

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Einfluss von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) auf
transplantations-assoziierte Parameter und Infektionen
nach allogener Stammzelltransplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Füger, Hanna Sofia

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge
2. Berichterstatter: Dr. V. Ellerkamp

Tag der Disputation: 14.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundprinzip der hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	1
1.2 Die Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	3
1.2.1 Allogene versus autologe SZT.....	3
1.2.2 Stammzellgewinnung bei allogener SZT.....	4
1.2.3 HLA-Typisierung bei allogener SZT.....	4
1.3 Konditionierung.....	5
1.4 Komplikationen und Verlauf.....	7
1.4.1 Nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität.....	7
1.4.2 Infektiöse Komplikationen.....	8
1.4.3 Virusreaktivierung/Infektionen.....	10
1.4.4 Graft versus Host Erkrankung.....	14
1.5 Immunsuppression.....	17
1.5.1 Anti-Thymozyten-Globulin.....	19
2 Zielsetzung der Arbeit.....	22
3 Patienten und Methoden.....	23
3.1 Ethikvotum.....	23
3.2 Patientenkollektiv.....	23
3.3 Statistische Methoden.....	24
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Patientencharakteristika.....	28
4.2 Transplantationsbiologie.....	29
4.2.1 Spender- und Transplantationscharakteristika.....	29
4.2.2 Konditionierung.....	31
4.2.3 Immunsuppression.....	32
4.2.4 Engraftment.....	35
4.3 Komplikationen und Verlauf.....	36
4.3.1 Akute GvHD.....	36
4.3.2 Chronische GvHD.....	37
4.3.3 Virusreaktivierung/Infektion.....	37
4.3.4 Rezidive und Mortalität.....	42
4.3.5 Univariate Analysen von ATG.....	44

4.3.6	Dosierung von ATG	72
4.3.7	Multivariate Analysen.....	73
4.3.8	Der Einfluss von ATG-Chargen-Unterschieden	76
5	Diskussion	79
5.1	Einordnung des untersuchten Patienten-Kollektivs	81
5.2	Komplikationen und Verlauf.....	81
5.2.1	GvHD	81
5.2.2	Rezidiv	84
5.2.3	Virusreaktivierungen/ Infektionen.....	85
5.3	Überleben.....	92
5.4	Interaktion der Prognosefaktoren mit ATG	98
5.5	Dosierung	99
5.6	Biologie der Chargen.....	102
5.7	Limitationen und methodische Einschränkungen	102
6	Zusammenfassung	105
	Abbildungsverzeichnis.....	108
	Tabellenverzeichnis.....	109
	Literaturverzeichnis	110
	Erklärung zum Eigenanteil.....	119
	Danksagungen	120

Abkürzungsverzeichnis

AD	active disease (aktive Erkrankung)
aGvHD	akute Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BKV	BK-Virus
Bu	Busulfan
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
CMV	Zytomegalievirus
CR	complete remission (Komplette Remission)
CSA	Ciclosporin A
Cy	Cyclophosphamid
EBV	Epstein-Barr-Virus
Eto	Etoposid
ext	extensive disease (fortgeschrittene Form der cGvHD)
Fam	Familienspender
Flamsa	Fludarabin, Amsidyl, Cytarabin
Flu	Fludarabin
Fremd	Fremdspender
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
GvL	Graft-versus-Leukemia (Transplantat-gegen-Leukämie)
haploident	haploidentisch
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HMPV	Humanes Metapneumovirus
HSV	Herpes-Simplex-Virus
ident	HLA-Übereinstimmung
JCV	JC-Virus
KG	Körpergewicht

KM	Knochenmark
limited	limited disease (limitierte Form der cGvHD)
MAC	myeloablative conditioning (myeloablative Konditionierung)
Mel	Melphalan
miHAG	minor histocompatibility antigen (minor Histokompatibilitäts Antigen)
MM	Mismatch (Abweichung)
MMF	Mycophenolat mofetil
MTX	Methotrexat
NB	Nabelschnurblut
NRM	Non-relapse Mortality (Nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität)
Okt 3	Muronomab, CD3-Antikörper
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PB	peripheres Blut
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
Resp	Respiratorisches Sekret
PR	partielle Remission
PTLD	post -transplantation lymphoproliferative disease (EBV-assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom)
RIC	reduced intensity conditioning (Konditionierung mit reduzierter Intensität)
RSV	Respiratorisches Synzytial Virus
Sir	Sirolimus
Tac	Tacrolimus
TBI	Total Body Irradiation
Thymo	Thymozytenglobulin
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1 Einleitung

1.1 Grundprinzip der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Das grundsätzliche Prinzip der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) besteht darin, mittels einer intensiven Strahlen- und Chemotherapie die erkrankte Hämatopoese eines Patienten zu beseitigen bzw. zu unterdrücken und durch eine von einem gesunden Spender stammende Hämatopoese zu ersetzen (Osawa et al., 1996).

Die Resultate dieser Therapie waren anfangs wenig erfolgreich. Trotz Anwachsen (Engraftment) der Spenderzellen und Remission der Grunderkrankung überlebte keiner der Patienten länger als einige Monate. Die Haupttodesursachen waren Blutungskomplikationen, Infektionen und ein Symptom-Komplex, der heute als Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) bezeichnet wird (Thomas *et al.*, 1975; Ezzone, 2009).

Erst eine optimierte supportive und immunsuppressive Behandlung sowie die Charakterisierung des Humanen Leukozyten Antigen (HLA) Systems als Grundstein für die Auswahl von Spendern führte zu den ersten erfolgreichen SZT unter HLA-identischen Geschwistern (Thomas, 1990; Ezzone, 2009).

Maligne entartete Stammzellen haben die Fähigkeit, ihr Genom nach Schädigung zu reparieren und sind widerstandsfähiger gegenüber Apoptose und toxischen Medikamenten. So kann es ihnen gelingen, den Effekten einer Chemotherapie zu entgehen und zu einem Rezidiv der Grunderkrankung zu führen (Copelan, 2006; Dean et al., 2005).

Solche überlebenden Zellen können durch Spender-T-Zellen eliminiert werden (McSweeney *et al.*, 2001). Dieser immuntherapeutische Effekt wurde 1988 zum ersten Mal durch Kolb et al. beschrieben, als die Infusion von Spender-Lymphozyten bei Patienten im Rezidiv eine Remission erbrachte (Dazzi, F; Goldman, 1999; Kolb et al., 1990).

E.D. Thomas erhielt 1990 den Nobelpreis für die Entwicklung der allogenen SZT, seinen Erkenntnisse zur GvHD, sowie den Effekten von Spenderzellen gegenüber

den malignen Empfängerzellen, heute bekannt als Transplantat-gegen-Tumor-Effekt (Graft-versus-Leukemia-Effekt, GvL-Effekt) (Thomas, 1990; Ezzone, 2009). Die Spender-T-Zellen erkennen auf Tumorzellen exprimierte patienteneigene minor Histokompatibilität Antigene (minor histocompatibility antigen, miHAG) als fremd und können sich so gegen residuale maligne Zellen richten (Bacigalupo *et al.*, 2009; Spierings, 2014).

Die der SZT vorausgehende Konditionierungsbehandlung soll zum einen die Tumorlast reduzieren und zum anderen ein Engraftment der Stammzellen ermöglichen, indem sie das Immunsystem des Empfängers unterdrückt und eine Abstoßung des Transplantats verhindert (Vriesendorp, 2003). Ursprünglich wurden diese Ziele durch eine hochdosierte Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI) oder eine intensive Hochdosischemotherapie erreicht (Didier und Castagna, 2012; Thomas *et al.*, 1975). Seit den späten 1990er Jahren werden auch sogenannte reduzierte Konditionierungsprotokolle (reduced intensity conditioning, RIC) angewandt. Deren Erfolg wiederum hängt stark von den GvL-Effekten des Transplantats ab (Copelan, 2006; McSweeney *et al.*, 2001).

Der Erfolg der allogenen SZT beruht also auf zwei therapeutischen Prinzipien: Zum einen auf einer Konditionierungsbehandlung zur Reduktion der Tumorlast und Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers, um ein Engraftment der Stammzellen zu ermöglichen. Zum anderen auf dem GvL-Effekt, einer Reaktion des transplantierten Immunsystems gegen maligne Zellen. Das Gesamtüberlebens (Overall survival, OS) hängt dabei stark von der nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität (Non-relapse-mortality, NRM) und dabei insbesondere von der GvHD- und Infektionsrate ab.

In der modernen Medizin ist die hämatopoetische SZT eine Standardtherapie für viele erworbene und angeborene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, einschließlich des Immunsystems. Sie ermöglicht sogar Enzyersatztherapien bei verschiedenen metabolischen Störungen. Die Hauptindikationen umfassen Leukämien, lymphatische Neoplasien und nicht-maligne Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (Barriga *et al.*, 2012). Eine Auswahl dieser Indikationen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Exemplarische Indikationen zur SZT

maligne Erkrankungen	nicht-maligne Erkrankungen
Leukämien: - akute myeloische Leukämie - akute lymphatische Leukämie - chronische myeloische Leukämie - chronische lymphatische Leukämie - myelodysplastische Syndrome - Syndrome Lymphome: - Non-Hodgkin-Lymphome - Morbus Hodgkin - Multiples Myelom	Erworben Erkrankungen: - paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie - aplastische Anämie - Amyloidose Genetische Erkrankungen: - Thalassemia major - Sichelzellanämie - Wiskott-Aldrich-Syndrom - angeborene Stoffwechseldefekte

Erläuterungen zu Tabelle 1: (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2009)

1.2 Die Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Bei einer hämatopoetischen SZT muss generell zwischen der Transplantation von autologen und allogenen SZ und, bezogen auf die allogene SZT, zwischen der Art der SZ-Gewinnung und dem Grad der Übereinstimmung der HLA unterschieden werden.

1.2.1 Allogene versus autologe SZT

Bei der autologen SZT wird nach einer intensiven myelotoxischen Behandlung der Wiederaufbau des Knochenmarkes (KM) durch die (Rück-) Gabe autologer, das heißt vom Patienten vorab gewonnener und kryokonservierter Blutstammzellen ermöglicht.

Bei der allogenen SZT hingegen erfolgt die Übertragung von Stammzellen eines gesunden Spenders auf einen vorbehandelten, kranken Empfänger (Berger and Mertelsmann, 2017).

Diese Arbeit bezieht sich im Verlauf ausschließlich auf die allogene SZT.

1.2.2 Stammzellgewinnung bei allogener SZT

Bei der allogenen SZT werden drei Quellen von Stammzellen unterschieden: die Gewinnung aus peripherem Blut (PB), aus dem KM und aus Nabelschnurblut (NB). Die KM-Stammzellen werden mittels KM-Punktion in Vollnarkose aus dem Beckenkamm gewonnen. Diese Art der Spende wird vor allem bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen und in der Pädiatrie eingesetzt.

Die PB-Stammzellen werden durch die Gabe von Granulozyten-Koloniestimulierenden (G-CSF) aus dem KM mobilisiert und gesammelt. Dies ist die bevorzugte Stammzellquelle bei aggressiven malignen Erkrankungen.

NB-Stammzellen können nach der Geburt aus NB- und Plazenta-Restblut von freiwilligen Spendern gewonnen und kryokonserviert werden (Bacigalupo, Frassoni and Van Lint, 2000).

PB-Stammzellen ermöglichen aufgrund ihrer hohen Zellzahl ein schnelleres Engraftment im Vergleich zur KM-Transplantation (Bacigalupo, Frassoni and Van Lint, 2000; Burns *et al.*, 2016; Bashey *et al.*, 2017), sowie häufiger eine vollständige hämatologische Erholung der Patienten (Burns *et al.*, 2016). Das Risiko für den Spender ist dabei ähnlich niedrig und die langfristige KM-Funktion gleichwertig. Während das Risiko einer akuten GvHD (aGvHD) vergleichbar hoch ist, besteht eine erhöhte Inzidenz chronischer GvHD (cGvHD) bei der Transplantation von PB (Bacigalupo, Frassoni and Van Lint, 2000; Anasetti *et al.*, 2011; Ruggeri *et al.*, 2018). Vor allem bei einem hohen Rezidiv-Risiko erzielt die PB-SZT bessere Ergebnisse (Bashey *et al.*, 2017).

1.2.3 HLA-Typisierung bei allogener SZT

Als Voraussetzung für eine allogene SZT muss ein möglichst gut passender Spender gefunden werden. Entscheidend hierfür ist eine ausreichende Übereinstimmung der exprimierten major HLA-Merkmale, während Blutgruppenunterschiede keine Rolle spielen.

Major HLA sind in der Zellwand verankerte Glykoproteine, die im Bereich des Major Histokompatibilität Komplex auf Chromosom 6 kodiert werden. Sie werden

auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert, dienen dem Immunsystem zur Unterscheidung von selbst und fremd und für die allogene SZT zur Beurteilung der Gewebeverträglichkeit (Berger und Mertelsmann, 2017; Mirza et al., 2016).

Neben dem major HLA beeinflussen noch weitere Strukturen die Entwicklung einer immunologischen Reaktivität. Es handelt sich dabei um auf HLA-Molekülen exprimierte Protein-Sequenzen, die miHAG. Diese haben bei der Spenderfindung keine Funktion (Spierings, 2014; Mirza *et al.*, 2016).

Für die SZT werden fünf major HLA-Merkmale klassifiziert, die jeweils von Mutter und Vater weitergegeben werden: HLA-A,-B,-C,-DR und -DQ.

Zunächst wird nach einem HLA-identen Geschwister- oder Familienspender (ident) gesucht; ein solcher findet sich in circa 25-30% der Fälle. In zweiter Instanz wird eine weltweite Fremdspendersuche eingeleitet, die 2016 bei über 80% der Patienten einen geeigneten Spender identifizieren konnte. Geringe Abweichungen (MM) können dabei toleriert werden. Bei bis dahin erfolgloser Spendersuche stellt die Transplantation haploidentischer Stammzellen (haploident) eine Alternative dar. Dies bedeutet, dass lediglich eine Hälfte der Gewebemerkmale übereinstimmt, genauer die eines Elternteils (Nowak, 2008; Berger and Mertelsmann, 2017).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Unterschiede im HLA-System zwar die Wahrscheinlichkeit einer GvHD erhöhen, aber durch den GvL-Effekt auch zum Erfolg einer SZT beitragen können (Kekre and Antin, 2014). Bezüglich des Überlebens zählt die HLA-Übereinstimmung zu den wichtigen prognostischen Faktoren (Bacigalupo, 2005; Tanaka et al., 2016).

1.3 Konditionierung

Generell können zwei grundsätzliche Arten der Konditionierung unterschieden werden: Die myeloablative Konditionierung (MAC) und die Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC).

Bei der konventionellen MAC werden neben der klassischen TBI vor allem Cyclophosphamid (Cy) und Busulfan (Bu) eingesetzt. Alternativ oder ergänzend

können Etoposid (Eto), Melphalan (Mel), Thiotepa oder Treosulfan (Treo) in Kombination mit TBI oder Cy eingesetzt werden. Diese Protokolle ermöglichen keine sichere körpereigene hämatologische Regeneration, die ausgelöste starke Zytopenie erfordert daher zwingend eine SZT. MAC gehen mit einer hohen Toxizität einher, führen aber auch zu einem schnellen Engraftment und verringern das Rezidivrisiko (Bacigalupo et al., 2009).

Bei der RIC sind die Intensitäten der Konditionierungen im Vergleich zum MAC-Verfahren um circa 30% reduziert. In diesem Fall wird meist Fludarabin (Flu) mit einer alkylierenden Substanz wie Melphalan, Busulfan oder Treosulfan kombiniert (Bacigalupo et al., 2009).

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen eine Auswahl der in Tübingen angewandten Protokolle zur Konditionierung.

Tabelle 2: Beispiele für in Tübingen angewandte MAC-Protokolle

MAC Protokolle	Dosierung (Tage vor SZT)
BuCy	
Busulfan [mg/kg KG]	16* 0,8 (-8 bis -4)
Cyclophosphamid [mg/kg KG]	2* 60 (-3 bis -2)
CyTBI	
Cyclophosphamid [mg/kg KG]	2* 60 (-5 bis -4)
TBI [Gy]	6* 2 (-3 bis -1)
TBI Eto	
TBI [Gy]	6* 2 (-6 bis -4)
Etoposid [mg/kg KG]	1* 60 (-3)

Erläuterungen zu Tabelle 2: Bu= Busulfan; Cy= Cyclophosphamid; Eto= Etoposid; KG=Körpergewicht; MAC= Myeloablative Konditionierung; TBI= Total Body Irradiation

Tabelle 3: Beispiele für in Tübingen angewandte RIC-Protokolle

RIC Protokolle	Dosierung (Tage vor SZT)
FluMel	
Fludarabin [mg/kg KG]	4* 60 (-5 bis -2)
Melphalan [mg/m ²]	1* 140 (-2)
FluBu	
Fludarabin [mg/kg KG]	5* 30 (-7 bis -3)
Busulfan [mg/kg KG]	8* 0,8 (-7 bis -5)
FlamsaBuCy	
Fludarabin [mg/m ²]	4* 30 (-12 bis -9)
Amsidyl [mg/m ²]	4* 100 (-12 bis -9)
Cytarabin [g/m ²]	4* 2 (-12 bis -9)
Busulfan [mg/kg KG]	8* 0,8 (-6 bis -4)
Cyclophosphamid [mg/kg KG]	2* 60 (-3 bis -2)
FluTreo	
Fludarabin [mg/m ²]	5*30 (-6 bis -2)
Treosulfan [mg/m ²]	3*10 (-4 bis -2)
FlamsaFluBu	
Fludarabin [mg/m ²]	4* 30 (-12 bis -9)
Amsidyl [mg/m ²]	4* 100 (-12 bis -9)
Cytarabin [g/m ²]	4* 2 (-12 bis -9)
Busulfan [mg/kg KG]	10* 0,8 (-6 bis -4)
Fludarabin [mg/m ²]	2* 30 (-5 bis -4)

Erläuterungen zu Tabelle 3: Bu= Busulfan; Cy= Cyclophosphamid; FlamsaBuCy= Fludarabin, Amsidyl, Cytarabin; Flu= Fludarabin; KG= Körpergewicht; Mel= Melphalan; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; Treo= Treosulfan

1.4 Komplikationen und Verlauf

1.4.1 Nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität

Die hämatopoetische SZT birgt großes kuratives Potential. Ein andauerndes Risiko stellt jedoch die nicht direkt mit der Krankheit assoziierte Sterblichkeit, die sogenannte nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität dar.

Diese wird, im Gegensatz zum Rezidiv, vor allem durch Infektionen, GvHD und Organversagen verursacht. Der starke Anstieg des OS nach einer SZT, ist in erster Linie auf eine niedrigere Inzidenz der NRM zurückzuführen. In der Studie über eine Periode von drei mal fünf Jahren, konnten Tanaka et al. ein Absinken der 2-Jahres-NRM von 26% um die Jahrtausendwende auf 9% zwischen 2008 und 2012 verzeichnen (Tanaka et al., 2016). Auch Tamari et al. beschreiben Infektionserkrankungen als Hauptursache der NRM, gefolgt von der GvHD (Tamari et al., 2014).

Zahlreiche andere prognostische Faktoren können der Literatur entnommen werden und beeinflussen die NRM: Dazu gehören unter anderem das Alter der Patienten (Haen *et al.*, 2016), die Konditionierung, hierbei insbesondere auch der Einsatz von TBI-haltigen Protokollen (Boyiadzis *et al.*, 2015; Tanaka *et al.*, 2016; Soiffer *et al.*, 2017), das Krankheitsstadium (Bacigalupo *et al.*, 2009; Boyiadzis *et al.*, 2015; Haen *et al.*, 2016; Tanaka *et al.*, 2016; Soiffer *et al.*, 2017) und die HLA-Übereinstimmung (Bacigalupo *et al.*, 2009; Kekre and Antin, 2014; Boyiadzis *et al.*, 2015; Tanaka *et al.*, 2016).

Fortschritte konnten in den letzten Jahren insbesondere bei der Behandlung von Patienten über 50 Jahren (Didier *et al.*, 2015; Tanaka *et al.*, 2016), bei der Verwendung nicht-verwandter SZ-Spenden und dem Einsatz von RIC erreicht werden. Der Rückgang der Infektions-Sterblichkeit kann vermutlich auch auf eine gesunkene Inzidenz höhergradiger aGvHD zurückgeführt werden; dank Neuerungen in HLA-Typisierung, GvHD-Prophylaxe und -Intervention sowie optimierter Behandlungs- und Prophylaxe-Optionen bezüglich Infektionskrankheiten (Tanaka *et al.*, 2016).

1.4.2 Infektiöse Komplikationen

Infektionen werden für 17-20% der Todesfälle nach allogener SZT verantwortlich gemacht (Tomblyn *et al.*, 2009). Sie gehören zu den häufigsten Komplikationen und tragen damit maßgeblich zur NRM bei (Einsele *et al.*, 2001; Tomblyn *et al.*, 2009). Das Risiko einer Infektion hängt hauptsächlich von der Dauer und Schwere der Neutropenie (Einsele *et al.*, 2003), sowie den T-Zell-Zahlen ab (Servais *et al.*, 2014). Jedoch bleibt auch nach der hämatopoetischen Rekonstitution eine ausgeprägte Infektionsneigung häufig bestehen (Einsele *et al.*, 2001; Tomblyn *et al.*, 2009).

Im zeitlichen Verlauf können folgende drei Phasen unterschieden werden:

In der frühen Transplantationsphase oder auch Präengraftmentphase bis etwa Tag 30 nach SZT stehen die toxischen Folgen der Konditionierungsbehandlung und die ausgeprägte Neutropenie im Vordergrund. Symptome einer Infektion sind dadurch häufig maskiert und ein Entzündungsfokus ist oft nicht nachweisbar.

Bakterielle Erreger werden für etwa 90% der Infektionen in dieser Phase verantwortlich gemacht. Ein weiteres potenzielles Risiko bilden invasive Mykosen wie Candida- und Aspergillus-Spezies (Einsele *et al.*, 2001). Außerdem treten Virus-Reaktivierungen, insbesondere des Herpes-Simplex-Virus (HSV) häufig während dieser Phase auf (Einsele *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2016).

In der mittleren Posttransplantationsphase, die von der hämatopoetischen Rekonstitution bis zum Tag 100 nach SZT dauert, stehen vor allem Virusreaktivierungen/Infektionen im Vordergrund. Ursächlich dafür ist ein anhaltender Defekt von B- und T-Zellen. Einen großen Einfluss auf die Infektanfälligkeit besitzen vor allem der Grad der GvHD und die davon abhängige iatrogene Immunsuppression (Einsele *et al.*, 2001). Häufige Erreger sind Herpesviren, wie das Zytomegalievirus (CMV), sowie Pneumozystis jirovecii- und Aspergillus-Spezies (Einsele *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2016).

In der späten Posttransplantationsphase ab 100 Tagen nach SZT, wird ein Patient ohne wesentliche Komplikationen als immunkompetent betrachtet. Bei fortbestehender Immunsuppression oder cGvHD muss allerdings eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen angenommen werden. Zu den Haupttodesursachen bei diesen Patienten gehören bakterielle Infektionen des Respirationstraktes (Einsele *et al.*, 2001). Weitere häufige Virusreaktivierungen/Infektionen umfassen CMV und Varizella-Zoster Viren (VZV) (Einsele *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2016; Düver *et al.*, 2020).

Eine Übersicht häufiger Infektionserreger ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Exemplarische Auswahl häufiger Infektionserreger nach SZT

Kategorie	Erreger
Bakterien	Streptococcus pneumoniae Streptococcus viridans Haemophilus influenzae Typ B Bordetella Pertussis
Viren	Humane Herpesviren (HHV) -Epstein-Barr-Virus (EBV) -Herpes-Simplex-Virus 1 und 2 (HSV 1 und 2) -HHV 6, 7, 8 -Varizella-Zoster-Virus (VZV) -Zytomegalievirus (CMV) Respiratorische Viren -Influenza-Virus -Respiratorisches Synzytial Virus (RSV) -Humanes Metapneumovirus (HMPV) -Parainfluenza-Virus Enteritis-Viren -Rotavirus -Norovirus -Adenovirus (ADV) Polyomaviren -BK-Virus (BKV) -JC-Virus (JCV)
Pilze	Hefepilze z.B. Candida Spezies Schimmelpilze z.B. Aspergillus Spezies, Mucorales

Erläuterungen zu Tabelle 4: (Tomblin *et al.*, 2009)

1.4.3 Virusreaktivierung/Infektionen

Virusreaktivierungen/Infektionen treten bei über 60% der Patienten nach SZT auf (Srinivasan *et al.*, 2013; Düver *et al.*, 2020). Im Folgenden werden die häufigsten Viren innerhalb ihrer jeweiligen Familie sowie ihre Bedeutung im Rahmen der allogenen SZT genauer besprochen.

1.4.3.1 Herpesviren

Zur Gruppe der humanen Herpesviren gehören neben dem weit verbreiteten CMV (Humane Herpesvirus (HHV) 5) auch die Herpes-Simplex-Viren (HSV) 1 und 2 (HHV 1 und 2), das Varizella-Zoster-Virus (VZV; HHV 3), das Epstein-Barr-Virus (EBV; HHV 4), sowie die HHV 6-8. Da diese Viren lange im Körper persistieren können, wird eine virologische Testung auf CMV, EBV, HSV und VZV vor einer

SZT empfohlen, um entsprechende vorbeugende Maßnahmen ergreifen zu können (Einsele et al., 2001).

Die CMV-Reaktivierung/Infektion ist eine der führenden Ursachen der Infekt-assoziierten Mortalität der mittleren Posttransplantationsphase und tritt bei 60-70% der CMV-positiven Patienten auf (Einsele et al., 2003; Sahin et al., 2016). Sie manifestiert sich in leichten Fällen als Erkrankung mit Fieber und Leukopenie, kann aber auch zu Pneumonien, Hepatitiden, oder Befall des Gastrointestinaltraktes führen und weist trotz optimierter Therapien oft eine hohe Letalität auf (Einsele et al., 2001; Stamminger, 1997). Mit einem hohen Risiko für CMV-Reaktivierung/Infektionen assoziiert sind T-Zell-depletierte Transplantate oder SZT mit HLA-MM-SZT, Steroidbehandlung oder das Auftreten einer GvHD. CMV-negative Patienten sollten daher Transplantate CMV-negativer Spender erhalten. Außerdem sollten eingesetzte Blut-Produkte CMV-negativ oder Leukozyten-depletiert sein. Neben einem regelmäßigen Screening wird eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir (Ullmann et al., 2016) und seit neuestem Letemovir, sowie eine präemptive Therapie bei Virusreaktivierungen mit Nachweis von CMV-Kopien im peripheren Blut empfohlen (Marty *et al.*, 2017; Dadwal, 2019).

Bei T-Zell-depletierten Transplantaten, einer nicht HLA-identen SZT oder dem Einsatz T-Zell-depletierter Antikörper, wie ATG oder Alemtuzumab erhöht sich auch das Risiko einer EBV-Reaktivierung/Infektion. Solche Hochrisiko-Patienten müssen gründlich überwacht werden (Curtis *et al.*, 1999; Andrea Bacigalupo, 2005; Ullmann *et al.*, 2016). Erkrankungen mit EBV resultieren vor allem von Reaktivierungen oder Übertragung durch die SZT (Martin et al., 1988) und treten häufig in der späten Posttransplantationsphase auf (Sahin et al., 2016). Die Inzidenz des EBV-assoziierten lymphoproliferativen Syndroms (post-transplantation lymphoproliferative disease, PTLD) reicht bei T-Zell-depletierten Transplantaten bis zu 29%. Zu den Therapieoptionen gehört neben der, auch prophylaktisch einsetzbarem DLI, der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (Einsele et al., 2001) sowie virusspezifischer T-Zellen (Leen *et al.*, 2006).

Eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung herrscht durch HSV mit bis zu 80% aller Erwachsenen (Styczynski *et al.*, 2009). Eine Reaktivierung geschieht häufig während der ersten 4 Wochen nach SZT (Einsele *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2016). Klinische Manifestationen von HSV-Reaktivierungen/Infektionen sind vor allem Pneumonien, Hepatitiden, Enzephalitiden (Einsele *et al.*, 2003), sowie zahlreiche Hautmanifestationen wie oralen und genitale Mukositis (Styczynski *et al.*, 2009). Eine Aciclovir-Prophylaxe wird daher mindestens für die ersten 30 Tage nach SZT, in Ausnahmefällen bis zu einem Jahr empfohlen (Ullmann *et al.*, 2016).

Auch die Inzidenz der VZV-Reaktivierung/Infektionen, die sich meist als lokalisierte Herpes-Zoster-Reaktivierungen/Infektionen manifestieren, ist durch die prophylaktische Aciclovir-Gabe deutlich zurückgegangen (Einsele *et al.*, 2001). Das Risiko für die Entwicklung eines Herpes Zoster beträgt ohne adäquate Prophylaxe bis zu 66% innerhalb der ersten 3 bis 12 Monate, wobei Primärinfektionen selten sind (Ullmann *et al.*, 2016). Es sind jedoch auch Fälle viszeraler Dissemination bekannt (Styczynski *et al.*, 2009). VZV sind im zeitlichen Verlauf meist spät, innerhalb der ersten 24 Monate nach SZT nachweisbar (Sahin *et al.*, 2016; Düver *et al.*, 2020).

1.4.3.2 Respiratorische Virusinfektionen

Infektionen mit respiratorischen Viren können bereits vor der SZT erworben werden oder durch Sozialkontakte oder medizinisches Personal übertragen werden. Generell werden RSV am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Parainfluenza- und Influenzaviren (Einsele *et al.*, 2003). Sie gehören damit zu den bereits wenige Wochen nach SZT nachweisbaren viralen Infektionen (Einsele *et al.*, 2001) und können generell in allen Phasen nach STZ auftreten (Sahin *et al.*, 2016). Respiratorische Virusinfektionen des oberen Respirationstraktes können sich zu den gefährlicheren Infektionen der unteren Atemwege entwickeln und tragen somit zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität nach SZT bei (Hirsch *et al.*, 2013). Die wichtigste Maßnahme ist die adäquate Expositionsprophylaxe (Tomblyn *et al.*, 2009; Ullmann *et al.*, 2016).

Influenzavirusinfektionen können vor allem für Menschen mit Krebserkrankung lebensbedrohlich werden (Hermann *et al.*, 2017). Zur Vermeidung schwerer Influenza-Infektionen wird daher eine jährliche Influenza-Vakzinierung für Patienten nach SZT, Pflegepersonal und Angehörige empfohlen (Ullmann *et al.*, 2016). Außerdem kann während einer Epidemie eine Chemoprophylaxe mit Neuraminidase-Inhibitoren sowohl für Patienten als auch für deren Angehörige erfolgen (Hertz *et al.*, 1989; Tomblyn *et al.*, 2009).

1.4.3.3 Virale Enteritis-Erreger

Infektionen gehören zu den häufigsten Ursachen von Diarrhö nach SZT. Erreger viraler Gastroenteritiden sind CMV gefolgt von Rota-, Noro- und Adenoviren (ADV) (Robak *et al.*, 2017). Eine Virusausscheidung erfolgt bei immunsupprimierten Patienten oft auch noch nach Rückgang der klinischen Symptomatik.

Rotaviren sind im allgemeinen Erreger schwerer Gastroenteritiden bei Kindern weltweit. Da die Übertragung fäkal-oral erfolgt und ausgeschiedene Viren lange Zeit überleben können, müssen entsprechende Hygienerichtlinien streng befolgt werden (Tomblyn *et al.*, 2009). Rotaviren sind, im Gegensatz zu Noroviren bei Patienten nach SZT selten tödlich (Robak *et al.*, 2017)

Noroviren sind oftmals Ursache nicht-bakterieller Gastroenteritiden bei Erwachsenen. Neben einer fäkal-oralen Transmission, ist auch eine Weitergabe über Aerosole möglich. Noroviren können bereits in geringsten Mengen infektiös sein und sind resistent gegenüber vielen Hygienemaßnahmen (Tomblyn *et al.*, 2009). Die Therapie erfolgt ebenfalls symptomatisch (Polomeni, Moreno and Schulz-Kindermann, 2019).

ADV-Erkrankungen können sowohl durch eine Reaktivierung als auch durch eine Neuinfektion entstehen. Schwere ADV-Erkrankungen bei immunkompetenten Erwachsenen sind selten (Tomblyn *et al.*, 2009), bei SZT-Patienten jedoch sehr häufig (Myers *et al.*, 2007). Klinische Manifestationen der ADV-Reaktivierung/Infektion nach SZT sind Pneumonien, Hepatitiden und Gastroenteritiden mit einer Mortalität von bis zu 60% (Einsele *et al.*, 2003). Sie können in allen Phasen nach SZT auftreten (Sahin *et al.*, 2016). ADV können bei

intensiver Immunsuppression zunehmend nachgewiesen werden. Eine Erholung erfolgt durch eine Normalisierung der entsprechenden T-Zell-Population (Einsele et al., 2001; Myers et al., 2007). Alternativ stehen heute auch virusspezifische T-Zellen als Option für schwere Verläufe, auch von ADV-Infektionen, zur Verfügung (Leen et al., 2006).

1.4.3.4 Polyomaviren

Das Humane Polyomavirus 1, auch bekannt als BK-Virus (BKV), und das humane Polyomavirus 2, auch bekannt als JC-Virus (JCV), infizieren 50-90% der Weltbevölkerung bereits vor dem zehnten Lebensjahr, ohne je symptomatisch zu werden (Tomblyn et al., 2009). Eine symptomatische Erkrankung mit Polyomaviren ist in der Regel auf eine Schwäche der Polyomavirus-spezifischen zellulären Immunität zurückzuführen. So stellen eine BKV-assoziierte hämorrhagische Zystitis oder eine JCV-assoziierte multifokale Leukenzephalopathie schwere Komplikationen einer Reaktivierung nach SZT dar (Tomblyn et al., 2009; Hirsch and Pergam, 2016). Therapeutisch muss eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie in Erwägung gezogen werden (Hirsch and Pergam, 2016).

1.4.4 Graft versus Host Erkrankung

Die GvHD ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen SZT. Vereinfacht gesagt handelt es sich dabei um einen immunologischen Prozess, in dem primär Spender-Zellen verschiedene Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und diese angreifen (Ferrara et al., 2009; Gyurkocza et al., 2010).

Diese Erkrankung wurde 1966 durch Billingham et al. beschrieben, der die folgenden Voraussetzungen für die Entwicklung einer GvHD aufstellte: Erstens, das Vorhandensein immunologisch aktiver Zellen im Transplantat. Zweitens, die Präsentation Spender-fremder Antigene. Und drittens, eine Immunsuppression des Empfängers, die so stark ist, dass dieser nicht fähig ist, die transplantierten Zellen zu eliminieren (Billingham, 1966; Ferrara et al., 2009).

Die GvHD wird klassisch in eine akute und eine chronische Form unterteilt:

Die aGvHD entwickelt sich typischerweise während der ersten 100 Tagen nach SZT. Neueren Erkenntnissen zufolge treten vor allem bei RIC verzögert noch Formen einer „späten“ aGvHD oder eines Überlappungs-Syndroms auf, bei denen Eigenschaften der akuten und der chronischen GVHD zeitgleich beobachtet werden können (Ferrara et al., 2009; Gyurkocza et al., 2010). Modernere Klassifikationen orientieren sich zur Differenzierung mehr am klinischen Erscheinungsbild (Filipovich *et al.*, 2005).

Die aGvHD betrifft vor allem die Haut, den Magen-Darm-Trakt und die Leber. Der Schweregrad der aGvHD wird abhängig von der Schwere der Beteiligung der drei hauptsächlich betroffenen Organe in vier Grade eingeteilt: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3 (schwer) und Grad 4 (lebensbedrohlich), wobei die höhergradigen Formen eine schlechte Prognose aufweisen (Ferrara et al., 2009). Dieser Grad setzt sich aus den Schweregraden der am häufigsten befallenen Organsystemen Haut, Darm und Leber zusammen. Die in Tabelle 5 aufgeführte Einteilung wurde 1994 durch Przepiorka et al. erarbeitet und ist eine modifizierte Version der Glucksberg/Seattle Kriterien aus dem Jahr 1974 (Glucksberg et al., 1974; Przepiorka D1, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, 1995; Scheid, 2016).

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der aGvHD

Dieser setzt sich aus den Schweregraden der am häufigsten befallenen Organsystemen Haut, Darm und Leber zusammen.

aGvHD Grad	Haut	Leber	Darm	Karnofsky Index %
0	0	0	0	100
1	1-2	0	0	80
2	0	0-1	0-1	70
	0	0-1	1	
	1-3	1	0-1	
3	3	0	0	60
	2-3	2-3	2-3	
4	2-4	2-4	2-4	40-50

Erläuterungen zu Tabelle 5: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease

(Przepiorka D1, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, 1995; Scheid, 2016; Thomas et al., 1975)

Die cGvHD wird nach Howard et al. klassisch je nach Ausmaß der betroffenen Organsysteme in eine limitierte (limited disease) und eine fortgeschrittene (ext, extensive disease) Form eingeteilt (Howard M. Shulman *et al.*, 1980).

Neuere Einteilungen unterscheiden außerdem nach Art, Anzahl und Schwere der betroffenen Organsysteme in eine milde, moderate und schwere Form der cGvHD (Filipovich *et al.*, 2005; Jagasia *et al.*, 2015).

Zum Verständnis der Pathophysiologie muss klar sein, dass es sich bei der aGvHD um eine grundsätzlich physiologische inflammatorische Reaktion handelt. Die durch die vorangegangene Behandlung vorgeschädigten Gewebe des Empfängers bieten den Lymphozyten des Spenders in einer für sie fremden Umgebung erhöhte Aktivierungsreize (Ferrara, James; Deeg, 1991; Ferrara et al., 2009).

Stärkster Faktor in der Entstehung der GvHD sind Unterschiede im major HLA, wobei die Häufigkeit des Auftretens einer GvHD dabei direkt mit dem Grad an Differenzen im HLA-Genlocus zusammenhängt (Ferrara et al., 2009; Loiseau et al., 2007). Immunologische Reaktionen können aber auch bei HLA-identen SZT registriert werden. Bei Unterschieden im miHAG werden zwar höhere Inzidenzen an GvHD und Abstoßungsreaktionen, aber auch niedrigere Rezidiv-Raten der zugrunde liegenden Erkrankung beobachtet (Bleakley and Riddell, 2004; Copelan, 2006).

Die GvHD wird also von zwei Pathomechanismen hauptsächlich beeinflusst: Unterschiede des HLA (Loiseau *et al.*, 2007; Mirza *et al.*, 2016) sowie genetischen Polymorphismen der miHAGs (Spierings, 2014; Mirza *et al.*, 2016).

Inzwischen verdichten sich auch die Hinweise, dass der Immunreaktion eine Neovaskularisation vorausgeht, was auch erklärt, warum bestimmte Organe und Gewebe häufiger von der GvHD betroffen sind als andere (Haen, 2017; Riesner, K., Kalupa et al., 2016).

Die Pathomechanismen der cGvHD sind weniger genau verstanden. Es werden Zusammenhänge mit B- und T-Zellen vermutet. Die cGvHD stellt einen entscheidenden Einschnitt in die Lebensqualität nach SZT dar, geht aber auch mit einer niedrigeren Rezidivrate einher. Fast alle Organe können betroffen sein, wobei die Reaktionen oft klassischen Autoimmunerkrankungen ähneln. Dazu

gehören beispielweise die Myasthenia gravis, die Immunthrombopenie, das Sjögren Syndrom und die systemische Sklerose (Gyurkocza et al., 2010). Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD zählen ein hohes Patientenalter und eine Anamnese mit vorbestehender aGvHD. Daher könnten Strategien zur Vermeidung der aGvHD auch eine Prävention der cGvHD darstellen (Ferrara et al., 2009; Remberger und Lo, 1998).

1.5 Immunsuppression

Zytotoxische Medikamente wie Cyclophosphamid, Methotrexat (MTX) und Mycophenolat mofetil (MMF) unterdrücken unspezifisch alle Arten sich teilender Zellen, inklusive aktivierter Immunzellen.

Immunsuppressiva wie Ciclosporin A (CSA), Tacrolimus (Tac) oder Sirolimus (Sir) wirken selektiver, betreffen aber dennoch große Teile des adaptiven Immunsystems.

Antikörper, wie Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Alemtuzumab hingegen wirken ausschließlich auf Lymphozyten, können jedoch nicht zwischen „nützlichen“ Lymphozyten unterscheiden und solchen, die für die ungewollten GvH-Reaktionen verantwortlich sind.

Das Pilz-Derivat CSA und das Makrolid Tacrolimus hemmen die T-Zell-Proliferation, indem sie das Enzym Calcineurin inhibieren und so die Expression verschiedener Wachstumszytokine reduzieren. Das ebenfalls zu den Makroliden zählende Sir inhibiert die Kinase mTOR und führt über eine Arretierung von T-Zellen im Zell-Zyklus zur Apoptose. Neben ihrer Hauptwirkung auf die T-Zell-Proliferation weisen diese Medikamente noch eine Reihe weiterer immunologischer und toxischer Effekte auf und sind daher schwer zu dosieren (Murphy et al., 2009).

Kombiniert werden sie mit zytotoxischen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, MTX oder MMF. Diese hemmen die DNA-Synthese und wirken vor allem auf sich kontinuierlich teilende Zellen. Aufgrund ihrer hohen Toxizität können diese Medikamente in hohen Dosen auch zur Konditionierung vor SZT eingesetzt werden mit dem Ziel der vollständigen Elimination teilungsfähiger

Lymphozyten (Murphy et al., 2009). MMF führte dabei in Studien im Gegensatz zu MTX zu weniger Mukositiden und Neutropenie (Ferrara et al., 2009).

Monoklonale Antikörper, wie Alemtuzumab, richten sich gegen das auf Lymphozyten exprimierte CD52 und führen zur Zerstörung von T-Zellen *in vivo*. Sie können daher zur T-Zell-Depletion eingesetzt werden. Die darunter niedrige Inzidenz von GvHD führte aufgrund höherer Infektions- und Rezidivraten keinen Vorteil im OS. Es senkte die Inzidenz an GvHD im Vergleich zu MTX in mehreren Studien, zeigte jedoch keinen generellen Vorteil im OS (Delgado *et al.*, 2006).

Beim häufig eingesetzten ATG hingegen handelt es sich um einen polyklonalen Antikörper (Ferrara *et al.*, 2009). Dieser wird im folgenden Kapitel separat ausgeführt.

Spezifische Strategien zur Prävention der GvHD umfassen also den Einsatz von T-Zell-Antikörpern. Diese T-Zell-Depletion geht mit einer niedrigeren Rate akuter und chronischer GvHD einher, ist jedoch mit einer erhöhten Rate an Rezidiven, Infektionen und Transplantatabstoßungen assoziiert (Ferrara et al., 2009).

Die Behandlung der floriden aGvHD besteht aus topischen und systemischen Corticosteroiden (Ferrara et al., 2009). Corticosteroide, die zur Familie der Glucocorticoide gehören, wirken auf bis zu 20% der in Leukozyten exprimierten Gene. Sie binden an intra- und extrazelluläre Rezeptoren und wirken so auf Monozyten, Makrophagen und CD-4-positive Zellen. Neben ihrer gewünschten antiinflammatorischen Funktion führen sie jedoch auch zu zahlreichen unerwünschten Wirkungen (Murphy et al., 2009).

Weitere Ansätze zur Therapie der floriden GvHD beinhalten den Einsatz von ATG, die Infusion mesenchymaler Stammzellen oder die Anwendung von TNF-Blockern (Ferrara et al., 2009).

Die cGvHD wird vor allem durch Corticosteroide therapiert, der Nutzen weiterer Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren ist fraglich (Ferrara et al., 2009; Gyurkocza et al., 2010). Außerdem zeigte der Einsatz des Antikörpers Rituximab teils gute Erfolge (Cutler *et al.*, 2006).

Sowohl für die akute als auch für die cGvHD ist der Einsatz supportiver Therapien und ein engmaschiges Monitoring bezüglich begleitender bakterieller, viraler oder Pilz-Infektionen sowie toxischer Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente essentiell (Ferrara et al., 2009).

1.5.1 Anti-Thymozyten-Globulin

Bei Anti-Thymozyten-Globulin handelt es sich um eine aufgereinigte polyklonale Immunglobulin-G-Fraktion, die aus Tier-Serum gewonnen wird. Die Produkte verschiedener Unternehmen unterscheiden sich in ihrem Herstellungsprozess. Dazu gehört neben der für die Immunisierung verwendeten Zelllinien auch die jeweils eingesetzte Tierspezies (Mohty, 2007; Soiffer et al., 2017).

Als polyklonaler, durch eine Immunreaktion gegen Thymuszellen oder T-Lymphozyten generierter Antikörper, bindet ATG an eine ganze Reihe spezifischer Antigene, die auf T-Lymphozyten, B-Lymphozyten oder anderen Immunzellen exprimiert werden. Ebenso breit ist das Spektrum der Wirkmechanismen. Zu diesen gehören zytotoxische Effekte, Komplement-abhängige Lyse, die Induktion von Apoptose, sowie die Opsonierung mit anschließender Phagozytose (Mohty, 2007). Diese führen schlussendlich zu einer in vivo Eliminierung der durch die polyklonalen Antikörper markierten Zellpopulationen (T-Zellen, NK- Zellen und B-Zellen). Die Pharmakokinetik hängt von der Dosierung, dem Zeitpunkt der Gabe und der Anzahl der Ziel-Antigene ab und ist bei diesem Medikament stark vom jeweiligen Hersteller abhängig (A Bacigalupo, 2005; Mohty, 2007).

Nach aktueller Studienlage korreliert der Einsatz von ATG mit niedrigeren Raten akuter und chronischer GvHD (Bacigalupo *et al.*, 2001; Kröger *et al.*, 2002; Finke *et al.*, 2009; Walker *et al.*, 2016; Soiffer *et al.*, 2017). Allerdings lassen einige Studien erhöhte Rezidiv- und- Infektionsraten vermuten, sodass im OS nicht profitiert wird (Locatelli *et al.*, 2017; Soiffer *et al.*, 2017). Die Arbeit von Soiffer et al. aus dem Jahr 2017 zeigte eine Reduktion der akuten und chronischen GvHD, jedoch keinen Vorteil im OS (Soiffer et al., 2017). Die beobachteten erhöhten Infektionsraten bei hohen ATG-Spiegeln lassen sich möglicherweise mit einer

verlängerten Immundefizienz durch eine verzögerte und herunterregulierte T-Zell-Regeneration erklären (Bacigalupo, 2005; Soiffer et al., 2017). In Europa wird ATG daher vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer GvHD eingesetzt, also beim Einsatz unverwandter oder haploidenter Spenden und Patienten mit einer RIC (A Bacigalupo, 2005).

In dieser Arbeit wird lediglich der Einfluss von Grafalon® Neovii® auf das Transplantationsergebnis untersucht und entsprechend ausgeführt.

Grafalon®, früher ATG Fresenius® vom Hersteller Neovii® setzt ausschließlich Kaninchen zur Produktion der Antikörper ein. Diese werden mit der etablierten, auf aktivierten T-Zellen basierenden Jurkat-Zell-Linie immunisiert (Mohty, 2007; Soiffer et al., 2017).

Weitere bekannte Produkte sind Thymoglobulin® des Herstellers Sanofi Genzyme sowie ATGAM® von Pfizer. Eine kurze Gegenüberstellung dieser Präparate ist in Tabelle 6 erfolgt.

Tabelle 6: ATG-Präparate im Vergleich (Oostenbrink et al., 2020)

	Grafalon®	Thymoglobulin®	ATGAM®
Hersteller	Neovii® (Schweiz)	Sanofi Genzyme (USA)	Pfizer (USA)
Zelllinie	Jurkat T-Zellen	Thymozyten	Thymozyten
Wirtstier	Kaninchen	Kaninchen	Pferde
Historische Dosierung	60mg/kg KG	10mg/kg KG	10mg/kg KG

Erläuterungen zu Tabelle 6: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; KG= Körpergewicht

Zur Dosierung von ATG ist die Studienlage uneinheitlich. Im Allgemeinen scheint eine sehr niedrige Dosierung keine ausreichende Wirkung zu erzielen (Bacigalupo et al., 2001, 2006; Oostenbrink et al., 2019), eine sehr hohe Dosierung führt dagegen zu einem schlechteren OS (Locatelli et al., 2017; Oostenbrink et al., 2019). Die Wirkung ATGs hängt vom jeweils biologisch aktiven Anteil des Produktes ab (Regan et al., 2001; Oostenbrink et al., 2019). Aktuelle Studien empfehlen daher die Dosierung von ATG in Abhängigkeit von Körpergewicht, Lymphozytenzahl und Eliminationsrate des jeweiligen Produktes (Oostenbrink et al., 2019, 2020).

Mögliche Indikationen zur Dosierung der Tübinger Standards sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: In Tübingen eingesetzte Dosierungen von ATG Grafalon® Neovii® bei ausgewählten Indikationen

ATG Dosierung	Indikation
3*20 mg/kg KG	-Standard
3*10 mg/kg KG	-Familienspender -Überempfindlichkeit -Leberinsuffizienz

Erläuterungen zu Tabelle 7: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; KG= Körpergewicht

ATG als rekombinant hergestellter Antikörper gehört zu den biologischen Arzneimitteln, den sogenannten Biologicals. Unterschiede, auch zwischen verschiedenen Produktchargen eines einzelnen Herstellers können dabei aufgrund komplexer Herstellungsprozesse grundsätzlich entstehen (Bundesärztekammer, 2014).

Bei der Herstellung von ATG Grafalon® Neovii® werden hochstandardisierte und validierte Prozesse, anhand derer gepoolte Proben der Antikörper hinsichtlich Funktion, Wirksamkeit und Inter-Chargen-Variabilität überprüft werden, angewandt. Damit soll eine Interchargenvariabilität minimiert werden. Die Bezeichnung der Chargen, die aus jeweils einer mindestens sechsstelligen Buchstaben- und Zahlenfolge besteht, entspricht dabei betriebsinternen Vorgaben. Ein kalendarischer Zusammenhang der ersten beiden Ziffern wurde angegeben (persönliche Kommunikation, Grafalon® Neovii® Qualitätsmanagement).

2 Zielsetzung der Arbeit

ATG gehört mittlerweile zur Standard-Medikation der allogenen SZT. Neben dem gewünschten Effekt der GvHD-Prophylaxe wird oftmals das Risiko einer erhöhten Rate an Rezidiv- und Infektionskomplikationen und damit einem schlechteren OS diskutiert.

Aufgrund diskrepanter Ergebnisse mehrerer großer Studien diesbezüglich, ist das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen der Gabe von ATG auf transplantations-assoziierte Parameter und Infektionskonstellationen zu untersuchen.

In dieser Doktorarbeit wird der Einfluss von ATG Grafalon® Neovii® auf das Transplantationsergebnis untersucht und entsprechend weiter ausgeführt.

Die Fragestellung beinhaltet insbesondere die Ergebnisse von ATG in Kombination mit ausgewählten Prognosefaktoren und dem Auftreten verschiedener Komplikationen auf die Verlaufsprognose anhand des Tübinger Patientenkollektivs zu untersuchen. Diese umfasst dabei das Auftreten viraler Reaktivierung/Infektion, aGvHD, cGvHD und Rezidiven sowie das OS.

Des Weiteren soll erfasst werden, inwiefern unterschiedliche ATG-Chargen den klinischen Verlauf, vor allem jedoch das Auftreten von Virusreaktivierungen/Infektionen beeinflussen.

So sollen längerfristig diejenigen Patientengruppen identifiziert werden können, die stärker von einer ATG-Applikation profitieren und Protokolle entwickelt werden die, basierend auf den patientenspezifischen Eigenschaften das Auftreten einer akuten und chronischen GvHD weitestgehend verhindern und dabei geringe Komplikationsraten aufweisen. Auf diese Weise soll die Prognose von Patienten nach allogener SZT, sowohl in Bezug auf die Morbidität als auch quo ad vitam weiter verbessert werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen liegt unter dem Titel „Einfluss von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) auf transplantations-assoziierte Parameter und Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation“ mit der Projektnummer 032/2019BO2 vor

3.2 Patientenkollektiv

Analysiert wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2005 und August 2017 eine allogene SZT in der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen erhalten haben. Eingeschlossen wurden 906 Patienten, von denen 46 im beobachteten Zeitraum zwei- oder mehrfach transplantiert wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 13 Jahren, mindestens jedoch ein Jahr nach SZT. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte aus den ambulanten und stationären Briefen, der internen Dokumentation und den virologischen Befunden der jeweiligen digitalen Patientenakten.

Ausgeschlossen wurden 12 Patienten, von denen aufgrund fehlender Patientenakten keine genaueren Daten zur Verfügung standen.

Neben der allgemeinen Krankengeschichte, zu denen Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Zeitpunkt der Erstdiagnose gehören, wurden vor allem die grundsätzlichen Transplantationscharakteristika, wie Art und Zeitpunkt der SZT, die Blutgruppe, der CMV-Status und die Spenderdaten, soweit verfügbar, ausgewertet. Im Speziellen wurde auch die Dosierung und Chargennummer von ATG Grafalon® Neovii® erhoben. In der Nachbeobachtung wurde neben dem Zeitpunkt des Engraftments auch das Auftreten einer aGvHD oder cGvHD und das Auftreten von Rezidiven sowie die Mortalität erfasst. Hierbei wurden in der Regel die aGvHD jeglicher Schweregrade zusammengefasst, sofern dies nicht

gesondert definiert wird. Des Weiteren wurden aus sämtlichen Virologie-Befunden ab SZT über den gesamten Zeitraum bis zur Datenerhebung die positiven Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) - Befunde inklusive deren Quantifizierung, die IgM-Befunde und die als positiv zu wertenden Komplementbindungsreaktionen erhoben. Die untersuchten Medien beinhalteten Nachweise im Plasma, Stuhl, Urin, Liquor, respiratorischen Sekreten (Bronchioalveoläre Lavage (BAL) und Rachenabstriche), Biopsien (aus Darm, Lunge, Leber, Magen, Pleura, Perikard und KM), Abstrichen und Obduktionen. Die Erhebung dieser Befunde erfolgte sowohl im Rahmen einer regelmäßigen, im allgemeinen wöchentlichen Testung bis zum Erreichen suffizienter Blutwerte, als auch bei klinischen Auffälligkeiten.

In dieser Doktorarbeit wird der Einfluss von ATG Grafalon® Neovii® auf das Transplantationsergebnis untersucht und entsprechend weiter ausgeführt. Die ATG Grafalon® Neovii® betreffenden Daten werden im Folgenden aus Gründen der Übersicht weiterhin als ATG bezeichnet, andere Zubereitungen explizit aufgeführt und gemeinsam mit den übrigen immunsuppressiven Protokollen ausgewertet.

3.3 Statistische Methoden

Zur Verwaltung der Angaben wurde eine Datenbank in der Microsoft Excel Version 2018 erstellt. Zur Datenerhebung wurden folgende Programme verwendet:

- Lauris: Swisslab Laboratory Information System and Lauris Order Communication System, Roche Diagnostics, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
- IDAS: Eigenprodukt Medizinische Klinik II (Andreas Hirneth), Tübingen Deutschland
- ISH: Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS), SAP, Walldorf, Deutschland
- Radiologieportal: celsius37, Mannheim, Deutschland
- Centricity Web: GE Medical Systems, Chicago, IL, USA

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte zusätzlich mit folgenden Programmen:

- SPSS Statistics 21, IBM, Armonk, NY, USA
- Microsoft Excel 2018, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA
- Bonferroni-Korrektur: Excel-Kalkulator (Gaetano, 2018)

Die deskriptive Beschreibung kategorialer Merkmale erfolgt hierbei als absolute und relative Häufigkeit und wurde jeweils auf eine Stelle nach dem Komma gerundet. Für die Beschreibung quantitativer Merkmale wurden arithmetischer Mittelwert und Median, die Quartilen, sowie Minimum und Maximum gewählt.

Zusammenhänge nominaler Daten wurden mithilfe von Chi²-Tests untersucht. Als signifikant wurden zweiseitige p-Werte kleiner als 0,05 festgelegt.

P-Werte sind das Ergebnis statistischer Signifikanztests und dienen als Hilfestellung zur Unterscheidung zufällig entstandener Unterschiede und tatsächlicher Unterschiede zwischen zwei zu untersuchenden Größen (Altman and Bland, 1995; Bender and Lange, 2007). Zur Vermeidung des multiplen Testproblems wurde bei der Auswertung der Chargen eine Bonferroni-Korrektur zur Erstellung alternativer p-Werte angewandt. Diese dient zur Adjustierung bei multiplen Testungen (Bland and Altman, 1995; Bender, Lange and Ziegler, 2007). Die signifikanten Ergebnisse wurden im Anschluss mittels der Berechnung relativer Risiken, als Verhältnis zweier bekannter Risiken, verglichen (Bender and Lange, 2001).

Zur Auswertung des Langzeitüberlebens wurden Überlebenskurven mit Hilfe der Kaplan-Meier-Regressions-Analyse erstellt. Mit der dieser Methode zugrunde liegender Zensierung bei Nicht-erfüllen definierter Kriterien wie „Tod“ soll erreicht werden, dass spezifische Überlebenszeiten auch bei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen verglichen werden können (Kaplan and Meier, 1958; Ziegler, A, Lange, S, Bender, 2002). In den Diagrammen wird das kumulative Überleben der gesamten Kohorte vertikal (x-Achse) und der zeitliche Verlauf in Jahren horizontal (y-Achse) aufgetragen. Das mediane Überleben wurde hierbei definiert als der Zeitpunkt, bei dem die Hälfte der Patienten verstorben ist. Wenn mehr als die Hälfte der Patienten am Ende noch lebt, ist die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um das mediane Überleben messen zu können.

Das mittlere Überleben ist dann eine passable Alternative. Aus diesem Grund wird je nach Verfügbarkeit beides angegeben, sowie das jeweilige 95% Konfidenzintervall. Außerdem wurden Hazard Ratio für verschiedene Prognose- und Mediatorfaktoren berechnet und Log Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratio dienen zur Beschreibung der Stärke eines Zusammenhangs und geben den Faktor der momentanen Risikoerhöhung an (Ziegler et al., 2007). Log Rank Tests sind nichtparametrische Tests und dienen zur statistischen Untersuchung des Mortalitätsrisikos zweier Gruppen (Ziegler et al., 2004). Auch hierbei wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

Die untersuchten Faktoren wurden für die Überlebenszeitanalysen und die darauffolgende Diskussion eingeteilt. Zum einen in allgemeine Prognosefaktoren, die bereits vor der SZT festgestellt werden können. Zum anderen in Mediatorvariablen, die sich im Verlauf nach der SZT entwickeln können und ebenfalls einen Einfluss auf das Überleben haben.

Anschließend wurde zur weiteren Differenzierung des Einflusses von ATG und weiterer Faktoren auf das Überleben eine multivariate Analyse mittels eines Cox Modells erstellt (Cox, 1972; Ziegler, Lange and Bender, 2007) und auch hier das relative Risiko sowie p-Werte ermittelt.

Sowohl die Berechnung der beschriebenen Größen als auch die Erstellung von Diagrammen und Überlebenszeitkurven erfolgte mit den oben aufgeführten Programmen.

Eine Übersicht der wichtigsten ausgewerteten Prognosefaktoren und Mediatorvariablen findet sich in Abbildung 1.

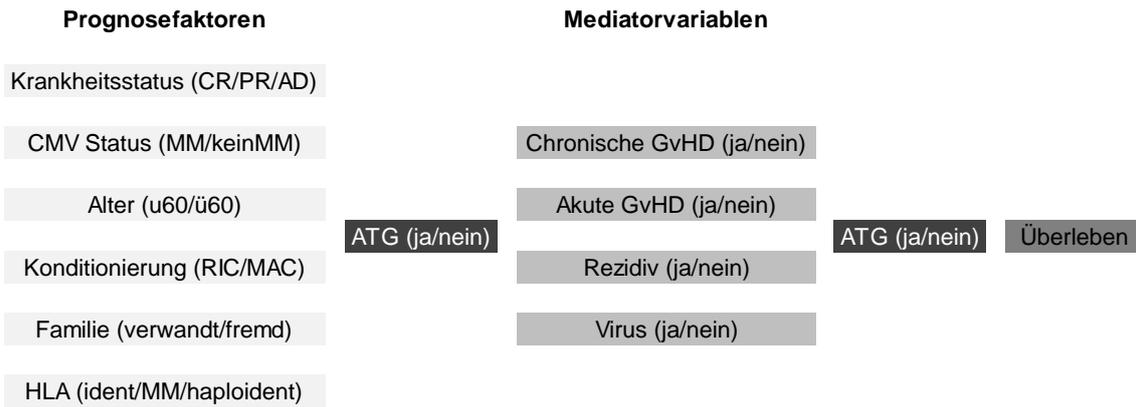


Abbildung 1: Übersicht der ausgewerteten Prognosefaktoren und Mediatorvariablen

Legende: AD= aktive Erkrankung bei SZT; ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CMV= Zytomegalievirus; CR= komplette Remission bei SZT; GvHD= Graft-versus-Host-Disease; haplo= haploidentischer HLA-Status; ident= identischer HLA Status; MAC= Myeloablative Konditionierung; MM= Mismatch; PR= partielle Remission bei SZT; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; ü60= Alter über 60 Jahren; u60= Alter unter 60 Jahren

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden im betrachteten Zeitraum 906 Patienten transplantiert, von denen 860 einmal, 45 zweimal und ein Patient dreimal einer SZT unterzogen wurden. Somit fließen insgesamt 953 SZT in die Auswertung mit ein. Die allgemeinen Angaben zu den Patienten werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Allgemeine Patientendaten

Allgemeine Patientendaten			%
Summe		n = 953	
Geschlecht			
	Männlich	n = 575	60,3
	Weiblich	n = 378	39,7
Blutgruppe			
	A	n = 428	44,9
	B	n = 114	12,0
	AB	n = 35	3,7
	0	n = 369	38,7
	Keine Angabe	n = 7	0,7
CMV-Status			
	Positiv	n = 547	57,4
	Negativ	n = 405	42,5
	Keine Angabe	n = 1	0,1
Alter [Jahre]			
	Median	54	
	Untere Quartile	42	
	Obere Quartile	62	
	Minimum	18	
	Maximum	79	

Erläuterungen zu Tabelle 8: CMV= Zytomegalievirus

Die Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der SZT betrug im Median 6 Monate, wobei die untere und obere Quartile bei 3 und 16 Monaten beobachtet werden konnten.

Zum Zeitpunkt der SZT hatten 42,2% der Patienten eine komplette Remission (Complete remission, CR) und 11,5% eine partielle Remission (PR) erreicht,

während 43,2% weiterhin eine aktive Erkrankung (Active Disease, AD) aufwiesen.

Aus Tabelle 9 können die zugrunde liegenden Erkrankungen der Patienten entnommen werden.

Tabelle 9: Diagnosen

Entität	n	%
Summe	953	
Leukämieformen	645	67,7
Akute myeloische Leukämie	502	52,7
Akute lymphatische Leukämie	105	11,0
Chronisch myeloische Leukämie	21	2,2
Chronisch lymphatische Leukämie	17	1,8
Myelodysplastisches Syndrom	115	12,1
Myeloproliferative Neoplasien	47	4,9
Hodgkin Lymphome	7	0,7
Non-Hodgkin-Lymphome	134	14,1
Andere	5	0,5

4.2 Transplantationsbiologie

4.2.1 Spender- und Transplantationscharakteristika

Die allgemeinen Angaben zu den Spendern sind aus Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Allgemeine Spenderdaten

Allgemeine Spenderdaten			%
Summe		n = 953	
Geschlecht Spender			
	Männlich	n = 579	60,8
	Weiblich	n = 323	33,9
	Keine Angabe	n = 51	5,4
Alter [Jahre]			
	Median	37	
	Untere Quartile	28	
	Obere Quartile	48	
	Minimum	12	
	Maximum	77	
Blutgruppe			
	A	n = 426	44,7
	B	n = 104	10,9
	AB	n = 40	4,2
	0	n = 380	39,9
	Keine Angabe	n = 3	0,3
CMV- Status			
	Positiv	n = 461	48,4
	Negativ	n = 490	51,4
	Keine Angabe	n = 2	0,2

Erläuterungen zu Tabelle 10: CMV= Zytomegalievirus

Weitere Daten zur SZT sind in *Tabelle 11* zusammengestellt.

Tabelle 11: Allgemeine Transplantationsdaten

Allgemeine Transplantationsdaten			%
Summe		n = 953	
Geschlecht MM			
	MM	n = 376	39,5
	Übereinstimmung	n = 526	55,2
	Keine Angabe	n=51	5,4
Blutgruppe MM			
	MM	n = 516	54,1
	Übereinstimmung	n = 430	45,1
	Keine Angabe	n = 7	0,7
CMV MM			
	MM	n = 296	31,1
	Übereinstimmung	n = 654	68,6
	Keine Angabe	n = 3	0,3
HLA Status			
	Fam, ident	n = 224	23,5
	haploident	n = 78	8,2
	Fam, HLA MM	n = 7	0,7
	Fremd, ident	n = 419	44,0
	Fremd, HLA MM	n = 225	23,6
Stammzellquelle			
	KM	n = 44	4,6
	PB	n = 914	95,9
	KM und PB	n = 5	0,5
Zellzahl [CD34+Zellen/kg KG]			
PB			
	Median	6,92*10 ⁶	
	Untere Quartile	5,03*10 ⁶	
	Obere Quartile	9,15*10 ⁶	
	Minimum	0,4*10 ⁶	
	Maximum	23*10 ⁶	
KM			
	Median	2,29*10 ⁶	
	Untere Quartile	1,58*10 ⁶	
	Obere Quartile	3,97*10 ⁶	
	Minimum	0,44*10 ⁶	
	Maximum	8,91*10 ⁶	

Erläuterungen zu Tabelle 11: CMV= Zytomegalievirus; Fam = Familienspender; Fremd= Fremdspender; haplo= haploidentisch; HLA= Humanes Leukozyten Antigen; ident= HLA-identisch; KG= Körpergewicht; KM= Knochenmark; MM= Mismatch; PB= Peripheres Blut

4.2.2 Konditionierung

657 der Patienten erhielten eine RIC, während 296 der Patienten ein MAC erhielten. Dies entspricht einem Anteil von 68,9% für RIC und 31,1% für MAC. Insgesamt erhielten dabei 35% der Patienten eine TBI-haltige Konditionierung. Die in dieser Kohorte am häufigsten verwendeten Konditionierungsprotokolle sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht der verwendeten Konditionierungsprotokolle

Konditionierung	n	%	Intensität
Summe	953		
FluBu	172	18,0	RIC
CyTBI	129	13,5	MAC
BuCy	87	9,1	MAC
FluTBI	86	9,0	RIC
FluMel	78	8,2	RIC
FlamsaFluBu	68	7,1	RIC
TBIEto	58	6,1	MAC
FluThioMel	56	5,9	RIC
FluTreo	45	4,7	RIC
FlamsaBuCy	38	4,0	RIC
FlamsaTBICy	35	3,7	RIC
FluMelTBI	13	1,4	RIC
CloThioMel	11	1,2	RIC
FluMelBCNU	11	1,2	RIC
Sonstige	66	6,9	-

Erläuterungen zu Tabelle 12: BCNU= Bis-Chlorethyl-Nitrosourea (Carmustin); Bu= Busulfan; Clo= Clofarabine; Cy= Cytarabin; Eto= Etoposid; Flamsa= Fludarabin, Amsidyl, Cytarabin; Flu= Fludarabin; MAC= Myeloablative Konditionierung; Mel= Melphalan; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; TBI= Total Body Irradiation; Thio= Thiotepa; Treo= Treosulfan

4.2.3 Immunsuppression

Die häufigsten, zur GvHD-Prophylaxe verwendeten immunsuppressiven Protokolle können aus Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Übersicht der verwendeten GvHD-Prophylaxe-Protokolle

GVHD-Prophylaxe	n	%
Summe	953	
Tac ATG MMF	200	21,0
Tac ATG MTX	160	16,8
Tac MMF	75	7,9
CSA MMF	68	7,1
CSA ATG MTX	63	6,6
CSA MTX	55	5,8
CSA ATG MMF	50	5,2
Tac MTX	39	4,1
OKT3	29	3,0
CSA MTX Thymo	23	2,4
ATG MMF	16	1,7
Tac MMF Sir	14	1,5
MMF OKT3	10	1,0
Tac ATG	10	1,0
Sonstige	141	14,8

Erläuterungen zu Tabelle 13: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CSA= Ciclosporin A; MMF= Mycophenolat mofetil; MTX= Methotrexat; Okt3= Muronomab; Sir= Sirolimus; Tac= Tacrolimus; Thymo= Thymozytenglobulin

Insgesamt erhielten 567 Patienten ATG, was einem Anteil von 59,9% entspricht, während 386 Patienten, also 40,5% kein ATG erhielten.

Thymoglobulin erhielten mit 44 lediglich 4,6% aller eingeschlossenen Patienten, diese wurden bei den weiteren Auswertungen der Nicht-ATG-Gruppe zugeteilt.

Aufgrund der im Verhältnis sehr geringen Fallzahl erscheint diese Gruppe bei der Auswertung als statistisch nicht signifikant. Die Überlebenskurven hierzu können Abbildung 2 entnommen werden.

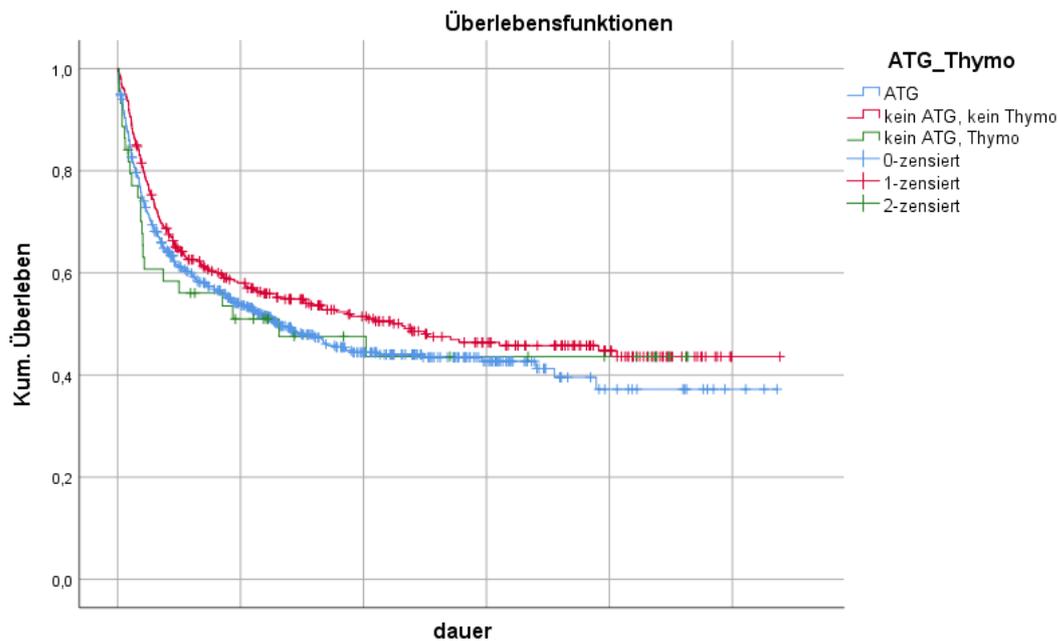


Abbildung 2: ATG und verwandte immunsuppressive Produkte

Blau entspricht dem Einsatz von ATG, rot entspricht einer Immunsuppression ohne ATG oder Thymoglobulin, grün entspricht einer Immunsuppression ohne ATG aber mit Thymoglobulin. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; Thymo= Thymoglobulin

Die Dosierung von ATG Grafalon® Neovii® ist in Tabelle 14 aufgelistet.

Tabelle 14: Dosierungen von ATG

Dosierung	n	%
Summe	567	
10 mg/kg KG/Tag	140	24,7
20 mg/kg KG/Tag	330	58,2
Keine Angabe	97	17,1

Erläuterungen zu Tabelle 14: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; KG= Körpergewicht

4.2.3.1 Deskriptive Verteilung bei der Anwendung von ATG

Ein Überblick zur Anwendung von ATG bei ausgewählten Parametern ist in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Deskriptive Verteilung für den Einsatz von ATG bei ausgewählten Parametern

Die Prozentwerte beziehen sich dabei auf die jeweiligen Gesamtanzahl jeder Zeile.

Einsatz von ATG	ATG	%	Kein ATG	%
Summe	567		386	
Geschlecht MM				
Übereinstimmung	n= 341	64,8	n= 185	35,2
MM	n= 207	55,1	n= 169	44,9
Keine Angabe	n=19	37,3	n=32	62,7
Blutgruppen MM				
Übereinstimmung	n= 232	54	n= 198	46
MM	n= 331	64,1	n= 185	35,9
Keine Angabe	n=4	57,1	n=3	42,9
CMV MM				
Übereinstimmung	n= 383	58,6	n= 271	41,4
MM	n= 184	62,2	n= 112	37,8
Keine Angabe	n=0	0	n=3	100
HLA MM				
Fam ident	n= 61	27,2	n= 163	72,8
Fam haploident	n= 6	9,4	n= 58	90,6
Fam MM	n= 2	66,7	n= 1	33,3
fremd ident	n= 68	36,8	n= 117	63,2
fremd MM	n= 24	33,8	n= 47	66,2
Konditionierung				
RIC	n= 439	66,8	n= 218	33,2
MAC	n= 128	43,2	n= 168	56,8
Alter Patienten [Jahre]				
Median	56		50	
Untere Quartile	46		38	
Obere Quartile	64		58	

Erläuterungen zu Tabelle 15: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CMV= Zytomegalievirus; Fam= Familienspender; Fremd= Fremdspender; haplo= haploidentisch; HLA= Humanes Leukozyten Antigen; ident= HLA-identisch; MAC= myeloablative Konditionierung; MM= Mismatch; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität

4.2.4 Engraftment

Informationen zum medianen Zeitpunkt des Engraftments sind in Tabelle 16 dargestellt. Als Engraftment gewertet wurde ein Anstieg der Anzahl der Thrombozyten auf über 20.000 beziehungsweise 25.000/ μ l sowie ein Anstieg der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf über 500/ μ l über zwei aufeinander folgende Tage.

Tabelle 16: Engraftment

Engraftment		
Thrombozyten* [Tage]		
Median		15
Untere Quartile		12
Obere Quartile		23
Minimum		0
Maximum		375
Leukozyten** [Tage]		
Median		18
Untere Quartile		14
Obere Quartile		22
Minimum		0
Maximum		380

Erläuterungen zu Tabelle 16:

*Als Engraftment gewertet wurde ein Anstieg der Anzahl der Thrombozyten auf über 20.000 beziehungsweise 25.000/ μ l über zwei aufeinander folgende Tage.

**Als Engraftment gewertet wurde ein Anstieg der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf über 500/ μ l über zwei aufeinander folgende Tage.

Bei allen Patienten erfolgte zudem eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir bis zum Erreichen einer adäquaten Zahl von 200/ μ l CD4⁺ T-Zellen.

4.3 Komplikationen und Verlauf

4.3.1 Akute GvHD

Der Schweregrad einer aGvHD wurde in die Stadien 0 bis 4 erhoben. Zur weiteren Auswertung erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Eine Gruppe umfasst alle Patienten, die eine aGvHD zeigten, wobei die Grade 1 bis 4 zusammengefasst wurden, die andere umfasst alle Patienten ohne das Auftreten einer aGvHD.

Die gesamte Auftretenswahrscheinlichkeit für eine aGvHD betrug 29,7% (n=283). Eine aGvHD zweiten Grades oder höher entwickelten 11,5% der Patienten (n=110). Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade können Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 17: Auftretungshäufigkeiten einer aGvHD

aGvHD	n	%
Summe	283	
Stadium		
1	173	18,2
2	81	8,5
3	19	2
4	10	1
Keine Angabe	79	8,3

Erläuterungen zu Tabelle 17: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease

4.3.2 Chronische GvHD

Insgesamt zeigte mit 436 Patienten 45,8% eine cGvHD im Verlauf. Die weitere Einteilung ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Auftretenshäufigkeiten cGvHD

cGvHD	n	%
Summe	436	
Stadium		
limited	359	37,7
ext	77	8,1
Keine Angabe	195	20,5

Erläuterungen zu Tabelle 18: cGvHD= chronische Graft-versus-Host-Disease; ext= extensive disease der cGvHD; limited= limited disease der cGvHD

4.3.3 Virusreaktivierung/Infektion

4.3.3.1 Virusspezies

Ein Virusreaktivierung/Infektion wurde jeweils dann als positiver Nachweis gewertet, wenn das Virus während des betrachteten Zeitraums mindestens einmal über der Nachweisgrenze in jeglichem Medium dokumentiert worden war. Die absolute Häufigkeit des Auftretens einer Virusreaktivierung/Infektion kann der dritten Spalte von Tabelle 19 entnommen werden. Der Nachweis in den unterschiedlichen Medien wird dabei jeweils als Anteil in den folgenden Spalten angegeben.

Die Einteilung der verschiedenen Virusgruppen erfolgte in die Gruppen der Herpesviren, der respiratorischen Viren, der Enteritis-Viren, der Polyomaviren und der anderen Viren.

Tabelle 19: Häufigkeiten verschiedener Virussubgruppen

Das Vorkommen in den unterschiedlichen Medien ist dabei als Anteil am gesamten Vorkommen des jeweiligen Virus-Subtyps angegeben. Aus Gründen der Übersicht wurden die Ergebnisse dieser Tabelle auf ganze Zahlen gerundet.

Gruppe	Untergruppe	Anzahl		Medien								
		n	%	Plasma	Urin	Stuhl	Resp	Liquor	Abstrich	KM	Biopsie	Obduktion
				%	%	%	%	%	%	%	%	%
Summe		1654	100									
Herpesviren		952	49									
	CMV	419	22	71	2	2	17	2	-	-	6	-
	EBV	204	11	64	-	-	20	4	-	2	10	-
	HSV	111	6	29	<1	<1	62	<1	2	-	4	<1
	HHV 6	157	8	59	-	-	33	3	<1	-	5	-
	VZV	60	3	39	-	-	-	9	45	-	7	-
	HHV 8	1	<1	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratorische Viren		147	8									
	Influenzavirus A/B	77	4	-	-	2	96	1	-	-	-	-
	Parainfluenzavirus	17	1	-	-	-	100	-	-	-	-	-
	RSV	35	2	-	-	-	100	-	-	-	-	-
	HMPV	18	1	-	-	-	100	-	-	-	-	-
Enteritis-Viren		161	8									
	Norovirus	56	3	-	-	100	-	-	-	-	-	-
	Rotavirus	64	3	-	-	100	-	-	-	-	-	-
Polyomaviren		232	12									
	BKV	188	10	13	85	-	<1	1	-	-	-	-
	JCV	44	2	9	89	-	2	-	-	-	-	-
Andere Viren		162	8									
	ADV (inkl. Stuhl)	98	5	44	7	33	10	-	-	-	5	-
	HCV	7	0	100	-	-	-	-	-	-	-	-

HBV	33	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Parvovirus	15	1	94	-	-	6	-	-	-	-	-
Rötelnvirus	1	<1	100	-	-	-	-	-	-	-	-
HIV	1	<1	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Coxsackievirus	1	<1	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Bocavirus	1	<1	-	-	-	100	-	-	-	-	-
HEV	2	<1	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Enterovirus	2	<1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rhinovirus	1	<1	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Erläuterungen zu Tabelle 19: ADV= Adenovirus; BKV= BK-Virus; Boca= Bocavirus; CMV= Zytomegalievirus; Coxsackie= Coxsackievirus; EBV= Epstein-Bar-Virus; Entero= Enterovirus; HBV= Hepatitis-B-Virus; HCV= Hepatitis-C-Virus; HEV= Hepatitis-E-Virus; HHV= Humanes-Herpes-Virus; HIV= Humanes Immundefizienz-Virus; HMPV= Humanes Metapneumovirus; HSV= Herpes-Simplex-Virus; Influenza= Influenzavirus A/B; JCV= JC-Virus; KM= Knochenmark; Noro= Norovirus; Parainfluenza= Parainfluenzavirus; Parvo= Parvovirus; Rhino= Rhinovirus; Resp = respiratorisches Sekret; Rota= Rotavirus; Röteln= Rötelnvirus; RSV= Respiratorisches Synzytial Virus; VZV= Varizella-Zoster-Virus

4.3.3.2 Zeitlicher Verlauf der Virusreaktivierungen/Infektionen

Die Einteilung der Zeiträume viraler Nachweise erfolgte in drei Abschnitte: vom Tag der SZT bis zu Tag 30 danach, Tag 31-100 und über 100 Tage nach SZT. Auch hierbei wurde der mindestens einmalige Nachweis im betrachteten Zeitraum als Reaktivierung/Infektion gewertet. Die absoluten Anzahlen der mit dem jeweiligen Virus infizierten Personen, sowie der mediane Zeitpunkt des Nachweises können Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20: Viren im zeitlichen Verlauf

Virusgruppe	Untergruppe	Tag 0-30 [n]	Tag 31-100 [n]	>100 Tage [n]	Medianes Auftreten [Tage nach SZT]
Summe		168	434	417	
Herpesviren					
	CMV	128	355	236	41
	EBV	22	72	137	140
	HSV	8	9	53	257
	HHV 6	52	58	86	54
	VZV	1	6	54	610
Respiratorische Viren					
	Influenza A/B	3	2	71	743
	Parainfluenza	0	1	9	413
	RSV	3	3	31	510
	HMPV	1	2	12	251
Enteritis-Viren					
	Noro	8	8	48	483
	Rota	5	24	42	146
Polyomaviren					
	BKV	85	94	69	34
	JCV	19	11	20	31
Andere					
	ADV (inkl. Stuhl)	19	38	71	126
	HCV	4	3	3	6
	HBV	6	6	28	321
	Parvo	0	3	12	384
	Andere*	2	3	7	-

Erläuterungen zu Tabelle 20: Andere* umfasst Rötelnvirus; Humanes Immundefizienz-Virus; Coxsackievirus; Bocavirus; Hepatitis-E-Virus; Enteroviren; Rhinovirus; Metapneumovirus und Humanes Herpesvirus 8.

ADV= Adenovirus; BKV= BK-Virus; CMV= Zytomegalievirus; EBV= Epstein-Bar-Virus; HBV= Hepatitis-B-Virus; HCV= Hepatitis-C-Virus; HEV= Hepatitis-E-Virus; HHV= Humanes-Herpes-Virus; HIV= Humanes Immundefizienz-Virus; HMPV= Humanes Metapneumovirus; HSV= Herpes-Simplex-Virus; JCV= JC-Virus; RSV= Respiratorisches Synzytial Virus; VZV= Varizella-Zoster-Virus

4.3.4 Rezidive und Mortalität

Im Verlauf wurden die Parameter Tod und Rezidiv ausgewertet. Als Rezidiv wurde gewertet, wenn im digitalen Patientenordner ein solches angegeben war. Als tot wurden jene Patienten definiert, von denen das jeweilige Sterbedatum dokumentiert war. Unterteilt wurde dabei in die Kategorien Tod durch Rezidiv und

sonstiger, krankheitsunabhängiger Todesursachen wie beispielweise Infektion, Multiorganversagen oder akute und/oder chronische GvHD.

Nach diesen Angaben erfolgte die Berechnung des Rezidiv-freien Überlebens als Zeitraum vom Zeitpunkt der SZT bis entweder zum Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs, dem Versterben des Patienten oder bis zum letzten Kontakt. Die Berechnung des OS setzt sich zusammen aus dem Zeitraum von der SZT bis zum letzten Kontakt oder im Todesfall aus dem Zeitraum von der SZT bis zum Sterbedatum. Diese und weitere Daten zum Gesundheitsstatus bei der letzten Kontrolle können in Tabelle 21 abgelesen werden.

Tabelle 21: Verlauf und Überleben der Patientenkohorte

Verlauf			%
Summe		n = 953	
Rezidiv		n = 316	33,2
Tod		n = 488	51,2
Rezidivfreies Überleben			
[Monate]	Median	14	
	Untere Quartile	3	
	Obere Quartile	53	
	Minimum	0	
	Maximum	161	
OS			
[Monate]	Median	25	
	Untere Quartile	6	
	Obere Quartile	62	
	Minimum	0	
	Maximum	161	
Status bei der letzten Kontrolle			
	CR	n = 447	46,9
	Tod	n = 488	51,2
	Sonstige	n = 18	1,9
Todesursache			
	Rezidiv	n = 252	51,6
	Sonstige Ursache	n = 236	48,4

Erläuterungen zu Tabelle 21: CR= Komplette Remission; OS= Gesamtüberleben

Das Überleben der Gesamtkohorte ist in Abbildung 3 nochmals graphisch dargestellt.

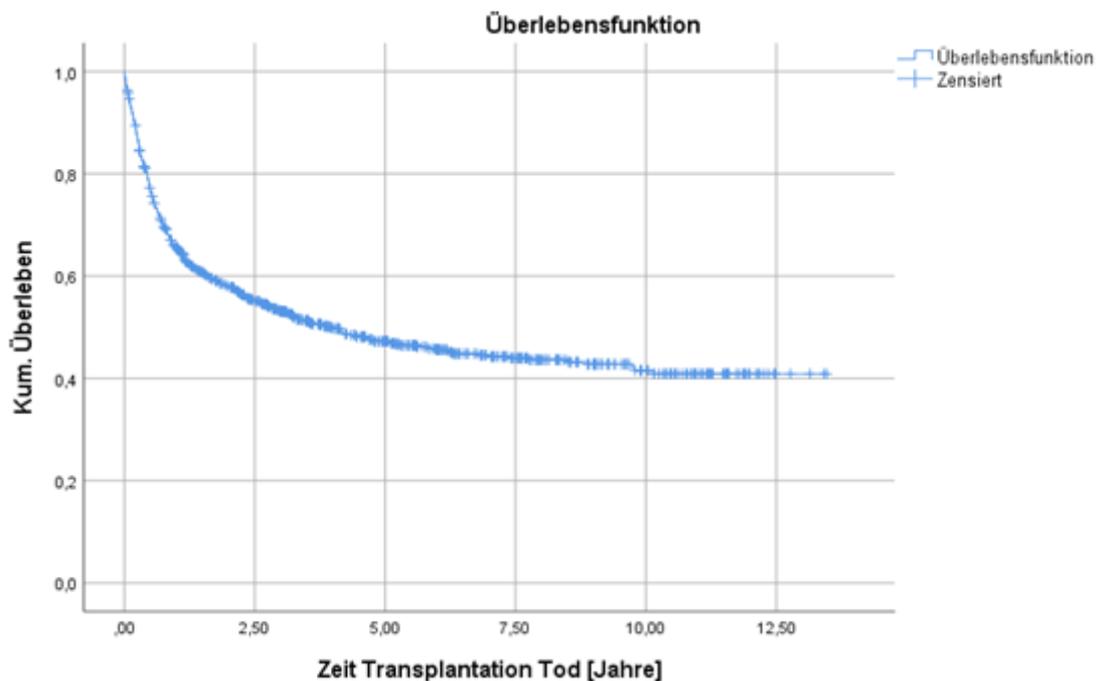


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse

Die Analyse umfasst alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Das 2-Jahres-OS betrug damit 58%.

4.3.5 Univariate Analysen von ATG

Im Folgenden werden die Einflüsse von ATG auf etablierte Prognose- und Mediatorfaktoren untersucht. Zu den untersuchten prognostischen Faktoren zählen in dieser Arbeit das Alter der Patienten, das erreichte Remissionsstadium vor der SZT, die HLA-Typisierung sowie der Verwandtschaftsgrad von Spendern und Patienten. Als Mediatorfaktoren werden aGvHD, cGvHD, Virusinfektionen und Rezidiv zusammengefasst. Endgültiger Parameter ist die Mortalität beziehungsweise das Überleben im zeitlichen Verlauf.

Des Weiteren werden Parameter wie Konditionierung, HLA-Konstellation, die vorliegenden CMV-Verhältnisse und Dosierungen von ATG in verschiedenen Zusammenhängen untersucht. Hierbei wird jeweils die Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen, sowie als prozentualer Anteil eines abhängigen von einem unabhängigen Einflussfaktor (z.B. Auftreten einer GvHD bei RIC und Auftreten einer GvHD bei MAC) angegeben. Zusätzlich wird der Gruppe der Patienten die

ATG erhalten haben, einer Gruppe von Patienten, die kein ATG erhalten haben, gegenübergestellt und auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Parameters hin verglichen. Anschließend wird, bei signifikantem Ergebnis, die Hazard Ratio als Verhältnis zwischen den Anteilen der Einflussfaktoren berechnet und interpretiert.

4.3.5.1 ATG und Mortalität

Als erster Parameter wurde der Einfluss von ATG auf das Ereignis „Tod“ im Beobachtungszeitraum untersucht. Tabelle 22 enthält das Ergebnis dieser Analyse.

Tabelle 22: Verhalten der Mortalität unter ATG

Die Summe entspricht der Anzahl der im Verlauf verstorbenen Patienten; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Mortalität unter ATG	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	488	
ATG / kein ATG	294 (51,9) / 194 (50,3)	0,63

Erläuterungen zu Tabelle 22: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine signifikant erhöhte Mortalität unter ATG.

Abbildung 4 zeigt die Überlebensfunktionen von Patienten mit und ohne ATG-Gabe. Patienten, die ATG erhalten hatten überlebten im Mittel 6,3 Jahre [95% Konfidenzintervall (95% KI) 5,7-6,8] und im Median 3,3 Jahre [95% KI 2,3-4,3]. Bei Patienten, die kein ATG erhalten hatten, betrug das mittlere Überleben 6,9 [95% KI 6,3-7,6] Jahre und das mediane Überleben 5,2 Jahre [95% KI 1,8-8,6]. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben durch ATG konnte damit nicht nachgewiesen werden.

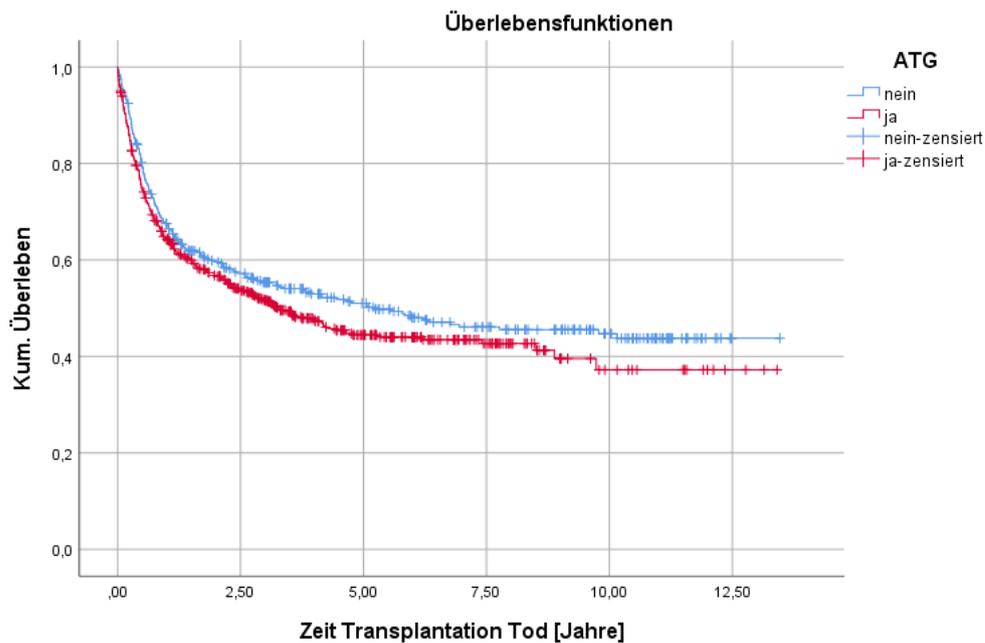


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von ATG

Blau entspricht der Subgruppe ohne ATG, rot entspricht der Subgruppe mit ATG-Gabe. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin

4.3.5.2 ATG und Alter

Für die Untersuchung des Einflusses des Lebensalters auf das Überleben wurden die Patienten in die Altersgruppen unter 60 und über 60 Jahren eingeteilt. Dabei zeigten die jüngeren Patienten ein medianes Überleben von 4,8 Jahren [95% KI 2,2-7,4] und mit einem Mittelwert von 6,9 Jahren [95% KI 6,4-7,4]. Dies entspricht einem signifikant längeren Überleben als die älteren Patienten mit einem Median von 2,4 Jahren [95% KI 1,1-3,4] und einem Mittelwert von 5,4 Jahren [95% KI 4,7-6,1] ($p=0,012$).

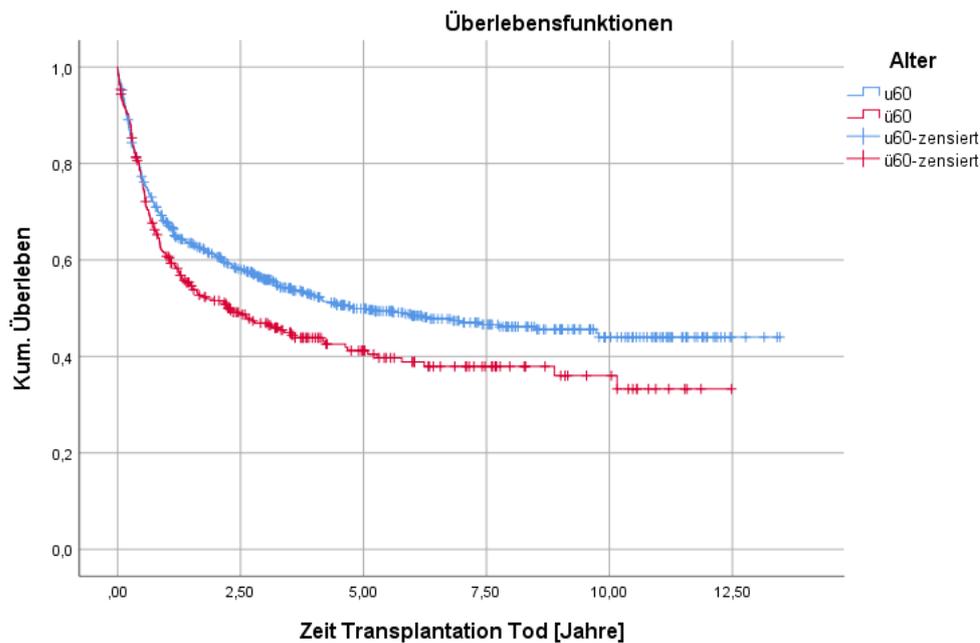


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Alter

Blau entspricht den Patienten unter 60 Jahren, rot entspricht den Patienten über 60 Jahren. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: u60= Alter unter 60 Jahren; ü60= Alter über 60 Jahren

Junge Patienten mit ATG wiesen in der Auswertung ein medianes Überleben von 4,0 Jahren auf [95% KI 1,6-6,5] und einem Mittelwert von 6,6 Jahren [95% KI 5,8-7,3], Ältere einen Median von 2,2 Jahren [95% KI 1,1-3,4] und einem Mittelwert von 5,1 Jahren [95% KI 4,3-5,8]. Ältere Patienten ohne ATG überlebten im Median 2,3 Jahre [95% KI 0-5,7], im Mittel 5,4 Jahre [95% KI 4,2-6,7]. Für junge Patienten ohne ATG betrug das mittlere Überleben 7,2 Jahre [95% KI 6,5-8]. Daraus konnte im univariaten Modell kein signifikanter Einfluss von ATG auf das Überleben nachgewiesen werden, während das Alter mit einem p von 0,024 ein signifikanter Prognosefaktor blieb. Die Hazard Ratio für diesen Zusammenhang wurde mit 1,3 berechnet.

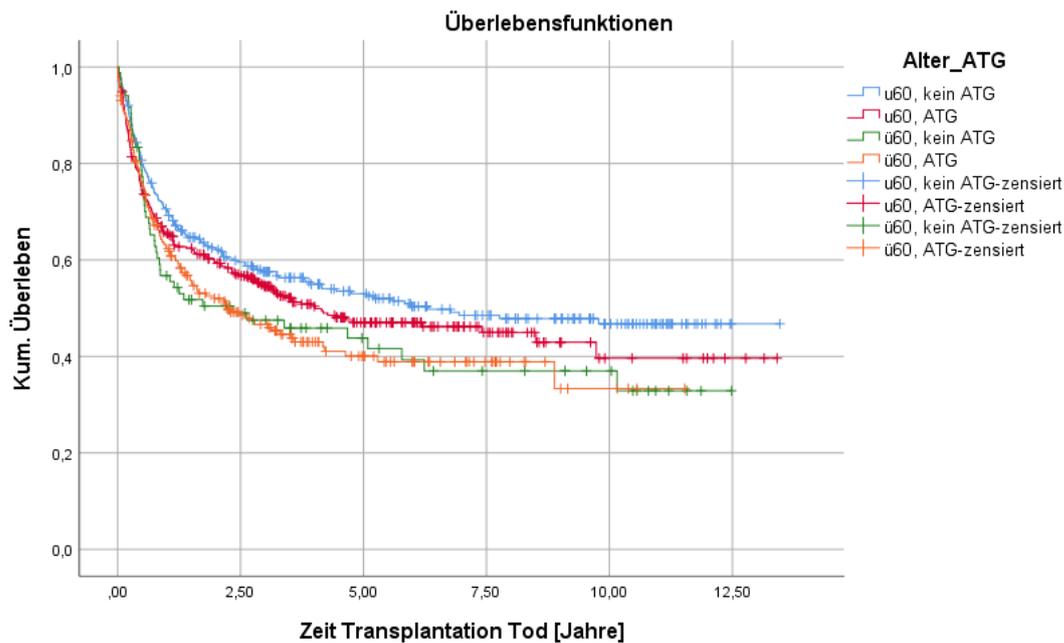


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Alter und ATG

Blau entspricht den Patienten unter 60 Jahren ohne Einsatz von ATG, rot entspricht Patienten unter 60 Jahren mit ATG, grün entspricht Patienten über 60 Jahren ohne ATG, orange entspricht Patienten über 60 Jahren mit ATG. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; u60= Alter unter 60 Jahren; ü60= Alter über 60 Jahren

4.3.5.3 ATG und Krankheitsstadium

Das Krankheitsstadium der Patienten zum Zeitpunkt der SZT wurde für die Überlebenszeitanalysen in drei Gruppen eingeteilt: CR, PR und AD. Für eine CR betrug das mittlere Überleben 7,7 Jahre [95% KI 7,1-8,3]. Patienten mit einer PR vor SZT überlebten im Median 2,8 Jahre [95% KI 1,5-4,1], im Mittel 5,1 Jahre [95% KI 4-6,1], Patienten mit einer AD im Median 2,1 Jahre [95% KI 1,2-2,9] und im Mittel 5,5 Jahre [95% KI 4,9-6,1]. Insgesamt hat das Krankheitsstadium damit einen signifikanten Einfluss als Prognosefaktor auf das Überleben ($p < 0,01$).

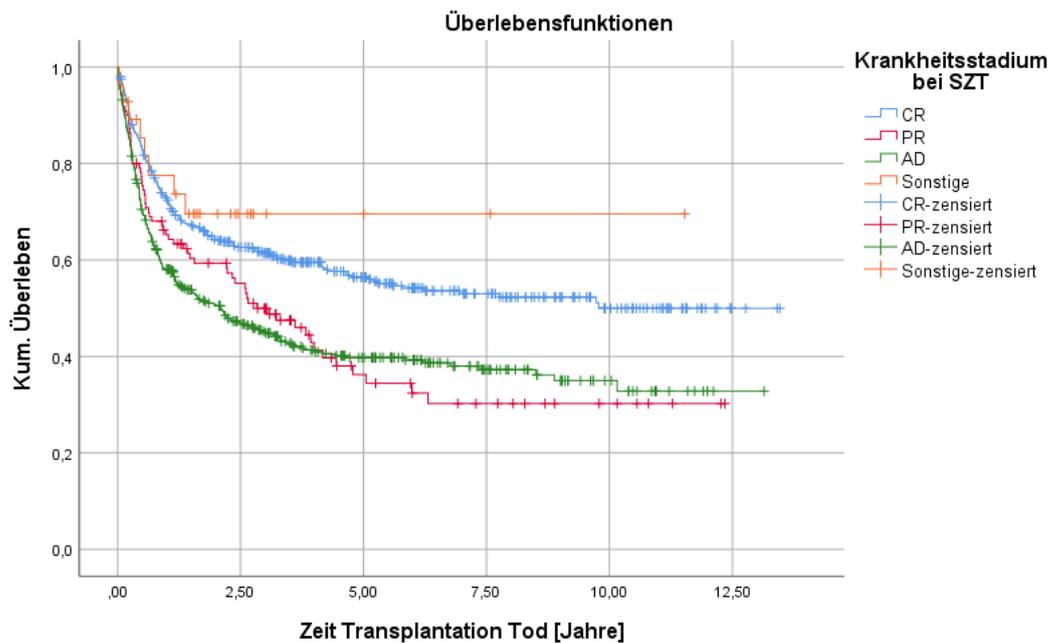


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Blau entspricht den Patienten, die vor SZT eine CR erreichen konnten, rot entspricht den Patienten, die vor SZT eine PR aufwiesen, grün entspricht den Patienten, die zur SZT eine AD aufwiesen, orange entspricht Patienten, über die keine genaueren Informationen vorhanden waren. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: AD= aktive Erkrankung bei SZT; CR= komplette Remission bei SZT; PR= partielle Remission bei SZT; SZT= Stammzelltransplantation

Bei einer CR und dem Einsatz von ATG überlebten die Patienten im Mittel 7,5 Jahre [95% KI 6,5-8,5], ohne ATG im Mittel 7,8 Jahre [95% KI 6,9-8,6]. Für Patienten mit einer PR und ATG konnte ein medianes Überleben von 2,2 Jahren berechnet werden [95% KI 0,6-3,8] bei einem mittleren Überleben von 4,5 Jahren [95% KI 3,2-5,8], für PR ohne ATG ein Median von 5,0 Jahren [95% KI 2,7-7,5] und ein Mittel von 6,2 Jahren [95% KI 4,4-8]. Für Patienten mit einer AD zum Transplantationszeitpunkt und ATG konnte ein medianes Überleben von 2,3 Jahren [95% KI 1,3-3,3] und ein mittleres Überleben von 5,5 Jahren [95% KI 4,7-6,2] berechnet werden, ohne ATG ein Median von 1,3 Jahren [95% KI 0,3-2,3] und ein Mittelwert von 4,9 Jahren [95% KI 4-5,8].

Im univariaten Modell ergab sich damit für ATG kein signifikanter Einfluss, während das Krankheitsstadiums bei Konditionierungsbeginn signifikant blieb ($p < 0,01$). Die Hazard Ratio beträgt 1,3.

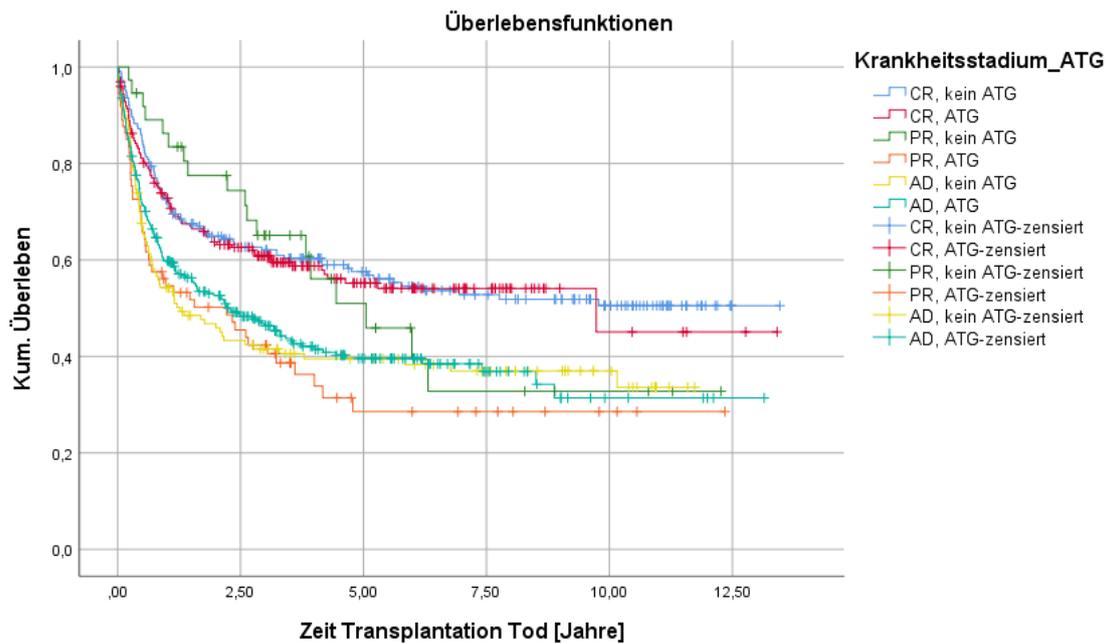


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und ATG

Blau entspricht einer CR vor SZT ohne ATG, rot entspricht einer CR mit ATG, grün entspricht einer PR ohne ATG, orange entspricht einer PR mit ATG, gelb entspricht einer AD ohne ATG, türkis entspricht einer AD mit ATG. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: AD= aktive Erkrankung bei SZT; ATG =Anti-Thymozyten-Globulin; CR= komplette Remission bei SZT; PR= partielle Remission bei SZT

4.3.5.4 ATG und Typisierung

Im Rahmen der Typisierung werden sowohl der Verwandtschaftsgrad (verwandt versus fremd) als auch der HLA-Status (ident versus MM versus haploident) bezüglich des medianen Überlebens ausgewertet.

Patienten, die die Spende eines blutsverwandten Spenders erhalten hatten, zeigten dabei ein medianes Überleben von 4,2 Jahren [95% KI 0,5-7,8] und ein mittleres Überleben von 6,8 Jahren [95% KI 6-7,5], Fremd- SZT einen Median von 3,8 Jahren [95% KI 2,4-5,3] und einen Mittelwert von 6,5 Jahren [95% KI 6-7]. Hier konnte kein signifikanter Einfluss des Verwandtschaftsgrades auf das Überleben nachgewiesen werden.

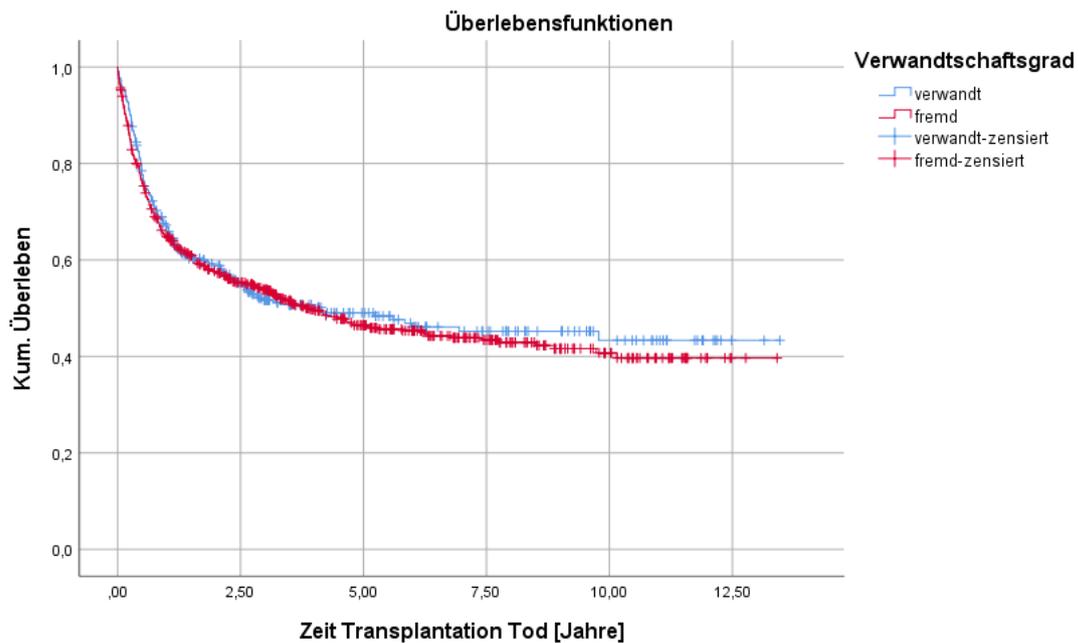


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad

Blau entspricht den Patienten, die die Spende eines verwandten Spenders erhalten hatten, rot entspricht den Patienten, die die Spende eines fremden Spenders erhalten hatten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

HLA-identete SZT führten zu einem medianen Überleben von 4,6 Jahren [95% KI 2,9-6,4] und zu einem mittleren Überleben von 6,8 Jahren [95% KI 6,3-7,4]. SZT mit einem MM führten im Median zu einem Überleben von 3,1 Jahren [95% KI 0,2-6,1] und einem Mittelwert von 5,8 Jahren [95% KI 5-6,5], haploidentete zu einem Median von einem Jahr [95% KI 0,6-1,5] und einem Mittelwert von 4,2 Jahren [95% KI 3-5,4]. Der HLA Status hat somit einen signifikanten Einfluss als Prognosefaktor auf das mittlere Überleben.

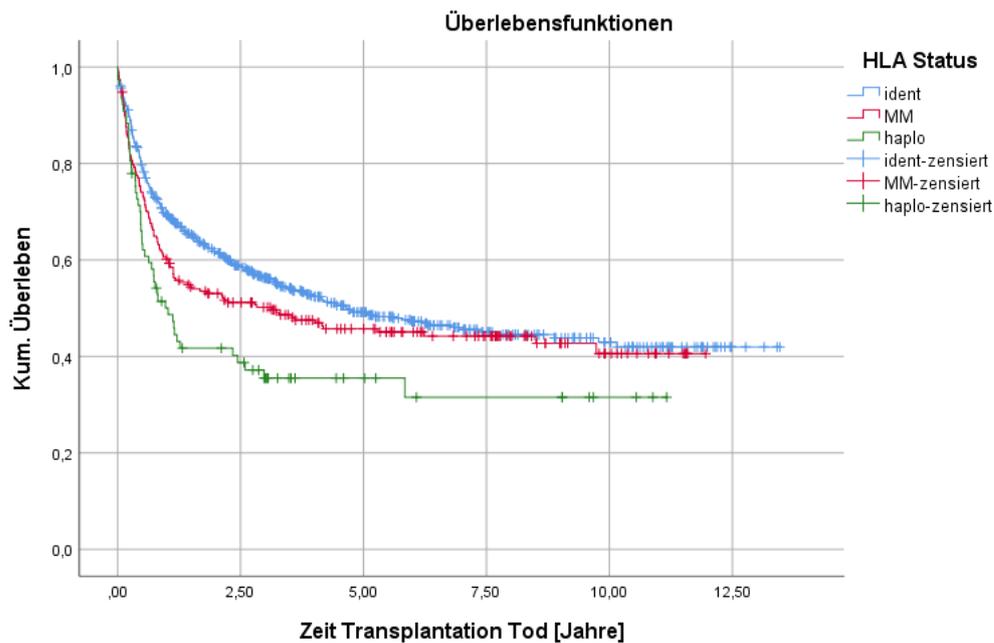


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom HLA Status

Blau entspricht den Patienten, die eine HLA-identische Spende erhalten hatten, rot entspricht den Patienten, die eine MM-Spende erhalten hatten, grün entspricht haploidenten Spenden. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: haplo= haploidentischer HLA-Status; ident= identischer HLA Status; MM= Mismatch des HLA-Status

Für idente Spenden ohne ATG konnte ein mittleres Überleben von 7,7 Jahren [95% KI 6,9-8,4] berechnet werden. Mit ATG überlebten die identisch transplantierten Patienten im Median 3,2 Jahre [95% KI 2,2-4,1], im Mittel 6,1 Jahre [95% KI 5,3-6,8]. MM- SZT ohne die Gabe von ATG überlebten im Median 3,3 Jahre [95% KI 0-8,5], im Mittel 5,9 Jahre [95% KI 4,3-7,5], mit ATG im Median 2,8 Jahre [95% KI 0-5,7], im Mittel 5,5 Jahre [95% KI 4,7-6,3]. Haploidente Übereinstimmungen führten im Median zu einer medianen Überlebenszeit von 0,7 Jahren [95% KI 0,4-1,1] und einem mittleren Überleben von 3 Jahren [95% KI 1,9-4,2] ohne ATG. Eine Berechnung des mittleren Überlebens haploidenter SZT mit ATG ergab 4,6 Jahren [95% KI 4,6-5,7]. Daraus konnte kein signifikanter Einfluss von ATG auf das Überleben gezeigt werden, während der HLA Status signifikant blieb ($p < 0,01$). Die Hazard Ratio beträgt 1,2.

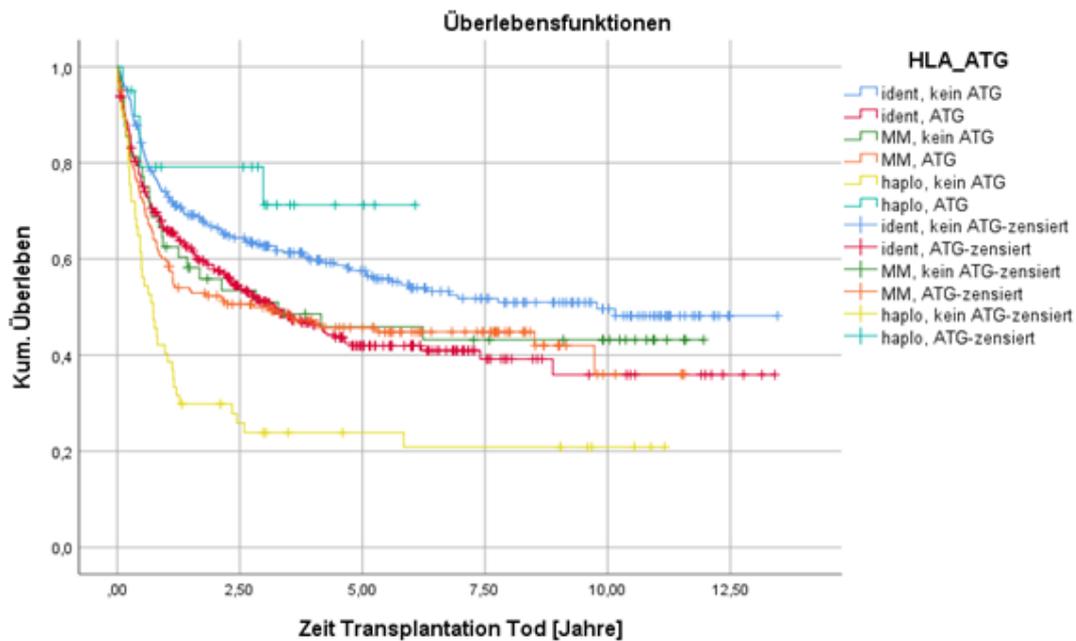


Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom HLA-Status und ATG

Blau entspricht HLA-identen Spenden ohne ATG-Gabe, rot entspricht HLA-identen SZT mit ATG, gelb entspricht einer haploidenten SZT ohne ATG, türkis entspricht einer haploidenten SZT mit ATG. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; haplo= haploidentischer HLA-Status; ident= identischer HLA Status; MM= Mismatch des HLA-Status

4.3.5.5 ATG und Konditionierung

Für die Patienten, die eine myeloabaltive Konditionierung erhielten, konnte ein mittleres Überleben von 8,2 Jahren [95% KI 7,5-8,9] angegeben werden. Bei RIC konnte ein medianes Überleben von 2,4 Jahren [95% KI 1,7-3,1] und ein mittleres Überleben von 5,7 Jahren [95% KI 5,2-6,3] berechnet werden. Dieser Zusammenhang ist mit einem p von kleiner als 0,01 ein wichtiger prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens.

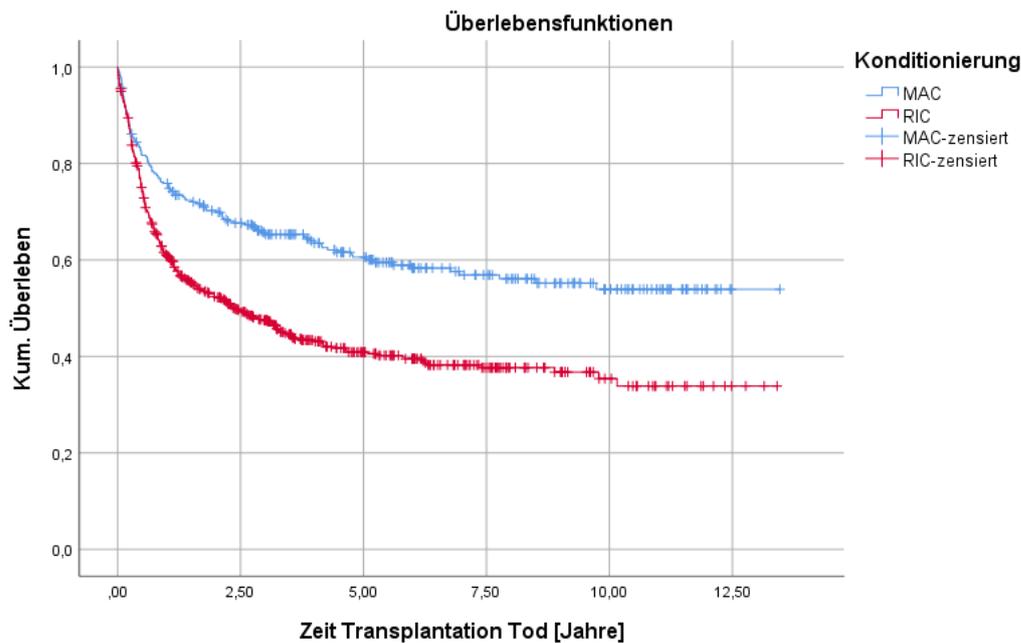


Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur Konditionierung

Blau entspricht Patienten mit RIC, rot entspricht Patienten mit MAC. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität

Bei einer MAC und dem Einsatz von ATG konnte das mediane Überleben auf 9,7 Jahre [95% KI 3,1-16,3] und das mittlere Überleben auf 6,9 Jahre [95% KI 5,9-8] berechnet werden. Ohne ATG konnte für die MAC ein mittleres Überleben von 8,5 Jahren [95% KI 7,6-9,5] berechnet werden. Bei RIC und ATG ergab sich ein medianes Überleben von 2,7 [95% KI 1,8-3,5] und ein mittleres Überleben von 5,9 Jahren [95% KI 5,2-6,5], ohne ATG zu einem Median von 1,7 Jahren [95% 0,5-3] und einem Mittel von 5,3 [95% KI 4,5-6,1].

Ein signifikanter Einfluss von ATG konnte in der univariaten Analyse nicht gezeigt werden, während der Einfluss der Konditionierung mit einer Hazard Ratio von 1,7 signifikant blieb ($p < 0,01$).

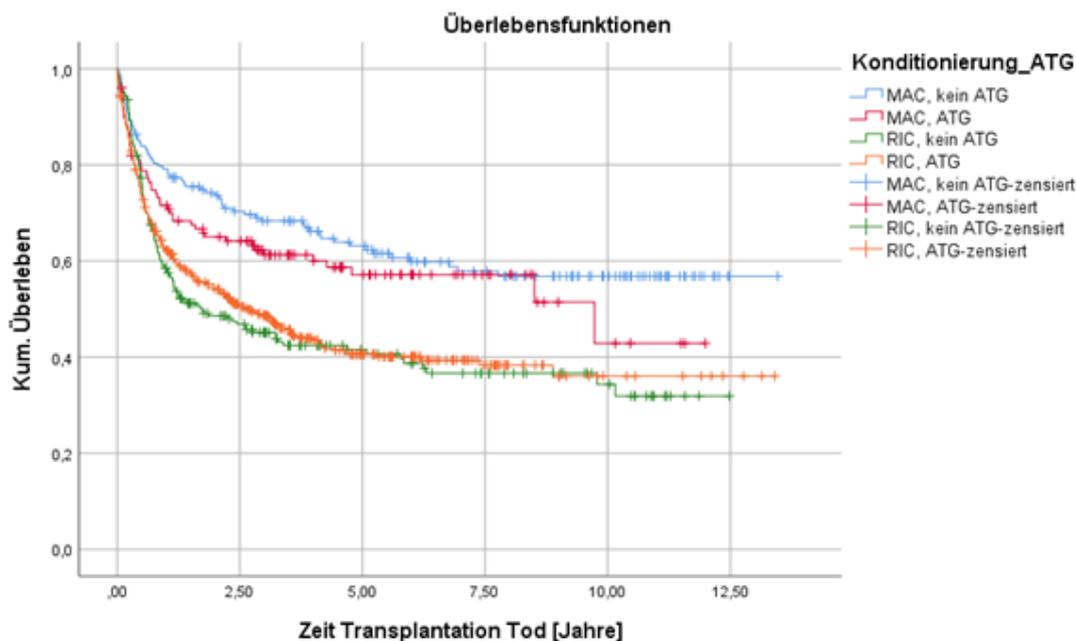


Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Konditionierung und ATG

Blau entspricht einer MAC ohne ATG, rot entspricht einer MAC mit ATG, grün entspricht mit einer RIC ohne ATG, orange entspricht einer RIC mit ATG. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität

Chi-Quadrat-Tests zur Mortalität bezüglich der Konditionierung wurden ebenfalls durchgeführt und sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Mortalität und Konditionierung

Die Summe umfasst alle verstorbenen Patienten (Gesamt sowie mit oder ohne ATG); die Zahlen in den Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne die entsprechende Konditionierung gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Mortalität und Konditionierung	Gesamt n (%) / n (%)	p- Wert	ATG n (%) / n (%)	p- Wert	Kein ATG n (%) / n (%)	p- Wert
Summe	488		294		194	
Mortalität (RIC/ MAC)	369 (56,2) / 119 (40,2)	<0,01	241 (54,9) / 53 (41,4)	<0,01	128 (58,7) / 66 (39,3)	<0,01
Mortalität (TBI/ kein TBI)	172 (51,2) / 316 (51,2)	0,99	79 (55,6) / 215 (50,6)	0,29	93 (47,9) / 101 (52,6)	0,36

Erläuterungen zu Tabelle 23: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; Bu= Busulfan; Cy= Cyclophosphamid; MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; TBI= Total Body Irradiation

Eine Erhöhung der Gesamtmortalität war bei RIC-Protokollen in der Gesamtauswertung als auch mit und ohne ATG nachweisbar. Das relative Risiko konnte hierbei mit 1,4 für die Gesamtgruppe, 1,3 für Protokolle mit und 1,5 ohne ATG berechnet werden. ATG scheint hierbei einen protektiven Effekt zu haben und die Mortalität zu verringern.

Für den Einsatz von TBI-basierten Protokollen konnte keine Erhöhung der Gesamtmortalität nachgewiesen werden.

4.3.5.6 ATG und aGvHD

Zunächst wurde das Auftreten einer aGvHD unter ATG und ohne ATG untersucht. Die entsprechenden Zahlen können Tabelle 24 entnommen werden.

Tabelle 24: Auftreten sämtlicher Grade aGvHD mit oder ohne ATG

Die Summe umfasst dabei alle Patienten mit einer aGvHD; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Auftreten von aGvHD	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	283	
aGvHD (ATG / kein ATG)	148 (28,7) / 135 (37,7)	<0,01

Erläuterungen zu Tabelle 24: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease; ATG = Anti-Thymozyten-Globulin

Es konnte gezeigt werden, dass eine aGvHD unter ATG signifikant seltener auftritt. Das relative Risiko für diesen Zusammenhang kann mit 0,76 angegeben werden.

Dieselbe Berechnung erfolgte für das Auftreten einer zweit- bis viertgradigen aGvHD unter ATG. Hier zeigten sich mit den in Tabelle 25 aufgeführten Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 25: Auftreten aGvHD Grade 2-4 mit oder ohne ATG

Die Summe umfasst dabei alle Patienten mit einer aGvHD der Grade 2-4; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Auftreten von aGvHD Grade 2-4	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	110	
aGvHD (ATG / kein ATG)	59 (11,4) / 51 (14,2)	0,22

Erläuterungen zu Tabelle 25: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease; ATG = Anti-Thymozyten-Globulin

Im nächsten Schritt wurde das Auftreten einer aGvHD unter einer RIC einer MAC gegenübergestellt. Außerdem wurde untersucht, ob die bei Soiffer auffälligen Resultate bestimmter Konditionierungsprotokolle (Soiffer et al., 2017) in unserem Datensatz bestätigt werden konnten. Sämtliche Daten wurden dabei über die gesamte Vergleichsgruppe, in einer Gruppe die ATG erhalten hatte und in einer Gruppe ohne die zusätzliche Gabe von ATG ausgewertet. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: aGvHD und Konditionierung

Die Summe umfasst alle Patienten, die eine aGvHD entwickelt haben (Gesamt sowie mit oder ohne ATG); die Zahlen in den Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne die entsprechende Konditionierung gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

aGvHD und Konditionierung	Gesamt n (%) / n (%)	p- Wert	ATG n (%) / n (%)	p- Wert	Kein ATG n (%) / n (%)	p- Wert
Summe	362		199		163	
aGvHD (RIC/ MAC)	151 (25,1) / 132 (48,4)	<0,01	99 (24,6) / 63 (43)	<0,01	52 (26,1) / 83 (52,2)	<0,01
aGvHD (TBI/ kein TBI)	152 (48,9) / 131 (23,3)	<0,01	67 (51,1) / 81 (21)	<0,01	85 (47,2) / 50 (28,1)	<0,01

Erläuterungen zu Tabelle 26: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease; ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; Bu= Busulfan; MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; TBI= Total Body Irradiation

Eine signifikant verminderte Rate an aGvHD zeigte sich bei RIC im Vergleich zu MAC sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei der Gruppe mit beziehungsweise ohne ATG. Das relative Risiko hierfür beträgt 0,52 für die Gesamtgruppe, 0,57 für Protokolle mit und 0,50 ohne ATG.

Unter TBI konnten signifikante Unterschiede für alle drei Vergleichsgruppen berechnet werden. Für die signifikanten Ergebnisse wurde das relative Risiko berechnet: Im Gesamtvergleich war eine aGvHD insgesamt 2,1-mal wahrscheinlicher, unter ATG 2,43-, und ohne ATG 1,68-mal. ATG scheint diesen Zusammenhang zu aggravieren.

Patienten mit dem Auftreten einer aGvHD zeigten ein mittleres Überleben von 7,6 Jahren [95% KI 6,8-8,3] im Vergleich zum Nicht-Auftreten dieser mit median 3,2 Jahren [95% KI 2,2-4,2] und im Mittelwert 6,2 Jahren [95% KI 5,7-6,8]. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ($p < 0,01$).

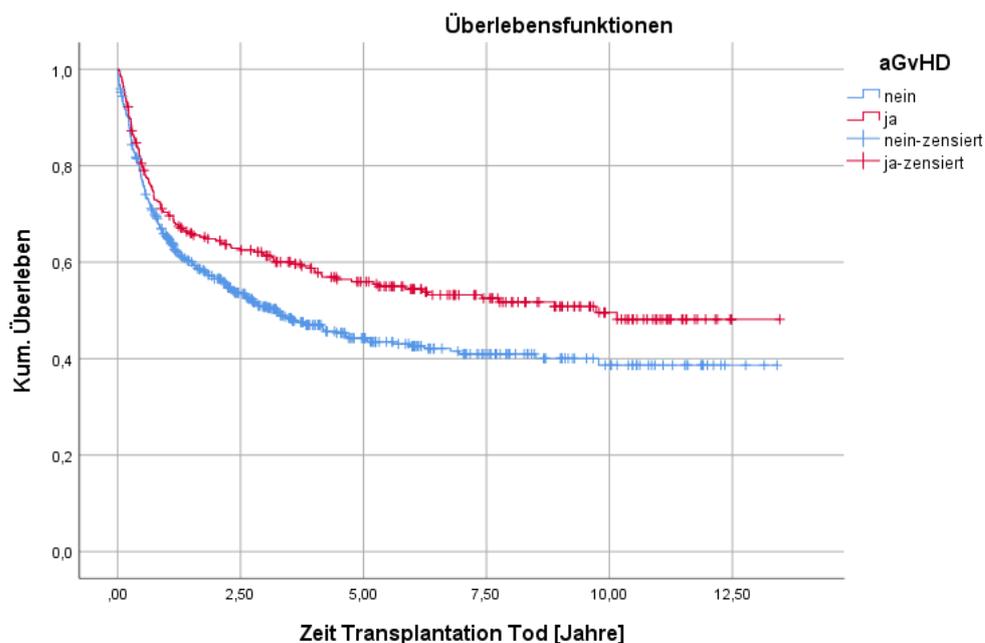


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD

Blau entspricht Patienten, die im Verlauf keine aGvHD entwickelten, rot entspricht Patienten, die im Verlauf eine aGvHD entwickelten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease

Bei Auftreten einer aGvHD und dem Einsatz von ATG konnte das mediane Überleben auf 5,3 Jahre [95% KI 1,9-8,6] und das mittlere Überleben auf 5,9 Jahre [95% KI 5-6,8] berechnet werden. Ohne ATG konnte für das Auftreten einer

aGvHD ein medianes Überleben von 8,3 [95% KI 7,3-9,4] berechnet werden. Ohne Auftreten einer aGvHD, aber mit ATG ergab sich ein medianes Überleben von 3,2 [95% KI 2,1-4,4] und ein mittleres Überleben von 6,4 Jahren [95% KI 5,7-7,1], ohne ATG zu einem Median von 3,2 Jahren [95% KI 1,4-5,1] und einem Mittelwert von 5,6 [95% KI 4,9-6,5].

Ein signifikanter Einfluss von ATG konnte in der univariaten Analyse nicht gezeigt werden, während der Einfluss aGvHD mit einer Hazard Ratio von 0,75 signifikant blieb ($p < 0,01$).

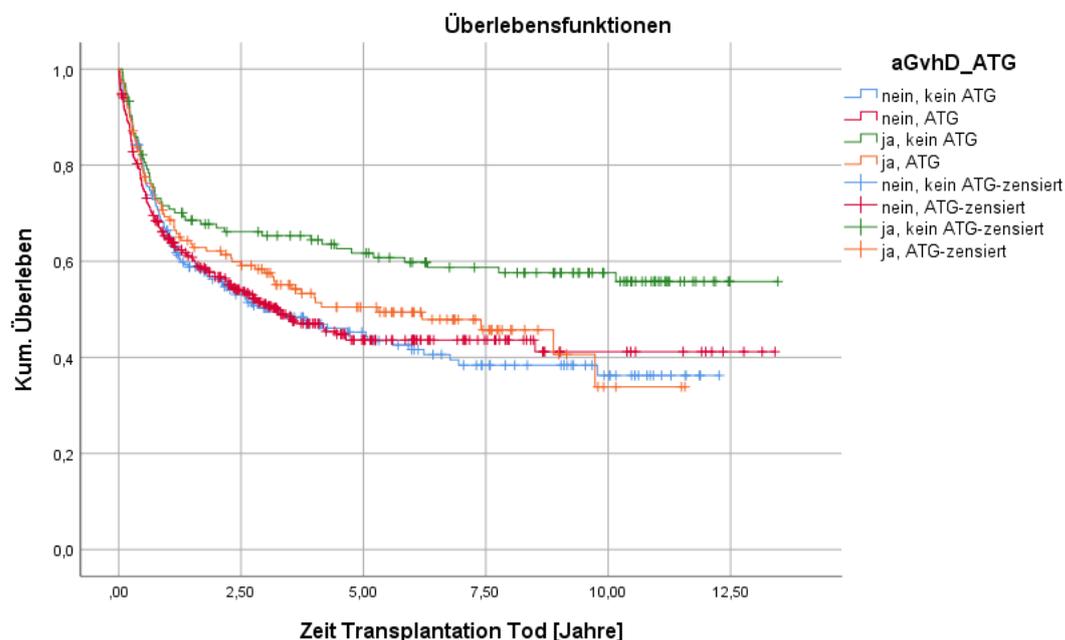


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD und ATG

Blau entspricht Patienten, die im Verlauf keine aGvHD entwickelten und kein ATG erhalten haben, rot entspricht Patienten, die im Verlauf keine aGvHD entwickelten, aber ATG erhielten. Grün entspricht den Patienten, die eine aGvHD entwickelten und kein ATG erhielten und orange entspricht den Patienten, die eine aGvHD entwickelten und ATG erhielten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease; ATG = Anti-Thymozyten-Globulin

Eine weitere Analyse erfolgte für das Auftreten einer zweit- bis viertgradigen aGvHD: Patienten mit dem Auftreten einer aGvHD zeigten ein medianes Überleben von 2,9 Jahren [95% KI 0,1-5,8] sowie einen Mittelwert von 5,6 Jahren [95% KI 4,5-6,7] im Vergleich zum Nicht-Auftreten dieser mit median 4,4 Jahren

[95% KI 2,4-6,5] und einem mittleren Überleben von 6,8 Jahren [95% KI 6,4-7,3]. Dies entspricht keinem signifikanten Unterschied.

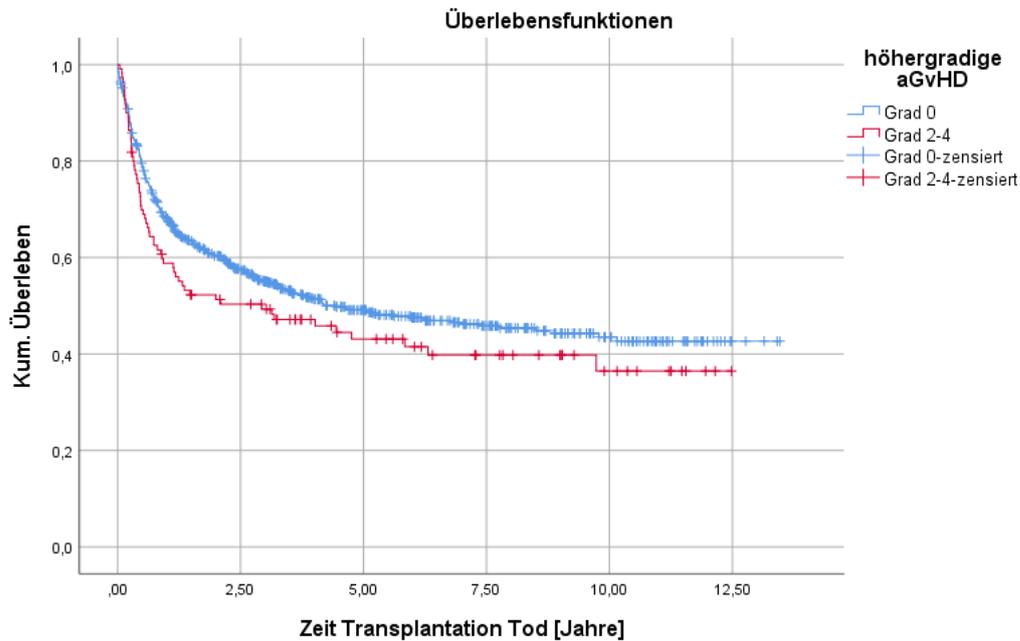


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer höhergradigen aGvHD

Blau entspricht Patienten, die im Verlauf keine aGvHD entwickelten, rot entspricht Patienten, die im Verlauf eine aGvHD der Grade 2-4 entwickelten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease

4.3.5.7 ATG und cGvHD

Das Auftreten einer cGvHD mit und ohne ATG kann Tabelle 27 entnommen werden.

Tabelle 27: cGvHD und ATG

Die Summe umfasst dabei alle Patienten mit einer cGvHD; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Auftreten von cGvHD	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	436	
cGvHD (ATG / kein ATG)	219 (49,7) / 217 (68,5)	<0,01

Erläuterungen zu Tabelle 27: ATG = Anti-Thymozyten-Globulin; cGvHD= chronische Graft-versus-Host-Disease

Es konnte gezeigt werden, dass eine cGvHD unter ATG signifikant seltener auftritt. Das relative Risiko für diesen Zusammenhang kann mit 0,73 angegeben werden.

Patienten mit dem Auftreten einer cGvHD zeigten ein medianes Überleben von 7,9 Jahren [95% KI 7,3-8,5] im Vergleich zum Nicht-Auftreten dieser mit median 6,2 Jahren [95% KI 3,4-9,1] und im Mittelwert 7,1 Jahren [95% KI 6,3-7,8]. Dieser Zusammenhang ist bei einem p von 0,03 signifikant. Die cGvHD ist damit ein wichtiger prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens.

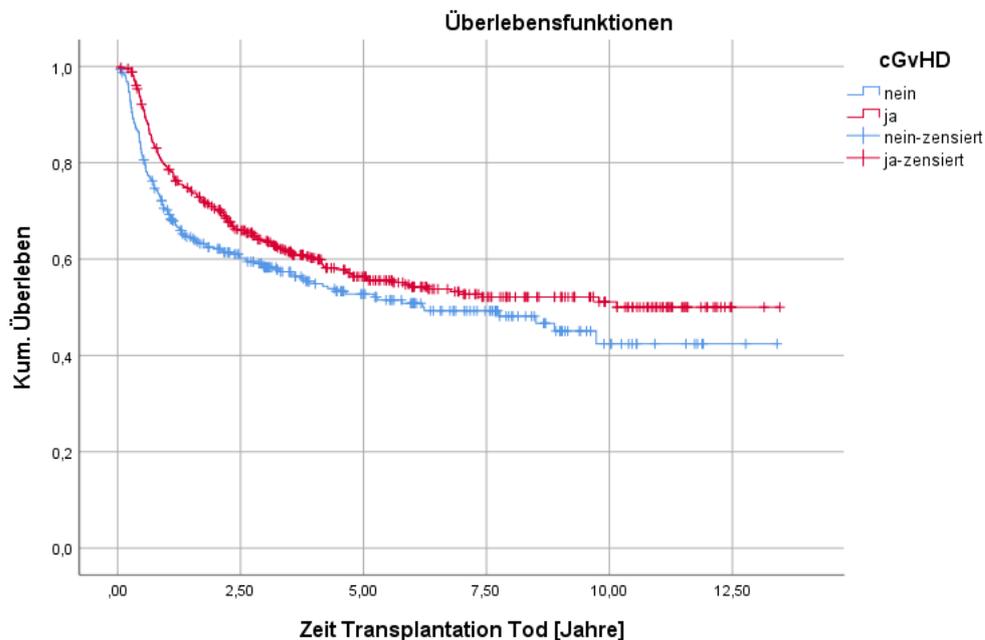


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD

Blau entspricht Patienten, die im Verlauf keine cGvHD entwickelten, rot entspricht Patienten, die im Verlauf eine cGvHD entwickelten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: cGvHD= chronische Graft-versus-Host-Disease

Ohne Auftreten einer cGvHD und mit dem Einsatz von ATG konnte das mediane Überleben auf 8,5 Jahre [95% KI 4,7-12,3] und das mittlere Überleben auf 7,0 Jahre [95% KI 5,9-8] berechnet werden. Ohne ATG und ohne Auftreten einer cGvHD konnte ein mittleres Überleben von 6,0 Jahren [95% KI 4,9-7,1] und ein medianes Überleben von 5,2 Jahren [95% KI 0,3-10,1] berechnet werden.

Bei Auftreten einer cGvHD und dem Einsatz von ATG ergab sich ein mittleres Überleben von 7,5 [95% KI 6,7-8,4], ohne ATG zu einen Mittelwert von 8,2 Jahren [95% 7,3-9].

Ein signifikanter Einfluss von ATG konnte in der univariaten Analyse nicht gezeigt werden, während der Einfluss der cGvHD mit einer Hazard Ratio von 0,79 signifikant blieb ($p = 0,03$).

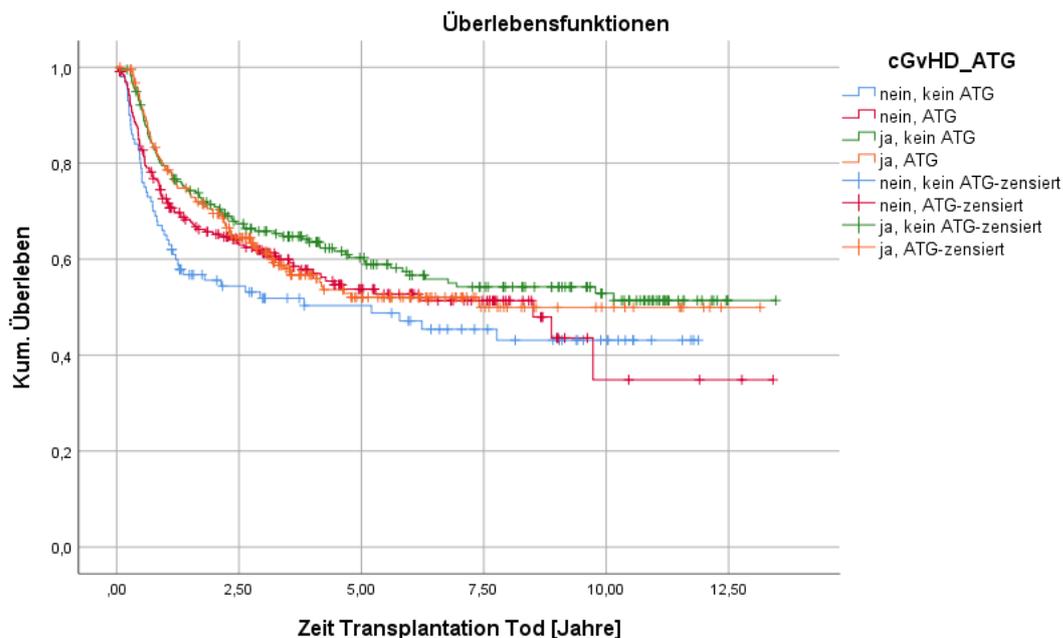


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD und ATG

Blau entspricht Patienten, die im Verlauf keine cGvHD entwickelten und kein ATG erhalten haben, rot entspricht Patienten, die im Verlauf keine cGvHD entwickelten, aber ATG erhielten. Grün entspricht den Patienten, die eine cGvHD entwickelten und kein ATG erhielten und orange entspricht den Patienten, die eine cGvHD entwickelten und ATG erhielten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; cGvHD= chronische Graft-versus-Host-Disease

4.3.5.8 ATG und Virusreaktivierung/Infektion

Im nächsten Schritt wurde die Inzidenz einiger häufigen Virusreaktivierungen/Infektionen in Abhängigkeit von einer ATG-Gabe untersucht. Dabei wurden zum einen alle Virusspezies gesammelt ausgewertet, zum anderen erfolgte eine differenzierte Auswertung nach einigen großen Virusfamilien. Zusätzlich wurden die nach SZT häufig aufgetretenen Viren noch

im zeitlichen Verlauf ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Auftreten von Virusinfektionen mit oder ohne ATG

Die Summe entspricht der Gesamtzahl der Virusnachweise; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Virusnachweise unter ATG	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	1654	
Virusgruppen		
Virus gesamt (ATG/ kein ATG)	430 (75,8) / 294 (76,2)	0,91
Herpesviren (ATG/ kein ATG)	363 (64) / 264 (68,4)	0,16
Polyomaviren (ATG/ kein ATG)	114 (20,1) / 96 (24,9)	0,08
Respiratorische Viren (ATG/ kein ATG)	78 (13,8) / 44 (11,4)	0,28
Gastrointestinale Viren (ATG/ kein ATG)	84 (14,8) / 58 (15)	0,93
Andere Viren (ATG/ kein ATG)	75 (13,2) / 48 (12,4)	0,72
Exemplarische Virusspezies		
CMV (ATG/ kein ATG)	236 (41,6) / 183 (47,4)	0,08
EBV (ATG/ kein ATG)	109 (19,2) / 69 (17,9)	0,6
ADV (ATG/ kein ATG)	57 (10,1) / 41 (10,6)	0,78
Tag 0-30 nach SZT		
Virus gesamt (ATG/ kein ATG)	161 (28,5) / 124 (32,1)	0,22
CMV (ATG/ kein ATG)	79 (13,9) / 49 (12,7)	0,58
EBV (ATG/ kein ATG)	12 (2,1) / 9 (2,3)	0,82
ADV (ATG/ kein ATG)	7 (1,2) / 12 (3,11)	0,04
Tag 31-100 nach SZT		
Virus gesamt (ATG/ kein ATG)	272 (48,1) / 198 (51,3)	0,33
CMV (ATG/ kein ATG)	212 (37,4) / 129 (33,4)	0,21
EBV (ATG/ kein ATG)	43 (7,6) / 19 (54,9)	0,10
ADV (ATG/ kein ATG)	19 (3,4) / 16 (2,8)	0,61
Über 100 Tage nach SZT		
Virus gesamt (ATG/ kein ATG)	310 (54,8) / 198 (51,3)	0,29
CMV (ATG/ kein ATG)	118 (20,8) / 96 (24,9)	0,14
EBV (ATG/ kein ATG)	80 (14,1) / 40 (10,4)	0,09
ADV (ATG/ kein ATG)	37 (6,5) / 31 (8)	0,38

Erläuterungen zu Tabelle 28: ADV= Adenovirus; ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CMV= Zytomegalievirus; EBV= Epstein-Bar-Virus

Lediglich für die Inzidenz von ADV-Reaktivierungen/Infektionen innerhalb der ersten 30 Tagen nach SZT konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das relative Risiko für den Nachweis von ADV bei Gabe von ATG im genannten Zeitraum beträgt 0,39. Dieses Ergebnis kann aufgrund der geringen Fallzahl vernachlässigt werden. Ansonsten fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gabe von ATG und dem Auftreten von Virusinfektionen.

Der CMV-Status von Spendern und Empfängern wird standardmäßig bereits vor der SZT überprüft. In Tabelle 29 sind die Daten bezüglich des Auftretens von CMV-Infektionen im Hinblick auf das Vorliegen eines CMV-MM sowohl im gesamten Beobachtungszeitraum als auch in bestimmten Zeitintervallen nach SZT aufgeführt.

Tabelle 29: CMV Status und Reaktivierung

Die Summe entspricht der Gesamtzahl der Virusreaktivierung/Infektionen gesamt sowie mit bzw. ohne ATG; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne CMV Übereinstimmung gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

CMV-Status und Reaktivierung	Gesamt		mit ATG		ohne ATG	
	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert
Summe	417		236		181	
Gesamter Zeitraum (MM/ kein MM)	118 (39,4) / 299 (45,7)	0,09	75 (40,8) / 161 (42)	0,77	43 (38,4) / 138 (50,9)	0,03
Tag 0-30 Tage (MM/ kein MM)	24 (8,6) / 40 (6,6)	0,28	15 (8,6) / 22 (6,3)	0,32	9 (8,6) / 18 (7)	0,61
Tag 31-100 Tage (MM/ kein MM)	106 (37,7) / 183 (29,6)	0,01	74 (42,8) / 112 (30,4)	<0,01	32 (29,6) / 71 (28,4)	0,81
Über 100 Tage (MM/ kein MM)	68 (24,2) / 102 (16,3)	<0,01	45 (25,7) / 51 (13,8)	<0,01	23 (21,7) / 51 (19,9)	0,70

Erläuterungen zu Tabelle 29: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CMV= Zytomegalievirus; MM= Mismatch

Es konnten signifikante p-Werte bezüglich des CMV-Status sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die mit ATG behandelten Patienten für den Zeiträume von Tag 31-100 und über 100 Tage nach SZT ermittelt werden. Auch hier wurden für die signifikanten Ergebnisse relative Risiken berechnet: Unter

ATG traten CMV-Virusinfektionen im Zeitraum zwischen 31 und 100 Tagen bei Vorliegen eines CMV-MM insgesamt 1,41-mal häufiger (Gesamte Gruppe: 1,27), über 100 Tage nach SZT 1,86-mal häufiger auf (Gesamte Gruppe: 1,49).

Über den gesamten Zeitraum gerechnet traten CMV-Reaktivierungen ohne Gabe von ATG und bei Vorliegen eines CMV-MM jedoch 0,75-mal seltener auf.

Im Folgenden wurde die Abhängigkeit des Auftretens von Virusinfektionen von der Konditionierung untersucht. Angaben zu den Ergebnissen dieser Untersuchung über die gesamte Gruppe hinweg sowie aufgeschlüsselt nach ATG-Gabe können Tabelle 30 entnommen werden.

Tabelle 30: Abhängigkeit des Auftretens von Virusinfektionen von der Konditionierung und ATG

Die Summe entspricht der Anzahl aller Patienten mit mindestens einmaligem Virusnachweis gesamt sowie mit bzw. ohne ATG; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne die entsprechende Konditionierung gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Virusinfektion und Konditionierung	Gesamt		mit ATG		ohne ATG	
	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert
Summe	256		151		105	
Virus Gesamter Zeitraum (RIC/ MAC)	171 (50) / 89 (61)	0,03	113 (50,4) / 40 (60,6)	0,15	58 (49,2) / 49 (60,5)	0,11
Virus Gesamter Zeitraum (TBI/ kein TBI)	81 (52) / 175 (54)	0,72	43 (45) / 108 (57)	0,05	38 (63) / 67 (49)	0,06
Virus Tag 0-30 Tage (RIC/MAC)	198 (30,1) / 88 (29,7)	0,89	133 (30,3) / 40 (31,3)	0,84	65 (29,8) / 48 (28,6)	0,79
Virus Tag 31-100 Tage (RIC/MAC)	310 (47,2) / 161 (54,4)	0,04	209 (47,6) / 59 (46,1)	0,76	101 (46,3) / 102 (60,7)	<0,01
Virus über 100 Tage (RIC/MAC)	345 (52,5) / 163 (55,1)	0,46	237 (54) / 73 (57)	0,54	108 (49,5) / 90 (53,6)	0,43

Erläuterungen zu Tabelle 30: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; Bu=Busulfan; CMV= Zytomegalievirus; MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; TBI= Total Body Irradiation

Signifikant erniedrigte Infektionszahlen konnten jeweils für die RIC über den gesamten Zeitverlauf und den Zeitraum zwischen Tag 31 und 100 nach SZT beobachtet werden, hier außerdem bei Protokollen ohne ATG. Das relative Risiko für eine Virusreaktivierung/Infektion bei RIC über den gesamten Zeitraum kann dabei mit 0,82 berechnet werden, und beträgt im Zeitraum zwischen Tag

31 und 100 nach SZT gesamt ebenfalls 0,87 und bei Nicht-Anwendung von ATG 0,76.

Außerdem ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Virusreaktivierungen/Infektionen bei der Kombination von TBI und ATG: diese traten bei TBI rund 20% seltener auf.

Ein signifikanter Unterschied auf das Überleben bezüglich des CMV-Status bei SZT konnte nicht nachgewiesen werden. Das mediane Überleben bei Vorliegen eines CMV-MM betrug in dieser Auswertung 4 [95% KI 2,5-5,6] und der Mittelwert 6 Jahre [95% KI 5,4-6,7], ohne im Median bei 3,8 Jahren [95% KI 1,8-5,8] und im Mittel bei 6,6 [95% KI 6,1-7,1].

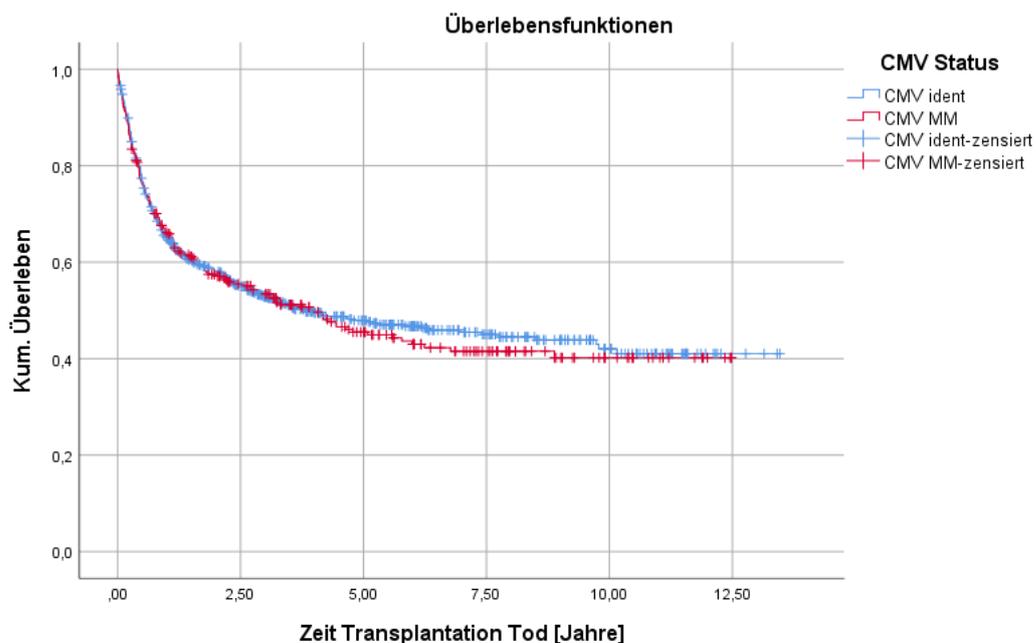


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom CMV Status

Blau entspricht den Patienten, mit übereinstimmendem CMV Status, rot entspricht den Patienten mit Abweichung im CMV Status. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: CMV= Zytomegalievirus; ident= übereinstimmender CMV-Status vor SZT; MM= Abweichung im CMV Status vor SZT

4.3.5.9 ATG und Rezidiv

Als weiterer Parameter wurden die Einflüsse von ATG auf das Auftreten von Rezidiven untersucht. Tabelle 31 zeigt dabei die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven mit und ohne ATG.

Tabelle 31: Auftreten von Rezidiven unter ATG

Die Summe entspricht der Anzahl der Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Auftreten von Rezidiven unter ATG	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	316	
Rezidiv (ATG / kein ATG)	194 (34,2) / 122 (31,7)	0,42

Erläuterungen zu Tabelle 31: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von ATG und dem vermehrten Auftreten von Rezidiven.

Auch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Rezidiven wurde auf den Einfluss der Konditionierung hin untersucht. Auch hier wurden die bei Soiffer auffälligen Resultate bestimmter Konditionierungsprotokolle untersucht (Soiffer et al., 2017). Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Abhängigkeit der Häufigkeit von Rezidiven von der Konditionierung und von ATG

Die Summe entspricht der Anzahl der Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten, gesamt sowie mit bzw. ohne ATG; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise ohne die entsprechende Konditionierung gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

Rezidiv und Konditionierung	Gesamt		ATG		Kein ATG	
	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert	n (%) / n (%)	p- Wert
Summe	316		194		122	
Rezidiv (RIC/ MAC)	234 (35,7) / 82 (27,7)	0,02	161 (36,7) / 33 (25,8)	0,02	73 (33,6) / 49 (29,2)	0,35
Rezidiv (TBI / kein TBI)	104 (31) / 212 (34,4)	0,28	45 (31,7) / 149 (35,1)	0,46	59 (30,4) / 63 (33)	0,59

Erläuterungen zu Tabelle 32: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; Bu= Busulfan; MAC= Myeloablative Konditionierung; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; TBI= Total Body Irradiation

Eine signifikant erhöhte Rate an Rezidiven konnte für die Anwendung von RIC-Protokollen in der Gesamtgruppe und bei ATG-Anwendung nachgewiesen werden.

Das relative Risiko für das Auftreten eines Rezidivs unter RIC im Vergleich zu MAC kann bezogen auf alle Patienten mit 1,28, bezogen auf die Anwendung von ATG mit 1,42 angegeben werden.

Das Auftreten eines Rezidivs konnte mathematisch als signifikanter Parameter bezüglich des medianen Überlebens berechnet werden und gehört damit zu den wichtigsten Mediatorvariablen. Das mediane Überleben lag bei Auftreten eines Rezidivs bei 1,2 Jahren [95% KI 0,9-1,4], das mittlere Überleben 3,2 Jahre [95% KI 2,7-3,7]. Das mittlere Überleben ohne Auftreten eines Rezidivs betrug 8,4 Jahre [95% KI 7,9-8,9] ($p < 0,01$).

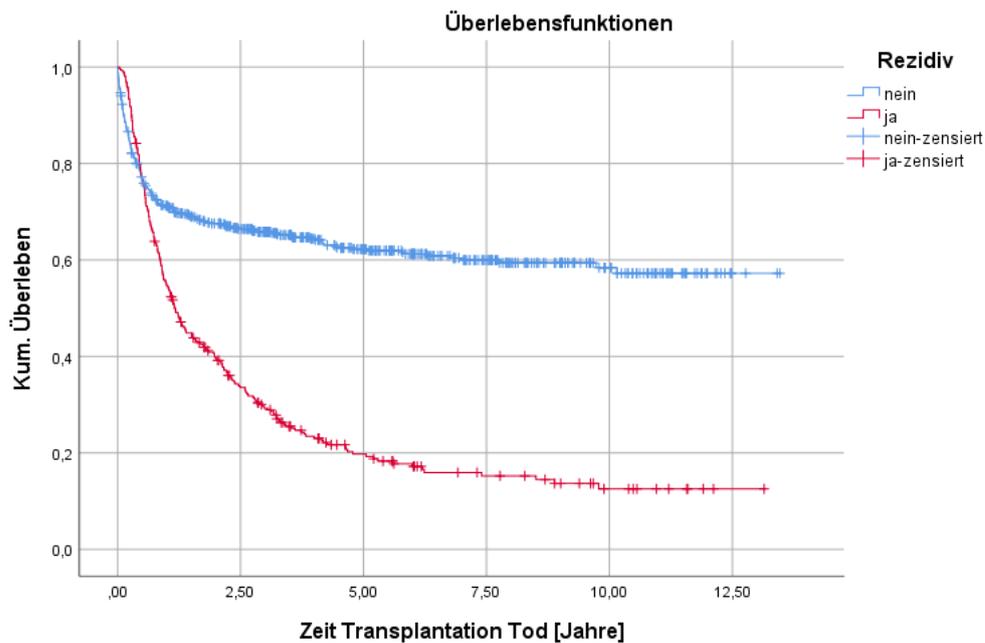


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs

Blau entspricht den Patienten, die im Verlauf kein Rezidiv entwickelten, rot entspricht den Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Mit ATG und Auftreten eines Rezidivs betrug das mediane Überleben 1,2 Jahre [95% KI 0,8-1,6], das mittlere Überleben 3,0 Jahre [95% KI 2,5-4], ohne ATG im Median 1,1 Jahre [95% KI 0,9-1,4] und im Mittelwert 3,2 Jahre [95% KI 2,5-4]. Das mittlere Überleben ohne Rezidiv mit ATG betrug 8,3 Jahre [95% KI 7,5-9], ohne ATG 8,6 Jahre [95% KI 7,9-9,4].

In der univariaten Analyse konnte die Gabe von ATG kein signifikantes Ergebnis erbringen, während der Einfluss von Rezidiven auf das mediane Überleben mit einem p kleiner als 0,01 signifikant blieb. Die Hazard Ratio betrug 2,6.

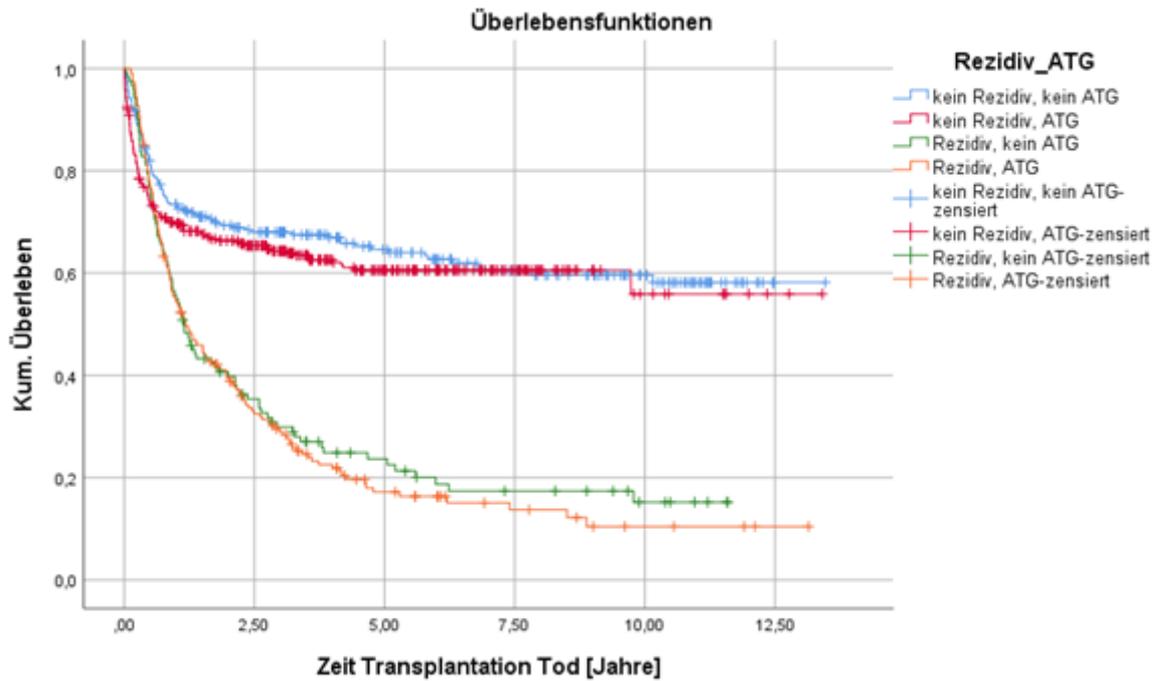


Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs und ATG

Blau entspricht Patienten ohne Rezidiv und ohne Einsatz von ATG, rot entspricht keinem Rezidiv mit ATG, grün entspricht einem Rezidiv ohne ATG und orange entspricht einem Rezidiv und ATG. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin

4.3.5.10 Zusammenfassung

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 33 die signifikant berechneten p-Werte und Hazard Ratio der univariaten Analysen aufgeführt.

Tabelle 33: Übersicht der signifikanten univariaten Analysen

Weitere Angaben können in den jeweiligen Kapiteln nachgelesen werden.

Univariate Analyse	Hazard Ratio	p-Wert
Alter der Patienten U60/Ü60	1,3	0,012
Krankheitsstadium CR/PR/AD	1,2	<0,01
HLA Status ident/MM/haplo	1,2	<0,01
Konditionierung MAC/RIC	1,7	<0,01
aGvHD Grad 1-4/nein	0,75	<0,01
cGvHD ja/nein	0,79	0,03
Rezidiv ja/nein	2,6	<0,01

Erläuterungen zu Tabelle 33: AD= aktive Erkrankung bei SZT; ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; CR= komplette Remission bei SZT; haplo= haploidentischer HLA-Status; ident= identischer HLA Status; MAC= Myeloablative Konditionierung; MM= Mismatch; PR= partielle Remission bei SZT; RIC= Konditionierung mit reduzierter Intensität; u60= Alter unter 60 Jahren; ü60= Alter über 60 Jahren

4.3.6 Dosierung von ATG

Im Tübinger Kollektiv wurde ATG in zwei Dosierungen verwendet: 10 beziehungsweise 20 mg/kg KG/Tag. Die Ergebnisse dieser Auswertung auf die in den vorigen Kapiteln ausgewerteten Parametern sind in Tabelle 34 zusammengetragen.

Tabelle 34: Verhalten wichtiger Verlaufsparemeter unter unterschiedlichen Dosierungen von ATG

Die Summe entspricht der Anzahl der Patienten, die ATG erhalten hatten; die Zahlen in Klammern müssen dabei jeweils als Anteil der angegebenen Komplikation an allen Patienten mit der niedrigeren (vor dem Schrägstrich) beziehungsweise höheren Dosierung von ATG gelesen werden. Sie dienen auch zur Berechnung des Relativen Risikos.

ATG-Dosierung (10/20 mg/kg KG/Tag)	n (%) / n (%)	p-Wert
Summe	567	
Virusinfektionen (ATG=10 / ATG=20)	107 (76,4) / 251 (75,7)	0,87
Rezidiv (ATG=10 / ATG=20)	63 (45) / 105 (31,8)	<0,01
aGvHD (ATG=10 / ATG=20)	25 (18,8) / 95 (31,5)	<0,01
cGvHD (ATG=10 / ATG=20)	50 (43,9) / 127 (49,4)	0,32
Mortalität (ATG=10 / ATG=20)	69 (49,3) / 174 (52,7)	0,49

Erläuterungen zu Tabelle 34: aGvHD= akute Graft-versus-Host-Disease; ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; cGvHD= chronische Graft-versus-Host-Disease; KG= Körpergewicht

In der Subgruppenanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich einer Dosierung von ATG von 10 bzw. 20 mg/kg KG/Tag beim Auftreten von Rezidiven und aGvHD. Ein Rezidiv ist unter einer ATG-Dosis von 10 mg/kg KG/Tag 1,41-mal häufiger als unter 20 mg/kg KG/Tag. Das relative Risiko für eine aGvHD hingegen sinkt bei einer ATG-Dosierung von 10 mg/kg KG/Tag und beträgt 0,6.

4.3.7 Multivariate Analysen

In der multivariaten Analyse eines Cox-Modells wurden all diejenigen Parameter, die in den bivariaten Auswertungen signifikante Ergebnisse erzielt hatten, vergleichend ausgewertet. Diese umfassen das Alter der Patienten, das Krankheitsstadium, den HLA-Status, die Konditionierung sowie das Auftreten von Rezidiven.

Hierbei ergab sich lediglich, dass ATG beim HLA-Status nach Einbezug aller Prognosefaktoren einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben hat, aber nicht unidirektional: Für HLA-idente SZT verschlechtert ATG das mittlere Überleben, für MM bleibt ATG ohne Einfluss und für haploidente SZT verbessert ATG das mittlere Überleben. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 22 bis Abbildung 24 graphisch dargestellt.

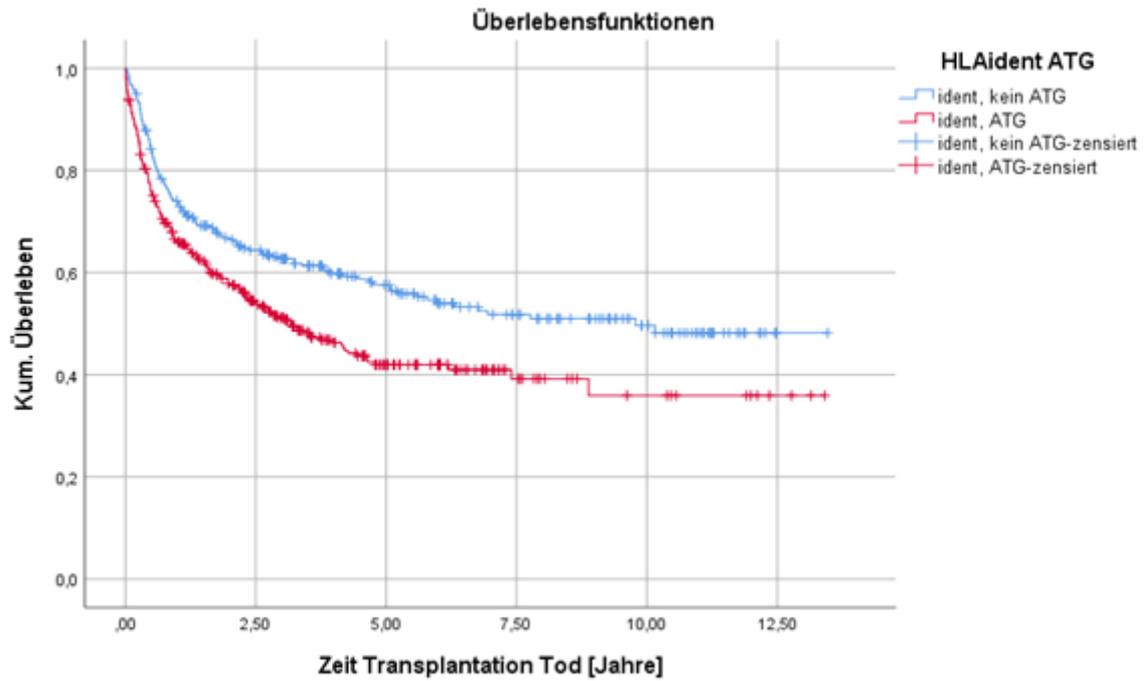


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von ATG bei HLA-identischer SZT

Blau entspricht den Patienten, die eine HLA-idente Spende ohne ATG erhalten hatten, rot entspricht den Patienten, die eine HLA-idente Spende und ATG erhalten hatten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; ident= identischer HLA-Status

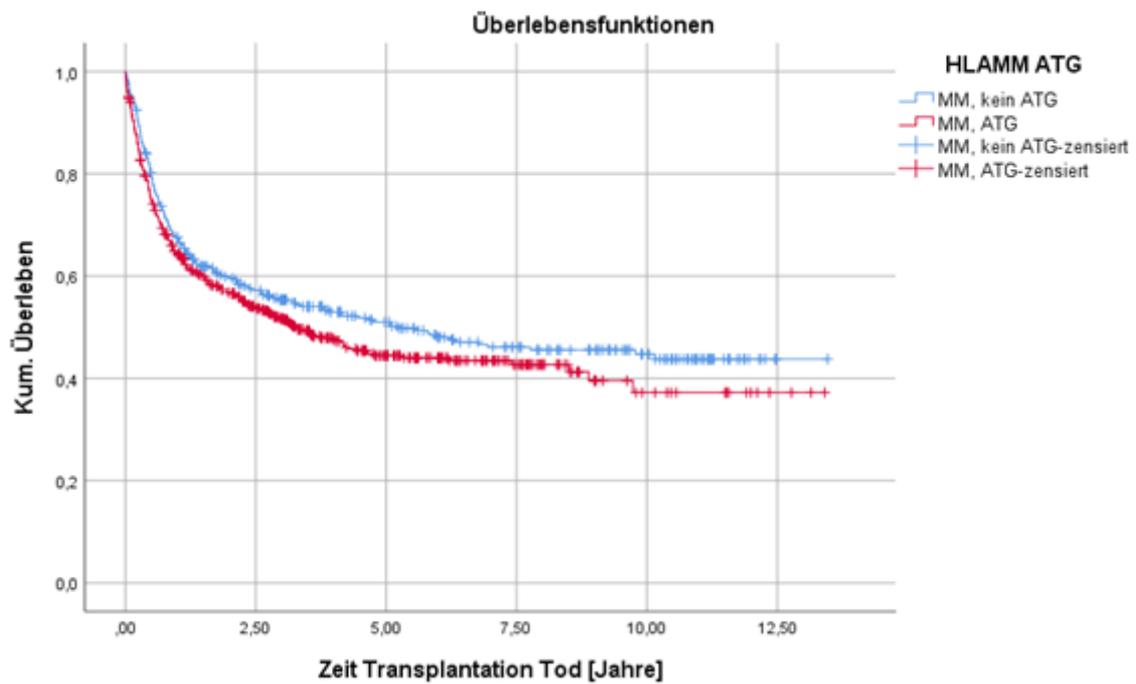


Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit von ATG bei HLA-MM SZT

Blau entspricht den Patienten, die eine HLA-MM Spende ohne ATG erhalten hatten, rot entspricht den Patienten, die eine HLA-MM Spende und ATG erhalten hatten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; HLA MM= Mismatch des HLA-Status

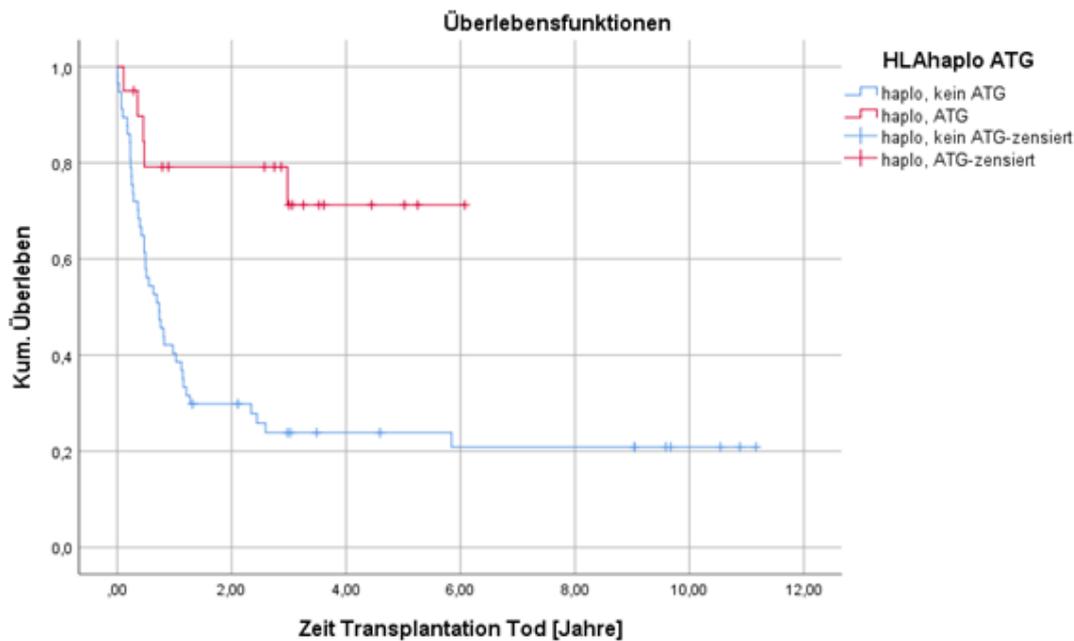


Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit von ATG bei haploidenter SZT

Blau entspricht den Patienten, die eine haploidente Spende ohne ATG erhalten hatten, rot entspricht den Patienten, die eine haploidente Spende und ATG erhalten hatten. Die vertikalen Linien entsprechen den zensierten Patienten.

Legende: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; haplo= haploidentischer HLA-Status

Die in den multivariaten Analysen signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengestellt.

Tabelle 35: Positive Ergebnisse der multivariablen Analysen.

ATG und	Hazard Ratio	p-Wert
ident vs. MM	5,0	<0,01
ident vs. haplo	4,2	<0,01

Erläuterungen zu Tabelle 35: ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; haplo= haploidentischer HLA-Status; ident= identischer HLA Status; MM= Mismatch des HLA-Status

4.3.8 Der Einfluss von ATG-Chargen-Unterschieden

ATG ist ein biologisch hergestelltes Produkt und eine gewisse Schwankung zwischen unterschiedlichen Herstellungszyklen beziehungsweise Chargen wäre daher denkbar. Daher wurde in einer großen Analyse jeweils ein bestimmter Parameter, wie zum Beispiel die Virushäufigkeit einer einzelnen Charge der

Häufigkeit der Summe aller anderen Chargen gegenübergestellt und auf Signifikanz geprüft. Nach dieser Analyse wurden die p-Werte Bonferroni-korrigiert.

Bezüglich eines Zusammenhangs vom Auftreten von Virusinfektionen, einer aGvHD oder Rezidiven einzelner Chargengruppen konnten keine signifikanten p-Werte nachgewiesen werden.

Die von Grafalon® Neovii® mündlich angegebene zeitliche Kodierung der Chargenbezeichnung konnte in Abbildung 25 graphisch abgebildet werden



Abbildung 25: Graphische Darstellung der zeitlichen Gabe unterschiedlicher Chargen

Vertikal sind dabei die verschiedenen Chargen aufgeführt, horizontal die Quartale im zeitlichen Verlauf. Wurde eine Charge in einem Quartal mindestens einmal gegeben, so ist der entsprechende Zeitpunkt farblich hervorgehoben

5 Diskussion

Die hämatopoetische SZT birgt großes kuratives Potential. Die GvHD ist dabei eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen SZT.

Aufgrund diskrepanter Ergebnisse mehrerer großer Studien bezüglich der Auswirkungen von ATG auf weitere, transplantations-assoziierte Parameter werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Arbeit mit ausgewählten Studien verglichen und wissenschaftlich eingeordnet.

In Tabelle 36 sind die wichtigsten der diskutierten Studien zusammenfassend dargestellt. Im oberen Teil der Tabelle sind dabei die Ergebnisse dieser Arbeit abgebildet.

Tabelle 36: Übersicht wichtiger Studien zu den Einflüssen von ATG auf ausgewählte, transplantationsassoziierte Parameter

Studie	GvHD-Prophylaxe [mg/kg KG]	aGvHD 2-4 [%]	cGvHD [%]	Virus [%]	Rezidiv [%]	OS [%]
diese Arbeit	versch. + 10/20 mg/kg KG ATG-Fresenius	14, Grad 1-4: 38 11, Grad 1-4: 29^s	69 50^s	76 76	32 34	50 48
Review						
(A Bacigalupo, 2005)	versch. + ATG (Fresenius, ATGAM, Thymo, Lymphoglobulin)	Reduktion	Reduktion	Erhöhung	-	gleich
Retrospektives Design						
(Kröger <i>et al.</i> , 2002)	CSA/MTX + 30 mg/kg KG ATG-Fresenius	47 20^s	67 36^s	15 5	4 15	59 66
(Boyiadzis <i>et al.</i> , 2015)	verschiedene	-	-	-	cGvHD protektiv^s	-
(Tanaka <i>et al.</i> , 2016)	verschiedene	38-46	37-43	-	28,1-38,6	59
Prospektives Design						
(Bacigalupo <i>et al.</i> , 2001)	CSA/MTX +7,5/15 mg/kg KG Thymo	72/79 69/37^{tw. s}	65/59 38/41	8/7 7/30^{tw. s}	12/18 10/36	55/43 56/43
(Bacigalupo <i>et al.</i> , 2006)	CSA/MTX +7,5-15 mg/kg KG Thymo	Langzeitstudie	60 (ext 41) 37 (ext 15)^s	-	32 40	31 44
(Finke <i>et al.</i> , 2009)	CSA/MTX +20 mg/kg KG ATG-Fresenius	51 33^s	42,6 12,2^s	64,2 74,5	23,6 28,9	51,9 59,2
(Kröger <i>et al.</i> , 2016)	CSA/MTX +10 mg/kg KG ATG-Fresenius	18,1 10,8	68,7 32,2^s	57,8 54,2	25 32,2	74,1 77,9
(Walker <i>et al.</i> , 2016)	CSA/Tac/MMF/MTX +4,5 mg/kg KG Thymo	50 65^s	33 22	37 42	11 16	65 75
(Soiffer <i>et al.</i> , 2017)	Tac/MTX +20 mg/kg KG ATG-Fresenius	40 23^s	38 16^s	Erhöhung best. Viren	21 32	74 59^s
(Finke <i>et al.</i> , 2017)	CSA/MTX +20 mg/kg KG ATG-Fresenius	Langzeitstudie	52 14^s	8 (+Tod) 10 (+Tod)	30 35	37 49
(Locatelli <i>et al.</i> , 2017)	CSA/MTX +15 mg/kg KG ATG-Fresenius +30 mg/kg KG ATG-Fresenius	36 29	21 (ext 10) 21 (ext 6)	Erhöhung best. Viren	15 14	78 72^s

Erläuterungen zu Tabelle 36: Übersicht wichtiger Studien zur Wirkung und Dosierung von ATG; ^s entspricht dabei einem signifikanten Unterschied bei einem $p < 0,05$

ATG= Anti-Thymozyten-Globulin; a/c GvHD= akute/chronische Graft-versus-Host-Disease; ext = extensive disease; CSA= Ciclosporin A; KG= Körpergewicht; MMF= Mycophenolat mofetil; MTX= Methotrexat; OS=Overall Survival; Tac= Tacrolimus; Thymo=Thymozytenglobulin

5.1 Einordnung des untersuchten Patienten-Kollektivs

In vorliegender Arbeit wird eines der größten Patientenkollektive im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse des Einsatzes von ATG und möglicher Kofaktoren und Komplikationen untersucht. So bewegen sich die meisten der im folgenden verglichenen Studien bis maximal in den niedrig dreistelligen Bereich eingeschlossener Patienten (z.B. Finke et al., 2009; Locatelli et al., 2017; Soiffer et al., 2017; Walker et al., 2016). Lediglich die großen, ebenfalls retrospektiven Studien von Tanaka et al. und Boyiadzis et al. sind mit 920 Patienten (Tanaka *et al.*, 2016) annähernd so groß beziehungsweise mit einer multizentrischen Arbeit von 7489 Patienten (Boyiadzis *et al.*, 2015), sogar umfassender als das hier untersuchte Kollektiv.

Somit ist die Evidenz für die beobachteten Einflüsse zwar nicht confirmatorisch zu sehen, aufgrund der Gruppengröße kann aber dennoch von einer soliden Evidenzbasis ausgegangen werden.

5.2 Komplikationen und Verlauf

5.2.1 GvHD

In dieser Studie entwickelten insgesamt 29,7% der Patienten eine aGvHD jeglicher Schwere. Eine aGvHD zweiten Grades oder höher entwickelten 11,5% der Patienten.

Bezüglich der cGvHD konnte ein Anteil von 37,7% für die limitierte Form und 8,1% für die fortgeschrittenen Form festgestellt werden. Insgesamt trat damit bei 45,8% der Patienten eine cGvHD auf.

Tanaka et al. konnten einen Rückgang zweit- bis viertgradiger aGvHD von 46% um die Jahrtausendwende auf 39% von 2008- 2012 zeigen. Hierfür werden vor allem eine Verbesserung von Typisierungsverfahren und GvHD-Prophylaxe verantwortlich gemacht (Tanaka et al., 2016).

Des Weiteren konnte in vorliegender Arbeit eine signifikante Reduktion der Häufigkeit einer aGvHD unter ATG von 38% im Vergleich zu 29% ohne gezeigt

werden. Bei Betrachtung der Grade 2-4 aGvHD zeigte sich der Unterschied mit 14% ohne und 11% mit ATG hingegen nicht signifikant.

Für die cGvHD zeigte sich ein signifikanter Rückgang von 68% auf 50% unter dem Einsatz von ATG.

Die Wirkung von ATG auf die Häufigkeit akuter und chronischer GvHD ist bereits in diversen pro- und retrospektiven Studien untersucht worden.

Bereits im Jahr 2005 konnten Bacigalupo et al. in einer Übersichtsarbeit diverse pro- und retrospektive Studien aufführen, die eine signifikant reduzierte Rate aGvHD unter ATG implizieren. Ein ähnlicher Effekt wurde im Hinblick auf die Inzidenz der cGvHD berichtet. Wenngleich die Studienlage dabei keinen Vorteil im OS ergab, so weisen Bacigalupo et al. dennoch auf den positiven Aspekt einer höheren Lebensqualität aufgrund der geringeren Häufigkeit akuter und chronischer GvHD hin (A Bacigalupo, 2005).

Auch Kröger et al. konnten in einer mit 102 Patienten etwas kleineren, älteren retrospektiven Studie von 2002 eine signifikante Verbesserung von 47% zweit- bis viertgradiger aGvHD ohne auf 20% mit ATG nachweisen, sowie eine Reduktion cGvHD von 67% ohne auf 36% mit ATG (Kröger et al., 2002).

Neben diesen älteren und teils retrospektiv durchgeführten Studien sind in der Literatur auch einige neuere, prospektive Studien zu finden:

Finke et al. konnten 2009 in einer randomisierten, nicht-verblindeten Studie mit 202 Patienten ebenfalls den Effekt einer Reduktion akuter und chronischer GvHD zeigen. Es konnte eine signifikant erniedrigte kumulative Inzidenz aGvHD der Grade zwei bis vier von 51% ohne, auf 33% mit ATG gezeigt werden. Die kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz des Auftretens cGvHD betrug 42,6%, beziehungsweise 12,2% (Finke et al., 2009). In einer Nachbeobachtungsstudie konnten Finke et al. nach acht Jahren die signifikante Langzeitsenkung cGvHD bestätigen (Finke et al., 2017).

Ähnliche Ergebnisse, wenn auch bisher ohne Langzeitwerte, erhielten auch Kröger et al. in einer randomisierten, nicht-verblindeten Studie mit 168 Patienten, in der die aGvHD nur als sekundärer Endpunkt ausgewertet worden war und sich eine, allerdings nicht signifikante Reduktion einer aGvHD von 18,1% auf 10,8%

mit ATG ergab. Primärer Endpunkt war hier die cGvHD-zwei-Jahres-Inzidenz, die eine signifikante Reduktion erfuhr (Kröger et al., 2016).

Ebenfalls in einer randomisierten, nicht verblindete Studie mit 203 Patienten untersuchten Walker et al. die Freiheit von Immunsuppressiva zwölf Monate nach SZT und verglichen diese mit dem Einsatz von Thymoglobulin. Hier zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Anteils der Patienten ohne Immunsuppression auf 37% mit Thymoglobulin, gegen 16% ohne und eine ebenfalls signifikante Reduktion der aGvHD nach 100 Tagen von 65% auf 50% (Walker et al., 2016).

In der 2017 publizierten, randomisierten und doppelt-verblindeten Studie mit 254 eingeschlossenen Patienten von Soiffer et al. war das Ziel die Untersuchung des cGvHD-freien Überlebens. Mit ATG entwickelten 23% eine zweit- bis viert-gradige aGvHD und damit signifikant seltener als ohne mit einem Anteil von 40%. Die Häufigkeit des Auftretens einer cGvHD konnte durch ATG ebenfalls signifikant von 33% ohne auf 12% mit reduziert werden (Soiffer et al., 2017).

Aus der Literaturrecherche geht insgesamt hervor, dass die Gabe von ATG die Häufigkeit des Auftretens von akuter und chronischer GvHD vermindert. Diese Senkung ist in den meisten Fällen als signifikant anzusehen (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2002; Soiffer et al., 2017; Walker et al., 2016).

Auffallend ist insgesamt die Nicht-signifikante Senkung der aGvHD in vorliegender Arbeit bei ausschließlicher Betrachtung höhergradiger Formen, während sich unter ATG bei Betrachtung aller Formen der aGvHD sowie der cGvHD signifikante Unterschiede zeigten.

Insgesamt wurden in den unterschiedlichen Studien verschiedene GvHD Prophylaxe-Medikationen mit beziehungsweise ohne den Zusatz von ATG eingesetzt. Auch die Grunderkrankungen, die Konditionierung, die Stammzellquelle und der HLA-Status repräsentieren ein sehr heterogenes Bild. Die Diskussion der Dosierung erfolgt im Folgenden.

Auch der prozentuale Anteil der aGvHD variiert im direkten Vergleich der verschiedenen Studien stark von 18% (Kröger et al., 2016) bis hin zu 79% (Bacigalupo et al., 2001). Erwähnenswert ist hierbei der recht niedrige Anteil an Patienten mit einer höhergradigen aGvHD in dieser Arbeit im Vergleich zur übrigen Literatur.

Möglicherweise wirkt ATG bevorzugt auf leichtgradige Formen der aGvHD. Oder aber es besteht ein Zusammenhang mit der Dosierung von ATG, welche hier mit zwei verschiedenen Dosierungen ausgewertet wird. Zur abschließenden Beurteilung sind weitere Analysen notwendig.

5.2.2 Rezidiv

Rezidive traten in dieser Arbeit bei 33% der Patienten auf und konnten bei 52% der Verstorbenen notiert werden. Dabei zeigte sich keine signifikant erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit für Rezidive unter ATG.

Dieses Ergebnis spiegelt die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen wider. Sowohl die Studien von 2002 und 2016 von Kröger, als auch jene von Finke, Soiffer und Walker et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rezidiv-Häufigkeit zwischen Patientengruppe mit und ohne ATG feststellen (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2016, 2002; Soiffer et al., 2017; Walker et al., 2016).

Der Vergleich dieser Studien wird jedoch erschwert durch die unterschiedlich langen Zeiträume, in denen die Rezidive beobachtet wurden. Insgesamt sind die Inzidenzen je nach Dauer und Rahmenbedingungen relativ variabel:

Bei Kröger et al. im Jahr 2002 betrug das 5-Jahres -Rezidivrisiko unter ATG 15%, ohne 4% (Kröger et al., 2002). Finke et al. fanden eine Rezidiv-Häufigkeit von 28,9% bei ATG, 23,6% ohne (Finke et al., 2009). Nach Walker et al. gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Rezidiv-Häufigkeit. Hierbei wurden 11% ohne ATG versus 16% mit ATG beschrieben (Walker et al., 2016). Kröger et al. fanden 2016 unter ATG in 32,2% der Fälle ein Rezidiv, ohne bei 25,5% (Kröger et al., 2016). Nach Soiffer und Kollegen betrug das 2-Jahres-Rezidivrisiko 21% bei Placebo, 32% bei ATG (Soiffer et al., 2017).

Zusammengefasst scheint der Einsatz von ATG damit keinen bedeutenden Einfluss auf die kurzzeitige Auftretenshäufigkeit von Rezidiven zu haben.

Aber auch in den Langzeitergebnissen von Finke und Kollegen fanden sich gleichwertige Rezidiv-Häufigkeiten von 35% mit gegenüber 30% ohne ATG (Finke et al., 2017).

Boyiadzis et al. konnten im Verlauf eines großen, retrospektiv erhobenen Datensatz mit 7489 Patienten, die 12 Monate nach SZT Rezidiv-frei waren, eine signifikante Reduktion späterer Rezidive durch cGvHD bei CML beobachten (Boyiadzis et al., 2015).

Dies ist ein interessanter Zusammenhang, da dadurch der Einfluss weiterer, möglicherweise noch unbeachteter Prognosefaktoren impliziert werden, wie beispielsweise die Duldung einer Art protektiven cGvHD unter gewissen Bedingungen. Auch der Hinweis, dass dieses Ergebnis nur für eine Grunderkrankung, nämlich die CML zutrifft, sollte in zukünftigen Studien weiterhin untersucht werden. Allerdings sind zu Produktion valider Ergebnisse hierbei große Studienpopulationen von Nöten, welche vor allem bei selten auftretenden Erkrankungen die Zusammenarbeit mehrerer Zentren erfordern könnten. Boyiadzis und Kollegen stellen mit ihrer Arbeit eine der größten und langfristigen neueren Analysen, unterstehen aber durch die Vorgabe einer einjährigen Rezidiv-Freiheit, einer ausgeprägten Präselektion der Patienten (Boyiadzis et al., 2015).

In dieser Arbeit ergab sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Auftretens von Rezidiven bei RIC und dem Einsatz von ATG: es traten 1,3-mal mehr Rezidive bei RIC und sogar 1,4-mal bei RIC und ATG auf.

Das häufigere Auftreten von Rezidiven bei RIC ist bekannt (Bacigalupo et al., 2009). In den übrigen recherchierten Studien wurden aber zumeist sowohl RIC als auch MAC (Soiffer et al., 2017; Tanaka et al., 2016; Walker et al., 2016) oder aber ausschließlich MAC eingesetzt (Boyiadzis et al., 2015; Finke et al., 2017, 2009; Locatelli et al., 2017). Das Ergebnis, dass die Gabe von ATG diesen Zusammenhang aggraviert, sollte daher als wichtiger Faktor zur Indikationsstellung Gegenstand zukünftiger Auswertungen und Studien sein.

5.2.3 Virusreaktivierungen/ Infektionen

Düver et al. veröffentlichten 2020 eine an 107 Patienten durchgeführte, retrospektive Analyse zur Inzidenz von Virusreaktivierungen/Infektionen nach SZT. Insgesamt trat hier bei rund 68% der Patienten ein Virusnachweis auf

(Düver et al., 2020). In einer mit 759 relativ großen retrospektiven Studie zum Verlauf von Infektionen nach SZT bei Kindern konnten Srinivasan et al. insgesamt bei 82% der Patienten eine solche im Verlauf nachweisen (Srinivasan et al., 2013). Auch in der prospektiven Studie von Servais und Kollegen mit 66 Patienten, die SZ aus alternativen Quellen erhalten hatten, konnten mit 40-47% der Patienten häufig Virusreaktivierungen/ Infektionen nachgewiesen werden. Häufige Virusspezies umfassten CMV, EBV und ADV, wobei hierbei Infektionen ab drei Monaten nach SZT mit ausgewertet wurden (Servais et al., 2014).

Das in der Literatur beschriebene häufige Auftreten von Virusreaktivierungen/Infektionen kann auch in vorliegender Arbeit nachgewiesen werden. Insgesamt rund 76% der Patienten wiesen im Beobachtungszeitraum einen mindestens einmaligen positiven Virusbefund auf, wovon der Nachweis von CMV mit 22% am häufigsten auftrat.

Sowohl Servais als auch Srinivasan untersuchten in diesem Zusammenhang auch die zugrunde liegenden Risikofaktoren. Servais et al. machten hierfür vor allem die T-Zell-Zahlen verantwortlich (Servais et al., 2014). Srinivasan et al. fanden außerdem Zusammenhänge mit dem HLA-Status und der cGvHD (Srinivasan et al., 2013).

In vorliegender Arbeit erfolgte zudem die Auswertung verschiedener zeitlicher Abschnitte nach SZT:

In der frühen Posttransplantationsphase beziehungsweise der Präengraftmentphase gab es im Tübinger Kollektiv keinen Gipfel bezüglich des medianen Auftretens häufig aufgetretener Viren. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass dieser nur 30 Tage andauernde Zeitraum im Verhältnis nur einer sehr kurzen Phase entspricht.

Betrachtet man nun die absoluten Zahlen, so sind für diese Zeit am häufigsten CMV-, gefolgt von BKV- und HHV6-Nachweise vermerkt.

In der mittleren Posttransplantationsphase traten CMV-Reaktivierungen/Infektionen im Median nach 41 Tagen nach SZT, HHV6 nach 54 Tagen auf. Polyomaviren traten im Median ebenfalls in der mittleren Posttransplantationsphase am häufigsten auf, dieser Wert entsteht rechnerisch

allerdings durch ein häufiges Auftreten in Präengraftmentphase und späten Posttransplantationsphase.

In der späten Posttransplantationsphase wiederum konnten zahlreiche Gipfel weiterer Virus-Reaktivierungen/Infektionen beobachtet werden: EBV im Median nach 140 Tagen, ADV nach 126 Tagen, HSV nach 257 Tagen und VZV nach 610 Tagen. Enteritis-assoziierte und respiratorische Viren konnten auch noch Jahre später nachgewiesen werden.

In einer Übersichtsarbeit von 2016 geben Sahin et al. einen Überblick über infektiöse Komplikationen nach allogener SZT. In der Präengraftmentphase seien demnach HSV- Reaktivierungen/Infektionen häufig. In der mittleren Posttransplantationsphase CMV und HHV-6. In der späten Posttransplantationsphase treten demnach häufig EBV und VZV-Reaktivierungen/Infektionen auf. Respiratorische Viren treten in allen Phasen auf (Sahin et al., 2016).

Düver et al. beobachteten EBV-Reaktivierungen/Infektionen im Median nach rund 42 Tagen, HHV6 und CMV nach rund 20 Tagen , ADV nach 40 Tagen, VZV nach 158 Tagen und HSV nach 63 Tagen (Düver et al., 2020).

Somit können die Ergebnisse unserer Kohorte in der mittleren und späten Posttransplantationsphase Sahin et al. bestätigen. HSV-Nachweise sind in der hier untersuchten Population jedoch bevorzugt in einer späten Phase aufgetreten, ebenso der Nachweis respiratorischer Viren. Düvers Ergebnisse hingegen entsprechen nicht der hier festgestellten Verteilung. Diese Studie wurde jedoch an Kindern durchgeführt und konnte lediglich von einer deutlich geringeren Fallzahl profitieren.

Durch den sehr langen Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeit könnten Maxima der Virusinzidenzen und auch die Wirkstärke von ATG im späteren Verlauf an Bedeutung verlieren. Für weitere Analysen sollte man den Zeitraum der späten Posttransplantationsphase kürzen, um vergleichbarere Zeiträume zu erhalten oder aber einen prospektiven Ansatz wählen, um auch die Bedeutung symptomatischer Erkrankungen miterfassen zu können. Trotz allem können die

hier erhobenen Zahlen die Prophylaxe und Therapie möglicher viraler Infektionen in Zukunft mit verbessern.

CMV-Reaktivierungen/Infektionen machten in dieser Studie insgesamt 22% der positiven Virusbefunde aus und konnten damit bei 44% der Patienten mindestens einmalig nachgewiesen werden.

Düver et al. beobachteten CMV-Reaktivierungen/Infektionen ebenfalls bei gut 22% der Patienten (Düver et al., 2020).

Insgesamt traten CMV-Reaktivierungen/Infektionen bei Vorliegen eines CMV MM in dieser Arbeit signifikant häufiger auf. Dabei ergaben sich relative Risiken unter ATG von 1,4 zwischen 31 und 100 Tagen nach SZT und 1,9 bei über 100 Tagen nach SZT. Ein signifikanter Einfluss durch das Vorliegen eines CMV-MM auf das Überleben konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

T-Zell-depletierte SZT gelten im allgemeinen als Risikofaktor für CMV-Reaktivierungen/Infektionen (Ullmann et al., 2016).

Bei Finke et al. gehörte CMV zu den am häufigsten aufgetretenen Virusinfektionen; CMV traten unter ATG bei 53,8% versus 29,5% ohne ATG auf, wobei der CMV Status zwischen den Gruppen vor SZT sehr unterschiedlich gewesen war. In einer multivariaten Analyse der Zeit bis zur CMV-Infektion zeigte sich der CMV-Status als Hauptrisikofaktor (Finke et al., 2009). Soiffer et al. beobachteten eine signifikant erhöhte 1-Jahres-CMV-Reaktivierungsrate bei CMV-positiven Empfängern unter ATG von 62% versus 44% (Soiffer et al., 2017). Walker et al. fanden gleichwertige CMV-Inzidenzen von 8% mit sowie ohne ATG (Walker et al., 2016). Bei Kröger et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich der CMV-Reaktivierung zwischen ATG und nicht ATG unterscheiden. Der prozentuale Anteil betrug 21,7% versus 25%. (Kröger et al., 2016).

Insgesamt scheint die Gabe von ATG zu einer erhöhten Rate an CMV-Reaktivierungen/Infektionen zu führen. Bei Berechnung weiterer Risikofaktoren, wie eben eine bereits vor SZT positiver Empfänger oder ein CMV-MM haben diese ebenfalls einen starken Einfluss, können jedoch durch ATG weiter aggraviert werden.

Ein weiteres häufig in der Literatur untersuchtes Problem nach T-Zell-Depletion im Rahmen einer SZT sind EBV-Reaktivierungen/Infektionen, sowie die PTLD. EBV-Reaktivierungen/Infektionen machten in dieser Arbeit mit 11% die zweitgrößte Gruppe der Virusreaktivierungen/Infektionen aus und traten damit bei 21% der Patienten auf.

Bei Düver et al. traten sogar bei 28% der Patienten EBV-Reaktivierungen/Infektionen auf (Düver et al., 2020).

In der hier untersuchten, sehr heterogenen Kohorte führte ATG nicht zu einer erhöhten EBV-Inzidenz. Diese lag bei 22% der Patienten mit und 20% der Patienten ohne ATG.

Bei Kröger et al. war die Reaktivierung/Infektion von EBV nach ATG ebenfalls nicht signifikant, hier ergab sich eine EBV-Inzidenz von 3,6% mit und 1,4% ohne ATG (Kröger et al., 2016). Walker et al. hingegen beobachteten eine deutlich höhere EBV-Inzidenz von 33% mit versus 3% ohne Thymoglobulin (Walker et al., 2016). Curtis et al. hatten in einer multizentrischen Studie 18014 Patienten ausgewertet, um Risikofaktoren für eine PTLD zu untersuchen. ATG wurde hier mit einem relativen Risiko von 6,4 als Risikofaktor für EBV-Reaktivierungen/Infektionen berechnet (Curtis et al., 1999; Ullmann et al., 2016). Bacigalupo und Kollegen weisen daher auf weitere Risikofaktoren der EBV-Reaktivierung/Infektion und insbesondere der PTLD hin. Diese seien neben ATG vor allem alternative Stammzellquellen, eine ex-vivo-T-Zell-Depletion, aGvHD und Behandlung dieser, also alle Patienten mit wenig T-Zellen, aber vorhandenen B-Zellen (A Bacigalupo, 2005).

Die Häufigkeitsangaben zur generellen EBV-Inzidenz differieren insgesamt stark. ATG scheint dabei auch bezüglich der EBV-Reaktivierungen/Infektionen nicht der alleinige Risikofaktor, sondern lediglich ein Teil davon zu sein.

Bei Kröger et al. fällt vor allem eine allgemein sehr niedrige EBV-Inzidenz auf (Kröger et al., 2016). Walker und Kollegen können, vermutlich durch die Anwendung des stärkeren Thymoglobulin, eine auffallend starke Reduktion bewirken (Walker et al., 2016). Der sehr deutliche Einfluss von ATG bei Curtis et al. wiederum bezieht sich auf die Inzidenz der PTLD (Curtis et al., 1999). Eine

mögliche Schlussfolgerung daraus wäre, das ATG vor allem auch die Häufigkeit schwerer Verläufe beeinflusst.

HHV6-Reaktivierungen/Infektionen machten in dieser Studie 8% der Virusbefunde aus und traten damit bei 16% der Patienten auf.

Düver et al. beobachteten HHV6-Reaktivierungen/Infektionen bei rund 34% der Patienten (Düver et al., 2020). Auch Zerr und Kollegen konnten mit 47% der Patienten einen HHV6-Nachweis sehr häufig erbringen. Aussagen über ATG wurden in diesem Zusammenhang nicht gemacht, da lediglich ein vernachlässigbar kleiner Anteil der eingeschlossenen Patienten das Medikament erhalten hatte (Zerr et al., 2005). Ogata et al. konnten in einer univariaten Analyse ATG als Risikofaktor für, auch schwerer HHV6-Virämien berechnen (Ogata et al., 2013).

In dieser Arbeit konnten damit nur etwa halb so viele HHV6-Nachweise, als in der Literatur beschrieben erbracht werden.

6% der in dieser Arbeit gefundenen positiven Virusbefunde und gingen auf HSV-Reaktivierungen/Infektionen zurück. Damit konnte bei insgesamt 12% der Patienten mindestens einmalig ein HSV-Nachweis erbracht werden.

Bei Finke et al. hingegen gehörten HSV-Reaktivierungen/Infektionen zu den am häufigsten aufgetretenen Virusinfektionen, die unter ATG bei 25,5%, ohne ATG bei 15,8% beobachtet werden konnten (Finke et al., 2009). Bei Düver et al. traten immerhin bei rund 10% der Patienten HSV-Reaktivierungen/Infektionen auf (Düver et al., 2020).

Damit decken sich die in dieser Population beobachteten HSV-Raten annähernd mit denen der Literatur.

ADV-Reaktivierungen/Infektionen hingegen machten im Tübinger Kollektiv insgesamt lediglich 5% der positiven Virusbefunde aus und traten damit bei 10% der Patienten auf.

Düver et al. beobachteten ADV-Reaktivierungen/Infektionen bei 27% der Patienten (Düver et al., 2020). Myers und Kollegen untersuchten die Zeit bis zum Wiedererreichen einer ADV-spezifischen Immunität in einer kleineren

prospektiven Studie. In dieser konnte bei beinahe 82% der Patienten mindestens einmalig ein ADV-Nachweis erbracht werden, während nur 68% der Patienten auch eine symptomatische Erkrankung zeigten (Myers et al., 2007)

Insgesamt fällt auf, dass sich die beobachteten Virusinzidenzen der einzelnen Studien untereinander und im Vergleich dieser Arbeit teilweise gut bestätigen, teilweise sich aber auch stark unterscheiden. Hierfür konnte keine eindeutige Erklärung gefunden werden. Mögliche Ursachen sind Unterschiede der Risikoprofile von Kindern und Erwachsenen und bezüglich des Studiendesigns und der klinischen Endpunkte, der Definition einer Reaktivierung/Infektion sowie der routinemäßigen Testung gegeben falls auch asymptomatischer Verläufe.

Bezüglich der Frage, ob ATG die Häufigkeit von Virus-Reaktivierungen/Infektionen beeinflusst, ergab sich ein signifikanter Wert bezüglich des Auftretens von ADV-Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach SZT, die unter ATG 60% seltener auftraten.

Dieser Aspekt sollte aufgrund der geringen Fallzahl und damit einhergehender statistischer Limitationen keine größere Bedeutung zugemessen werden.

Die Inzidenz von ADV-Reaktivierungen/Infektionen betrug bei Walker et al. mit und ohne ATG 3%, war also nicht signifikant unterschiedlich (Walker et al., 2016) In dieser Arbeit konnten also keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gabe von ATG und dem Auftreten von Virusreaktivierungen/ Infektionen nachgewiesen werden.

Bacigalupo führt in seiner Übersichtsarbeit diverse Studien auf, unter denen Einigkeit herrscht, dass der Einsatz von ATG die Erholung der T-Zell-Population verzögert und damit zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos beitragen kann. Er weist in diesem Zusammenhang auch auf ein besonderes Risiko hoher ATG Dosierungen hin (A Bacigalupo, 2005).

In anderen Arbeiten hingegen ergaben sich keine Unterschiede infektiöser Geschehen bezüglich ATG: Finke et al. fanden die Häufigkeit von Infektionen im allgemeinen durch ATG nicht beeinflusst (Finke et al., 2009) und auch Walker et al. stellten gleich viele ernste Infektionen mit und ohne ATG fest (Walker et al.,

2016). Ebenso konnten Kröger et al. keinen Unterschied beobachteter Infektionsraten feststellen (Kröger et al., 2016).

Insgesamt könnte vermutet werden, dass ATG vor allem auch vorbestehende Risikofaktoren aggraviert, jedoch nicht alleinig für eine generelle Risikoerhöhung von Virusreaktivierungen/Infektionen verantwortlich gemacht werden kann.

5.3 Überleben

Das mediane Überleben der hier untersuchten Studienpopulation betrug 25 Monate. 51% der Patienten verstarben im Verlauf bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 86 Monaten. Das 2-Jahres-OS betrug 58%.

Tanaka et al. fanden ein 2-Jahres OS von 59% mit einer NRM von 16%. In dieser Arbeit beobachteten Zeitraum wurde ein steigendes OS beobachtet, wofür eine gesunkene NRM verantwortlich gemacht wird (Tanaka et al., 2016).

Zur Untersuchung der Einflüsse auf das Überleben werden im Folgenden verschiedene bekannte Prognosefaktoren diskutiert. Die hier untersuchten Parameter umfassen die Gabe von ATG, das Auftreten von Rezidiven, akuter oder chronischer GvHD, das Alter der Patienten, das Krankheitsstadium bei SZT, die HLA-Übereinstimmung und der Verwandtschaftsgrad sowie die Konditionierung.

Insgesamt ergab sich auch in vorliegender Arbeit kein signifikanter Einfluss von ATG auf das mediane Überleben.

Die Studienlage bestätigt dieses Ergebnis überwiegend.

Bacigalupo konnte bei seiner Recherche keinen Nachweis einer verminderten transplantationsassoziierten Mortalität unter ATG erbringen. Er weist allerdings auf die Möglichkeit einer Verbesserung des Überlebens über einen längeren Zeitraum hin, welches als Folge einer verminderten Rate cGvHD erzielt werden könnte (A Bacigalupo, 2005).

Auch Kröger et al., Finke et al. und Walker et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des OS und der NRM feststellen (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2016, 2002; Walker et al., 2016).

Das 5-Jahres-OS betrug bei Kröger et al. 66% mit, gegenüber 59% ohne ATG (Kröger et al., 2002), Finke et al. beschrieben bei einer kürzeren Beobachtungszeit von zwei Jahren ein OS von 59,2%, gegenüber 51,9% ohne ATG (Finke et al., 2009).

In einer Studie von 2016 beschreiben Kröger et al. ein sehr gutes Zwei-Jahres-OS von 74,1% mit, versus 77,9% ohne ATG (Kröger et al., 2016), ebenso Walker et al. mit einem 12-Monats-OS von 75% mit versus 65% ohne ATG (Walker et al., 2016).

Soiffer et al. hingegen beobachteten ein signifikant geringeres Zwei-Jahres-OS von 59% unter ATG gegenüber 74% ohne (Soiffer et al., 2017).

Die NRM unterschied sich hingegen bei keiner der aufgeführten Studien signifikant (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2016; Soiffer et al., 2017) und betrug 28,9% mit versus 19,6% ohne ATG (Finke et al., 2009), 14% mit versus 12% ohne ATG (Kröger et al., 2016) und 21% mit versus 13,5% ohne ATG (Soiffer et al., 2017).

Bis auf die Ergebnisse von Soiffer et al., von 2017 decken sich die im Tübinger Kollektiv erhobenen Zahlen also mit denen der übrigen Literatur.

Während die vorangegangenen Studien ein äquivalentes Überleben bei erniedrigten GvHD-Raten zeigen konnten (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2016, 2002; Tanaka et al., 2016; Walker et al., 2016), ging diese Reduktion laut der durch Soiffer et al. publizierten Ergebnisse zulasten eines geringeren OS (Soiffer et al., 2017). Diese Ergebnisse waren unerwartet, konnten aber auch in der Langzeitstudie von Finke et al. nicht bestätigt werden. Hier ergab sich nach acht Jahren ein etwa äquivalentes OS von 49% mit und 37% ohne ATG. Die Wahrscheinlichkeit der Patienten nach acht Jahren noch am Leben und frei von Immunsuppression zu sein betrug 47% mit ATG und 11% ohne (Finke et al., 2017).

Die Studie von Soiffer und Kollegen ist hierbei als einzige doppelt-verblindet durchgeführte Studie qualitativ als sehr hochwertig einzustufen, wobei Langzeitergebnisse jedoch noch ausstehen. Trotzdem können deren Ergebnisse mit dieser Arbeit eher widerlegt als unterstützt werden.

Soiffer et al. selbst vermuten einen Zusammenhang mit einer niedrigen Lymphozytenzahl bei bestimmter Konditionierung, vor allem bezüglich dem Einsatz von TBI-basierten Protokollen (Soiffer et al., 2017).

TBI-basierte Konditionierungen, auch in Kombination mit ATG führten auch in dieser Arbeit zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit einer aGvHD.

Außerdem ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Virusreaktivierungen/Infektionen bei der Kombination von TBI und ATG: diese traten rund 20% seltener auf. Mortalität und Rezidiv-Häufigkeit wurden durch TBI-basierte Protokolle nicht signifikant verändert.

Düver et al. konnten keinen signifikanten Einfluss von TBI auf die Infektionsrate feststellen (Düver et al., 2020).

Auch Bacigalupo et al. fanden in einer multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss von TBI auf dritt- bis viert-gradige aGvHD (Bacigalupo et al., 2001).

Boyiadzis, Soiffer und Tanaka analysierten jeweils das Überleben nach Einsatz von ATG: Boyiadzis et al. fanden eine höhere Rate transplantationsassoziiierter Mortalität und OS bei Einsatz von TBI, nicht jedoch später Rezidive (Boyiadzis et al., 2015).

Soiffer et al. berechneten insgesamt ein geringeres OS bei Einsatz von CyTBI (Soiffer et al., 2017). Tanaka et al. hingegen fanden eine Reduktion der NRM bei MA, TBI-haltigen Konditionierungen (Tanaka et al., 2016).

Keine der Studien untersuchte bisher das Zusammenspiel der Faktoren ATG und TBI auf transplantationsassoziierte Parameter und Infektionen nach SZT. Die widersprüchlichen Ergebnisse zwischen den Studien von Boyiadzis und Soiffer gegenüber Tanaka geben Hinweise darauf, dass noch weitere Faktoren TBI als prognostischen Faktor mit beeinflussen. Diese Studie gibt erste Hinweise, auch auf ein Zusammenspiel von ATG und TBI und bedarf an dieser Stelle weiterer Untersuchungen.

Das Auftreten eines Rezidivs führte in vorliegender Studie zu einer signifikanten Reduktion des mittleren Überlebens von 8,4 Jahren, ohne auf ein medianes Überleben von 1,2 Jahren bei Auftreten eines solchen. Damit versterben Patienten mit einem Rezidiv mit einem relativen Risiko von etwa 2,6 mehr als

doppelt so häufig. Die Gabe von ATG hatte auf diesen Zusammenhang keinen signifikanten Einfluss.

Nach Tanaka und Kollegen ist die Rezidiv-Häufigkeit in den letzten Jahren unverändert hoch (Tanaka et al., 2016).

Kröger et al. fanden ein nicht signifikantes 5-Jahres-Rezidivrisiko von 15% bei ATG und 5% ohne (Kröger et al., 2002). Auch bei Finke et al. gehörten Rezidive zu den häufigsten Todesursachen bei ATG (55%) und ohne ATG (40%) (Finke et al., 2009). Soiffer et al. fanden ein nicht signifikantes 2-Jahres-Rezidivrisiko von 32% mit und 21% ohne ATG und machten Rezidive für 42% der Todesfälle mit und 24% ohne ATG verantwortlich (Soiffer et al., 2017).

Rezidive gehören damit zu den häufigsten Todesursachen nach SZT, was auch die Zahlen dieser Arbeit eindrücklich belegen. Allerdings kann weiterhin bestätigt werden, dass ATG weder die Rezidiv-Häufigkeit noch die Rezidiv-Sterblichkeit signifikant verändert.

Langzeitergebnisse sind in der Literatur bis auf die Studie von Finke et al. von 2017 keine zu finden. Hier wird ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Rezidiv-Häufigkeit beschrieben. Dieser betrug 35% mit gegenüber 30% ohne ATG (Finke et al., 2009).

In unserem Kollektiv wurde kein signifikanter Einfluss des Auftretens einer höhergradigen Form aGvHD auf das Überleben festgestellt.

Vergleicht man die Todesursachen in der Literatur, so ergibt sich zunächst ein anderer Eindruck.

Zu den häufigsten Todesursachen in der betrachteten Literatur zählen weithin auch akute und chronische GvHD (Finke et al., 2009; Kröger et al., 2016), cGvHD ist die zweithäufigste Todesursache zwei Jahre nach SZT (Kröger et al., 2016). Allerdings konnte in Betrachtung auch leichtgradiger Formen aGvHD sowie der cGvHD in dieser Arbeit ein signifikant besseres Überleben nachgewiesen werden. ATG scheint somit vor allem auch milde Formen der aGvHD zu verhindern.

Boyiadzis et al. stellten ebenfalls einen signifikanten protektiven Effekt cGvHD bezüglich der Mortalität fest. Einen solchen Effekt konnte nur für CML-Patienten

festgestellt werden, ansonsten führte eine cGvHD zu einem geringeren OS (Boyiadzis et al., 2015). Weitere, aktuell noch nicht genauer bekannte Faktoren sollten daher in zukünftigen Studien herausgearbeitet werden.

Patienten unter 60 Jahre zeigten in vorliegender Arbeit ein medianes Überleben von 4,8 Jahre, während die über 60-jährigen 2,4 Jahre überlebten. Die älteren Patienten verstarben 1,3-mal häufiger.

Die Gabe von ATG hatte auf diesen Zusammenhang keinen signifikanten Einfluss.

Betrachtet man die Patientenkollektive bisher zitierter Studien fällt auf, dass sie alle lediglich ein Kollektiv untersucht haben, das Patienten oberhalb eines bestimmten Alters nicht miteinschließt. So waren beispielsweise die bei Finke et al. untersuchten Patienten maximal 60 Jahre, im Median 39-40 Jahre alt (Finke et al., 2009), die bei Kröger et al. im Median 39 Jahre und maximal 65 (Kröger et al., 2016). Auch Soiffer et al. schlossen lediglich Patienten bis maximal 65 Jahre mit einem medianen Alter von 46-49 Jahren in ihre Studie ein (Soiffer et al., 2017).

Fortschritte bei der SZT konnten in den letzten Jahren jedoch insbesondere bei der Behandlung von Patienten über 50 Jahren (Didier et al., 2015; Tanaka et al., 2016). Haen et al. konnten daher 2016 für Patienten über 70 Jahren ein OS im Median von 18 Monaten beobachten (Haen et al., 2016) und zeigten damit, dass auch ältere Patienten von einer SZT profitieren können. Unsere Daten bestätigen nun, dass das Alter unter oder über 60 Jahren zwar einen negativen Einfluss auf das mediane Überleben hat, aber keinen Einfluss durch die Anwendung von ATG.

Patienten mit einer CR zum Zeitpunkt der SZT zeigten ein mittleres Überleben von 7,7 Jahren, bei einer PR einen Median von 2,8 Jahren und mit einer AD von 2,1 Jahren. Patienten, die keine CR aufwiesen, verstarben somit 1,2-mal häufiger. Die Gabe von ATG hatte auf diesen Zusammenhang keinen signifikanten Einfluss.

Der Einfluss des Krankheitsstadiums, sowie der Grunderkrankung findet auch in der Literatur zahlreiche bestätigende Untersuchungen.

In einer Übersichtsarbeit von 2009 zählt Bacigalupo das Krankheitsstadium vor SZT zu den wichtigsten Prognosefaktoren (Bacigalupo et al., 2009).

Auch Boyiadzis et al. fanden in einer multivariaten Analyse zur Mortalität einen signifikanten Einfluss des Krankheitsstadium bei SZT (Boyiadzis et al., 2015).

Tanaka et al. bestätigten ebenfalls einen Einfluss des Krankheitsstadiums verwiesen aber noch auf einen Zusammenhang mit Komorbiditäten (Tanaka et al., 2016) und Soiffer erkannte einen signifikanten Einfluss auf das OS bei Vorliegen einer zweiten CR vor SZT sowie zytogenetischen Hochrisiko-Konstellationen (Soiffer et al., 2017).

Zahlreiche Studien (Boyiadzis et al., 2015; Kröger et al., 2016; Tanaka et al., 2016) verweisen allerdings auch auf einen signifikanten Einfluss der Grunderkrankung. Der hier berechnete Einfluss des Krankheitsstadiums deckt sich somit mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Dass der Einsatz von ATG das Überleben nicht beeinflusst, ist eine sehr wichtige Erkenntnis zur weiteren Spezifizierung der Indikationskriterien.

Auch die HLA-Übereinstimmung gehört zu den wichtigen prognostischen Faktoren (A Bacigalupo, 2005; Bacigalupo *et al.*, 2009; Tanaka *et al.*, 2016).

In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Verwandtschaftsgrades nicht nachgewiesen werden.

Hingegen verstarben Patienten, die statt einer HLA-idente (medianes Überleben 4,6 Jahre) eine MM- (medianes Überleben 3,1 Jahre) oder haploidente (medianes Überleben 1 Jahr) SZ-Spende erhalten hatten, 1,2-mal häufiger.

Kekre et al. deuten in ihrer Übersichtsarbeit von 2014 darauf hin, dass Unterschiede im HLA-System zwar die Wahrscheinlichkeit einer GvHD erhöhen, aber durch den GvL-Effekt auch zum Erfolg einer SZT beitragen können (Kekre and Antin, 2014).

Auch Boyiadzis et al. zählen nicht-HLA-idente Fremdspender zu den signifikanten Risikofaktoren für die Mortalität. Sie beschreiben ein relatives Risiko

von 1,39 für Fremd-Spender und von 1,56 für fremde MM- SZT (Boyiadzis et al., 2015).

Die Konditionierung führte in vorliegender Studie zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Überlebens: Bei MAC wurde ein mittleres Überleben von 8,2 Jahren, bei RIC ein medianes Überleben von 2,4 Jahren beobachtet. Somit verstarben Patienten, die eine RIC erhielten, 1,7-mal häufiger. Die Gabe von ATG hatte auf diesen Zusammenhang keinen signifikanten Einfluss.

MAC gehen im Allgemeinen mit einer hohen Toxizität einher, führen aber auch zu einem schnellen Engraftment und verringern das Rezidivrisiko (Bacigalupo et al., 2009). RIC hingegen sind oftmals mit einer schlechteren Prognose verbunden. Diese hat sich in den letzten Jahren jedoch verbessert (Bacigalupo, 2005; Tanaka et al., 2016).

Wichtiger als die Differenzierung RIC und MAC sind laut Soiffer et al. der Einsatz bestimmter Protokolle mit TBI. Er suggeriert einen positiven Einfluss von ATG bei Bu-basierten Konditionierungen (Soiffer et al., 2017).

Im Allgemeinen umfassen die Indikationen für RIC auch einen bereits reduzierten Gesundheitszustand der Patienten. Generell könnte man daher vermuten, dass der ursächliche Faktor im Sinne eines Störfaktors der schlechtere Zustand des Patienten, ist und nicht das Konditionierungsprinzip an sich. Diese Theorie kann die aktuelle Studienlage jedoch nicht belegen und wird, aufgrund ethischer Limitationen wohl auch in Zukunft nicht untersucht werden.

Zusammengefasst bestätigen die bezüglich des Überlebens univariat erhobenen Befunde überwiegend die auf Basis bestehender Literatur zu erwartenden Ergebnisse.

5.4 Interaktion der Prognosefaktoren mit ATG

Anschließend wurde multivariat berechnet, welche signifikanten Parameter von ATG weiter beeinflusst werden. Hier ergab sich: Im Setting der HLA-identen SZT verschlechtert ATG das mittlere Überleben, für MM bleibt ATG ohne Einfluss und für haploidente SZT verbessert ATG das mittlere Überleben.

In der Analyse, mit welchen der signifikanten Prognosefaktoren ATG interagiert, ist dies der einzige signifikante Parameter.

In Europa wird ATG generell vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer GvHD eingesetzt, also beim Einsatz unverwandter oder haploidenter Spenden und Patienten mit einer RIC (A Bacigalupo, 2005) und gilt als wichtiger Baustein für die prognostischen Verbesserungen im Rahmen von nicht-verwandten Fremdspendertransplantationen (Tanaka et al., 2016).

Somit unterstützen diese Ergebnisse die Tübinger Anwendungspraxis für ATG. Für die MM- SZT kann hieraus abgeleitet werden, dass ATG, sofern dessen Wirkung bei dieser Kombination keinen Nachteil bezüglich des Überlebens erbringt, vermehrt durch Verhinderung einer akuten und damit gegebenenfalls auch einer nachfolgenden cGvHD zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen könnte.

In der Literatur wird insgesamt ein breites Patientenkollektiv bezüglich ATG untersucht. Sowohl verschieden Familien-, als auch die HLA-Übereinstimmung sind in den verschiedenen Studien vertreten. Soiffer, Kröger und Bacigalupo beispielsweise verwendeten ausschließlich verwandte oder fremde HLA-idente Kombinationen (Bacigalupo et al., 2001; Kröger et al., 2016, 2002; Soiffer et al., 2017), andere ließen auch MM- und sogar haploidente SZT zu (Boyiadzis et al., 2015; Haen et al., 2016). Ein Unterschied im Outcome in Abhängigkeit von ATG wurde jedoch in keiner der Studien beschrieben.

Insgesamt sollte dieses, in der multivariaten Analyse aufgefallene Ergebnis, zur Bestätigung durch prospektive Studiendesigns in einem Folgeprojekt diskutiert werden.

5.5 Dosierung

Interessanterweise konnte in dieser Arbeit für eine niedrigere ATG-Dosierung von 10 mg/kg KG/Tag im Vergleich zu 20 mg/kg KG/Tag eine signifikante Erniedrigung der Rate aGvHD von fast 60% nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte sich für die niedrigere ATG-Dosierung eine signifikant, um rund 40%

erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs. Die Gesamt-Mortalität und Infektionsraten zeigten sich unbeeinflusst.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen, die Dosierung von ATG betreffenden Studien so ist die Datenlage recht dünn, da oftmals lediglich eine mögliche Dosierung gegen die Nicht-Gabe eingesetzt wurde oder relativ kleine Kollektive beobachtet worden waren.

Finke et al. verwendeten eine Dosierung von 20 mg/kg KG/Tag (Finke et al., 2009), ebenso Soiffer et al. (Soiffer et al., 2017).

Kröger et al. hingegen nutzten 10 mg/kg KG ATG (Kröger et al., 2016).

Während sich bei allen dreien eine Reduktion der Rate aGvHD ohne eine Erhöhung des Rezidivrisikos ergab, könnte die bei Soiffer festgestellte, signifikante Verringerung des OS ein Hinweis auf einen negativen Einfluss einer höheren Dosierung sein.

In einer von Locatelli et al. durchgeführten, randomisierten nicht-verblindeten Studie an 180 Kindern wurde die Dosierung von 15 mg/kg KG im Vergleich zu 30mg/kg KG ATG untersucht. Das Ergebnis war ein besseres Überleben bei der niedrigeren Dosierung bei äquivalenten aGvHD-Raten. Locatelli zeigte dabei auch erhöhte Nachweise für EBV (37% vs. 23%) und ADV (12% vs. 1%) unter der höheren ATG-Dosierung, während für CMV keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (Locatelli et al., 2017).

Bacigalupo et al. führten zwei randomisierte Studien mit 109 Patienten aufgeteilt in vier Gruppen durch und verglichen die Thymoglobulin-Dosierungen von 7,5 mg/kg KG und 15 mg/kg KG jeweils gegen eine Prophylaxe ohne Thymoglobulin. Das Ergebnis war eine signifikante Reduktion aGvHD unter der höheren Dosierung, ohne zu einer Erhöhung der Rezidiv-Häufigkeit zu führen, während bei der niedrigeren Dosierung eine Reduktion der Rate aGvHD unterblieb.

Insgesamt ergab sich daraus keine Reduktion der Mortalität, da die niedrigeren Raten aGvHD bei einer Dosierung von 15 mg/kg KG zeitgleich eine erhöhte Sterblichkeit durch Infektionen bewirkte (Bacigalupo et al., 2001). In den Langzeitergebnisse zu dieser Studie ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede von Rezidiv-Häufigkeiten und OS, wobei hierbei keine separate Auswertung der verschiedenen Dosierungen erfolgte (Bacigalupo et al., 2006).

Die Dosierung von ATG bleibt damit eine im internationalen Vergleich nicht abschließend geklärte Frage.

ATG senkt scheinbar ab einer Dosierung von 10 mg/kg KG die Häufigkeit des Auftretens einer aGvHD, während eine höhere Dosierung keinen weiteren Vorteil erbringt.

Die Literatur zeigt einen Konsens darüber, dass es keine Unterschiede bezüglich der Rezidiv-Häufigkeit verschiedener Dosierungen gibt. Die Ergebnisse dieser Arbeit stechen dabei heraus: Hier wurden mehr Rezidive bei der niedrigen Dosierung gefunden.

Im Allgemeinen sind in der Literatur Infektionen häufiger bei höheren ATG Dosierungen zu finden. In dieser Arbeit gab es keinen solchen Unterschied.

Bezüglich der Mortalität herrscht keine Einigkeit. Generell gibt es Hinweise, dass eine sehr hohe Dosierung die Mortalität wiederum erhöht. Soiffers Ergebnisse stechen dabei heraus.

Bei zu niedrigeren Dosierungen unterbleibt also die signifikante Reduktion der GvHD (Bacigalupo et al., 2001), bei zu hoher Dosierung geschieht die Reduktion zulasten einem geringeren Überleben (Locatelli et al., 2017).

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten in vergleichsweise großer Anzahl und auch mit verschiedenen Dosierungen beobachtet. Wichtigste Erkenntnis ist die ausbleibende signifikante Änderung der Häufigkeit der Gesamt-Mortalität.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie, konnte die durch Bacigalupo und Soiffer erwähnte Abhängigkeit des OS von den Lymphozytenzahlen (Bacigalupo et al., 2009; Soiffer et al., 2017) nicht mit überprüft werden, sodass dies Ziele nachfolgender, prospektiver Untersuchungen sein könnten und sollten, um möglicherweise neue Indikationen und Dosierungen von ATG patientenspezifisch zu entwickeln.

5.6 Biologie der Chargen

Die in dieser Arbeit erfolgte Chargenauswertung ergab kein häufigeres Auftreten von Rezidiven, aGvHD und allgemeinen Virusinfektionen.

Bereits 2005 weist Bacigalupo in einer Übersichtsarbeit auch auf abweichende biologische Effekte verschiedener ATG-Produzenten hin. Schwankungen innerhalb eines Herstellers erwähnt er dabei nicht, jedoch fordert er gezielte Studien zur Untersuchung der unterschiedlichen Produkte (A Bacigalupo, 2005). Auch Kröger et al. weisen auf das Fehlen von Vergleichsstudien zwischen unterschiedlichen ATG-Herstellern hin. Resultate verschiedener Studien seien daher unter Umständen nicht verallgemeinerbar (Kröger et al., 2016).

Eine vergleichende Untersuchung von möglichen Schwankungen unterschiedlicher Chargen eines Produzenten, ist in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu finden. Mit dieser Arbeit liegen nun Ergebnisse vor, die größere Fluktuationen unwahrscheinlich machen. Aufgrund des retrospektiven Charakters und statistischen Limitationen bei insgesamt kleinen Vergleichsgruppen und den damit einhergehenden, potenziellen Einflüssen weiterer Variablen ist eine klare Schlussfolgerung nicht möglich. Trotzdem sollte dieser Aspekt auch in zukünftige Studien einbezogen werden.

5.7 Limitationen und methodische Einschränkungen

Zunächst muss der fehleranfällige retrospektive Charakter der hier vorliegenden Analyse kritisch betrachtet werden. Aufgrund der teilweise unvollständigen Dokumentation und der zeitlich zu den jeweiligen Ereignissen verzögerten Datenerhebung konnten einige Informationen nicht entsprechen ausgewertet werden

Allerdings ermöglicht diese Form der Studie eine Erhebung großer Datensätze, eine schnelle und kostengünstige Durchführbarkeit, auch von Langzeitverläufen, und damit eine zeitnahe klinischen Anwendungsmöglichkeit der gewonnenen Erkenntnisse (Sessler and Imrey, 2015b).

Beachtet werden muss auch, dass die gewonnenen Ergebnisse aufgrund möglicher unbekannter Störgrößen Kausalzusammenhänge nicht endgültig nachweisen, sondern lediglich nahelegen können. Unter Umständen werden gewisse Zusammenhänge falsch in Verbindung gebracht, einzelne Behandlungserfolge über- und Nebenwirkungen unterschätzt. Signifikante Werte müssen daher kritisch auf ihre pathophysiologische und biologische Plausibilität untersucht und auf ihre klinische Relevanz hin abgewogen werden (Altman and Bland, 1995; Sessler and Imrey, 2015a).

Bei aller Kritik bezüglich des Studiendesigns soll an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, dass der Unterschied zwischen den Ergebnissen von Beobachtungs- und Interventionsstudien im Allgemeinen eher als marginal bezeichnet und eher der grundlegende Aufbau einer Studie betrachtet werden sollte (Benson, A. and Hartz, 2000; Anglemyer, Horvath and Bero, 2014; Sessler and Imrey, 2015b).

Um eine gute wissenschaftliche Praxis zu gewährleisten, wurden auch nicht signifikante Ergebnisse unverfälscht aufgeführt und im Verlauf kritisch diskutiert (Wasserstein and Lazar, 2016).

Auch einige inhaltliche Schwächen sollen an dieser Stelle diskutiert werden. So sind Angaben wie das Vorliegen einer aGvHD oder eines Rezidivs ausschließlich auf die jeweiligen Angaben in Briefen und klinischer Dokumentation zurückzuführen und wurden nicht innerhalb eines festgelegten Studiendesigns geregelt.

Des Weiteren erfolgte keine Auswertung der Dauer und des klinischen Verlaufs der jeweiligen Virusinfektionen und keine Auswertung weiterer infektiologischer Befunde; dies kann für die hier vorliegende Arbeit damit begründet werden, dass ATG hauptsächlich auf die T-Lymphozyten wirkt und daher hauptsächlich das Auftreten aGvHD und die Abwehr von Viren beeinflusst. Weitergehende Untersuchungen hätten den für diese Arbeit möglichen Rahmen gesprengt und können Ausgangspunkt für weitere Auswertungen und Datenerhebungen bieten. Außerdem wurde, um eine möglichst große und unveränderte Studienpopulation zu erhalten, ATG Grafalon® Neovii® gegen sämtliche alternativen immunsuppressiven Schemata ausgewertet. Diese beinhalten auch die Gruppe

der Patienten mit Thymoglobulin in der Medikation. Dadurch können Selektionsbias vermindert werden, kleinere Zusammenhänge jedoch als nicht signifikant erscheinen.

6 Zusammenfassung

Bei dem Immunsuppressivum Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) handelt es sich um eine aufgereinigte, polyklonale Immunglobulin-G-Fraktion, die aus tierischem (Kaninchen-) Serum gewonnen wird. Diese führen zu einer in vivo Elimination, der durch die Antikörper markierten, immunologisch aktiven Zellpopulationen (T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen). ATG wird vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT), prophylaktisch eingesetzt.

Nach aktueller Studienlage korreliert der Einsatz von ATG mit niedrigeren Raten akuter und chronischer GvHD. Allerdings lässt eine neuere Studie von Soiffer et al. erhöhte Rezidiv- und Infektionsraten vermuten, so dass in dieser Studie im Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nicht profitiert wird.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der Gabe von ATG auf transplantations-assoziierte Parameter und Infektionskonstellationen zu untersuchen. Auf diese Weise soll die Prognose von Patienten nach SZT, sowohl in Bezug auf die Morbidität als auch quo ad vitam weiter verbessert werden. Mittels retrospektiver Datenerhebung wurden 953 SZT analysiert, die zwischen Januar 2005 und August 2017 in der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt worden waren. Von diesen hatten 59,9% ATG als Teil der immunsuppressiven Therapie erhalten. An dieser Stelle sei explizit noch einmal darauf hingewiesen, dass ausschließlich ATG Grafalon® Neovii® in der Gruppe ATG ausgewertet wurde.

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Verwendung von ATG auf das Risiko und die Inzidenz des Auftretens sowohl einer akuten ($p < 0,01$) als auch chronischen GVHD ($p < 0,01$). Im Sinne einer internen Qualitätskontrolle konnten etablierte Prognosefaktoren und Mediatorvariablen in dieser Arbeit bestätigt werden: Der Verwandtschaftsgrad der Spender sowie der Zytomegalievirus-Status zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Im Gegensatz dazu verschlechterten das Auftreten von Rezidiven, ein höheres Alter, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine Konditionierung mit reduzierter

Intensität zwar, konkordant zur Literaturrecherche, das Überleben signifikant, zeigten jedoch in den univariaten Analysen keine Interaktion mit ATG. Das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD hingegen zeigte eine positive Korrelation bezüglich des Überlebens, allerdings ebenfalls ohne Interaktion mit ATG. Zu differenzieren ist hierbei insbesondere zwischen den Ausprägungsgraden der akuten GvHD, da bei Auswertung ausschließlich höhergradiger Formen ein Überlebensvorteil nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die Aussage von Soiffer et al., dass ATG zu einem schlechteren OS führt, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die hier erhobenen Ergebnisse decken sich mit jenen der übrigen Literatur. Neue Erkenntnisse konnten hingegen bezüglich des Humanen Leukozyten Antigens (HLA)-Status gewonnen werden: Der HLA-Status beeinflusste das Überleben, wie erwartet, signifikant und interagierte in der multivariaten Analyse zudem mit ATG. Vor allem haploidentische SZT profitieren demnach vom Einsatz von ATG und bei Abweichungen des HLA Status kann, bei aktuell fehlenden Hinweisen auf ein schlechteres OS, eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Ein weiterer Fokus lag auf der Beobachtung von Virusreaktivierungen/Infektionen. Die häufigsten Spezies umfassten, konkordant zur Literatur, Zytomegalieviren, Epstein-Barr-Viren, das Humane-Herpes-Virus 6, Herpes-Simplex-Viren und Adenoviren. Die Zeitpunkte des medianen Auftretens unterlagen dabei starken Schwankungen und zeigten sich durch ATG nicht beeinflusst. Zur optimalen Dosierung von ATG gibt es keine abschließenden Studien, wobei auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit keine weitreichenden Empfehlungen erstellt werden können. Während die Infektionsraten sowie die Mortalität durch die verschiedenen Dosierungen unverändert blieben, konnte für die Dosierung von 10 mg/kg KG eine signifikant erniedrigte Rate der aGvHD bei gleichzeitig erhöhtem Rezidivrisiko festgestellt werden. Während unsere Daten bezüglich der Mortalität damit dem größeren Teil der Literatur entsprechen, und auch bestätigen, dass Dosierungen zwischen 10 und 20mg/kg KG den größten Vorteil bieten, handelt es sich bei dem erhöhten Rezidivrisiko, um einen weiter zu untersuchenden Faktor. Eine vergleichende Untersuchung von möglichen Schwankungen unterschiedlicher Chargen eines Produzenten, ist in der Literatur

zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu finden und daher von besonderem Interesse. Diese konnten mit dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden, was auf gut kontrollierte Herstellungsprozesse hinweist.

Insgesamt konnten mit dieser Arbeit bisher bekannte Daten zum positiven Einfluss des Einsatzes von ATG auf das Auftreten einer GVHD bestätigt und weiter präzisiert werden.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der ausgewerteten Prognosefaktoren und Mediatorvariablen	27
Abbildung 2: ATG und verwandte immunsuppressive Produkte.....	34
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse	44
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von ATG.....	46
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Alter.....	47
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Alter und ATG	48
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	49
Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und ATG	50
Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad.....	51
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom HLA Status	52
Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom HLA-Status und ATG	53
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit zur Konditionierung	54
Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Konditionierung und ATG	55
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD	58
Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD und ATG	59
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer höhergradigen aGvHD	60
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD.....	61
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD und ATG	62
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom CMV Status	67
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs.....	70
Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs und ATG	71
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von ATG bei HLA-identischer SZT	74
Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit von ATG bei HLA-MM SZT	75
Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit von ATG bei haploidenter SZT	76
Abbildung 25: Graphische Darstellung der zeitlichen Gabe unterschiedlicher Chargen	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Exemplarische Indikationen zur SZT	3
Tabelle 2: Beispiele für in Tübingen angewandte MAC-Protokolle.....	6
Tabelle 3: Beispiele für in Tübingen angewandte RIC-Protokolle.....	7
Tabelle 4: Exemplarische Auswahl häufiger Infektionserreger nach SZT	10
Tabelle 5: Gesamtschweregrad der aGvHD.....	15
Tabelle 6: ATG-Präparate im Vergleich (Oostenbrink et al., 2020)	20
Tabelle 7: In Tübingen eingesetzte Dosierungen von ATG Grafalon® Neovii® bei ausgewählten Indikationen	21
Tabelle 8: Allgemeine Patientendaten.....	28
Tabelle 9: Diagnosen	29
Tabelle 10: Allgemeine Spenderdaten	30
Tabelle 11: Allgemeine Transplantationsdaten.....	31
Tabelle 12: Übersicht der verwendeten Konditionierungsprotokolle.....	32
Tabelle 13: Übersicht der verwendeten GvHD-Prophylaxe-Protokolle.....	33
Tabelle 14: Dosierungen von ATG	34
Tabelle 15: Deskriptive Verteilung für den Einsatz von ATG bei ausgewählten Parametern.....	35
Tabelle 16: Engraftment	36
Tabelle 17: Auftretungshäufigkeiten einer aGvHD	37
Tabelle 18: Auftretenshäufigkeiten cGvHD.....	37
Tabelle 19: Häufigkeiten verschiedener Virussubgruppen	39
Tabelle 20: Viren im zeitlichen Verlauf	42
Tabelle 21: Verlauf und Überleben der Patientenkohorte.....	43
Tabelle 22: Verhalten der Mortalität unter ATG	45
Tabelle 23: Mortalität und Konditionierung	55
Tabelle 24: Auftreten sämtlicher Grade aGvHD mit oder ohne ATG	56
Tabelle 25: Auftreten aGvHD Grade 2-4 mit oder ohne ATG	57
Tabelle 26: aGvHD und Konditionierung	57
Tabelle 27: cGvHD und ATG.....	60
Tabelle 28: Auftreten von Virusinfektionen mit oder ohne ATG.....	64
Tabelle 29: CMV Status und Reaktivierung.....	65
Tabelle 30: Abhängigkeit des Auftretens von Virusinfektionen von der Konditionierung und ATG	66
Tabelle 31: Auftreten von Rezidiven unter ATG	68
Tabelle 32: Abhängigkeit der Häufigkeit von Rezidiven von der Konditionierung und von ATG	69
Tabelle 33: Übersicht der signifikanten univariaten Analysen	72
Tabelle 34: Verhalten wichtiger Verlaufsparemeter unter unterschiedlichen Dosierungen von ATG.....	73
Tabelle 35: Positive Ergebnisse der multivariablen Analysen.	76
Tabelle 36: Übersicht wichtiger Studien zu den Einflüssen von ATG auf ausgewählte, transplantationsassoziierte Parameter	80

Literaturverzeichnis

- Altman, D. G. and Bland, M. J. (1995) 'Absence of evidence is not evidence of absence'.
- Anasetti, C. *et al.* (2011) 'Increased Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) and No Survival Advantage with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) Compared to Bone Marrow (BM) Transplants From Unrelated Donors: Results of Blood and Marrow Transplant C', *Blood*, 118(21), p. 1. doi: 10.1182/blood.V118.21.1.1.
- Anglemyer, A., Horvath, H. T. and Bero, L. (2014) 'Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials.', *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), p. MR000034. doi: 10.1002/14651858.MR000034.pub2.
- Bacigalupo, A. *et al.* (2001) 'Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 Randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO)', *Blood*, 98(10), pp. 2942–2947. doi: 10.1182/blood.V98.10.2942.
- Bacigalupo, Andrea (2005) 'Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects.', *Bone marrow transplantation*, 35(3), pp. 225–31. doi: 10.1038/sj.bmt.1704758.
- Bacigalupo, A (2005) 'Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects', *Bone Marrow Transplantation*, 35(3), pp. 225–231. doi: 10.1038/sj.bmt.1704758.
- Bacigalupo, A. *et al.* (2006) 'Thymoglobulin Prevents Chronic Graft-versus-Host Disease, Chronic Lung Dysfunction, and Late Transplant-Related Mortality: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial in Patients Undergoing Unrelated Donor Transplantation', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 12(5), pp. 560–565. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.12.034.
- Bacigalupo, A. *et al.* (2009) 'Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Ltd, 15(12), pp. 1628–1633. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.
- Bacigalupo, A., Frassoni, F. and Van Lint, M. T. (2000) 'Bone marrow or peripheral blood as a source of stem cells for allogeneic transplants', *Current Opinion in Hematology*, 7(6), pp. 343–347. doi: 10.1097/00062752-200011000-00004.
- Barriga, F. *et al.* (2012) 'Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives', *Biological Research*, 45(3), pp. 307–316. doi: 10.4067/S0716-97602012000300012.
- Bashey, A. *et al.* (2017) 'Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide', *Journal of Clinical Oncology*, 35(26), pp. 3002–3009. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8428.
- Bender, R. and Lange, S. (2001) 'Die Vierfeldertafel', *DMW*, pp. 36–38.

- Bender, R. and Lange, S. (2007) 'Was ist der p -Wert?', *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(S 01), pp. e15–e16. doi: 10.1055/s-2007-959030.
- Bender, R., Lange, S. and Ziegler, A. (2007) 'Multiples Testen', *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(S 01), pp. e26–e29. doi: 10.1055/s-2007-959035.
- Benson, K., A., B. and Hartz, A. J. (2000) 'A comparison of observational studies and randomized, controlled trials', *The New England journal of medicine*.
- Berger, D. P. and Mertelsmann, R. (2017) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie, Hämatologie und internistische Onkologie*. Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN. Available at: http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=b77849ddae814846beca78724986df00&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Billingham, R. (1966) 'The biology of graft-versus-host reactions', *Harvey Lectures*.
- Blaise, D. *et al.* (2015) 'Low non-relapse mortality and long-term preserved quality of life in older patients undergoing matched related donor allogeneic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase II trial', *Haematologica*, 100(2), pp. 269–274. doi: 10.3324/haematol.2014.113571.
- Bland, M. J. and Altman, D. G. (1995) 'Multiple significance tests: the Bonferroni method'.
- Bleakley, M. and Riddell, S. R. (2004) 'Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect', *Nature Reviews Cancer*, 4(5), pp. 371–380. doi: 10.1038/nrc1365.
- Boyiadzis, M. *et al.* (2015) 'Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia.', *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(9), pp. 2020–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0586.
- Bundesärztekammer (2014) 'Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden', *Deutsches Ärzteblatt*, 111(46), p. A-2032-2033. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/163533/Arznei-mittel-kommission-der-Deutschen-Aerzteschaft-Aus-der-UAW-Datenbank-Bei-Nebenwirkungsmeldungen-zu-biologischen-Arzneimitteln-sollte-auch-die-Handelsbezeichnung-und-die-Chargennummer-angegeben-werd>.
- Burns, L. J. *et al.* (2016) 'Recovery of Unrelated Donors of Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow: A Prespecified Analysis from the Phase III BMT CTN Protocol 0201', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(6), pp. 1108–1116. doi: 10.1038/nmeth.2839.A.
- Carlens, S. *et al.* (1998) 'Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis.', *Bone marrow transplantation*, 22(8), pp. 755–61. doi:

- 10.1038/sj.bmt.1701423.
- Copelan, E. A. (2006) 'Hematopoietic Stem-Cell Transplantation', *New England Journal of Medicine*, 354(17), pp. 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMra052638.
 - Cox, D. R. (1972) 'Regression Models and Life-Tables', *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34(2), pp. 187–202. doi: doi:10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x.
 - Curtis, R. E. *et al.* (1999) 'Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study.', *Blood*, 94(7), pp. 2208–16. doi: 10.1182/blood.V94.7.2208.419k21_2208_2216.
 - Cutler, C. *et al.* (2006) 'Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease', 108(2), pp. 756–762. doi: 10.1182/blood-2006-01-0233.Supported.
 - Dadwal, S. S. (2019) 'Update on prevention of cytomegalovirus in hematopoietic cell transplantation', *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(1), pp. 63–68. doi: 10.1097/QCO.0000000000000517.
 - Dazzi, F. and Goldman, J. (1999) 'Donor lymphocyte infusions.', *Current opinion in hematology*, 6(6), pp. 394–9. doi: 10.1097/00062752-199911000-00007.
 - Dean, M., Fojo, T. and Bates, S. (2005) 'Tumour stem cells and drug resistance', *Nature Reviews Cancer*, 5(4), pp. 275–284. doi: 10.1038/nrc1590.
 - Delgado, J. *et al.* (2006) 'Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A British Society of Blood and Marrow Transplantation Study', *Blood*, 107(4), pp. 1724–1730. doi: 10.1182/blood-2005-08-3372.
 - Didier, B. and Castagna, L. (2012) 'Do different conditioning regimens really make a difference?', *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2012(1), pp. 237–45. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.237.
 - Düver, F. *et al.* (2020) 'Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis', *PLOS ONE*. Edited by V. A. Boussiotis, 15(2), p. e0228451. doi: 10.1371/journal.pone.0228451.
 - Einsele, H. *et al.* (2001) 'Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation', *Dtsch Med Wochenschr*, pp. 1278–1284.
 - Einsele, H. *et al.* (2003) 'Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies', *Annals of Hematology*, 82(S2), pp. S175–S185. doi: 10.1007/s00277-003-0772-4.
 - Epstein, F. H., Ferrara, J. L. M. and Deeg, H. J. (1991) 'Graft-versus-Host Disease', *New England Journal of Medicine*, 324(10), pp. 667–674. doi: 10.1056/NEJM199103073241005.
 - Ezzone, S. A. (2009) 'History of Hematopoietic Stem Cell Transplantation', *Seminars in Oncology Nursing*, 25(2), pp. 95–99. doi:

- 10.1016/j.soncn.2009.03.004.
- Ferrara, J. L. *et al.* (2009) 'Graft-versus-host disease', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 373(9674), pp. 1550–1561. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
 - Filipovich, A. H. *et al.* (2005) 'National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(12), pp. 945–956. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
 - Finke, J. *et al.* (2009) 'Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial', *The Lancet Oncology*. Elsevier Ltd, 10(9), pp. 855–864. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
 - Finke, J. *et al.* (2017) 'Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial', *The Lancet Haematology*, 4(6), pp. e293–e301. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9.
 - Gaetano, J. (2018) 'Holm-Bonferroni sequential correction: An Excel calculator (1.3).' doi: 10.13140/RG.2.1.3920.0481.
 - Glucksberg, H. *et al.* (1974) 'Clinical Manifestations of Graft-versus-Host-Diseases in Human Recipients of Marrow from HLA-Matched Sibling Donors'.
 - Gyurkocza, B., Rezvani, A. and R, S. (2010) 'Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art', *Expert Review of Hematology*, 6(3), pp. 247–253. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01122.x.Endothelial.
 - Haen, S. P. *et al.* (2016) 'Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients ≥ 70 years: which patients may benefit?', *Blood*, 6(7), p. e443. doi: 10.1038/bcj.2016.54.
 - Haen, S. P. (2017) 'T cells , and GVHD : time matters Guarded promise for adenovirus therapy', *Blood*, 129(14), pp. 2019–2021. doi: 10.1182/blood-2017-02-764670.
 - Hermann, B. *et al.* (2017) 'Influenza virus infections in patients with malignancies — characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO)', *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 36(3), pp. 565–573. doi: 10.1007/s10096-016-2833-3.
 - Hertz, M. I. *et al.* (1989) 'Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature.', *Medicine*, 68(5), pp. 269–81. doi: 10.1097/00005792-198909000-00002.
 - Hirsch, H. H. *et al.* (2013) 'Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human

- respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus', *Clinical Infectious Diseases*, 56(2), pp. 258–266. doi: 10.1093/cid/cis844.
- Hirsch, H. H. and Pergam, S. A. (2016) 'Human Adenovirus, Polyomavirus, and Parvovirus Infections in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation', *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Fifth Edition*, 2–2, pp. 1129–1143. doi: 10.1002/9781118416426.ch93.
 - Howard M. Shulman *et al.* (1980) 'Chronic Graft-versus-Host Syndrome in Man', *6th Annual IEEE International Conference on Cyber Technology in Automation, Control and Intelligent Systems, IEEE-CYBER 2016*, 69, pp. 302–307. doi: 10.1109/CYBER.2016.7574840.
 - Jagasia, M. H. *et al.* (2015) 'National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc, 21(3), pp. 389–401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
 - Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958) 'Nonparametric Estimation from Incomplete Observations', *Journal of the American Statistical Association*. Taylor & Francis, 53(282), pp. 457–481. doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.
 - Kekre, N. and Antin, J. H. (2014) 'Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist', *Blood*, 124(3), pp. 334–343. doi: 10.1182/blood-2014-02-514760.
 - Kolb, H. J. *et al.* (1990) 'Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients.', *Blood*, 76(12), pp. 2462–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265242>.
 - Kröger, N. *et al.* (2002) 'In vivo T cell depletion with pretransplant anti-thymocyte globulin reduces graft-versus-host disease without increasing relapse in good risk myeloid leukemia patients after stem cell transplantation from matched related donors.', *Bone marrow transplantation*, 29(8), pp. 683–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1703530.
 - Kröger, N. *et al.* (2016) 'Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease.', *The New England journal of medicine*, 374(1), pp. 43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.
 - Leen, A. M. *et al.* (2006) 'Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals', *Nature Medicine*, 12(10), pp. 1160–1166. doi: 10.1038/nm1475.
 - Ljungman, P. *et al.* (2010) 'Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009', *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group, 45(2), pp. 219–234. doi: 10.1038/bmt.2009.141.
 - Locatelli, F. *et al.* (2017) 'Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial', *The Lancet Oncology*.

- Elsevier Ltd, 18(8), pp. 1126–1136. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30417-5.
- Loiseau, P. *et al.* (2007) 'HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13(8), pp. 965–974. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.04.010.
 - Marty, F. M. *et al.* (2017) 'Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation', *New England Journal of Medicine*, 377(25), pp. 2433–2444. doi: 10.1056/nejmoa1706640.
 - McSweeney, P. a. *et al.* (2001) 'Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects', *Blood*, 97(11), pp. 3390–3400. doi: 10.1182/blood.V97.11.3390.
 - Mirza, N. *et al.* (2016) 'Graft versus self (GvS) against T-cell autoantigens is a mechanism of graft – host interaction', 113(48). doi: 10.1073/pnas.1609118113.
 - Mohty, M. (2007) 'Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond.', *Leukemia*, 21(7), pp. 1387–94. doi: 10.1038/sj.leu.2404683.
 - Murphy, K. M., Travers, P. and Walport, M. (2009) *Janeway - Immunologie*. Edited by C. Janeway and M. Ehrenstein. Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl.
 - Myers, G. D. *et al.* (2007) 'Reconstitution of adenovirus-specific cell-mediated immunity in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation.', *Bone marrow transplantation*, 39(11), pp. 677–86. doi: 10.1038/sj.bmt.1705645.
 - Nowak, J. (2008) 'Role of HLA in hematopoietic SCT', *Bone Marrow Transplantation*, 42(S2), pp. S71–S76. doi: 10.1038/bmt.2008.288.
 - Ogata, M. *et al.* (2013) 'Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study.', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(5), pp. 671–81. doi: 10.1093/cid/cit358.
 - Oostenbrink, L. V. E. *et al.* (2019) 'Differential elimination of anti-thymocyte globulin of Fresenius and genzyme impacts T-cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation', *Frontiers in Immunology*, 10(MAR), pp. 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2019.00315.
 - Oostenbrink, L. V. E. *et al.* (2020) 'Proceeding of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) congress on sickle cell disease, 16–17 may 2019, Regensburg, Germany: What is the impact of antithymocyte globulin pharmacokinetics on haploidentical hematopoietic stem cell tran', *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*. King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, 13(2), pp. 61–65. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.12.003.
 - Osawa, M. *et al.* (1996) 'Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell.', *Science (New York*,

- N. Y.), 273(5272), pp. 242–5. doi: 10.1126/science.273.5272.242.
- Polomeni, A., Moreno, E. and Schulz-Kindermann, F. (2019) *The EBMT Handbook, The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_30.
 - Przepiorka, D. *et al.* (1995) '1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading.', *Bone marrow transplantation*, 15(6), pp. 825–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581076>.
 - Regan, J. F. *et al.* (2001) 'Total and active thymoglobulin levels: Effects of dose and sensitization on serum concentrations', *Transplant Immunology*, 9(1), pp. 29–36. doi: 10.1016/S0966-3274(01)00048-X.
 - Riesner, K. *et al.* (2017) 'Initiation of acute graft-versus-host disease by angiogenesis.', *Blood*, 129(14), pp. 2021–2032. doi: 10.1182/blood-2016-08-736314.
 - Robak, K. *et al.* (2017) 'Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: Beyond graft-versus-host disease', *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(5), pp. 495–502. doi: 10.1097/MEG.0000000000000833.
 - Ruggeri, A. *et al.* (2018) 'Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide', *Cancer*, 124(7), pp. 1428–1437. doi: 10.1002/cncr.31228.
 - Sahin, U. *et al.* (2016) 'An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.', *Journal of Infection and Chemotherapy*. Elsevier Ltd, 22(8), pp. 505–514. doi: 10.1016/j.jiac.2016.05.006.
 - Scheid, C. (2016) 'Dag kbt', pp. 1–21.
 - Servais, S. *et al.* (2014) 'Long-term immune reconstitution and infection burden after mismatched hematopoietic stem cell transplantation.', *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Ltd, 20(4), pp. 507–17. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.001.
 - Sessler, D. I. and Imrey, P. B. (2015a) 'Clinical research methodology 1: Study designs and methodologic sources of error', *Anesthesia and Analgesia*, 121(4), pp. 1034–1042. doi: 10.1213/ANE.0000000000000815.
 - Sessler, D. I. and Imrey, P. B. (2015b) 'Clinical research methodology 2: Observational clinical research', *Anesthesia and Analgesia*, 121(4), pp. 1043–1051. doi: 10.1213/ANE.0000000000000861.
 - Soiffer, R. J. *et al.* (2017) 'Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-T-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing HLA-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation', *Journal of Clinical Oncology*, 35(36), pp. 4003–4011. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8177.
 - Spierings, E. (2014) 'Minor histocompatibility antigens: Past, present, and future', *Tissue Antigens*, 84(4), pp. 374–360. doi: 10.1111/tan.12445.

- Srinivasan, A. *et al.* (2013) 'Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.', *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Ltd, 19(1), pp. 94–101. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.012.
- Stamminger, T. (1997) 'Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen', *Deutsches Ärzteblatt*, 168(44), pp. 168–173.
- Styczynski, J. *et al.* (2009) 'Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia', *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group, 43(10), pp. 757–770. doi: 10.1038/bmt.2008.386.
- Tamari, R. *et al.* (2014) 'Infections Are the Major Cause of Non Relapse Mortality (NRM) after T Cell Depleted (TCD) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndrome', *Biol Blood Marrow Transplant*, 20(2014), p. 2014. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.038.
- Tanaka, Y. *et al.* (2016) 'Analysis of non-relapse mortality and causes of death over 15 years following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation', *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group, 51(4), pp. 553–559. doi: 10.1038/bmt.2015.330.
- Thomas, E. D. *et al.* (1975) 'Bone-Marrow Transplantation', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 292(17), pp. 895–902. doi: 10.1056/NEJM197504242921706.
- Thomas, E. D. (1990) 'Bone Marrow Transplantation — Past , Present and Future', *Nobel Lecture*, pp. 340–346.
- Tomblyn, M. *et al.* (2009) 'Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), pp. 1143–1238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- Ullmann, A. J. *et al.* (2016) 'Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016.', *Annals of hematology*. Annals of Hematology, 95(9), pp. 1435–55. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1.
- Vriesendorp, H. M. (2003) 'Aims of conditioning.', *Experimental hematology*, 31(10), pp. 844–54. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00229-7.
- Walker, I. *et al.* (2016) 'Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: A randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial', *The Lancet Oncology*, 17(2), pp. 164–173. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
- Wasserstein, R. L. and Lazar, N. A. (2016) 'The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose', *American Statistician*. Taylor & Francis, 70(2), pp. 129–133. doi: 10.1080/00031305.2016.1154108.
- Zerr, D. M. *et al.* (2005) 'Clinical Outcomes of Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation', *Clinical*

- Infectious Diseases*, 40(7), pp. 932–940. doi: 10.1086/428060.
- Ziegler, A, Lange, S, Bender, R. (2002) 'Überlebenszeitanalyse : Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode', *DMW*, pp. 3–5.
 - Ziegler, A., Lange, A. and Bender, R. (2004) 'Überlebenszeitanalyse : Der Log-Rang-Test', *DMW*, (17), pp. 3–5. doi: 10.1055/s-2004-836075.
 - Ziegler, A., Lange, S. and Bender, R. (2007) 'Überlebenszeitanalyse : Die Cox-Regression', *DMW*, (17), pp. 42–44. doi: 10.1055/s-2007-959039.
 - Zutter, M. M. *et al.* (1988) 'Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation.', *Blood*, 72(2), pp. 520–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840986>.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Innere Medizin II unter Betreuung von Prof. Dr. med. Sebastian Haen und Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Sebastian Haen.

Sämtliche Datenerhebung wurde von mir mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Sebastian Haen und Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Beratung von Prof. Dr. Peter Martus vom Tübinger Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

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

Tübingen, den

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Sebastian Haen für die Konzeption und hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Erfahrungen in Wissenschaft und Klinik haben das Entstehen und den Erfolg dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Nach dessen plötzlichem Tod übernahm Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge schnell und unkompliziert die weitere Betreuung dieser Arbeit. Auch bei Ihm möchte ich mich für die neuen Ideen, Anregungen und zur Verfügung stellen ergänzender Daten sowie deren Umsetzung bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Prof. Dr. Martus vom Tübinger Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ein besonderes Dankeschön geht an Rainer Schurr für seine zuverlässige Unterstützung bei allen Fragen rund um Excel, Computertechnik und seine Geduld sowie Judith Füger, Annika Mayer und Lena Wandel für ihr Feedback und die konstruktive Kritik zu allen Fragen rund um diese Arbeit.

Und natürlich meine Familie und Freunde aus der Schule, Universität und Sport. Ihr habt mich großartig unterstützt!