelldepletionsverfahren eingesetzt:

In dem Kollektiv, welches eine AIT entwickelt hat, konnte ein mittlerer Wert von $5,625 \times 10^6$ /kg Körpergewicht CD34-positiver Zellen festgestellt werden. Das Minimum an CD34+ Zellen lag bei $2,14 \times 10^6$ /kg Körpergewicht und das Maximum bei $11,38 \times 10^6$ /kg Körpergewicht.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Gesamtpopulation an T-Lymphozyten, respektive CD3+ Zellen, retrospektiv erhoben. Die Anzahl dieser kann bei den T-Zelldepletionsverfahren einen gewissen Einfluss auf das Auftreten einer GvHD und damit eines evtl. GvL-Effektes ausüben.

Auf Grund unterschiedlicher Verfahren der T-Zelldepletion, nämlich entweder mit dem monoklonalen CD52-Antikörper Campath 1H oder einer Positivselektion der CD34+ Progenitorzellen mittels CliniMACS-Verfahren, wurden die Werte separat nach T-Zelldepletionsverfahren welche in der AIT-Gruppe auftraten, ausgewertet.

Patienten, welche eine CD34+ Selektion erhalten haben, zeigten einen Mittelwert an CD3+ Zellen von $0,37 \times 10^5$ /kg Körpergewicht. Das Minimum beträgt $0,041 \times 10^5$ /kg Körpergewicht und das Maximum $9,6 \times 10^5$ /kg Körpergewicht.

Einen Mittelwert von $2655,4 \times 10^5$ /kg Körpergewicht an CD3+ Zellen hatten Patienten, welche Campath als Methode der T-Zelldepletion erhielten. Hierbei lag das Minimum bei $155,5 \times 10^5$ /kg Körpergewicht CD3+ Zellen und das Maximum bei 6000×10^5 /kg Körpergewicht CD3+ Zellen. Bei 2 Patienten konnten retrospektive keine Daten ermittelt werden.

Tabelle 8 fasst die genannten Daten zusammen:

Tabelle 8: Anzahl der CD34-positiven und CD3-positiven Zellen in der Gruppe der Patienten mit AIT, aufgelistet nach deren T-Zelldepletion, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Patient	Art der T-Zell-Depletion	CD34+Zahl (x 10 ⁶ /kgKG)	CD3+ Zahl (x 10 ⁵ /kgKG)
1	Campath i.v.	5,85	2530
2	Campath i.v.	6,66	2655,4
3	Campath i.v.	4,46	keine Daten
4	Campath in the bag	5,83	4294
5	Campath in the bag	5,42	keine Daten
6	Campath in the bag	4,81	2720
7	Campath in the bag	6,98	6000
8	Campath in the bag	3,78	155,5
9	Campath in the bag	6,18	1730
10	CD34+ Selektion	4,61	0,37
11	CD34+ Selektion	4,09	0,041
12	CD34+ Selektion	3,09	2,54
13	CD34+ Selektion	10,12	6,58
14	CD34+ Selektion	11,09	9,6
15	CD34+ Selektion	2,23	1,2
16	CD34+ Selektion	4,03	0,15
17	CD34+ Selektion	8,82	0,21
18	CD34+ Selektion	2,14	1,2
19	CD34+ Selektion	11,38	0,26
20	CD34+ Selektion	9,51	0,096

3.3.2 Zahl an natürlichen Killerzellen

Die natürlichen Killerzellen stellen eine Subpopulation der Lymphozyten dar. Sie werden zum angeborenen Immunsystem gezählt und können Tumorzellen, virusinfizierte Zellen und andere pathologische Zellen abtöten. Die natürlichen Killerzellen sind auch hier wieder abhängig von der T-Zelldepletion, so dass diese wieder unterteilt aufgelistet werden.

CD34+ selektionierte Patienten hatten einen mittleren Wert an natürlichen Killerzellen von $5,59 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$. Das Minimum an natürlichen Zellen beträgt $4,13 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$ und das Maximum $19,4 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$.

Mit Campath T-zelldepletierte Patienten zeigten einen Mittelwert von $1051 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$, mit einem Minimum von $571 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$ und einem Maximum von $2686 \times 10^6/\text{kg/Körpergewicht}$ an natürlichen Killerzellen.

3.3.3 HLA-Status

Neben der Bestimmung der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger wurde auch der HLA-Status der autoimmun erkrankten Patienten erfasst. Folgende HLA-Typen konnten ermittelt werden:

Tabelle 9: HLA-Status der Patienten mit Autoimmunthyreopathie aufgeteilt nach HLA Klasse 1 und HLA Klasse 2, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Patient	HLA - Klasse 1	HLA - Klasse 2
1	A 2/24; B 18/35; C w4/w7	DR 4/11; DRB1 0401/1104; DQB1 0301/0302
2	A 11/24; B7/35	DR 1/4; DQ 5/8; DRB1 0101/4; DQB1 0302/0501
3	A 1; B 44	DRB1 0701/15
4	A 1/2; B 7/8; C v7	DR 13/15; DQ 6/6; DRB1 1301/1501; DQB1 0602/0603
5	A 11; B 52/4	DR 15/51
6	A 2; B7/44; C w5/w7	DRB1 0401/15; DRB4 01; DRB5 0101; DQB1 0301/0602
7	A 1/2; B7/56; C w1/w7	DRB1 0101/0404; DRB4 01; DQB1 0202/0302
8	A 26/68; B 35/49	DR 1/16; DRB1 01/16;
9	A 3; B 7; C w7	DRB1 1301/15
10	A 2; B 7/58; C w7	DRB1 1302/15
11	A 2/11; B 35/52	DR 14/15; DQ 5/6; DRB1 1401/1502; DRB3 0202; DRB5 0102; DQB1 0503/0601
12	A 3/32; B 7/14	DR 7/13; DRB1 0701/1302; DQB1 0202/0604
13	A 1/28; B 44/57	DRB1 11/14
14	A 2/23; B 44/50; C w5/w6	DRB1 0401/11; DRB3 0202; DQB1 0301/0302
15	A 25/68; B 44/65; C w5/8	DRB1 0101/1303; DQB1 0301/0501
16	A 2/3; B 7	DRB1 0103/13; DQB1 0301/0603
17	A 2/31; B 35/51	DR 8/11; DQ 4/7; DRB1 0801/1101; DQB1 0301/0402
18	A 3/24; B 7/18; C w7	DRB1 0101/15

19	A 02; B 4462/1544	DRB1 0101/0301; DQB1 0201/0501
20	A 0201/6801; B 1801/2705; C 0202/1203	DRB1 1201/1501; DQB1 0301/0602

In der HLA-Klasse 1 fällt auf, dass der Locus A2 mit 10 Fällen häufig auftritt. Gefolgt wird diese Auffälligkeit von 9 Fällen mit dem Locus B7. Der Locus Cw7 tritt sechsmal in Erscheinung, der Locus B4 viermal.

Häufige HLA-Loci der Klasse 2 sind DRB1 0101 und DQB1 0301 bei jeweils 5 Patienten.

3.3.4 Abstoßungsprophylaxe mit Antithymozytenglobulin

Um das Transplantat vor einer Abstoßung zu schützen, kann prophylaktisch eine Immunsuppression mittels Antithymozytenglobulin (ATG) eingeleitet werden. ATG führt zu einer Induktion von regulatorischen T-Zellen, welche die Aktivierung des Immunsystems unterdrücken und somit immunsuppressiv wirken.

In der Gruppe der autoimmun erkrankten Patienten erhielten 13 (65%) eine Abstoßungsprophylaxe mit ATG. 7 (35%) Patienten haben in dieser Gruppe kein ATG erhalten.

Die euthyreote Kontrollgruppe hat in 96 Fällen (57%) ATG erhalten und in 72 Fällen (43%) kein ATG als Prophylaxe erhalten.

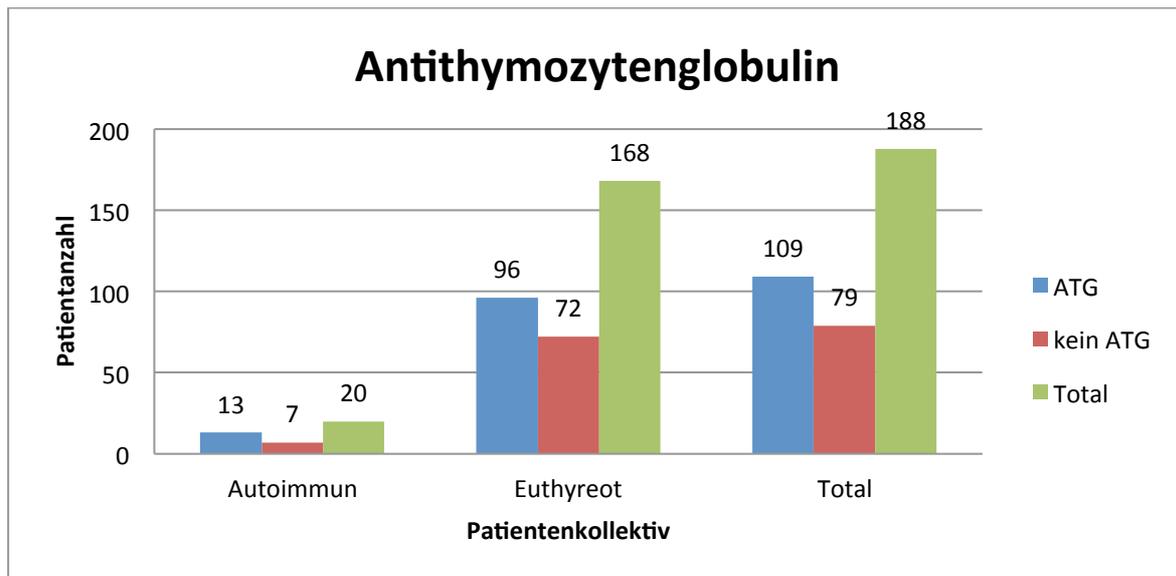


Abbildung 7: Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Der Großteil (58%) des Gesamtkollektivs erhielt eine prophylaktische Gabe ATG.

Die kumulative Inzidenz eine AIT zu entwickeln für Patienten, welche ATG erhalten haben beträgt nach 10 Jahren 11%. Die Inzidenz derer, die kein ATG erhalten haben beträgt 6%. In der Gruppe der AIT-Patienten haben ca. doppelt so viele Patienten ATG erhalten.

25% haben ATG zugeführt bekommen und im Verlauf ein Rezidiv erlitten. Die Inzidenz derer die kein ATG erhielten und ein Rezidiv erlitten beträgt ein wenig mehr mit 34%.

Eine im Vergleich ausgeglichene Inzidenz mit 33% zeigt die Gruppe von Patienten, die entweder ATG erhielten oder nicht und im Verlauf verstorben sind.

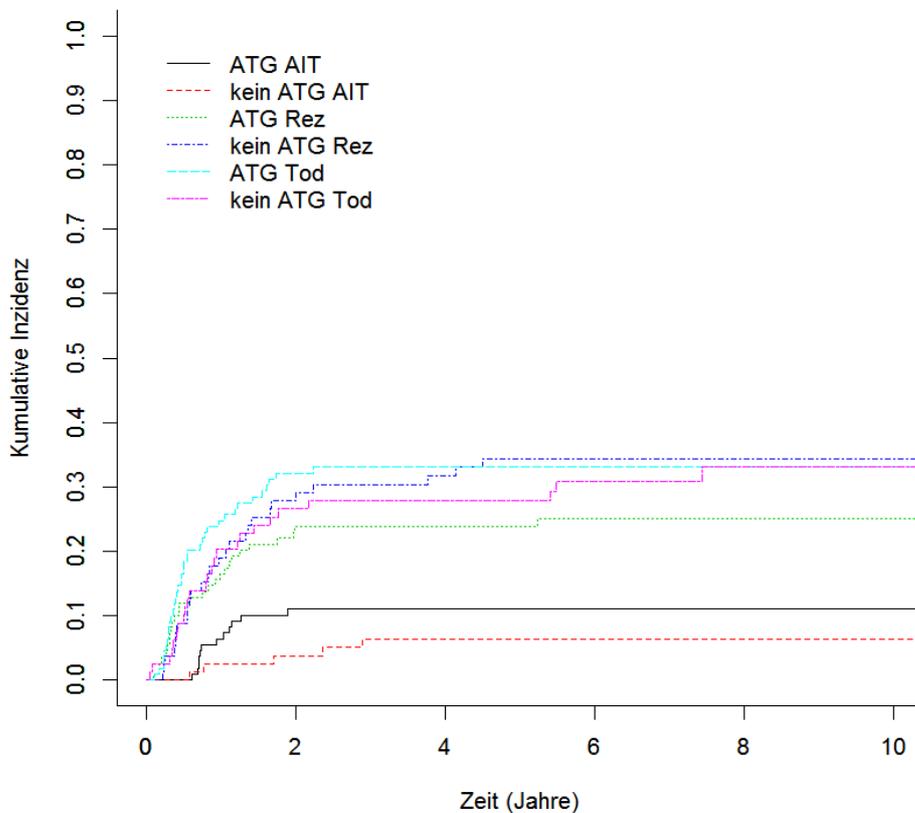


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziierten Mortalität (Tod) in Abhängigkeit der Gabe von Anti-thymozytenglobulin (ATG) im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

Anhand der errechneten p-Werte von 0,25 in der AIT-Gruppe, 0,22 in der Gruppe Rezidiv und 0,65 in der Gruppe Tod lässt sich keine statistische Signifikanz für die Inzidenz einer AIT in Abhängigkeit der Gabe von ATG zur Abstoßungsprophylaxe ableiten.

3.3.5 GvHD Prophylaxe mit Cyclosporin A (CSA)

Bei unmanipulierten Transplantaten wurde Cyclosporin A als Standardimmunsuppression zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt. Eine zusätzliche medikamentöse Immunsuppression mit Cyclosporin A wurde in den Fällen mit ex-vivo T-Zelldepletion mittels CD34+-Positivselektion durchgeführt, bei denen auf Grund einer CD3+ Zellzahl von weniger als 5×10^6 Zellen/kg Körpergewicht mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko und bei einer CD3+-T-Zellzahl von mehr als 1×10^5 Zellen/kg Körpergewicht von einem erhöhten GvHD-Risiko auszugehen war. Eine weitere Untersuchung erfolgte hinsichtlich der Fragestellung, ob eine zusätzliche Immunsuppression mit Cyclosporin A (CSA) bei T-Zelldepletierten Patienten einen Einfluss auf die Inzidenz einer AIT hatte.

In der AIT-Gruppe erhielten alle Patienten (100%) eine T-Zelldepletion. In der euthyreoten Gruppe gab es 111 (66%) Patienten mit einer T-Zelldepletion und 57 (34%) Patienten, welche ein unmanipuliertes Transplantat transfundiert bekamen. Der p-Wert bei diesem Verhältnis liegt bei 0,0006, so dass hier eine statistische Signifikanz besteht.

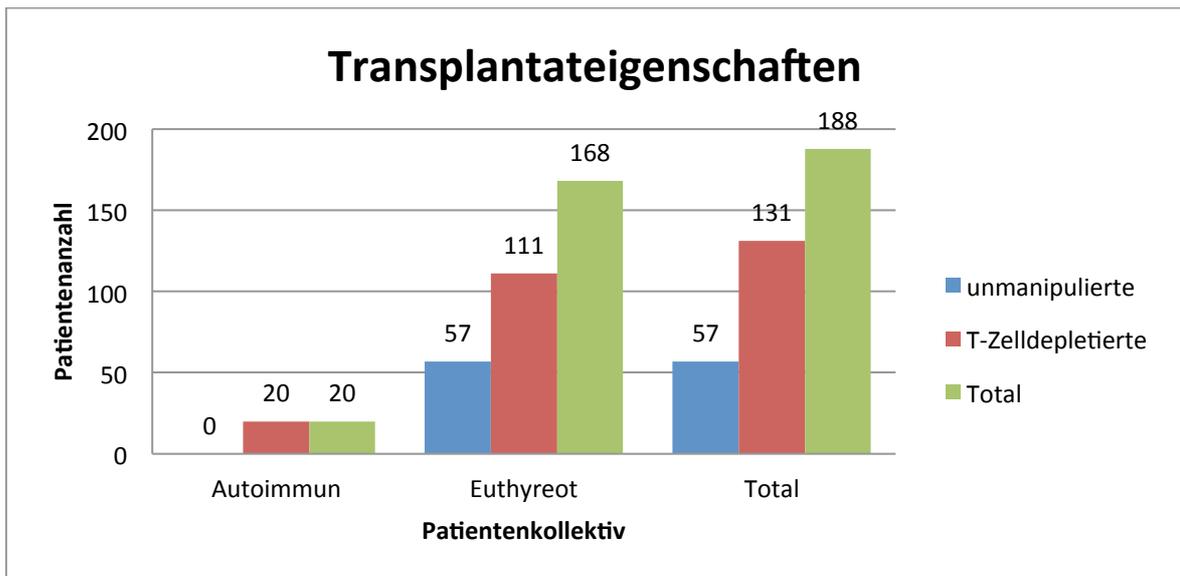


Abbildung 9: Transplantateigenschaften in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

In der Gruppe der AIT-Patienten, welche ein T-Zelldepletiertes Transplantat (mittels CD34+Positivselektion oder Campath) erhalten haben wurde in 15 (75%) Fällen eine zusätzliche Immunsuppression mit CSA durchgeführt und 5 (25%) Patienten erhielten kein CSA.

47 (42%) euthyreote und T-zelldepletierte Patienten haben als zusätzliche Immunsuppression CSA bekommen, im Gegensatz zu 64 (58%) Patienten, die keine zusätzliche CSA-Gabe erhielten.

Bei einem errechneten p-Wert von 0,008 zeigt sich auch hier eine statistische Signifikanz in Bezug auf die zusätzliche Immunsuppression mit Cyclosporin A bei T-Zelldepletierten Patienten. Bei Betrachtung des 95%-KI besteht ebenfalls statistische Signifikanz (Tabelle 10).

Tabelle 10: Gabe von Cyclosporin A (CSA) bei Patienten mit T-Zelldepletion in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
CSA	15 (75%) 50,9 - 91,3	47 (42%) 33,0 - 52,1	62 (47%)
kein CSA	5 (25%) 8,7 - 49,1	64 (58%) 47,9 - 67,0	69 (53%)
Total	20 (100%)	111 (100%)	131 (100%)

Die kumulative Inzidenz von Patienten mit AIT und einer zusätzlichen Immunsuppression mit CSA beträgt nach 10 Jahren 11% und bei Verzicht auf CSA 7%. Bei einem p-Wert von 0,34 lässt sich keine statistische Signifikanz bei dieser statistischen Berechnung ermitteln. Abbildung 10 zeigt die Inzidenzen der anderen Ereignisse transplantationsassoziierte Mortalität und Rezidiv, bei denen ebenso keine statistische Signifikanz besteht. Hierbei wurde jedoch die kumulative Inzidenz aller Patienten im Gesamtkollektiv berechnet, d.h. unmanipulierte genauso wie T-Zelldepletierte Transplantationen. Die Patienten mit T-Zelldepletion konnten bei Berechnung der kumulativen Inzidenz nicht einzeln berücksichtigt werden.

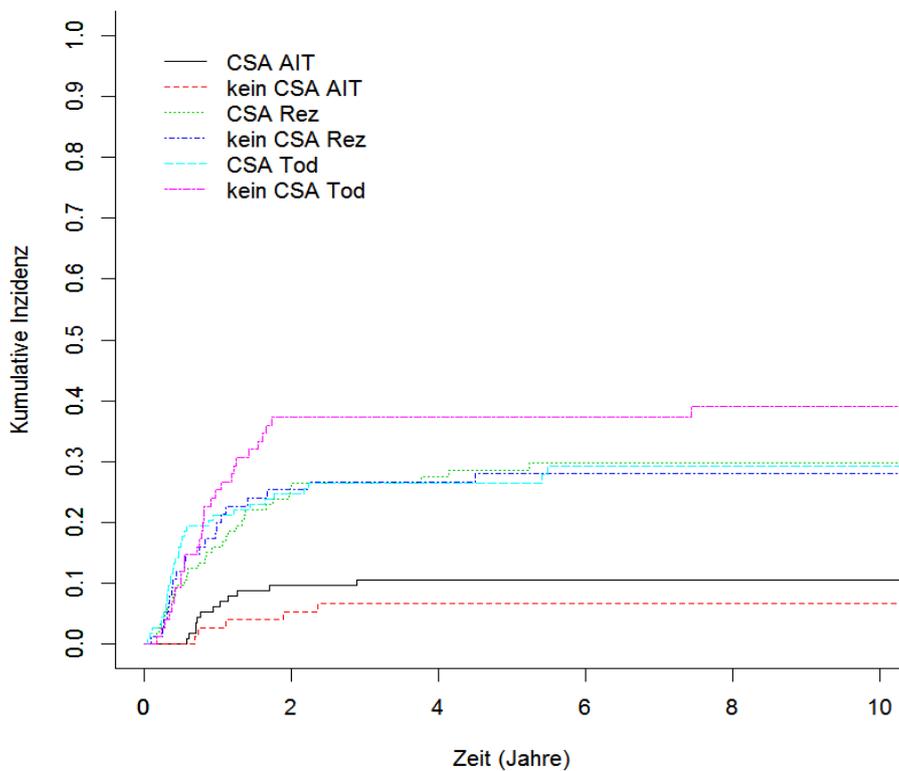


Abbildung 10: Kumulative Inzidenz des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziierten Mortalität (Tod) in Abhängigkeit einer zusätzlichen Immunsuppression mit Cyclosporin A (CSA) im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

3.3.6 Gabe von G-CSF

Um die Dauer der Neutropenie und somit der erhöhten Infektanfälligkeit zu vermindern kann Patienten mit hämatopoetischen Grunderkrankungen nach myelosuppressiver Konditionierung G-CSF verabreicht werden.

Von denjenigen, welche eine AIT entwickelten erhielten 13 (65%) Patienten zusätzlich G-CSF und bei 7 (35%) Patienten wurde darauf verzichtet. Dahingegen

erhielten 98 (58%) Patienten der euthyreoten Gruppe G-CSF, 70 (42%) Patienten wurden nicht mit G-CSF therapiert.

Tabelle 11: Gabe von Granulozyten-Kolonien-stimulierender-Faktor (G-CSF) in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
mit G-CSF	13 (65%) 40,8 - 84,6	98 (58%) 50,5 - 65,9	111 (59%)
ohne G-CSF	7 (35%) 15,4 - 59,2	70 (42%) 34,1 - 49,5	77 (41%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Mit 59% aller Patienten wurde vermehrt G-CSF zusätzlich zur weiteren Therapie verabreicht und in der Gruppe der AIT-Patienten auch geringfügig mehr als in der Gruppe der euthyreoten Patienten, dennoch kann mit einem p-Wert von 0,63 keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

Die kumulative Inzidenz für eine AIT unter zusätzlicher G-CSF Gabe beträgt nach 10 Jahren 10%. In der gleichen Patientengruppe ohne G-CSF Gabe beträgt diese etwas weniger mit 7%. Auch hinsichtlich konkurrierender Ereignisse kann keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Abbildung 11 fasst dies zusammen.

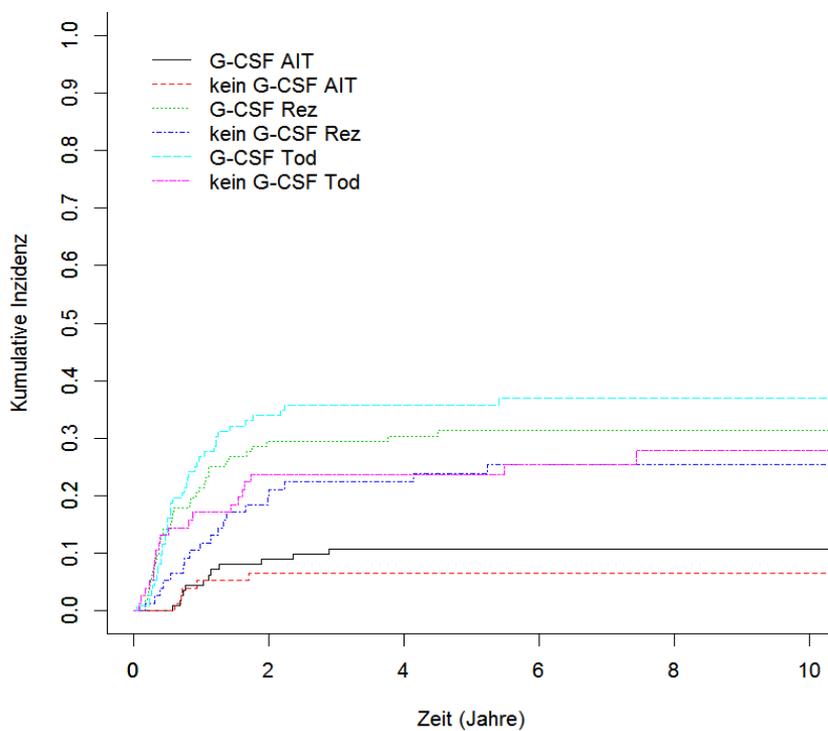


Abbildung 11: Kumulative Inzidenz des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziierten Mortalität (Tod) in Abhängigkeit der Gabe von Granulozyten-Kolonien-stimulierender-Faktor (G-CSF) im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

3.3.7 Art der T-Zelldepletion

Bei der T-Zelldepletion unterscheidet man verschiedene Verfahren (siehe auch 3.3.1). Zum einen gehört die CD34+ Selektion zu einem möglichen Verfahren, bei dem magnetische Partikel (sog. magnetic beads), die an einen Anti-CD34-Antikörper gekoppelt sind, die CD34+ Zellen an einem Magnetfeld binden und somit positiv selektionieren (CliniMACS-Verfahren). Bei diesem Verfahren wird ein an CD34+-Zellen angereichertes Transplantat mit einer hohen Reinheit unter gleichzeitiger Depletion der CD3+-T-Lymphozyten produziert, um eine GvHD zu vermeiden. Der Reinheitsgrad bei diesem Verfahren beträgt in der Regel zwischen 95

und 99%. Zum anderen kann die T-Zelldepletion mittels Campath 1H (Alemtuzumab) erfolgen. Campath 1H ist ein humanisierter monoklonaler Pan-Lymphozyten-Antikörper, der an Zellen mit dem Oberflächenantigen CD52 bindet und diese durch eine antikörpervermittelte Zytotoxizität, eine komplementvermittelte Zytotoxizität und durch eine direkte Zytolyse zerstört. Zu diesen Zellen gehören T-Lymphozyten. Dieses Verfahren kann ex-vivo, also im Transplantat (Campath in the bag) oder aber in-vivo, also als Infusion im Patienten angewandt werden. Weitere Verfahren wurden allgemein unter „andere“ zusammengefasst und nicht näher betrachtet, da diese nur in seltenen Fällen Anwendung finden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit keine T-Zelldepletion durchzuführen und dem Patienten ein unmanipuliertes Transplantat zu transfundieren. Untersucht wurde der Einfluss des T-Zelldepletionsverfahrens auf die Entstehung einer AIT und ein Vergleich zum Patientenkollektiv ohne T-Zelldepletion durchgeführt.

Tabelle 12 fasst die erhobenen Daten der genauen T-Zelldepletion zusammen.

Tabelle 12: Art der T-Zelldepletion in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben (Campath in the bag bezeichnet die ex-vivo Gabe von Campath 1H)

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
Campath i.v.	3 (15%) 3,2 - 37,9	25 (15%) 9,9 - 21,1	28 (15%)
Campath in the bag	6 (30%) 11,9 - 54,2	26 (15%) 10,4 - 21,9	32 (17%)
CD34+ Selektion	11 (55%) 31,5 - 76,9	58 (35%) 27,4 - 42,2	69 (37%)
unmanipuliert	0 (0%) 0 - 16,8	57 (34%) 26,8 - 41,6	57 (30%)
andere	0 (0%) 0 - 16,8	2 (1%) 0.1 - 4,2	2 (1%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Wie bereits unter Punkt 3.3.4 beschrieben, wird hier nochmals die statistische Signifikanz ersichtlich. Ebenso sichtbar anhand des 95%-KI bei den unmanipulierten Transplantaten zwischen der autoimmunen und euthyreoten Gruppe.

In der folgenden Tabelle 13 wird ein Vergleich zwischen der T-Zelldepletion im Allgemeinen und der unmanipulierten Transplantation in der autoimmunen und euthyreoten Gruppe gezogen. Bei allen Patienten in der Kohorte mit Nachweis einer AIT wurde eine T-Zelldepletion durchgeführt. Im Vergleich zu der euthyreoten Kohorte lässt sich anhand des 95%-KI eine statistische Signifikanz ermitteln.

Tabelle 13: Vergleich zwischen unmanipuliertem und T-Zelldepletiertem Transplantat in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
Unmanipulierte	0 (0%) 0 - 16,8	57 (34%) 26,8 - 41,6	57 (30%)
T-Zelldepletierte	20 (100%) 83,2 - 100	111 (66%) 58,4 - 73,2	131 (70%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine Auffälligkeit zwischen den beiden am häufigsten verwendeten Verfahren, der CD34+ Selektion und Campath (beide Verfahren), hinsichtlich der Entstehung einer AIT besteht. Hier zeigte sich, dass 9 (45%) Patienten der AIT-Gruppe Campath gegenüber 51 (47%) Patienten der euthyreoten Gruppe erhalten haben. Eine ähnlich gleiche Verteilung besteht zwischen 11 (55%) AIT-Patienten und 58 (53%) euthyreoten Patienten mit CD34+ Selektion.

Tabelle 14: Vergleich der T-Zelldepletion mittels Campath 1H und CD34+ Selektion in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95%-KI	Euthyreot n (%) 95%-KI	Total n (%)
Campath 1H	9 (45%) 23,1 - 68,5	51 (47%) 37,2 - 56,6	60 (47%)
CD34+ Selektion	11 (55%) 31,5 - 76,9	58 (53%) 43,4 - 62,8	69 (53%)
Total	20 (100%)	109 (100%)	129 (100%)

Die kumulativen Inzidenzen einer AIT für die Gruppe der Patienten, die eine CD34+ Selektion erhielten, beträgt nach 10 Jahren 14,5% und 11,7% für solche, welche Campath 1H erhalten haben. Die Inzidenz einer AIT der Patienten, welche ein unmanipuliertes Transplantat erhalten haben beträgt 0%. In dieser Patientengruppe lässt sich ein p-Wert von 0,014 und somit eine statistische Signifikanz bestimmen. Die p-Werte für die konkurrierenden Ereignisse Rezidiv und transplantationsassoziierte Mortalität betragen 0,624 und 0,602 und sind dementsprechend nicht von statistischer Signifikanz.

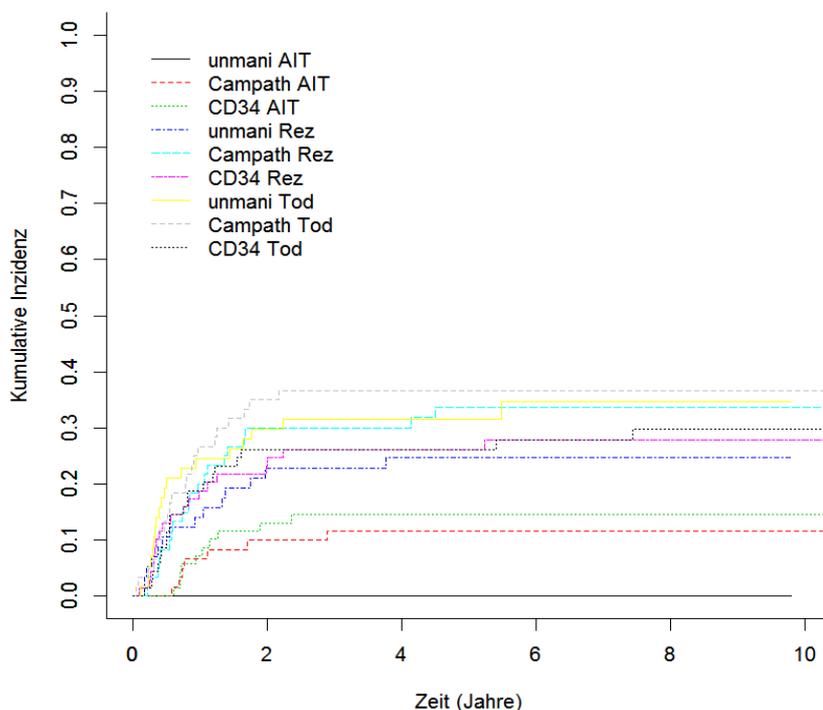


Abbildung 12: Kumulative Inzidenz des Auftretens einer Autoimmunthyreopathie (AIT), eines Rezidives (Rez) oder transplantationsassoziierten Mortalität (Tod) in Abhängigkeit der T-Zelldepletion im Gesamtkollektiv, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

unmani: unmanipuliert; *Campath*: Campath i.v. und in the bag; *CD34*: CD34+ Selektion

3.3.8 Graft-versus-Host-Disease

3.3.8.1 Inzidenz einer akuten/chronischen GvHD

In dem Patientenkollektiv, welches eine AIT entwickelte, hat 1 (5%) Patient keine GVHD erlitten. Im Gegensatz dazu trat bei dem Großteil mit 19 (96%) Patienten eine GvHD als Komplikation auf.

55 (33%) euthyreote Patienten entwickelten keine GvHD im Verlauf. Bei 113 (67%) Patienten der euthyreoten Gruppe kam jedoch eine GvHD komplizierend hinzu. Ein p-Wert von 0,008 und die unten aufgeführten Konfidenzintervalle zeigen eine deutliche statistische Signifikanz hinsichtlich des Auftretens einer GVHD und der gleichzeitigen AIT.

Tabelle 15: Auftreten einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
keine GvHD	1 (5%) 0,1 - 24,9	55 (33%) 25,7 - 40,4	56 (30%)
GvHD	19 (95%) 75,1 - 99,9	113 (67%) 59,6 - 74,3	132 (70%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Im Folgenden wurde die GvHD bezüglich der Unterscheidung in akuter und chronischer GvHD weiter untersucht. In dem Kollektiv zeigte sich auch, dass Patienten beide Formen entwickelten, so dass diese zusätzlich aufgeführt werden um Mehrfachnennungen zu vermeiden. Tabelle 16 veranschaulicht das Auftreten der einzelnen Formen der GvHD.

Tabelle 16: Auftreten von akuter und chronischer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) in der Gruppe der autoimmunen und euthyreoten Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2007 eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Ulm erhalten haben

	Autoimmun n (%) 95% KI	Euthyreot n (%) 95% KI	Total n (%)
keine GvHD	1 (5%) 0,1 - 24,9	55 (33%) 25,7 - 40,4	56 (30%)
akute GvHD	3 (15%) 3,2 - 37,9	42 (25%) 18,7 - 32,3	45 (24%)
chronische GvHD	7 (35%) 15,4 - 59,2	29 (17%) 11,9 - 23,8	36 (19%)
akute + chronische GvHD	9 (45%) 23,1 - 68,5	42 (25%) 18,7 - 32,3	51 (27%)
Total	20 (100%)	168 (100%)	188 (100%)

Bei der Betrachtung der absoluten Zahlen der akuten und chronischen GvHD fällt auf, dass bei der AIT-Gruppe 12 akute und 16 chronische Fälle einer GvHD aufgetreten sind. Bei der euthyreoten Gruppe liegt eine inverse Situation vor, bei der 84 akute Fälle gegenüber 71 chronischen Fällen einer GvHD überwiegen. Hierbei handelt es sich jedoch um Mehrfachnennungen, so dass keine prozentuale Angabe möglich bzw. sinnvoll ist.

3.3.8.2 Zeitliches Auftreten einer akuten/chronischen GvHD

Ebenso wurde untersucht, wann sich eine akute und chronische GvHD manifestierte. Per definitionem ist die akute GvHD bis zum Tage 100 beschrieben, anschließend geht diese in eine chronische GvHD über.

In der AIT-Gruppe trat die akute GvHD im Mittel nach 23 Tagen mit einem Intervall von 10 bis 100 Tage auf. Die chronische Form hingegen trat im Mittel nach 406,5 Tagen mit einem Minimum von 103 und einem Maximum von 2816 Tagen auf.

Bei der euthyreoten Gruppe hatte die akute GvHD einen Mittelwert von 28 Tagen. Das Intervall reicht hier von 2 bis 96 Tage. Die chronische Variante entwickelte sich im Mittel nach 207 Tagen. Das Minimum liegt hier bei 102 Tagen, das Maximum bei 1147 Tagen.

Weiterhin wurde untersucht, wann die GvHD im Vergleich zu einer AIT aufgetreten ist. Es zeigt sich, dass alle 16 AIT-Patienten mit einer akuten GvHD, diese vor dem Auftreten bzw. laborchemischen Nachweis einer AIT bekommen haben. Eine akute GvHD nach dem Nachweis einer AIT wurde nicht festgestellt. Bei AIT-Patienten mit einer chronischen GvHD manifestierte sich diese bei 10 Patienten vor dem Auftreten einer AIT, bei 6 Patienten erst danach. Zusammenfassend trat die akute GvHD immer vor dem Nachweis einer AIT auf. Die chronische GvHD manifestierte sich bei der Mehrheit vor einer AIT.

3.3.9 Zeitliches Auftreten einer AIT

Das Auftreten einer AIT wurde anhand des Nachweises von pathologischen TSH-Werten und Schilddrüsenautoantikörpern festgemacht. Die zeitliche Korrelation wurde gemäß des Auftretens von Schilddrüsenautoantikörpern definiert. Eine AIT trat demnach im Mittel nach 388 Tagen auf. Die früheste AIT manifestierte sich bereits nach 211 Tagen, die späteste nach 1054 Tagen.

4 Diskussion

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter des gesamten Patientenkollektivs hat ein Intervall von 17 bis 66 Jahren mit einem Median von 45 Jahren in der euthyreoten und 33 Jahren in der autoimmunen Gruppe. Au et al. berichten in ihrer Studie zur AIT nach allogener HSCT 2005 von einem medianen Alter von 34,8 Jahren bei den autoimmun erkrankten Patienten gegenüber 35,4 Jahren bei den euthyreoten Patienten. Ebenso beschreibt er 17 Fälle aus dem Zeitraum von 1987 bis 2004 bei denen das mediane Alter mit 25 Jahren und einer Spanne von 1,5 bis 50 Jahren deutlich unter dem Alter des eigenen Patientenkollektivs liegt. Dies liegt daran, dass in dieser Auswertung wohl auch Kinder mit einbezogen worden sind. In einer Untersuchung von Charles et al. 1982 fanden sich unter 37 untersuchten Patienten 10 Patienten mit einer AIT. Das Gesamtkollektiv wies ein weit jüngeres medianes Alter von 13,5 Jahren bei einer Spanne von 11 - 22 Jahren auf. Je größer das untersuchte Patientenkollektiv ist, umso repräsentativer erscheint die Altersverteilung einer AIT. Lee et al. beschrieben 2006 selbst bei Kindern im Alter von 14- und 11-Monaten das Auftreten einer AIT. Hinsichtlich dieser Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass es keinen Altersgipfel in Bezug zur Entstehung einer AIT gibt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Altersverteilung bzgl. der behandelten Grunderkrankung vorliegt.

Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung beim Auftreten einer AIT nach HSCT konnte bei einem Anteil von 70% männlichen gegenüber 30% weiblichen Patienten keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Dennoch scheinen Männer häufiger zu erkranken. Obgleich auch gesagt werden muss, dass das Gesamtkollektiv mit einem Anteil von 60% vermehrt aus Männern bestand. Ähnliche Ergebnisse bestätigen sich auch in der Literatur. In den genannten 17 Fällen, welche von Au et al. zusammengefasst worden, zeigte sich ein Verhältnis von 11 männlichen und

6 weiblichen betroffenen Patienten. Ähnlich auffällig, jedoch ohne statistische Signifikanz, zeigte sich das Verhältnis in der Studie von Jung et al. 2009. Hier fiel eine AIT bei 37,9% der männlichen Patienten gegenüber 9,6% der weiblichen Patienten auf. Jedoch wurden auch hier mehr Männer als Frauen transplantiert. Ähnliche Ergebnisse mit einem höheren Anteil an erkrankten Männern kann auch nach Charles et al. (1982) nachvollzogen werden. Seltener wurden Studien publiziert, bei denen Frauen häufiger bzw. generell erkrankten (Lee et al. 2001, Frölich et al. 1987, Karthaus et al. 1997). Die eigenen Ergebnisse und der Vergleich mit anderen Publikationen zeigen, dass eine AIT bei Männern dominant auftritt.

4.1.2 Grunderkrankung und Remissionsstatus

Die chronische myeloische Leukämie als Grunderkrankung trat in dieser Analyse statistisch signifikant (70% vs. 14%) häufiger bei Patienten mit einer AIT nach HSCT auf, als bei den Schilddrüsen-gesunden Patienten. Der Grund hierfür liegt möglicherweise darin, dass zu diesem Zeitpunkt noch häufiger die Indikation zur allogenen Transplantation bei Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie gestellt wurde. Der häufigste (35%) Grund für eine Transplantation stellte jedoch die akute myeloische Leukämie dar. Betrachtet man den Jahresbericht 2010 des dt. Registers für Stammzelltransplantationen so kann man erkennen, dass die chronische myeloische Leukämie die vierthäufigste Indikation für eine allogene PBSZT ist. Die häufigste Ursache einer PBSZT ist die Erkrankung an einer akuten myeloischen Leukämie, gefolgt vom myelodysplastischen Syndrom und der akuten lymphatischen Leukämie. Auf Grund von neuen Ansatzmöglichkeiten in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie, wie z.B. die Tyrosinkinaseinhibitoren, finden Stammzelltransplantationen derzeit wegen der vergleichsweise hohen Mortalität und Morbidität weniger Einsatz. Die möglichen Therapien variieren jedoch von Patient zu Patient. Zum einen wird die chronische myeloische Leukämie als Risikofaktor für die Entwicklung einer AIT nach HSCT beschrieben (Au et al. 2005), zum anderen wird keine weitere Assoziation mit der Grunderkrankung beschrieben (Jung et al. 2009).

Anhand der Analyse der Patientencharakteristika konnte festgestellt werden, dass Patienten, welche sich in der 1. chronischen Phase einer chronischen myeloidischen Leukämie befinden, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer AIT aufweisen. Hierzu fehlt ein Bezug zur Literatur, so dass vermutet werden kann, dass diese Entdeckung akzidentiell ist oder auf anderen noch unklaren Faktoren beruht.

4.1.3 Schilddrüsen-Autoantikörper

Schilddrüsen-Antikörper sind nützliche laborchemische Parameter um eine autoimmun bedingte Schilddrüsenerkrankung, wie die Autoimmunthyreoiditis oder den Morbus Basedow, zu diagnostizieren bzw. verifizieren.

Das Auftreten von Antikörpern gegen die Thyreoperoxidase und das Thyreoglobulin der Schilddrüse nehmen im Alter zu, wobei die TPO-AK in allen Altersklassen gegenüber der TAK vermehrt auftreten (Mariotti et al. 1992). Frauen bilden weit häufiger Schilddrüsenantikörper, so die Wickham Survey Studie, bei welcher 2779 Patienten 20 Jahre lang nachuntersucht wurden (Vanderpump et al. 1995). Pathognomonisch für den Morbus Basedow ist der Nachweis von TRAK. Diese können einen stimulierenden oder blockierenden Effekt auf den TSH-Rezeptor ausüben, da sie an unterschiedliche Epitope des Rezeptors mit gegensätzlichen Wirkungen binden können. Der fehlende Nachweis der TRAK nach bzw. während einer medikamentösen Therapie kann die Wirkung einer thyreostatischen Therapie anzeigen.

Thyreoglobulin-Antikörper treten häufig bei autoimmunen Schilddrüsen-Erkrankungen auf, haben jedoch nur eine geringe Spezifität. Nur 11% der allgemeinen Bevölkerung haben solche nachweisbaren Antikörper, sodass sie keine wesentliche Rolle in der Routinediagnostik spielen (Spencer 2004, Feldt-Rasmussen et al. 1991).

Bei jedem Patienten mit einer AIT konnte in dieser Studie TAK nachgewiesen werden. Bei 40% zeigten sich zugleich TPO-AK und TAK, bei nur 5% konnten TRAK mit TAK nachgewiesen werden. Es ist offensichtlich, dass bei jedem Patienten die

Diagnose einer autoimmun bedingten Thyreoiditis durch den Nachweis von Antikörper gegen die Antigene der Schilddrüse erfolgte. Es wird ebenso beschrieben, dass die Bildung von Autoantikörpern durch eine SZT getriggert werden kann (Lyster et al. 1987). Au et al. gehen davon aus, dass Auto-Antikörper schon vor der HSZT existieren und durch die Änderung des Immunsystems oder durch dominante T-Zellpopulationen die Balance zwischen Hyper- und Hypothyreose verändert wird. Bei Verdacht auf eine autoimmune Komponente sollte somit an den Nachweis von Antikörpern gedacht und zurückgegriffen werden. Widersprüchlich zur Literatur ist nur, dass die TAK hier häufiger auftraten, als die TPO-AK.

4.2 Spendercharakteristika

4.2.1 Spenderlymphozytengabe, Spenderanamnese, Geschlechterkonstellation

Zum einen kann die HSZT zur Heilung einer autoimmunen Erkrankung beitragen, zum anderen jedoch auch diese verursachen. Lee et al. konnten bei 3 von 4 untersuchten Patienten zeigen, dass eine Hashimoto Thyreoiditis bzw. Morbus Basedow nach Transplantation in Remission gegangen ist. Bei einem Patienten ist davon auszugehen, dass die Spenderlymphozyten eine Hashimoto Thyreoiditis verursacht haben. In der Literatur wird von vielen Fällen berichtet, bei denen ein Transfer einer Autoimmunerkrankung vom Spender zum Empfänger stattgefunden hat (Marazuela und Steegman 2000, Kishimoto et al 1997, Au et al 2005, Vardizer et al. 2009). Hierbei können sich die Spender auch in einem euthyreoten Status befinden, jedoch Autoantikörper in sich tragen. In den von Au et al. zusammengefassten 17 Fällen konnte bei der Mehrheit (70%) eine bestehende Dysfunktion der Schilddrüse bei den Spendern nachgewiesen werden. Man spricht von einer sog. adoptierten Autoimmunität. Hierfür wird oft nur eine geringe Anzahl von Spenderlymphozyten benötigt. Ebenso CD34+ selektionierte Patienten können betroffen sein (Karthaus et al. 1997, Aldouri et al. 1990). Somit ist es von Interesse gewesen zu untersuchen, ob in der Anamnese der Spender oder etwaige Spenderlymphozytengaben nach Transplantation zur Entstehung einer AIT beitra-

gen können. Hierbei konnten jedoch keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Lediglich 2 von 8 Spenderlymphozytengaben wurden vor dem Auftreten einer AIT verabreicht. Zusätzlich konnte retrospektiv keine autoimmune Schilddrüsendysfunktion bei den Spendern registriert werden. Eine aussagefähige Interpretation der Daten ist auf Grund der zu geringen Fallzahl nicht möglich. Hinsichtlich der vielen Fallberichte in der Literatur sollten Spender mit einer AIT in der Familienanamnese jedoch mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Bezüglich der Geschlechterkonstellation zwischen Spender und Empfänger zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis. Die von Au et al. genannte Auffälligkeit, dass Patienten, welche von weiblichen Spendern transplantiert wurden, eine höhere Rate an AIT nach HSZT zeigen, konnte in diesem Kollektiv nicht bewiesen werden. Mit 45% an weiblichen Spendern in der AIT-Gruppe und 37% in der euthyreoten Gruppe sind weibliche Spender leicht überlegen, jedoch nicht statistisch signifikant.

4.2.2 HLA-Kompatibilität und HLA-Mismatch

Das Outcome einer allogenen HSZT ist unter anderem von der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger abhängig. Nach Tabbara et al. (2002) besteht bei einer HLA-identen Geschwisterspende ein Risiko von 20 - 50% eine akute GvHD Grad II - IV zu erleiden. Bei einer Transplantation von einem Spender mit einem HLA-Mismatch oder einem HLA-identem nicht-verwandten Spender liegt das Risiko zwischen 50 – 80%. Ebenso besteht die Gefahr eines Non-Engraftment oder einer sekundären lymphoproliferativen Erkrankung bei einer HLA-Inkompatibilität. Das Überleben nach einer HSZT ist jedoch nicht nur abhängig von der HLA-Kompatibilität, sondern multifaktoriell. Hierzu zählen auch Faktoren wie das Alter und der Komorbidität des Patienten, das Auftreten einer Cytomegalievirus Infektion oder das Stadium bzw. der Remissionsstatus der Grunderkrankung. Je größer die Differenz der Histokompatibilität, desto höher die Gefahr einer Transplantatabstoßung als auch einer GvHD (Gajewski und Champlin 1996). In dieser Studie konnten gleiche Ergebnisse erzielt werden. Im Vergleich zwischen

Patienten mit einer AIT und Patienten mit einem euthyreoten Status ist ersichtlich, dass eine HLA-Differenz ein potentieller Faktor für die Entstehung einer AIT darstellt. Es konnte jedoch ebenso festgestellt werden, dass eine Histoinkompatibilität mit einer erhöhten Mortalität unabhängig von einer AIT einhergeht.

Bzgl. der genauen Loci bei einem HLA-mismatch und dem Auftreten einer AIT gibt es keine bekannten Studien. Unsere Untersuchung zeigt lediglich, dass die Häufigkeit eines Mismatch in absteigender Reihenfolge vertreten ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein 1-locus Mismatch bei gewissen Patientenkonstellationen noch anwendbar ist. Je höher die Anzahl der Loci ist, die einen Mismatch enthalten, desto höher ist die Gefahr immunologischer Komplikationen. Kanda et al. (2003) kamen bei einer Untersuchung von 2947 Patienten zu dem Ergebnis, dass eine HSZT mit einem 1-locus-Mismatch eines Familienspenders im Vergleich zu einer HLA-identen und nicht verwandten Spende bei Hochrisiko Patienten eine sofortige Anwendung finden kann, wohingegen bei Patienten mit einem Standard Risiko das Überleben nach einer 1-locus mismatch HSZT geringer ist. Haploidente Stammzelltransplantationen (mit ≥ 2 -locus-Differenz) finden auf Grund eines signifikant erhöhten Abstoßungs- und GvHD-Risikos nur in ausgewählten Fällen bei Hochrisikosituationen von seitens der Grunderkrankung und bei jungen Patienten Anwendung.

4.2.3 Verwandtschaftsgrad

Verglichen mit einer HLA-identen Geschwisterspende sinkt bei einer Fremdspende die Überlebensrate und die Rate an immunologischen Komplikationen steigt (Gajewski und Champlin 1996). Dies steht gegensätzlich zu den eigenen Ergebnissen, die hier präsentiert werden. In dieser Untersuchung war die Inzidenz derer, welche eine Familienspende und an einer Autoimmunthyreopathie erkrankten ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer Fremdspende. Dies war jedoch ohne statistische Signifikanz.

Aus diesem Grund wurden die Familienspenden hinsichtlich ihres Verwandtschaftsgrades näher untersucht. Es konnte keine statistische Signifikanz ermittelt werden, jedoch fiel auf, dass die Inzidenz von AIT-Patienten mit einer Spende eines Verwandten 1. Grades doppelt so hoch war, wie von euthyreoten Patienten. Eine hierauf bezogene Literatur zum Vergleich konnte nicht gefunden werden.

4.3 Transplantationscharakteristika

4.3.1 HLA-Status

Die HLA-Kompatibilität wird anhand des HLA-Status festgemacht. Als Risikofaktor für die Entstehung einer AIT nach HSZT wird der Haplotyp A2 B46 DR9 bei Patienten aus China angegeben (Hawkins et al. 1988, Au et al. 2005, Yamamori et al. 2004). Die Inzidenz einer AIT nach einer Knochenmarktransplantation mit diesem HLA-Merkmal wird mit ca. 12% und einem sieben bis achtfach höherem Risiko gegenüber Trägern eines anderen HLA-Status in der chinesischen Bevölkerung angegeben (Au et al. 2001). Hierbei besteht ein Risiko für den M.-Basedow bei HLA B46 und für die Hashimoto Thyreoiditis bei HLA DR9. Es werden aber auch ethnische Unterschiede angegeben, so dass bei Kaukasiern ein erhöhtes Risiko einer AIT bei dem Haplotyp A1 B8 DR3 besteht. Bei der japanischen Bevölkerung steht HLA B3 und B46 im Mittelpunkt (Au et al. 2005). Es wird davon ausgegangen, dass bei Trägern des HLA B46/DR9 die Thymus induzierte Immuntoleranz die reaktiven T-Zellen gegen die Schilddrüse unterdrückt und nach einer Transplantation diese Unterdrückung nicht reaktiviert wird (Parkman und Weinberg 1997, Shearer und Shoenfeld 1998). In der von Zeitlin et al. (2008) durchgeführten größten Studie mit 640 Patienten mit einer Hashimoto Thyreoiditis und 621 Kontrollpatienten konnte bei Kaukasiern gezeigt werden, dass Unterschiede in den HLA-Klasse 2 Genotypen, die zur Entstehung einer Hashimoto Thyreoiditis oder M. Basedow führen können, vorliegen. Prädisponierend für einen M. Basedow war HLA DR3, wohingegen HLA DR7 eine protektive Assoziation aufweist. Bezogen auf die Entwicklung einer Hashimoto Thyreoiditis zeigte HLA DR4 und DR3 eine positive Assoziation, wobei DR13, sowie DR7 als protektiv zugeordnet wurden.

Bzgl. eines HLA-Status in der europäischen Bevölkerung, welcher mit einer AIT in Verbindung gebracht wird, konnte in der Literatur nicht ermittelt werden.

In dieser Studie konnten die Ergebnisse der Literatur nicht bestätigt werden. Lediglich HLA A2, welcher bei der Hälfte der AIT-Patienten vorlag, wird in der chinesischen Bevölkerung als risikoreicher HLA-Genotyp beschrieben. Die zweit- und dritthäufigsten HLA-Genotypen Cw7 und B7 wurden in einem Fallbericht von Karthaus et al. (1997) ebenfalls genannt. Es ist ersichtlich, dass der HLA-Haplotyp als Marker für die Entstehung einer AIT eine Rolle spielen kann. Um weitere genauere Aussagen treffen zu können, sind zusätzliche Studien mit einem größeren Patientenkollektiv diesbezüglich nötig.

4.3.2 Gabe von ATG und CSA

Cyclosporin A wird als Prophylaxe einer GvHD und Transplantatabstoßungsreaktion bei vielen Patienten zusätzlich zur Konditionierung eingesetzt. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von dieser zusätzlichen Immunsuppression mittels CSA bei T-Zelldepletierten Patienten näher untersucht. Dabei wird deutlich, dass die Inzidenz der Patienten, die eine AIT erlitten und eine T-Zelldepletion und CSA erhielten höher ist, als bei den euthyreoten Patienten. In dieser euthyreoten Gruppe bekam die Mehrheit (58%) keine zusätzliche CSA Gabe, gegenüber von nur 25% der autoimmun erkrankten Patienten. Prud'Homme et al. (1991) fanden in ihrer Studie heraus, dass CSA paradoxerweise eine Autoimmunität induzieren bzw. eine bestehende verschlimmern kann. Dies kann zum einen darauf zurückzuführen sein, dass CSA durch Veränderung des TH1/TH2 Antagonismus die Suppressorzellen deaktiviert, welche normalerweise eine Autoimmunität verhindern. Zum anderen kann CSA über einen Interleukin-2 abhängigen und CSA resistenten Weg die T-Zell Aktivität fördern. Weiterhin inhibiert Cyclosporin A im Thymus die Deletion von T-Zellklonen mit geringer Affinität zu Selbst-Antigenen, aber nicht die mit höherer Affinität. Bzgl. des Einsatzes zur GvHD-Prophylaxe kamen Link et al. (1996) zu dem Ergebnis, dass eine CD34+ T-Zelldepletion und die Gabe von CSA nicht effektiv genug für die Prophylaxe einer akuten GvHD sind. Die akute GvHD führt zu

einer Schädigung des Thymus und kann somit für die Entstehung einer Autoimmunität verantwortlich sein, welche somit zum klinischen Bild einer chronischen GvHD führt (Lee et al. 2006). Gegensätzlich zu den genannten Untersuchungen konnte aber auch festgestellt werden, dass CSA allein oder in Kombination mit Prednisolon das Auftreten einer akuten GvHD signifikant reduziert und das allgemeine Überleben verbessert (Tabbara et al. 2002). Jedoch wird auch angemerkt, dass eine GvHD Prophylaxe mittels CSA, neben einem erhöhten Patientenalter, ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Zweitmalignitäten ist. Ebenso konnte in einem experimentellen Tiermodell festgestellt werden, dass Cyclosporin A bei einer experimentell induzierten AIT den Beginn verzögern und den Schweregrad signifikant reduzieren kann (Hassmann et al. 1985, Czyzyk und Jakóbsiak 1995). Obgleich CSA prophylaktisch eingesetzt wird haben Studien gezeigt, dass es auch eine Autoimmunität fördern kann. Diese Feststellung kann in dieser Studie bei den T-Zelldepletierten Patienten bestätigt werden. Sicherlich muss berücksichtigt werden, dass alle Patienten, die eine AIT entwickelten, eine T-Zelldepletion erhielten und unmanipulierte AIT-Patienten zum Vergleich fehlen. Jedoch sollte man auf die prophylaktische Gabe von CSA weiterhin nicht verzichten, da dadurch das Risiko einer GvHD gemindert werden kann.

In Bezug auf ATG wird davon ausgegangen, dass eine immunmodulierende Wirkung besteht und durch Minderung einer beginnenden GvHD die Entstehung einer AIT beeinflusst werden kann. Jedoch konnte hinsichtlich der Gabe von ATG als zusätzliche GvHD- und Abstoßungsprophylaxe keine relevanten Auffälligkeiten beobachtet werden. In der Literatur finden sich zu dieser Thematik keine Hinweise und Studienergebnisse. Es wird lediglich ersichtlich, dass ATG als Prophylaxe angewandt wird.

4.3.3 Gabe von G-CSF

Die Rolle von rekombinantem G-CSF zur Mobilisation von Vorläuferzellen und Granulozyten bei den Empfängern nach erfolgter Chemotherapie ist bis dato nicht vollständig untersucht. Es finden sich vereinzelte Studien zur Mobilisation von peripheren Blutstammzellen bei Spendern vor einer PBSZT. Die Komplikationen nach der unmittelbaren Gabe von G-CSF sind hier eher mild, therapierbar und beschränken sich auf die verabreichten Dosierungen (Cavallaro et al. 2000). Die Langzeitergebnisse von Cavallaro et al. (2000) konnten bei einem follow-up von 3 - 6 Jahren zeigen, dass die Mobilisation ein sicheres Verfahren ist und keine signifikanten Nebeneffekte auftraten. Des Weiteren wurde angenommen, dass durch G-CSF Leukämien oder andere Malignitäten induziert werden können, da sich die Rezeptoren für G-CSF neben einigen Zellreihen auch auf leukämischen Zellen, sowie soliden Tumoren befinden (Lowenberg und Touw 1993, Yang et al. 2005, Tachibana et al. 1997). Zwei repräsentative Studien konnten allerdings zeigen, dass G-CSF nicht zu einem Wachstum von myeloiden leukämischen Zellen führt und das Überleben respektive krankheitsfreie Intervall nicht beeinflusst wird (Heil et al. 1997, Moore et al. 1987). Kroschinsky et al. berichteten 2004 von einem Patienten, welcher unmittelbar nach G-CSF Gabe eine autoimmune Hyperthyreose entwickelte. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass die Ursache hierfür in der Gabe von G-CSF liegt, es wurde lediglich auf Grund des kurzen Intervalls darauf geschlossen. Van Hoef et al. (1991) und Duarte et al. (1999) untersuchten in Studien mit jeweils 20 und 33 Leukämie-Patienten nach Chemotherapie die Schilddrüsenfunktion nach der Behandlung mit G-CSF. Es zeigte sich, dass eine Dysfunktion und Autoimmunität der Schilddrüse nicht auf G-CSF zurückzuführen ist.

Obgleich sich die Studien jeweils auf die Spender bzw. Patienten ohne Transplantation beziehen, können Parallelen zu den Empfängern in dieser Studie gezogen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass G-CSF bei den Empfängern

von hämatopoetischen Stammzellen keinen Einfluss auf die Entstehung einer AIT hat.

4.3.4 T-Zelldepletion

Bei der Transplantation von peripheren Blutstammzellen können durch eine hohe Anzahl von T-Zellen im Transplantat schwere akute und chronische GvHD Verläufe resultieren. Durch die Reduktion bzw. Entfernung (Depletion) von T-Zellen aus dem Transplantat können die Inzidenz und der Schweregrad, je nach Gründlichkeit der Aufbereitung, reduziert werden (Ikehara 1998, Lang et al. 2005, Verdonck et al. 1994). Bei unmanipulierten Transplantaten hingegen steigt die Rate an einer GvHD (Lang et al. 2005). Baron und Storb (2004) geben in ihrer Arbeit über HSZT eine Inzidenz von 35% bzw. 70% einer akuten oder chronischen GvHD bei diesen Patienten an. Ein weiterer Vorteil der T-Zelldepletion besteht darin, dass höhere Stammzell Dosen verabreicht werden können, ohne aber die Anzahl an T-Zellen zu erhöhen. Somit kann das Anwachsen eines Transplantates gesteigert werden und das Risiko eines Transplantatversagens sinkt, wobei dies vor allem eine Rolle bei Fremd Spendern oder einem HLA-mismatch spielt (Delgado et al. 2008, Lang et al. 2005). Die Nachteile der T-Zelldepletion sind höhere Rezidivraten bei Leukämien, ein schlechteres Engraftment, sowie eine höhere Inzidenz an viralen und/oder fungalen Infektionen (Lang et al. 2005).

Bezogen auf die Entstehung einer AIT nach peripherer HSZT hat die T-Zelldepletion einen signifikanten Einfluss in dieser Untersuchung gezeigt. Patienten die ein unmanipuliertes Transplantat erhalten haben entwickelten keine AIT und blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums euthyreot. Betrachtet man die beiden Verfahren nun genauer ist ersichtlich, dass zwischen der CD34+ Selektion und dem Verfahren mit Campath/Alemtuzumab keine signifikanten Unterschiede vorliegen.

In einer Untersuchung von Cossburn et al. (2011), sowie Coles et al. (1999) trat eine AIT nach der Behandlung einer multiplen Sklerose mit Alemtuzumab auf. Im

Hinblick auf die Entstehung einer AIT nach einer Stammzelltransplantation mit T-Zelldepletion konnte kein Hinweis in der Literatur gefunden werden. Wie im Folgenden unter Punkt 4.3.5. weiter ausgeführt wird, hat das Auftreten einer GvHD ebenso einen signifikanten Einfluss auf die AIT. Vergleicht man beide Verfahren der T-Zelldepletion untereinander, so senken beide das Risiko einer GvHD. Da Campath i.v. jedoch eine lange Halbwertszeit von 15 – 21 Tagen hat, wird die Rekonstitution des Immunsystems deutlich verzögert, was wiederum die Inzidenz von Infektionen und deren Komplikationen erhöht. Die CD34+ Selektion ist im Vergleich zu Alemtuzumab zeitaufwendiger (Barge et al. 2006).

Delgado et al. untersuchten den Effekt von Alemtuzumab in einem reduzierten Konditionierungsregime bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie. Eine Kohorte erhielt Cyclosporin A und Alemtuzumab, die zweite Kohorte Cyclosporin A, sowie Methotrexat und/oder Mycophenolat. Vergleich man nun die Inzidenz der akuten, sowie chronischen GvHD in den jeweiligen Kohorten, so zeigten die Ergebnisse, dass die Kohorte mit Alemtuzumab die Inzidenz der GvHD signifikanter reduzierte. Jedoch fiel eine erhöhte Rückfallrate in dieser Kohorte auf. Beide Kohorten wiesen eine gleiche Infektionsrate und eine gleich gute Überlebensrate auf.

Eine weitere Studie von Link et al. untersuchte die Transplantation von CD34+ selektionierten Stammzellen und zusätzlicher Gabe von Cyclosporin A und Methotrexat. Es wurde deutlich, dass CD34+ Stammzellen und Cyclosporin allein nicht suffizient genug sind für die Reduktion einer akuten GvHD. Die Auswahl der Prophylaxe einer GvHD unterliegt einem multimodalen Ansatz und ist von vielen Faktoren, wie z.B. der HLA-Kompatibilität, dem Krankheitsbild, sowie Erfahrungen aus verschiedenen Studienprotokollen abhängig. Ziel ist es die GvHD zu mindern. Ein großer Anteil hierfür leistet eine T-Zelldepletion. Obgleich der genaue Pathomechanismus noch nicht bekannt ist, so hat die T-Zelldepletion einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung. Der Einsatz von CD34+ Selektion oder Campath sollte anhand von an-

deren Kriterien erfolgen, da der Unterschied zwischen beiden Verfahren keinen Einfluss auf die Entstehung einer AIT besitzt.

4.3.5 Auftreten von akuter und chronischer GvHD

Der Entstehung einer GvHD gehen nicht nur isoliert T-Zellen voraus. So beschreibt Sauer (2007), dass neben einer Gewebsschädigung, besonders der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, im Rahmen der Konditionierung als primären Auslösefaktor ebenso Antigen-präsentierende-Zellen des Empfängers, die gesteigerte Produktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-2 oder Tumornekrose-Faktor Alpha notwendig sind. Die Bildung von alloreaktiven T-Zellen wird durch die Präsentation von Zielantigenen durch die Antigen-präsentierenden-Zellen vom Empfänger gefördert. Dies ist ein entscheidender Schritt zur Entstehung der GvHD. Die Konditionierung führt des Weiteren zu einer Immunsuppression, welcher Infektionen folgen und somit wieder ein entzündliches Milieu geschaffen wird. Jedoch unterscheidet sich die Entstehung der akuten von der chronischen GvHD in Hinblick auf die zellulären Eigenschaften. So kommt es bei der akuten GvHD zur Infiltration des Zielgewebes mit Spenderlymphozyten und anschließender Apoptose und Nekrose. Dies geschieht durch die cytotoxischen T-Lymphozyten. Bei der chronischen GvHD hingegen kommt es zu einer vermehrten Fibrosierung durch erhöhte Kollagenbildung. Hierbei spielen die autoreaktiven CD4+ T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle. 70% der Patienten entwickeln bei der chronischen GvHD Serum Antikörper, wie antinukleare Antikörper, anti-ds-DNA Antikörper oder Antikörper gegen glatte Muskelzellen (Zhang et al. 2006). Damit kann bei der chronischen GvHD das Bild einer Autoimmunität mit chronischer Inflammation entstehen (Clave et al. 2009). Dies ist ebenso auf eine Dysfunktion der B-Lymphozyten zurück zu führen, so dass diese pathologische autoreaktive Antikörper produzieren. Einer chronischen GvHD geht in 20% der Fälle keine akute GvHD voraus (Ferrara und Deeg 1991). Die akute GvHD jedoch führt zu einem Defekt des Thymus und resultierender Dysfunktion. Dies beeinflusst die positive und negative Selektion der T-Lymphozyten, so dass der Anteil

an autoregulatorischen T-Zellen sinkt und die autoreaktiven T-Zellen steigen (Shearer und Shoenfeld 1998).

Hinsichtlich der Genese einer AIT konnte statistisch signifikant festgestellt werden, dass 95% der Patienten mit AIT nach HSZT eine GvHD entwickelten. Lediglich ein Patient (5%) erlitt eine AIT ohne das Auftreten einer GvHD. Vereinzelte Fallbeispiele zeigen ähnliche Ergebnisse. So berichtet Lee et al. (2006) von 2 Fällen, welche eine autoimmune Hypothyreose nach einer Fremdspende erlitten. Jedoch wurde hier die Entstehung multifaktoriell gesehen und nicht nur auf das Vorhandensein einer chronischen GvHD. Patriarca et al. (2006) kamen zum Ergebnis, dass die Bildung von Antikörpern, mitunter gegen Schilddrüsenantigene, nach allogener Stammzelltransplantation bevorzugt bei Patienten mit chronischer GvHD gebildet werden. Hsiao et al. (2001) berichten von einer Patientin, welche nach einer Knochenmarktransplantation ein Rückfall ihres Morbus Basedow erlebte. Die Ursache wird in der alternativen Manifestation einer Autoimmunerkrankung im Sinne der chronischen GvHD gesehen, die eine vorbestehende Autoimmunität reaktivierte. Al Fiar et al. (1997) berichteten von 24 Patienten mit erhöhten TSH-Werten nach Knochenmarktransplantation, wobei 18 eine akute und 14 eine chronische GvHD entwickelten. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant und die Inzidenz ist gleichzusetzen mit den Patienten mit normalen TSH-Werten. Ähnliche Ergebnisse erzielten Sklar et al. (1982) indem eine gleiche Inzidenz einer GvHD bei Patienten mit euthyreoter Schilddrüse und Patienten mit Schilddrüsen-dysfunktion, trotz unterschiedlicher Konditionierungen, festgestellt wurde. Keine Assoziation zwischen einer chronischen GvHD und thyroidaler Dysfunktion als Komplikation einer HSZT beobachteten Jung et al. (2009). Die Ergebnisse in der Literatur weisen in Bezug auf die Entstehung einer AIT nach HSZT große Unterschiede auf. Nichtsdestotrotz sollte der GvHD, auf Grund der in dieser Studie vorliegenden Resultate, weiterhin eine große Beachtung zugeordnet werden. Wegen der Verknüpfung zwischen der T-Zelldepletion, dem Auftreten einer GvHD und der wahrscheinlich daraus resultieren autoimmunen Antwort gegen die Schilddrüse, liegt es nahe, der Entwicklung einer AIT einem multimodalen Ansatz zuzuordnen.

Hierzu zählen auch der HLA-Mismatch und die Immunsuppression nach Konditionierung.

4.3.6 Zeitliches Auftreten einer GvHD

Bei der allgemeinen Gegenüberstellung der akuten und chronischen GvHD bei den autoimmunen und euthyreoten Patienten ließ sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Inzidenz ermitteln. Es wurde lediglich ersichtlich, dass die GvHD eine signifikante Rolle spielt.

Um jedoch trotzdem die Relevanz einer akuten oder chronischen GvHD zu bestimmen, wurde das zeitliche Auftreten untersucht. So konnte registriert werden, dass die akute GvHD immer vor der Manifestation einer AIT diagnostiziert wurde. Dies lässt vermuten, dass einer AIT die akute GvHD vorausgeht. Nicht so prägnant, aber immerhin auffällig zeigt sich dies auch bei der chronischen GvHD, bei der die Mehrzahl aller Fälle vor der Diagnose einer AIT entstanden sind. Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass auf Grund der retrospektiven Analyse lediglich die absoluten Daten, wie den Tagen der Diagnose, aber nicht die klinische Situation bewertet werden kann. Folglich lässt sich in Bezug auf die Entstehung einer AIT zusammenfassen, dass die akute GvHD einen signifikanteren Einfluss als die chronische GvHD besitzt.

4.3.7 Zeitliches Auftreten einer AIT

Mit einem medianen Wert von 388 Tagen trat die AIT nach allogener peripherer HSZT im Vergleich zur Literatur teilweise deutlich früher auf. So entstand eine AIT nach HSZT in der Studie von Au et al. (2005) erst nach 34 Monaten, also 1034 Tagen. Ähnlich verzögerte Daten fand Yamamori et al. (2004) bei einer Patientin, die einen Morbus Basedow nach 39 Monaten bzw. 1187 Tage nach allogener Knochenmarktransplantation entwickelte.

Es konnten aber auch ähnliche Ergebnisse in der Literatur wie in dieser Studie gefunden werden. So konnten Sklar et al. (1982) eine Schilddrüsendifunktion im

Median nach 13 Monaten, also nach 396 Tagen nachweisen. Kami et al. (2001) fanden eine Thyreotoxikose nach Knochenmarktransplantation auch nach 13 Monaten.

Es wurden aber auch wesentlich kürzere Zeiten des Auftretens einer AIT in der Literatur beschrieben. So wurde das Auftreten einer Hypothyreose von Jung et al. (2009) nach $3,8 \pm 2,8$ Monaten, respektive 116 ± 85 Tagen beschrieben. Im Hinblick auf eine Schilddrüsendiffunktion konnten Frölich et al. (1987) bereits in den ersten 4 Wochen, also nach 28 Tagen, eine Erniedrigung der T3-Spiegel nach Knochenmarktransplantation feststellen. Toubert et al. (1997) untersuchten ihre Patienten routinemäßig nach 3 und 14 Monaten auf das Vorhandensein einer Schilddrüsendiffunktion. Hierbei zeigten bereits nach 3 Monaten/91 Tagen 57% der Patienten pathologische Schilddrüsenwerte.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens einer AIT nach HSZT besteht in der Literatur eine hohe Divergenz. Es muss geschlussfolgert werden, dass aufgrund der multifaktoriellen Genese das zeitliche Auftreten einer AIT in den Studien mit unterschiedlicher Zielstellung noch von vielen weiteren Faktoren abhängig ist. Das zeitliche Auftreten einer AIT kann damit nicht exakt terminiert werden.

5 Zusammenfassung

Die Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen als Therapie-konzept für hämatologisch-onkologische Erkrankungen hat sich in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr etabliert und erhöht bei Hochrisikopatienten die Chance auf eine Regression. Die Indikation sollte jedoch auf Grund der hohen transplantationsassoziierten Mortalität und Morbidität immer in Hinblick auf ein ausgewogenes Nutzen-/Risikoverhältnis gestellt werden.

Die Autoimmunthyreopathie (AIT) ist eine der häufigsten endokrinen Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, durch die retrospektive Analyse der Patienten- und Transplantationsdaten eine individuelle Aussage zur Entstehung einer Autoimmuntherapie zu erheben.

Hierfür wurden im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2007 alle Patienten, die eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation am Universitätsklinikum in Ulm erhielten, untersucht. Vom Gesamtkollektiv von 522 Patienten (inklusive Nachbeobachtungszeitraum) wurden Patienten mit pathologischen oder nicht eruibaren Schilddrüsenwerten ausgeschlossen, so dass der Kohorte von 20 Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie nach peripherer Blutstammzelltransplantation, eine Kohorte mit 168 Patienten und euthyreotem Status vor und nach Transplantation im Beobachtungszeitraum gegenübergestellt wurde. Patienten mit allogenen Retransplantationen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Obgleich die AIT als eine der häufigsten endokrinen Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation angegeben wird, ist in der Fachliteratur nur eine mäßige Anzahl an Studien vorhanden. Einige Fragestellungen dieser Arbeit konnten daher nicht aussagekräftig mit der Literatur verglichen werden, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika ließ sich in unserer Studie erkennen, dass geschlechtsspezifisch eine signifikante Korrelation des Auftretens einer Auto-

immuntherapie bei Männern besteht. Ebenso zeigten Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer Autoimmunthyreopathie, was sich in der Literatur bestätigte. Patienten mit einem Mismatch des humanen Leukozyten Antigens (HLA, HLA-Mismatch) besitzen per se ein erhöhtes Risiko für transplantationsassoziierte Komplikationen, wie einem schlechteren Engraftment, der Gefahr einer Transplantatabstoßung oder der Entstehung einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Dies sind auch die Gründe, warum ein HLA-identer Spender bevorzugt wird. Die HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger stellte auch in dieser Untersuchung ein Risiko für die AIT dar.

Hinsichtlich der Transplantationscharakteristika konnten weitere Risikofaktoren ermittelt werden. Bei Patienten mit einer T-Zelldepletion fiel auf, dass die Prophylaxe einer GvHD mittels Cyclosporin A einen signifikanten Einfluss hat. Andererseits konnte die T-Zelldepletion als möglicher Faktor eruiert werden, da kein unmanipulierter Empfänger eine AIT entwickelte. Zwischen den unterschiedlichen Verfahren der T-Zelldepletion ließ sich kein Unterschied ermitteln. Bis auf einen Patienten entwickelte zudem jeder autoimmun erkrankte Patient im Verlauf eine GvHD. Die zeitliche Analyse des Auftretens einer AIT zeigte, dass die akute Graft-versus-Host-Disease mehr als die chronische Form eine Rolle für die Entstehung der AIT spielt. Diese genannten Faktoren stehen jedoch in einem engen Zusammenhang und ergänzen sich gegenseitig, z.B. angefangen bei einem HLA-Mismatch, auf welchem die weitere Konditionierung abgestimmt wird.

Auf Grund der geringen Patientenpopulation ist in dieser Studie eine multivariate Analyse nicht möglich. Um aber die einzelnen Faktoren zur Entstehung der AIT nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, welche aufeinander abgestimmt sind und sich ergänzen, genauer zu analysieren, sind weitere Studien, vor allem mit multivariater Analyse und größerer Stichprobenbreite, nötig.

6 Literaturverzeichnis

1. Aldouri MA, Ruggier R., Epstein O., Prentice HG, Adoptive transfer of hyperthyroidism and autoimmune thyroiditis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia, *Br J Haematol* 74, 118 - 120, 1990
2. Al-Fiar F.Z., Colwill R., Lipton J.H., Fyles G., Spaner D., Messner H., Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants, *Bone Marrow Transplantation* 19, 1019 - 1022, 1997
3. Au WY, Lie AKW, Kung AWC, Liang R, Hawkins BR, Kwong YL, Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 35, 383 - 388, 2005
4. Auberger J., Clausen J., Kropshofer G., Kircher B., Lindner B., Nachbaur D., Allogeneic bone marrow versus peripheral blood stem cell transplantation: a long-term retrospective single-centre analysis in 329 patients, *European Journal of Haematology* 27, *Accepted Article*, 2011
5. Baldwin John L., Storb Rainer, Thomas E. Donnal, Mannik Mart, Bone Marrow Transplantation in Patients with Gold-Induced Marrow Aplasia, *Arthritis & Rheumatism*, 1043 - 1048, 2005
6. Ban Y., Genetic Factors of Autoimmune Thyroid Diseases in Japanese, *Autoimmune Disease*, 2012
7. Barge RMY, Starrenburg CWJ, Falkenburg JHF, Fibbe WE, Marijt EW, Willemze R, Long-term follow-up of myeloablative allogeneic stem cell transplantation using Campath 'in the bag' as T-cell depletion: the Leiden experience, *Bone Marrow Transplantation* 37, 1129 - 1134, 2006

8. Baron F, Storb R., Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review, *Springer Semin Immunopathol* 26, 71 - 94, 2004
9. Bearman S.I., The Syndrome of Hepatic Veno-occlusive Disease After Marrow Transplantation, *Blood*, 3005 - 3020, 1995
10. Bensinger W.I., Martin P.J., Clift R., Forman S.J., Negrin R., Kashyap A., Flowers M.E.D., Lilleby K., Chauncey T.R., Storb R., Blume K., Heimfeld S., Rowley S., Appelbaum F.R., Transplantation of Bone Marrow as Compared with Peripheral-Blood Cells from HLA-Identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers, *N Engl J Med* 18, 175 - 181, 2001
11. Beres A.J., Drobyski W.R., The role of regulatory T cells in the biology of graft versus host disease, *Frontier in Immunology Volume 4*, 1 - 9, 2013
12. Bjørø T., Holmen J., Krüger ø., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T., Sandnes L., Brochmann H., Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT), *European Journal of Endocrinology*, 639 - 647, 2000
13. Blaise D., Kuentz M., Fortanier C., Bourhis J.H., Milpied N., Sutton L., Jouet J.P., Attal M., Bordigoni P., Cahn J.Y., Boiron J.M., Schuller M.P., Moatti J.P., Michallet M., Randomized Trial of Bone Marrow Versus Lenograstim-Primed Blood Cell Allogeneic Transplantation in Patients With Early-Stage Leukemia: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle, *J Clin Oncol*, 537 - 546, 2000
14. Braverman L.E., *Diseases of the Thyroid 2.*, Humana Press, 2003
15. Broecker-Preuss M., Lahner H., Moebus S., Moehlenkamp S., Roggenbuck U., Joeckel K.-H., Erbel R., Mann K., Iodine excretion and prevalence of thyroid

- dysfunction in the Western Part of Germany: results of the Heinz Nixdorf Recall study, *European Abstracts*, 738, 2008,
16. Buchholz S., Ganser A., Hämatopoetische Stammzelltransplantation. Indikation, Grundlagen und Ausblick, *Internist*, 572 - 580, 2009
17. Caturegli P., Kimura H., Rocchi R., Rose N.R., Autoimmune Thyroid Disease, *Rheumatology* 44 - 48, 2007
18. Cavallaro A.M., Lilleby K., Majolino I., Storb R., Appelbaum F.R., Rowley S.D., Bensinger W.I., Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, *Bone Marrow Transplantation* 25, 85 - 89, 2000
19. Charles A. Sklar, Tae H. Kim, Norma KC. Ramsay, Thyroid Dysfunction among Long-Term Survivors of Bone Marrow Transplantation, *The American Journal of Medicine* 73, 688 - 694, 1982
20. Clave E., Busson M., Douay C., de Latour R.P., Berrou J., Rabian C., Carmagnat M., Rocha V., Charron D., Socié G., Toubert A., Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *blood* 113, 6477 - 6484, 2009
21. Coles A.J., Wing M., Smith S., Corradu F., Greer S., Taylor C., Weetman A., Hale G., Chatterjee K., Waldmann H., Compston A., Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis, *The Lancet* 9191, 1691 - 1695, 1999
22. Cossburn M., Pace A.A., Jones J., Ali R., Ingram G., Baker K., Hirst C., Zajicek J., Scolding N., Boggild M., Pickersgill T., Ben-Shlomo Y., Coles A., Robertson N.P., Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort, *Neurology* 77, 573 - 579, 2011

23. Czyzyk J.K., Jakóbsiak M., Influence of cyclosporine A on the thyroid function in the experimental autoimmune thyroiditis (EAT) in mice, *Arch Immunol Ther Exp* 43, 55 - 59, 1995
24. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B., Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease), *Semin Liver Dis*, 27 - 42, 2002
25. Delgado J., Pillai S., Benjamin R., Caballero D., Martino R., Nathwani A., Lovell R., Thomson K., Perez-Simon J.A., Sureda A., Kottaridis P., Vazquez L., Peggs K., Sierra J., Milligan D., Mackinnon S., The Effect of In Vivo T Cell Depletion with Alemtuzumab on Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant* 14, 1288 - 1297, 2008
26. Duarte R., De Luis D.A., López-Jiménez J., Roy G., García A., Thyroid function and autoimmunity during treatment with G-CSF, *Clinical Endocrinology* 51, 133 - 134, 1999
27. Ehninger Gerhardt, Holler Ernst, Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, *DGHO*, 1 - 5, 2005
28. Einsele H., Kanz L., *Allogene Stammzelltransplantation*, *Der Internist*, Springer, 1249 - 1256, 1999
29. Feldt-Rasmussen U., Hoier-Madsen M., Bech K., Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non-thyroid autoimmune diseases, *Autoimmunity* 9, 245 - 254, 1991
30. Ferrara J.L., Deeg H.J., Graft-versus-host disease, *N Engl J Med.* 324, 667 - 674, 1991

31. Figueroa-Vega N., Alfonso-Pérez M., Benedicto I., Sánchez-Madrid F., González-Amaro R., Marazuela M., Increased Circulating Pro-Inflammatory Cytokines and, *J Clin Endocrinol Metab*, 953 - 962, 2010
32. Fukao A., Takamatsu J., Murakami Y., Sakane S., Miyauchi A., Kuma K., Hayashi S., Hanafusa T., The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease, *Clin Endocrinol* 41, 550 - 555, 2003
33. Gajewski J., Champlin R., Bone marrow transplantation from unrelated donors, *Current Opinion in Oncology* 8, 84 - 88, 1996
34. Gratwohl A., Neue Paradigmen in der humanen Stammzelltransplantation, *Schweiz Med Forum*, 92 - 97, 2008
35. Guarneri F., Benvenga S., Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 398 - 409, 2007
36. Hahn H., Schulz F., Kaufmann S., Suerbaum S., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 6. Auflage, Springer, 40 - 43, 2008
37. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C.M., Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study, *Ann Intern Med*, 270 - 278, 2000
38. Hassmann R.A., Dieguez C., Rennie D.P., Weetman A.P., Hall R., McGregor A.M., The influence of cyclosporin A on the induction of experimental autoimmune thyroid disease in the PVG/c rat, *Clin. exp. Immunol.* 59, 10 - 16, 1985

- 39.Hawkins B.R., Serjeantson S.W., Higgins D.A., Distribution and co-occurrence of MHC class I, II, and III markers in southern Chinese: implications for autoimmune disease, *Disease Markers* 6, 237 - 245, 1988
- 40.Heil G., Hoelzer D., Sanz M.A., Lechner K., Liu Yin J.A., Papa G., Noens L., Szer J., Ganser A., O'Brien C., Matcham J., Barge A., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Filgrastim in Remission Induction and Consolidation Therapy for Adults With De Novo Acute Myeloid Leukemia, *Blood* 90, 4710 - 4718, 1997
- 41.Heufelder A.E., Hofbauer L.C., Die Thyreoiditiden, *Deutsches Ärzteblatt*, 466-476, 1998
- 42.Hinterberger W., Hinterberger-Fischer M., Marmont A., Clinically demonstrable anti-autoimmunity mediated by allogeneic immune cells favorably affects outcome after stem cell transplantation in human autoimmune diseases, *Bone Marrow Transplantation*, 753 - 759, 2002
- 43.Hintze G., Derwahl M., Hypothyreose - Von der latenten Funktionsstörung zum Koma, *Der Internist*, 568 - 573, 2010
- 44.Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E., Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)., *J Clin Endocrinol Metab.*, 489 - 499, 2002
- 45.Hsiao L.T., Liu J.H., Yen C.C., Wang W.S., Fan F.S., Chiou T.J., Chen P.M., Relapse of Graves' disease after successful allogeneic bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 28, 1151 - 1153, 2001
- 46.Hunt P.J., Marshall S.E., Weetman A.P., Bunce M., Bell J.I., Wass J.A., Welsh K.I., Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodu-

- latory genes in autoimmune thyroid disease., *Clin Endocrinol*, 491 - 499, 2001
- 47.Hurley C.K., Fernandez V.M., Setterholm M., Maximizing optimal hematopoietic stem cell donor selection from registries of unrelated adult volunteers, *Tissue Antigens*, 415 - 424, 2003
- 48.Ikehara S., Good RA., Nakamura T. et. Al, Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases, *Proc Natl Acad Sci*, 2483 - 2487, 1985
- 49.Ikehara Susumu, Bone Marrow Transplantation for Autoimmune Diseases, *Acta Haematologica*, 116 - 132, 1998
- 50.Kanda Y., Chiba S., Hirai H., Sakamaki H., Iseki T., Koderia Y., Karasuno T., Okamoto S., Hirabayashi N., Iwato K., Maruta A., Fujimori Y., Furukawa T., Mineishi S., Matsuo K., Hamajima N., Imamura M., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000), *Blood* 102, 1541 - 1547, 2003
- 51.Karthaus M., Gabrysiak T., Brabant G., Prahst A., Link H., Soudah B., Geissler R.G., Diedrich H., Ganser A., B Hertenstein B., Immune thyroiditis after transplantation of allogeneic CD341 selected peripheral blood cells, *Bone Marrow Transplantation* 20, 697 - 699, 1997
- 52.Kishimoto Y., Yamamoto Y., Ito T., Matsumoto N., Ichiyoshi H., Katsurada T., Date M., Ohga S., Kitajima H., Ikehara S., Fukuhara S., Transfer of autoimmune thyroiditis and resolution of palmoplantar pustular psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 19, 1041 - 1043, 1997

53. Klecha A.J., Arcos M.L.B., Frick L., Genaro A.M., Cremaschi G., Immune-Endocrine Interactions in Autoimmune Thyroid Disease, *NeuroImmuno-Modulation*, 68 - 75, 2008
54. Krukemeyer M.G., Lison A.E., *Transplantationsmedizin. Ein Leitfaden für den Praktiker*, Gruyter, 17 - 21, 2006
55. Lang P., Greil J., Bader P., Schumm M., Handgretinger R., Klingebiel T., Schlegel P.G., Beck J.F., Scheel-Walter H.G., Niethammer D., *Bearbeitung und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen*, *Monatsschrift Kinderheilkd* 153, 954 - 964, 2005
56. Lee S.L., Vogelsang G., Flowers M.E.D., *Chronic graft-versus-host disease*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 215 - 233, 2003
57. Lee Vincent, Cheng Pik Shun, Chik Pik Shun, Wong Gary W. K., Shing Matthew M. K., Li Chi Kong, *Autoimmune Hypothyroidism After Unrelated Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children*, *J Pediatr Hematol Oncol* 28, 293 - 295, 2006
58. Link H., Arseniev L., Bahre O., Kadar J.G., Diedrich H., Poliwoda H., *Transplantation of allogeneic CD34+ blood cells*, *blood* 87, 4903 - 4909, 1996
59. Link H., Kolb H.J., Ebell W., Hossfeld D.K., Zander A., Niethammer D., Wandt H., Grosse-Wilde H., Schaefer U.W., *Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen*, *Medizinische Klinik*, 480 - 491, 1997
60. Lister J, Messner H, Keystone E, Miller R, Fritzler MJ., *Autoantibody analysis of patients with graft versus host disease*, *J Clin Lab Immunol.* 24, 19 - 23, 1987
61. Lowenberg B., Touw I.P., *Hematopoietic growth factors their receptors in acute leukemia*, *Blood* 81, 281 - 292, 1993

- 62.M. Frölich, M.M. de Planque, B.M. Goslings, A.E. Meinders, Thyroid function in leukaemia patients after allogeneic bone marrow transplantation, *Clinica Chimica Acta* 165, 127 - 132, 1987
- 63.Marazuela M., Steegman JL., Transfer of autoimmune hypothyroidism following bone marrow transplantation from a donor with Graves' disease, *Bone Marrow Transplantation* 26, 1217 - 1220, 2000
- 64.Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., Giacomelli T., Pinchera A., Monti D., Cossarizza A., Franceschi C., Sansoni P., Passeri G., Fagiolo U., Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians, *Lancet* 339, 1506 - 1508, 1992
- 65.Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P., Barbesino G., Pinchera A., Antithyroid Peroxidase Autoantibodies in Thyroid Diseases, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 661 - 669, 1990
- 66.Marks R., Finke J., Die Bedeutung der Stammzelltherapie in der Hämatologie und Onkologie, *Der Internist*, 467 - 478, 2006
- 67.McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D., Schoch H.G., Wolford J.L., Banaji M., Hardin B.J., Shulman H.M., Clift R.A., Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients, *Annals of Internal Medicine*, 255 - 267, 1993
- 68.McGlave P.B., Shu X.O., Wen W., Anasetti C., Nademanee A., Champlin R., Antin J.H., Kernan N.A., King R., Weisdorf D.J., Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program, *Blood*, 2219 - 2225, 2000
- 69.Min Ho Jung, Kyoung Soon Cho, Jae Wook Lee, Nak Gyun Chung, Bin Cho, Byung Kyu Suh, Hack Ki Kim, and Byung Churl Lee, Endocrine Complica-

- tions after Hematopoietic Stem Cell Transplantation during Childhood and Adolescence, *J Korean Med Sci* 24, 1071 - 1077, 2009
70. Moore J.O., Dodge R.K., Amrein P.C., Kolitz J., Lee E.J., Powell B., Godfrey S., Robert F., Schiffer C.A., Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Accelerates Granulocyte Recovery After Intensive Postremission Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia With Aziridinyl Benzoquinone and Mitoxantrone: Cancer and Leukemia Group B Study 9022, *Blood* 89, 780 - 788, 1997
71. Ottinger H., Müller C., Beelen D.W., Ehninger G., Schmitz N., Zander A., Schrezenmeier H., Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, *Deutsches Ärzteblatt*, 2381 - 2386, 2006
72. Ottinger HD, Müller CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blasczyk R, Bunjes D, Casper J, Ebell W, Ehninger G, Eiermann T, Einsele H, Fauser A, Ferencik S, Finke J, Hertenstein B, Heyll A, Klingebiel T, Knipper A, Kremens B, Kolb HJ, Kolbe K, Lenartz E, Lindemann M, Müller CA, Mytilineos J, Niederwieser D, Runde V, Sayer H, Schaefer UW, Schmitz N, Schröder S, Schulze-Rath R, Schwerdtfeger R, Siegert W, Thiele B, Zander AR, Grosse-Wilde H., Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells., *Annals of hematology*, 706 - 714, 2001
73. Parkman, R. & Weinberg, K.I., Immunological reconstitution following bone marrow transplantation, *Immunology Reviews* 157, 73 - 78, 1997
74. Patriarca F., Skert C., Sperotto A., Zaja F., Falletti E., Mestroni R., Kikic F., Calistri E., Fili C., Geromin A., Cerno M., Fanin R., The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery, *Experimental Hematology* 34, 389 - 396, 2006

75. Petersdorf E.W., Hansen J.A., Martin P.J., Woolfrey A., Malkki M., Gooley T., Storer B., Mickelson E., Smith A., Anasetti C., Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation, *N Engl J Med*, 1794 - 1800, 2001
76. Prud'Homme G.J., Parfrey N.A., Vanier L.E., Cyclosporine-Induced Autoimmunity and Immune Hyperreactivity, *Autoimmunity* 9, 345 - 356, 1991
77. Prummel M.F., Strieder T., Wiersinga W.M., The environment and autoimmune thyroid diseases, *Eur J Endocrinol*, 605 - 618, 2004
78. Rink T., Schroth H.-J., Holle L.-H., Garth H., Effekte von Jodid und Schilddrüsenhormonen bei der Induktion und Therapie einer Thyreoiditis Hashimoto, *Nuklearmedizin*, 144 - 149, 1999
79. Sandmaier B.M., Mackinnon S., Richard W., Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: Current perspectives, *Biol Blood Marrow Transplant*, 87 - 97, 2007
80. Sauer M., Graft-versus-Host-Erkrankung, *Monatsschr Kinderheilkd* 155, 1021 - 1030, 2007
81. Sayer H.G., Beelen D.W., Hämatopetische Stammzelltransplantation, Indikation, Ergebnisse und Entwicklungsperspektiven, *Onkologe*, 564 - 574, 2009
82. Schmitz N., Beksac M., Hasenclever D., Bacigalupo A., Ruutu T., Nagler A., Gluckmann E., Russel N., Apperley J.F., Gorin N.C., Szer J., Bradstock K., Buzyn A., Clark P., Borkett K., Gratwohl A., Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia, *Blood*, 761 - 767, 2002
83. Schott M., Scherbaum W.A., Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, *Deutsches Ärzteblatt*, 3023 - 3032, 2006

- 84.Schouten H., Worel N., Mank A., Kerache F., Devine H., Babic A., Aerts E., Mobilisation, Apherese und Transplantation hämatopoetischer Blutstammzellen (PBSCT), EBMT, 1 - 6, 2010
- 85.Schrezenmeier H., Beelen D.W., Müller C., Ottinger H., Jahresbericht 2010, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 16 - 29, 2010
- 86.Sherer, Y., Shoenfeld Y., Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation, Bone Marrow Transplantation 22, 873 - 881, 1998
- 87.Spencer C.A., Challenges of Serum Thyroglobulin (Tg) Measurement in the Presence of Tg Autoantibodies, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 3702 - 3704, 2004
- 88.Storb R., Yu C., Barnett T., Wagner J.L., Deeg H.J., Nash R.A., Kiem H.P., McSweeney P., Seidel K., Georges G., Zaucha J.M., Stable Mixed Hematopoietic Chimerism in Dog Leukocyte Antigen–Identical Littermate Dogs Given Lymph Node Irradiation Before and Pharmacologic Immunosuppression After Marrow Transplantation, Blood, 1131 - 1136, 1999
- 89.Tabbara I.A., Zimmerman K., Morgan C., Nahleh Z., Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Arch Intern Med 162, 1558 - 1566, 2002
- 90.Tachibana M., Miyakawa A., Uchida A., Murai M., Eguchi K., Nakamura K., Kubo A., Hata J.I., Granulocyte colony-stimulating factor receptor expression on human transitional cell carcinoma of the bladder., Br J Cancer 75, 1489 - 1496, 1997
- 91.Tomer Y., Ban Y., Concepcion E., Barbesino G., Villanueva R., Greenberg D.A., Davies T.F., Common and Unique Susceptibility Loci in Graves and Hashimoto Diseases: Results of Whole-Genome Screening in a Data Set of 102 Multiplex Families, Am J Hum Genet., 736 - 747, 2003

92. Tomer Y., Davies T.F., Searching for the Autoimmune Thyroid Disease, *Endocrine Reviews*, 694 - 717, 2003
93. Toubert M.E., Socié G., Glukman E., Aractingi S., Espérou H., Devergie A., Ribaud P., Parquet N., Schlageter M.H., Beressi J.P., Rain J.D., Vexiau P., Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation, *British Journal of Haematology* 98, 453 - 457, 1997
94. Van Hoef MEHM, Howell A., Risk of thyroid dysfunction during treatment with G-CSF, *Lancet* 340, 1169 - 1170, 1992
95. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F., Young E.T., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey, *Clinical Endocrinology*, 55 - 68, 1995
96. Vardizer Y., Lupetti A., Vandelanotte S., Lankester A.C., Wiersinga W.M., Baldeschi L., Graves' orbitopathy in a patient with adrenoleukodystrophy after bone marrow transplantation, *European Journal of Endocrinology* 161, 369 - 373, 2009
97. Verdonck L.F., Dekker A.W., de Gast G.C., van Kempen M.L., Lokhorst H.M., Nieuwenhuis H.K., Allogeneic bone marrow transplantation with a fixed low number of T cells in the marrow graft, *Blood* 83, 3090 - 3096, 1994
98. Weetman A.P. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum, *Clinical Endocrinology*, 411 - 418, 2011
99. WY Lee , ES Oh , CK Min , DW Kim, JW Lee, MI Kang, WS Min, BY Cha, KW Lee, Changes in autoimmune thyroid disease following allogeneic bone marrow transplantation , *Bone Marrow Transplantation* 28, 63 - 66, 2001

100. Yamamori I., Kanie T., Maeda N., Kodera Y., Matsuyama T., Hasegawa H., Appearance of Thyroid Stimulating and Blocking Immunoglobulins after Bone Marrow Transplantation: Presentation of Two Contrasting Cases, *Endocrine Journal* 51, 439 - 443, 2004
101. Yang X., Liu F., Xu Z., Chen C., Wu X., Li G., Li J., Expression of granulocyte colony stimulating factor receptor in human colorectal cancer, *Postgrad Med J* 81, 333 - 337, 2005
102. Zeitlin A.A., Heward J.M., Newby P.R., Carr-Smith J.D., Franklyn J.A., Gough S.C.L., Simmonds M.J., Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease, *Genes and Immunity* 9, 358 - 363, 2008
103. Zhang C., Todorov I., Zhang Z., Liu Y., Kandeel F., Forman S., Strober S., Zeng D., Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations, *blood* 107, 2993 - 3001, 2006

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Florian Schott

E-Mail: f.schott@asklepios.com

Geburtsdatum, -ort: 23.09.1985 in Potsdam

Schule, Studium, Beruf

seit 05.08.2013 Assistenzarzt für Urologie, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg

2009 - 2013 Studium der Humanmedizin / Klinik an der Universität Ulm

Abschluss: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2006 - 2008 Studium der Humanmedizin / Vorklinik an der Universität Pécs, Ungarn

Abschluss: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1998 - 2005 Humboldt-Gymnasium Potsdam

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1992 - 1998 Grundschule 3 Potsdam

praktische Erfahrungen

02/2012 - 01/2013 Praktisches Jahr,

Krankenhaus Heidenheim,

Abteilung Innere Medizin, Urologie, Chirurgie

- 06/2012 - 08/2012 Praktisches Jahr,
Kantonsspital Luzern,
Abteilung Urologie
- 09/2009 Famulatur Allgemein- und Visceralchirurgie,
Kreiskrankenhaus Rendsburg
- 08/2009 Famulatur Kardiologie,
Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam
- 03/2009 Famulatur Urologie,
Kreiskrankenhaus Rendsburg
- 01/2009 - 02/2009 Hilfspfleger für Anästhesie,
Universitätsklinikum Ulm
- 09/2008 Famulatur Hals-, Nasen- und Ohrenklinik,
Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam
- 07/2008 Famulatur Ophthalmologie,
Augenklinik Rendsburg
- 2005 - 2006 Zivildienstleistender,
Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam