

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

**Die prognostische Relevanz einer CMV-Infektion nach
allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu
Tübingen

vorgelegt von
Tönnies, Jannick Katharina

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. A. Bethge
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Peter

Tag der Disputation: 20.03.2019

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Die allogene Stammzelltransplantation	8
1.1.1	Gewinnung der Stammzellen und Auswahl des Spenders	8
1.1.2	Die Risiken einer Stammzelltransplantation	9
1.2	Das humane Cytomegalievirus	12
1.2.1	Der Aufbau des CMV	13
1.2.2	Immunevasion und Latenz	13
1.2.3	Die Infektion bei Immunkompetenten	14
1.2.4	Die CMV-Infektion bzw. -Erkrankung bei immunsupprimierten Individuen	14
1.2.5	Diagnostik	16
1.2.6	Therapie	17
1.2.7	Neue Virustatika	19
1.2.8	Virustatikaresistenzen	20
2	Fragestellung	21
3	Patienten und Methoden	21
3.1	Datenerhebung	21
3.2	Konditionierung und Stammzellspende	22
3.3	Der Disease Risk Index	23
3.4	CMV	25
3.5	GvHD	26
3.7	Datenanalyse und statistische Auswertung	27
4	Ergebnisse	30
4.1	Patientencharakteristika	30
4.2	Stammzelltransplantation	32
4.3	CMV-Status und Manifestation der CMV-Infektion bzw. -Erkrankung	33
4.4	Therapie und Strategie	37
4.5	Grunderkrankungen	38
4.6	Akute und Chronische Graft-versus-host Disease	39
4.7	Überlebenszeitanalysen	40
4.7.1	Gesamtüberleben bezogen auf den Disease Risk Index (DRI)	40
4.7.2	Gesamtüberleben bezogen auf den CMV-Status und Disease Risk Index (DRI)	41
4.7.3	Gesamtüberleben bezogen auf die Konditionierungsintensität	44
4.7.4	Gesamtüberleben bezogen auf die Altersgruppen	45
4.7.5	Gesamtüberleben bezogen auf den Reaktivierungszeitpunkt	46
4.7.6	Gesamtüberleben bezogen auf den CMV-Status und Histokompatibilität	48
4.7.7	Gesamtüberleben bezogen auf die Länge des CMV-Nachweis	49
4.7.8	Überlebensraten und Überlebenszeit hinsichtlich der CMV-Kopienzahl	50
4.7.9	Gesamtüberleben hinsichtlich des CMV-bzw. Reaktivierungsstatus	51
4.7.10	Überlebensraten und Überlebenszeiten hinsichtlich der Virustatikaanzahl	52
4.7.11	Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich eines Therapeutikawechsels	53
4.7.12	Gesamtüberleben bezogen auf CMV-Status und Vorliegen einer GvHD	54
4.7.13	Gesamtüberleben hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer aGvHD	55
4.7.14	Gesamtüberleben bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD	56
4.8	Non-Relapse-Mortalität	58

4.8.1	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung	58
4.8.2	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf den Status der CMV-Reaktivierung	59
4.8.3	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf die Manifestation der CMV-Infektion /- Erkrankung	60
4.8.4	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf die CMV-Kopienzahl	62
4.8.6	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf das Vorliegen einer GvHD	62
4.8.7	Non-Relapse-Mortalität bezogen auf Vorliegen bzw. Ausbleiben einer GvHD....	64
4.9	Rezidivinzidenz	65
4.9.1	Rezidivraten und –inzidenzen bezogen auf den Disease Risk Index (DRI)	65
4.9.2	Rezidivraten und –inzidenzen bezogen auf den CMV-Status und DRI.....	67
4.9.3	Rezidivraten und –inzidenzen bezogen auf das Konditionierungsschema	69
4.9.4	Rezidivraten und –inzidenzen bezogen auf die Anzahl der Reaktivierungen.....	70
4.9.5	Rezidivraten und –Inzidenzen bezogen auf das Vorliegen einer cGvHD.....	71
4.10	Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	73
4.11	Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Auftreten eines Rezidivs.....	74
4.12	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit CMV.....	75
4.13	Weitere nicht signifikante Ergebnisse der Arbeit	76
5	Diskussion.....	77
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	77
5.2	Diskussion der Methoden	78
5.3	Diskussion der Ergebnisse	79
5.3.1	Patientenkollektiv.....	79
5.3.2	Diagnostik	80
5.3.3	Therapie	81
5.3.4	CMV und GvHD	83
5.3.5	Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung	84
5.3.6	Gesamtüberleben.....	86
5.3.6.1	Allgemein	86
5.3.6.2	DRI und Zytogenetik.....	86
5.3.7	Gesamtüberleben und CMV.....	88
5.3.7.1	Zeitpunkt der Replikation.....	88
5.3.7.2	Status der CMV-Infektion	89
5.3.7.3	CMV-Kopienzahl	90
5.3.7.4	Spender-/Empfänger-Serostatus.....	91
5.3.8	Non-Relapse-Mortalität	93
5.3.9	Rezidiv	94
5.4	Zusammenfassung	98
6	Anhang.....	100
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	102
8	Danksagung.....	103
9	Literaturverzeichnis	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation</i>	11
Abbildung 2: <i>Aufbau des humanen Cytomegalievirus</i>	13
Abbildung 3: <i>Übersicht der CMV-Infektion nach Transplantation</i>	15
Abbildung 4: <i>Therapie bei symptomatischer CMV-Infektion und präemptive Therapie</i>	18
Abbildung 5: <i>Übersicht zur Erhebung des Disease Risk Index nach Armand et al</i>	24
Abbildung 6: <i>Übersicht über die Verteilungen des Disease Risk Index'</i>	32
Abbildung 7: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Disease Risk Index</i>	41
Abbildung 8: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Disease Risk Index und den CMV-Status</i>	42
Abbildung 9: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Konditionierungsintensität</i>	44
Abbildung 10: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Altersgruppen</i>	46
Abbildung 11: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktivierung nach Transplantation</i>	47
Abbildung 12: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CMV-Status und Histokompatibilität</i>	49
Abbildung 13: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Länge des gemessenen CMV-Nachweis</i>	50
Abbildung 14: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier hinsichtlich des CMV-Status und der Status der Reaktivierung</i>	52
Abbildung 15: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CMV-Status und Vorliegen einer akuten und/oder chronischen GvHD</i>	55
Abbildung 16: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CMV –Status</i>	56
Abbildung 17: <i>Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD</i>	57
Abbildung 18: <i>Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung</i>	58
Abbildung 19: <i>Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf den Status der CMV-Reaktivierung</i>	60
Abbildung 20: <i>Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf der Manifestation der CMV-Infektion/-Erkrankung</i>	61
Abbildung 21: <i>Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer akuten (rechte Abb.) und einer chronischen (linke Abb.) GvHD</i>	63
Abbildung 22: <i>Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen/ Abwesenheit einer GvHD</i>	64
Abbildung 23: <i>Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich des Disease Risk Index</i>	66
Abbildung 24: <i>Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier bezogen auf den DRI und den CMV-Status</i>	67
Abbildung 25: <i>Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Konditionierung</i>	70
Abbildung 26: <i>Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Anzahl der Reaktivierungen</i>	71
Abbildung 27: <i>Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD</i>	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Charakteristika der CMV-Therapeutika</i>	19
Tabelle 2: <i>Übersicht zur Erhebung des Gesamtrisikos (DRI)</i>	25
Tabelle 3: <i>Patientencharakteristika</i>	31
Tabelle 4: <i>Angaben zur Stammzellquelle, Histokompatibilität, Geschlecht des Spenders und Empfängers sowie dem Engraftment</i>	33
Tabelle 5: <i>CMV-Status vor bzw. nach der Transplantation</i>	34
Tabelle 6: <i>Korrelation zwischen dem CMV-Status des Empfängers bzw. Spenders und der CMV-Reaktivierung nach Transplantation</i>	35
Tabelle 7: <i>Charakteristika des CMV-Status, Status und Länge der Reaktivierung Manifestation der CMV-Infektion bzw. -Erkrankung, Kopienzahl und Anzahl der nachgewiesenen Reaktivierungen</i>	36
Tabelle 8: <i>Therapie der CMV-Infektion/-Erkrankung – verwendete Therapeutika und Länge der Therapie</i>	38
Tabelle 9: <i>Grunderkrankungen der untersuchten Population</i>	38
Tabelle 10: <i>Vorliegen akuten bzw. chronischen GVHD, dem gleichzeitigen Vorliegen einer CMV-Infektion, GvHD-Prophylaxe und Steroidtherapie</i>	39
Tabelle 11: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Disease Risk Index (DRI)</i>	41
Tabelle 12: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „very high“</i>	42
Tabelle 13: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „high“</i>	43
Tabelle 14: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „intermediate“</i>	43
Tabelle 15: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „low“</i>	43
Tabelle 16: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der Konditionierungsart</i>	45
Tabelle 17: <i>Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich der Altersgruppe</i>	45
Tabelle 18: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Zeitpunkts der Reaktivierung nach Transplantation</i>	47
Tabelle 19: <i>Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich des CMV –Status und der Histokompatibilität</i>	48
Tabelle 20: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der Länge der Reaktivierung</i>	50
Tabelle 21: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der höchsten je gemessenen CMV-Kopienzahl</i>	51
Tabelle 22: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der CMV-Status und Status der Reaktivierung</i>	52
Tabelle 23: <i>Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich der Anzahl der Virustatika</i>	53
Tabelle 24: <i>Überlebensraten und Überlebenszeit hinsichtlich eines Wechsels der CMV-Therapeutika</i>	54
Tabelle 25: <i>Überlebensraten/-zeit hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer akuten und/oder chron. GvHD</i>	54
Tabelle 26: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer akuten GvHD</i>	56
Tabelle 27: <i>Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Vorliegen einer chronischen GvHD</i>	57
Tabelle 28: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung</i>	59
Tabelle 29: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf den Status</i>	

<i>der CMV-Reaktivierung</i>	60
Tabelle 30: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf die Manifestation der CMV-Infektion/-Erkrankung</i>	61
Tabelle 31: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf die CMV-Kopienzahl</i>	62
Tabelle 32: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf das Vorliegen einer chronischen oder akuten GvHD</i>	63
Tabelle 33: <i>Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz hinsichtlich des Vorliegens/der Abwesenheit einer GvHD</i>	65
Tabelle 34: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des DRI</i>	66
Tabelle 35: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „very high“</i>	68
Tabelle 36: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „high“</i>	68
Tabelle 37: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „intermediate“</i>	68
Tabelle 38: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „low“</i>	69
Tabelle 39: <i>Kumulative Rezidivrate hinsichtlich der Konditionierungsschemata</i>	69
Tabelle 40: <i>kumulative Rezidivrate bezogen auf die Anzahl der Reaktivierungen</i>	71
Tabelle 41: <i>kumulative Rezidivrate bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD</i>	72
Tabelle 42: <i>Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben</i>	74
Tabelle 43: <i>Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten eines Rezidivs</i>	75
Tabelle 44: <i>Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Entwicklung einer CMV-Infektion</i>	75
Tabelle 45: <i>Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Rezidiv, die Non-Relapse-Mortalität und das Gesamtüberleben</i>	100

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ag	Antigen
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CDV	Cidofovir
CMV	Humanes Cytomegalievirus, im Folgenden zur Vereinfachung als CMV bezeichnet
CR	Komplette Remission
d	Tag
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	Empfänger
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFS	engl. event free survival
GCV	Ganciclovir
G-CFS	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
Gy	Gray
GvHD	engl. graft-versus-host disease
aGvHD	akute Graft-versus-Host Erkrankung
cGvHD	chronische Graft-versus-Host Erkrankung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
HSCT	engl. haematopoietic stem cell transplantation
Ig	Immunglobulin

i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIR	Kummulative Inzidenzrate
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
M	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiplres Myelom
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
N	Stichprobe
n	Größe der Teilstichprobe
NK	engl. natural killer
NRM	Non-Relapse Mortalität
OS	engl. overall survival
PB	Periphere Blutzellen
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PR	Partielle Remission
Reakt.	Reaktivierung
RIC	reduzierte Konditionierung
SZT	Stammzelltransplantation
Sp	Spender
Tab	Tabelle
TBI	Ganzkörperbestrahlung (engl.: total body irradiation)
Tx	Transplantation
ÜLZ	Überlebenszeit
ÜLR	Überlebensrate
VSAA	engl. very severe aplastic anemia

1 Einleitung

1.1 Die allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt für viele Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie, einer nicht malignen Erkrankung des Knochenmarks oder einer Immundefizienz die einzig kurative Therapieoption dar. Zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation erfolgt die sogenannte Konditionierung. Diese umfasst eine Hochdosis-Chemotherapie, teilweise in Kombination mit einer Strahlentherapie. Die Konditionierung soll einerseits eine Elimination maligner Zellen bewirken und andererseits eine Unterdrückung der Empfängerhämatopoese herbeiführen.

Die Toxizität der Konditionierungsregime ließ historisch eine Transplantation nur bei jüngeren, nicht morbidem Patienten zu. Patienten mit höherem Lebensalter und Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantation blieb diese Therapie früher verwehrt. Durch die Erforschung immunologischer Mechanismen und Entwicklung von dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen steht die allogene Stammzelltransplantation mittlerweile auch einer älteren Patientenpopulation mit Begleiterkrankungen zur Verfügung (Boeckh, Nichols, et al., 2003). Dies ist ein wichtiger Aspekt, wenn man beachtet, dass die Inzidenz von malignen Erkrankungen der Hämatopoese mit dem Alter steigt.

1.1.1 Gewinnung der Stammzellen und Auswahl des Spenders

Als Quelle hämatopoetischer Stammzellen dienen Stammzellen aus dem Knochenmark, nach Stimulation mit Wachstumsfaktoren aus dem peripheren Blut oder aus postpartalem Nabelschnurblut. Mittlerweile ist die Transplantation von Stammzellpräparaten aus dem peripheren Blut die häufigste Transplantationsform (Jansen et al., 2005). Dafür wird dem Spender der humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) verabreicht und die mobilisierten Stammzellen durch Plasmapherese aus dem peripheren Blut gewonnen. Die so gewonnen peripheren Stammzellen werden dem Stammzellempfänger intravenös übertragen.

Basierend auf der Identifikation und Funktion der humanen Leukozytenantigen-Merkmale (HLA-)Merkmale), die Bestandteile des sog. Haupthistokompatibilitätskomplex sind (engl. MHC = Major Histocompatibility Complex), war es in den 60er Jahren erstmals möglich, eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation durchzuführen (Henig et al., 2014; Thomas et al., 1957).

Diese Erkenntnis und die stetige Verbesserung der HLA-Merkmalbestimmung führten dazu, dass Transplantationen nicht nur von verwandten, sondern auch von nichtverwandten Spendern durchgeführt werden können, obwohl letztere größere genetische Unterschiede aufweisen. Liegt bei einem Spender eine Übereinstimmung von nur der Hälfte der HLA-Merkmale mit dem Rezipienten vor, spricht man von einem haploidenten Spender (Robin et al., 2017). Bei dieser Art von Transplantaten erhöht sich das Risiko für ein Transplantatversagen, die Ausbildung einer akuten Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und die Mortalität insgesamt (Choo, 2007). Andererseits wird durch die Möglichkeit der haploidenten Stammzelltransplantation für nahezu jeden Patienten eine Stammzelltransplantation möglich.

Andere Faktoren wie das Geschlecht des Spenders, das Alter, der Cytomegalievirus (CMV)-Serostatus und die Konstellation der Blutgruppen sind in die Spenderauswahl einzubeziehen (Ljungman et al., 2010). Eine ungünstige Konstellation stellen ein männlicher Empfänger bei weiblichem Spender dar. Ferner wirkt sich ein junges Alter des Spenders förderlich aus (Asano-Mori et al., 2005; Kollman et al., 2001).

Die allogene Stammzelltransplantation bietet den Vorteil, dass die Spende keine Tumorzellen beinhaltet. Die vom Spender stammenden immunkompetenten Zellen werden bei der Transplantation übertragen und können für den sog. Graft-versus-Leukämie-Effekt sorgen (Ringden et al., 2009).

1.1.2 Die Risiken einer Stammzelltransplantation

Trotz der Fortschritte in der Durchführung der Stammzelltransplantation, der immunsuppressiven und antiviralen Therapie, gibt es zahlreiche lebensbedrohliche Komplikationsmöglichkeiten nach einer Stammzelltransplantation, die zu einem hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko führen.

Zu den gefürchtetsten Komplikationen nach einer Stammzelltransplantation gehören das Rezidiv der Grunderkrankung, die schwere GvHD, toxische und infektiöse Komplikationen sowie die Lebervenenverschlusskrankheit (McDonald et al., 1984). Die Komplikationsrate vor allem bezogen auf die akute GvHD ist bei nicht HLA-identem Spender erhöht (Fuji et al., 2014). Insgesamt zeigen sich mit modernen Transplantations-Protokollen gleichwertige Langzeitergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens (engl.: “event-free survival“) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen verwandten oder fremden Spendern (Schetelig et al., 2008). Nach einer allogenen Stammzelltransplantation besteht ein langwieriger Immundefekt, der Monate bis Jahre anhalten kann. In dieser Zeit besteht die Gefahr der Infektion mit opportunistischen Erregern, bedingt durch einen Mangel von T- und B-Zellen. Die Immunrestitution ist von Faktoren wie der Grunderkrankung, der Vorbehandlung und der Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger abhängig (Einsele et al., 1999; Park et al., 2012).

Wie Abb. 1 zeigt, variiert das Spektrum der Infektionen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Transplantation. Die Transplantation ist gefolgt von einer neutropenen Phase, in der Infektionen mit dem Herpes-Simplex-Virus, Candida oder Bakterien gehäuft auftreten. Auch nach der Normalisierung der Leukozytenzahl bleibt das Infektionsrisiko hoch. In dieser Zeit sind besonders pulmonale Infektionen zu verzeichnen, die häufig durch CMV, Pneumocystis carinii oder Aspergillus verursacht werden (Einsele et al., 1999).

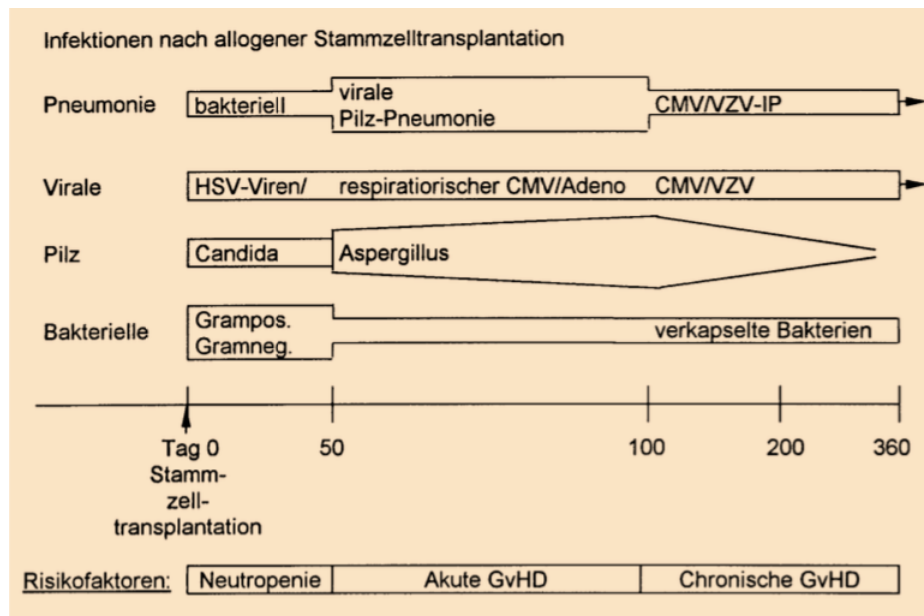


Abbildung 1: Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation
 Darstellung der infektiösen Komplikationen in Abhängigkeit von der Posttransplantationsphase und den bestehenden Risikofaktoren (aus H. Einsele, et al., Der Internist, 40, p1251, 1999).

Die akute GvHD ist eine bei 20-50% der Patienten wahrscheinlich auftretende Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation (SZT), die mit einer verringerten Lebensqualität und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht (Kollman et al., 2001). Die Einteilung des Schweregrads der akuten GvHD basiert auf dem Vorhandensein von Diarrhoen, dem Anstieg des Serumbilirubins (i.R. einer Hepatitis) und der Dermatitis in den ersten 100 Tagen nach Transplantation (Przepiorcka et al., 1995). Die chronische GvHD präsentiert sich meist protrahiert in den ersten drei Jahren nach Transplantation. Die Symptome ähneln der einer (Auto-) Immunkrankheit und treten in mehreren Organen oder Organsystemen auf (Filipovich et al., 2005). Mehrere Studien zeigten, dass durch die akute und chronische GvHD und deren Therapie bzw. Prophylaxe das Risiko für eine CMV-Reaktivierung erhöht wird (Broers et al., 2000; Ljungman et al., 2006). Die behandlungsinduzierte Mortalität und Morbidität werden durch die akuten und späteren toxischen Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie hervorgerufen (Bearman et al., 1989). Ebenso werden sekundäre Neoplasien als Langzeitfolge einer stattgehabten Chemo- bzw. Strahlentherapie beschrieben (Fianchi et al., 2015).

Die meisten Todesfälle mit einer Inzidenz von 10-20% treten in den ersten zwei Jahren nach Stammzelltransplantation auf und sind durch ein Rezidiv der Grunderkrankung, eine GvHD, Infektionen oder transplantationsbedingte Toxizitäten begründet (Socie et al., 1999; Wingard et al., 2011). Das Alter des Patienten bei Transplantation ist zweitrangig zu bewerten, da Komorbiditäten und die generelle Verfassung des Patienten einen größeren Einfluss auf das Transplantationsergebnis haben (Federmann et al., 2012; Sorror et al., 2005).

1.2 Das humane Cytomegalievirus

Das humane Cytomegalievirus (HCMV) gehört zur Familie der β -Herpesviren, genauer wird es als Herpesvirus 5 (HHV-5) bezeichnet. Die Namensgebung rührt von der Möglichkeit des Erregers, die infizierte Zelle durch Zunahme des Zytoplasmas zu vergrößern (Cytomegalie) und die Produktion von Kerneinschlüssen einzuleiten (Weller et al., 1960). Es gibt mehr als hundert Herpesvirustypen, denen gemein ist, dass sie nach einer Primärinfektion eine lebenslange, meist subklinische, Persistenz entwickeln (Schottstedt et al., 2010). In diesem Stadium werden geringe Mengen von viralen Genen exprimiert, jedoch kann keine nachweisbare Virusvermehrung detektiert werden (Robert-Koch-Institut, 2014). Aus dem Stadium der Latenz ist es dem Erreger möglich, endogen zu reaktivieren (Sinclair, 2008).

Das Virus ist weltweit verbreitet. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, ist abhängig von sozioökonomischen Faktoren, Anzahl der Sexualpartner und den Hygienebedingungen (Schottstedt et al., 2010). Eine in Deutschland durchgeführte Untersuchung des Robert-Koch-Instituts an über 24.000 Blutspendern ergab zwischen 1992 und 2002 eine Seroprävalenz von 46% (Koch-Institut, 2014). Die Erstinfektion kann durch Muttermilch-, Speichel-, Urin-, Intim- oder Blutkontakt oder intrauterin erfolgen (Hambrecht et al., 2010). Das Virus persistiert latent in den Monozyten und anderen Organen. In den hämatopoetischen Vorläuferzellen ist das Virusgenom als extrachromosomales Plasmid mit mehreren Kopien gespeichert (Bolovan-Fritts et al., 1999). Eine Reaktivierung aus dem Stadium der Latenz findet entweder sporadisch oder im Falle einer Immunsuppression statt (Sinclair, 2008).

1.2.1 Der Aufbau des CMV

Circa 230.000 Basenpaare umfasst die doppelsträngige DNA des Virusgenoms, welches von einem Kapsid und einer Hülle umgeben ist (s. Abbildung 2). Diesem Kapsid legt sich eine Proteinschicht an, die als Tegument bezeichnet wird; die äußerste Schicht bildet die Virushülle (Britt et al., 2004). Diese Hülle besteht aus einer Lipiddoppelmembran, die mit viralen Glykoproteinen durchsetzt ist (Hambrecht et al., 2010).

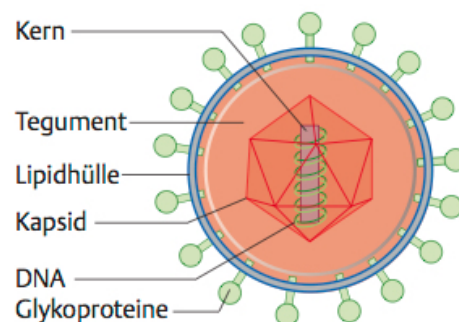


Abbildung 2: Aufbau des humanen Cytomegalievirus (aus H. Hof, R. Dörries, G. Geginat, et al.; Medizinische Mikrobiologie, p240, 6. Auflage, Thieme, 2017)

1.2.2 Immunevasion und Latenz

Die subklinische, virale Reaktivierung ist durch die ständig andauernde Immunantwort durch T-Zellen zu erklären. Infizierte Zellen entgehen der Lyse durch NK-Zellen mittels der Expression von „Major Histocompatibility Complex (MHC)“-Klasse-I-ähnlichen Molekülen an der Oberfläche der betroffenen Zelle (Farrell et al., 1997). Darüber hinaus gelingt es dem Virus über die verringerte Genexpression von MHC I, sich der Abwehr durch CD8⁺-T-Lymphozyten zu entziehen (Warren et al., 1994). Der Mechanismus des Virus, im Körper persistieren zu können, ist nach wie vor nicht ganz erklärt. Slobedman et al. untersuchten komplementäre DNA latent infizierter humaner Granulozyten-Macrophagen-Vorläuferzellen mittels Microarrays, um die Genexpressionen auf

Zellebene zu beobachten. Es konnte eine Veränderung der Genexpression für Proteine detektiert werden, die für die Abwehr der Zelle, Regulierung von Signalwegen, Transkriptionsfaktoren und das Zellwachstum kodieren (Slobedman et al., 2004). Diese beobachtete Änderung der Genexpression bestimmter Wirtsgene legt den Schluss nahe, dass diese für die Latenz des Virus eine Rolle spielen (Slobedman et al., 2004).

1.2.3 Die Infektion bei Immunkompetenten

Nach einer Erstinfektion kann das Virus latent im Organismus des Infizierten persistieren (Modrow et al., 2010). Im Organismus tritt das CMV zellassoziiert auf, im Blut zum Beispiel vor allem in Granulozyten und Makrophagen (Hambrecht et al., 2010). Die Primärinfektion ist bei immunkompetenten Personen meist asymptomatisch oder unspezifisch und geht mit mononukleoseähnlichen Symptomen mit Fieber und einer milden Hepatitis einher (Van der Meer et al., 1996).

1.2.4 Die CMV-Infektion bzw. -Erkrankung bei immunsupprimierten Individuen

Eine besonders gefährdete Gruppe stellt das Kollektiv der immunsupprimierten Patienten dar. Dazu gehören neben HIV-Patienten auch Patienten, die sich einer immunsuppressiven Therapie wie z.B. einer Chemotherapie oder SZT unterziehen. Bei diesen Patienten kann sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild entwickeln. Sowohl die Neuinfektion durch das Transplantat eines CMV-seropositiven Spenders als auch die Reaktivierung werden durch die Immunsuppression nach Chemotherapie oder SZT begünstigt (Asano-Mori et al., 2005; Razonable, 2005). Ohne die Einleitung einer prophylaktischen oder präemptiven Therapie reaktivieren ca. 80% der CMV-seropositiven Patienten und entwickeln 20-30% dieser Patienten eine CMV-Erkrankung (Ljungman et al., 2002; Ljungman et al., 2011). Eine Neuinfektion eines seronegativen Empfängers durch ein seropositives Transplantat wird bei 30% der Patienten berichtet (Ljungman et al., 2011).

Die klinische Manifestation der CMV-Erkrankung kann sich sehr unterschiedlich äußern, unter anderem als Pneumonie, Colitis, Ösophagitis, Retinitis, Enzephalitis und Hepatitis. Hierbei sind Pneumonien und Manifestationen im Gastrointestinaltrakt am häufigsten (Boeckh, Nichols, et al., 2003). Aufgrund der präventiven CMV-Therapie, sei es die prophylaktische oder präemptive Gabe von Virostatika, in der

Posttransplantationsphase wird vermehrt die sogenannte „Late-Onset“-CMV-Erkrankung über 100 Tage nach SZT beobachtet (Razonable, 2005). Ljungman et al. berichten, dass hundert Tage nach der Transplantation andere Erkrankungen im Rahmen der CMV-Infektion vertreten sind als Pneumonien und Koliden. Zu dem „Late-Onset“-CMV-Auftreten gehören die sonst häufigen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie die Enzephalitis, (Zerr et al., 2005) und der Retina (Boeckh, Leisenring, et al., 2003; Crippa et al., 2001). Diese Beobachtungen zur Zeitschiene, Manifestation und Risikofaktoren der CMV-Infektion nach SZT hat Ariza-Heredia et al. in einer Übersicht (s. Abbildung 3) zusammengefasst und herausgearbeitet.

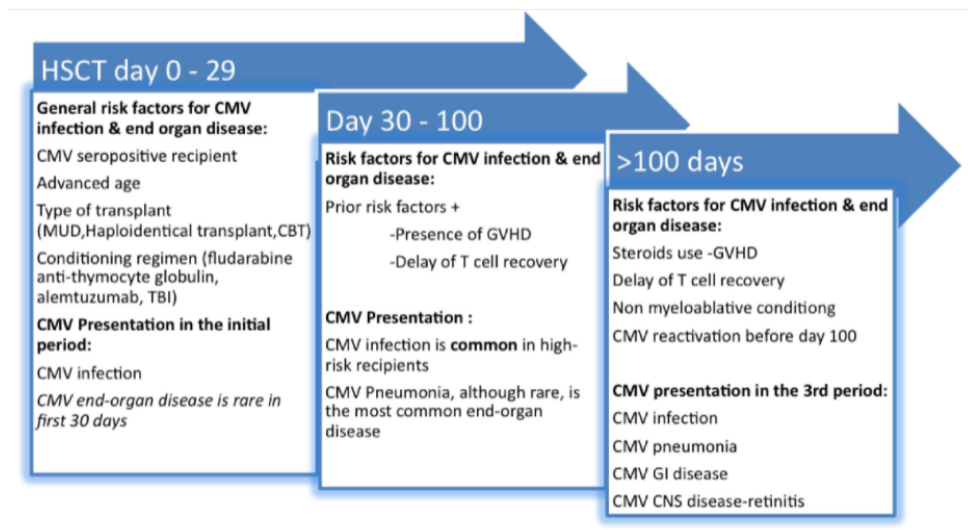


Abbildung 3: Übersicht der CMV-Infektion nach Transplantation

Risikofaktoren und klinisches Erscheinungsbild einer CMV-Infektion abhängig von der vergangenen Zeit nach Transplantation (aus E.J. Ariza-Heredia, et al., Cancer Lett, 342, p6, 2014).

Die Risikofaktoren eine CMV-Infektion zu entwickeln, ändern sich über die Zeit, und auch das klinische Erscheinungsbild der Infektion wandelt sich, wie im vorangegangenen Abschnitt erwähnt. Ariza-Heredia et al. stellten in den ersten 30 Tagen vornehmlich nicht organbezogene CMV-Infektionen fest, die von Faktoren wie Serostatus des Patienten, Lebensalter, der Art des Transplantats und der Konditionierung abhängig sind (Ariza-Heredia et al., 2014). Zwischen Tag 30 und Tag 60 sind CMV-

Erkrankungen eines Organs noch selten. Am ehesten tritt in diesem Zeitraum noch eine CMV-Pneumonie auf. In dieser Phase sind das Vorliegen einer GvHD und die verzögerte Immunrekonstitution als begünstigende Faktoren zu nennen. Hundert Tage nach Transplantation stellen Steroidgabe, die dosisreduzierte Konditionierungstherapie, verzögerte Immunrekonstitution und eine CMV-Infektion vor dem 100. Tag ein Risiko für die Entwicklung einer CMV-Infektion dar. In diesem Zeitabschnitt kommen zunehmend Manifestationen in der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt und dem zentralen Nervensystem einschließlich der Retina vor.

Zusammenfassend lassen sich folgende Risikofaktoren für eine CMV-Infektion und CMV-Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation eruieren (Asano-Mori et al., 2005; Boeckh, Nichols, et al., 2003; Razonable, 2005; Schottstedt et al., 2010):

- Das Vorliegen einer akuten und chronischen GvHD
- CMV-Serostatus (insbesondere, wenn der Empfänger seropositiv ist)
- Parallel ablaufende virale und bakterielle Infektionen
- Gabe von Immunsuppressiva
- Intensiviertes Konditionierungsschema
- T-Zell-Depletion
- Verzögerte Immunrekonstitution
- Hohes Lebensalter

1.2.5 Diagnostik

Das Virus persistiert vermutlich hauptsächlich in Leukozyten und kann in diesem Stadium durch Anti-CMV-IgG im Blut nachgewiesen werden (Bolovan-Fritts et al., 1999; Kondo et al., 1994; Schmitz et al., 1980). Der Nachweis einer Primärinfektion kann durch eine Antikörperbestimmung erfolgen. Die Antikörper aus dem Serum oder Plasma werden mittels Immunassay nachgewiesen. Das erstmalige Auftreten CMV-spezifischer IgG-Antikörper, die sogenannte Serokonversion, ist für eine Primärinfektion beweisend (Robert-Koch-Institut, 2014). Das Robert-Koch-Institut empfiehlt, zwei Serumproben des Patienten im Abstand von zwei Wochen zu untersuchen. In der ersten Probe dürfen keine CMV-IgG-Antikörper nachgewiesen werden können.

Die zweite Serumprobe muss sowohl IgM als auch IgG-Antikörper gegen den CMV beinhalten. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Avidität, der Stärke der Bindung zwischen Antikörper und Antigen, gelegt, da eine in etwa in den letzten drei Monaten stattgehabte Infektion mit einer erhöhten Avidität einhergeht. Weist das Serum nur IgM-Antikörper auf, so kann dem eine Reaktivierung des CMV zugrunde liegen. Der Nachweis von CMV-pp65-Ag aus mononukleären Blutzellen zeigt eine aktive Infektion an. Eine weitere, sehr sensitive Möglichkeit stellt die DNA-PCR im Vollblut dar. Eine quantitative Messung der Viruslast ist damit auch möglich und sinnvoll, da die Viruslast mit der Krankheitsmanifestation korreliert (Kulozik et al., 2000). Zusätzlich ist der Nachweis im Urin, Speichel, Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavage und allen anderen Körperflüssigkeiten in einer Zellkultur möglich (Ross et al., 2011; Spector, 1990).

1.2.6 Therapie

Der Einsatz der antiviralen Therapeutika variiert je nach Indikation in der Dosis, Dauer der Einnahme und Art des Virustatikum. Die infrage kommenden Medikamente zur präemptiven Therapie und Therapie der manifesten CMV-Erkrankung sind in Abb. 4 dargestellt. Die heute verwendeten Virustatika sind sogenannte Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, die in der Zelle phosphoryliert und durch die Reverse Transkriptase in die virale DNA als „falscher“ Baustein eingebracht werden. Es kommt infolgedessen zu einem Kettenabbruch (Biron, 2006). Dieser Mechanismus wird auch in gesunden, nicht infizierten Zellen ausgeführt, was sich in der großen Bandbreite an Arzneinebenwirkungen widerspiegelt, wie Tabelle 1 zusammenfasst (Ariza-Heredia et al., 2014; Ehlert et al., 2006). Nach allogener Stammzelltransplantation ist sowohl die Induktions- als auch Erhaltungstherapie mit Valganciclovir bei seropositiven Empfängern indiziert. Die CMV-reaktivierten (CMV pp65 oder CMV-PCR positiven) Patienten erhalten eine präemptive Therapie mit Valganciclovir, die nach zwei Wochen auf eine Erhaltungstherapie umgestellt wird. Ein Screening und ggf. eine präemptive Therapie werden mindestens nach Engraftment bis zum Erreichen des Tag 100 nach Transplantation durchgeführt.

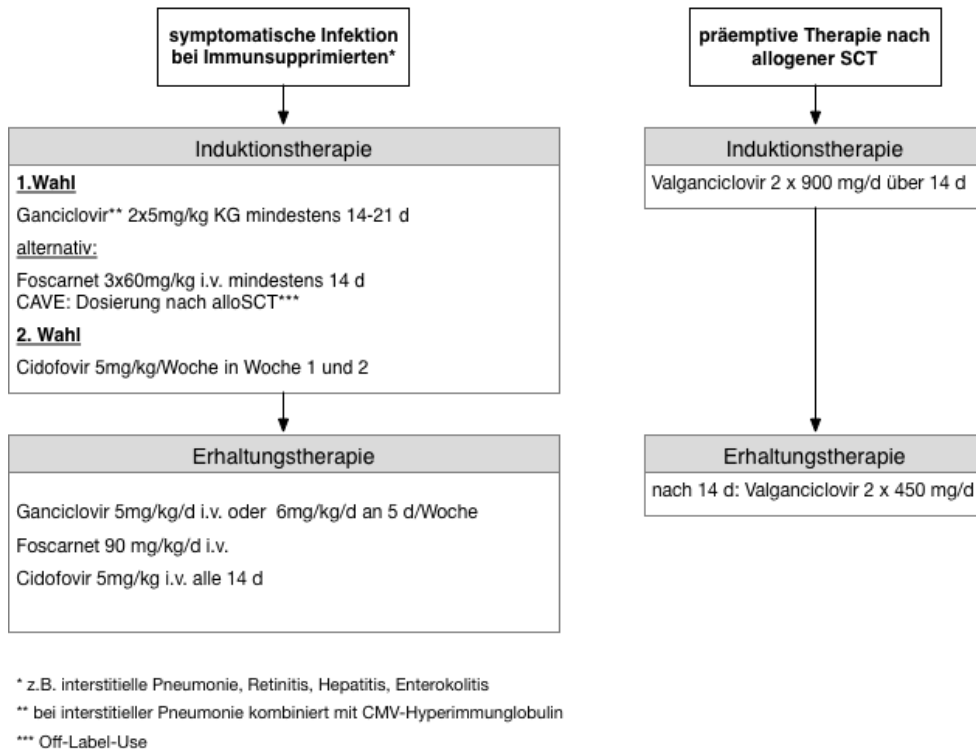


Abbildung 4: Therapie bei symptomatischer CMV-Infektion und präemptive Therapie
Therapieprinzipien der symptomatischen CMV-Infektion während der Immunsuppression und vorgeschlagene präemptive Therapie nach allogener Stammzelltransplantation gemäß des Tübinger Infektionskompendiums 2012, 4. Auflage

Das Virustatikum Ganciclovir wird bevorzugt zur Therapie einer aktiven CMV-Infektion eingesetzt. Alternativ kann eine Therapie mit Foscarnet oder Cidofovir eingeleitet werden. Bei mangelndem Erfolg oder dem Nachweis einer Ganciclovir-Resistenz hat sich der Einsatz von Cidofovir bewährt. Im Stadium der Latenz ist nur die Hemmung der Virusvermehrung möglich, nicht dessen Elimination. Die genannten Medikamente gehen mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen (s. Tabelle 1) einher, die die Lebensqualität der Patienten stark einschränken können. Das Spektrum der Nebenwirkungen variiert zwischen den einzelnen Präparaten, sodass z.B. bei ausgeprägter Neutropenie der Wechsel auf Foscarnet möglich ist.

Tabelle 1:

Charakteristika der CMV-Therapeutika nach Ariza-Heredia et al., 2014 und Ehlert et al., 2006

Substanz	Wirkung	Nebenwirkung^a	Resistenz-Mutationen
Ganciclovir (GCV) Valganciclovir	DNA-Polymerase-inhibitor	Neutropenie Anämie Dyspnoe Diarrhoe	UL97- und UL54-Proteinkinase-Mutation Kreuzresistenzen mit Foscarnet und CDV
Foscarnet	DNA-Polymerase-inhibitor	Anämie erhöhte Kreatininwerte Hypokalziämie Elektrolytentgleisungen Gastrointestinale Beschwerden Fieber Kopfschmerzen Parästhesien	UL54 Kreuzresistenzen mit GCV und CDV
Cidofovir (CDV)	DNA-Polymerase-inhibitor	Neutropenie Übelkeit Proteinurie Erhöhte Kreatininwerte Alopezie Fieber	UL54 Kreuzresistenzen mit GCV
Maribavir	Inhibitor der UL97-Kinase	dosisabhängige Geschmacksveränderungen Übelkeit und Erbrechen	UL97 und UL27

^a Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von >10 %

1.2.7 Neue Virustatika

Die Anzahl potenter Virustatika gegen das Cytomegalievirus sind begrenzt und viele Präparate gehen mit einem erheblichen Nebenwirkungsrisiko einher. Die Suche nach neuen antiviralen Substanzen steht im Fokus der Arzneimittelforschung. Zu den neuen, experimentell verwendeten Virustatika gehören Maribavir, Brincidofovir und Letermovir. In den ersten Ergebnissen klinischer Phase-III-Studien, in denen die genannten Virustatika prophylaktisch eingesetzt wurden, war nur Letermovir in seiner Wirksamkeit und klinischen Verträglichkeit überzeugend (Frange et al., 2018).

Herauszustellen ist dennoch, dass bei Maribavir keine intrazelluläre Phosphorylierung erforderlich, und der Wirkungsmechanismus unabhängig von der UL54-DNA-Polymerase ist. Nach ersten Erkenntnissen ist Maribavir gegen einige Ganciclovir- oder Cidofovirresistente CMV-Stämme einsetzbar (Drew et al., 2006). Maribavir-resistente CMV-Viren bleiben ersten Beobachtungen zufolge für Ganciclovir-empfindlich und umgekehrt (Frange et al., 2018). Des Weiteren besteht die Möglichkeit des adoptiven T-Zelltransfers von CMV-spezifischen T-Zellen, die auf die Rekonstitution CMV-

spezifischer T-Zellen im Empfänger abzielt. Die antivirale Immunität konnte durch dieses Verfahren teilweise nur transient erzielt werden (Einsele et al., 2002) oder aber nicht jeder Patient sprach gleichermaßen erfolgreich auf das Verfahren an (Peggs et al., 2003).

1.2.8 Virustatikaresistenzen

Der zunehmende Einsatz von Virustatika in der Prophylaxe und Therapie fördert die Entstehung von therapieresistenten Virusmutationen (Razonable, 2005). Die CMV-Virustatikaresistenz resultiert aus fortgesetzter viraler Replikation nach längerer Virustatikagabe (Hakki et al., 2011). Der Ganciclovirresistenz liegt eine Mutation der Phosphattransferase UL97 zugrunde, der viralen DNA-Polymerase UL54 oder beiden. Die UL54-Polymerase ist bei der Cidofovir- und Foscarnetresistenz mutiert (Komatsu et al., 2014). Eine Resistenz gegen Letemovir ist mit Mutationen des Virusproteins pUL56 und weniger häufig in der den Proteinen pUL51 und pUL89 assoziiert (Razonable, 2018). Allen Mutationen ist gemein, dass sie die Virustatikaempfindlichkeit der Zelle reduzieren und zu einer unzureichenden Hemmung der Virenreplikation führen. Diese Mutationen führen zu einer Instabilität der Viruskinase oder sogar zur Unfähigkeit, das Virustatikum zu phosphorylieren (Biron, 2006). Die bisher auf dem Markt verfügbaren Virustatika setzen an der DNA-Polymerase an. Es ist Bestandteil der Forschung, Arzneimittel zu generieren, die an anderer Stelle der Virusreplikation, wie etwa an der UL97-Kinase oder an der UL56-UL89-Terminase ansetzen. Es gibt die Möglichkeit der geno- und phänotypische Untersuchungen zur Erfassung von Virustatikaresistenzen. Diese erfolgt durch die Sequenzierung der jeweilig in Verdacht stehenden Gene in spezialisierten Laboren (Hofmann et al., 2012).

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die Epidemiologie und mögliche Zusammenhänge zwischen der CMV-Infektion und der Prognose im Sinne von Überleben und Rezidivrate bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nach allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere II, von Januar 2005 bis März 2014 analysiert. Aufgrund der Therapie mit Immunsuppressiva und der verzögerten Immunrekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation stellt die Infektion mit dem Cytomegalievirus eine gefürchtete und ernstzunehmende Gefährdung für die betroffenen Patienten dar.

Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, eine Aussage über die prognostische Relevanz einer CMV-Reaktivierung bzw. -Infektion in einer vergleichsweise großen Kohorte von Patienten mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen zu treffen, die alle eine allogene Stammzelltransplantation zur Behandlung ihrer Erkrankung erhielten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 546 Patienten, die sich an der Universitätsklinik Tübingen einer Stammzelltransplantation unterzogen. Die Transplantationen fanden im Zeitraum vom Januar 2005 bis zum März 2014 statt. Als Einschlusskriterium für diese retrospektive Analyse galt eine einmalig durchgeführte allogene, hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Grunderkrankungen des Patientenkollektivs sind breit gefächert und umfassen Leukämien, Lymphome, myelodysplastische Erkrankungen sowie die Erkrankungen der Hämatopoese. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Hierzu wurden die in das SAP-Krankeninformationssystem eingespeisten Daten genutzt. Diese beinhalteten sowohl die elektronisch erfassten Primärdaten als auch externe Arztbriefe und Befunde. Zudem wurde auf die Angaben der Datenbank des Zentrums für allogene Knochenmarkstransplantation (KMT) des Universitätsklinikums Tübingens zurückgegriffen. Dabei handelt es sich um ein eigens für den Bereich allogene KMT entworfenes System zur Dokumentation der durchgeführten Stammzell-

transplantationen. Es wurden folgende Patientencharakteristika gesammelt: Alter, Geschlecht, CMV-Serostatus vor und nach der Stammzelltransplantation, die Zytogenetikbefunde, HLA-Merkmale, Remissionsstatus vor der Transplantation, das Konditionierungsschema, Datum und Anzahl der Transplantationen, Stammzellquelle (peripheres Blut versus Knochenmark), transplantierte Zellzahl und Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe. Der letzte Kontakt mit dem Krankenhaus und dem Patienten wurde notiert, mögliche Rezidive und das Todesdatum samt Todesursache evaluiert.

3.2 Konditionierung und Stammzellspende

Eine Konditionierung kann je nach Indikation, Verfassung des Patienten und anderer Faktoren nach einem myeloablativen oder dosisreduzierten Verfahren durchgeführt werden. Bei der myeloablativen Variante kommt eine Standarddosis Radio- oder Chemotherapie zum Einsatz, die die namensgebende Myeloablation bewirkt. Die andere Variante ist dosisreduziert, so dass keine komplette Myeloablation resultiert. Hierzu werden meist Fludarabin zusammen mit einer niedrigdosierten Gesamtkörperbestrahlung ($TBI \leq 6$ Gy), Bulsulfan oder andere Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid oder Melphalan (Mohty et al., 2010) eingesetzt. Darüber hinaus waren Aussagen über den Spender wie Alter, Geschlecht, CMV-Serostatus und HLA-Merkmale von Interesse. Zur Spenderauswahl wird eine Untersuchung und Typisierung der HLA-Merkmale hinsichtlich ihrer Übereinstimmung zwischen Patient und Spender durchgeführt. Dabei sind vor allem die fünf Genabschnitte HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DRQ1 von Relevanz. Aus den Ergebnissen ergaben sich folgende Konstellationen:

- Übereinstimmung in allen HLA-Genabschnitten (engl. Match) + verwandter Spender (10/10 Match)
- Übereinstimmung in allen HLA-Genabschnitten (engl. Match) + nicht verwandter Spender (10/10)
- Nichtübereinstimmung in einem HLA-Merkmal (engl. Mismatch) + verwandter Spender (9/10, 1 Antigen Mismatch)
- Nichtübereinstimmung (engl. Mismatch) + nicht verwandter Spender (9/10)
- haploidenter Spender (engl. Mismatch in maximal 5/10)

Ein möglichst CD34-zellreiches Transplantat mit mehr als 4×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers wird angestrebt. Der Zeitpunkt des Engraftments wurde erhoben. Es bezeichnet den Anstieg der Granulozyten über $0,5 \times 10^9$ (g/l) > 3 Tage und Thrombozyten > 20.000/ μ l > 3 Tage und wird als „Anwachsen“ des Transplantats definiert.

3.3 Der Disease Risk Index

Der Disease Risk Index wurde nach den Kriterien von Armand et al. auf das gesamte Patientenkollektiv angewandt. Armand et al. teilen in ihrer Systematik die Patienten in vier Kategorien ein. Die Unterteilung des Gesamtrisikos wird in niedrig, mittelgradig, hoch und sehr hoch vollzogen. Er gilt für Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen. Das Ziel des Index ist es, eine Aussage über das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben für das jeweilig betrachtete Patientenkollektiv zu treffen (Armand, Gibson, et al., 2012). Hervorzuheben ist, dass die DRI-Erhebung unabhängig von der Konditionierung im Vorfeld der Transplantation und dem Komorbiditätsindex ist. Folgende Abbildung (Abb. 5) zeigt, woraus sich der DRI zusammensetzt. Der erste Aspekt, der in den Index einfließt, ist das Risiko, welches durch die Grunderkrankung determiniert wird. Dabei hat die Zytogenetik bei Patienten mit einer AML und MDS einen besonderen Stellenwert (Armand et al., 2007). Die Einteilung orientierte sich an dem bereits beschriebenen Schema, die in dem Bereich der Stammzelltransplantation Anwendung finden (Armand et al., 2010; Armand, Kim, et al., 2012). Lag kein zytogenetischer Befund bei Patienten mit eben diesen Krankheiten vor, wurden sie automatisch der „Intermediate“-Gruppe zugeordnet. Der Aspekt der Grunderkrankung ist in drei Risikograde unterteilt.

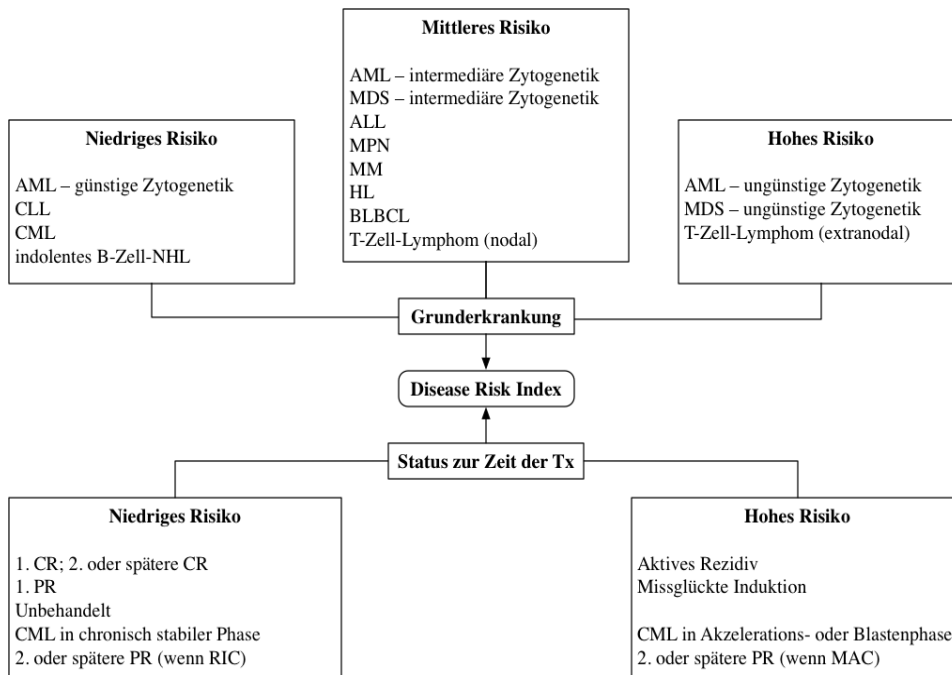


Abbildung 5: Übersicht zur Erhebung des Disease Risk Index nach Armand et al.

Der Index setzt sich aus dem ermittelten Risiko der Grunderkrankung und dem Risiko, zusammen, der aus dem Remissionsstatus zur Zeit der Transplantation hervorgeht.

AML – Akute myeloische Leukämie, CLL – Chronisch lymphatische Leukämie, NHL-Non-Hodgkinlymphom, MDS – Myelodysplastisches Syndrom, ALL – Akute lymphatische Leukämie, MPN- Myelodysplastisches Syndrom, MM – Multiples Myelom, HL – Hodgkin Lymphom, BLBCL – Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Tx –Transplantation, CR – Komplette Remission, PR – Partielle Remission, RIC – Reduzierte Konditionierungsschema, MAC – Myeloablatives Konditionierungsschema

Der zweite Aspekt ist der Remissionsstatus zur Zeit der Transplantation. Die Unterteilung wird lediglich in zwei Komponenten - niedriges und hohes Risiko - unterschieden. Nimmt man die Ergebnisse der beiden gesamten Aspekte zusammen, erhält man wie in Tabelle 2 gelistet das Gesamtrisiko. Die vier Kategorien des DRI unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (Armand, Gibson, et al., 2012).

Tabelle 2:

Übersicht zur Erhebung des Gesamtrisikos (Disease Risk Index –DRI-) nach Armand et al. aus den Komponenten des Risikos der Grunderkrankung und des Remissionsstatus

Risiko der Grunderkrankung	Risiko des Remissionsstadiums	Gesamtrisiko (DRI)
niedrig	niedrig	niedrig
	hoch	mittelgradig
mittel	niedrig	
	hoch	hoch
hoch	niedrig	
	hoch	sehr hoch

3.4 CMV

Mit Hilfe des Laborinformationssystem Swisslab® des Instituts für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten der Universität Tübingen erfolgte die Recherche der virologischen Laborergebnisse. Dazu gehörte die Diagnostik einer stattgehabten Infektion mit dem CMV, die sowohl bei Spendern als auch Empfängern anhand von Antikörperbestimmungen (IgG- bzw. IgM- Titer) im Vollblut erfolgte. Diese Untersuchung des Blutes fand bei CMV-positiven Spendern oder Empfängern sowohl vor der Transplantation als auch danach statt.

Das Auftreten einer Neuinfektion oder einer CMV-Reaktivierung wurde anhand einer quantitativen PCR-Untersuchung des Patientenserums überprüft und, wenn vorhanden, die Kopienzahl dokumentiert. Ferner wurde der Zeitraum, in dem CMV-Kopien im Blut des Patienten nachgewiesen werden konnten, und etwaiges Wiederauftreten von CMV-Kopien im Serum ermittelt. In anderen Fällen wurde eine aktive Infektion durch das HCMV-pp65-Ag in Leukozyten immunhistochemisch oder immunfluoreszenzmikroskopisch diagnostiziert. Sofern eine CMV-Erkrankung bei Spender oder Empfänger bekannt war, wurde diese in wöchentlichen Abschnitten mit den oben genannten Methoden überwacht. Eine CMV-Erkrankung in einem Organ ist als Auftreten einer symptomatischen Virusreplikation im Rahmen einer Virämie bzw. Replikation des Virus im Organ definiert (Ljungman et al., 2002). Bei Verdacht auf eine

CMV-Erkrankung in einem bestimmten Organ erfolgte eine Biopsie des betroffenen Kompartiments und die anschließende histologische Aufarbeitung. In anderen Fällen wurde das Virus in Körperflüssigkeiten wie Urin, Trachealsekret, Rachenspülwasser oder bronchoalveolärer Lavage nachgewiesen. Bei langem, therapieresistenten Virusnachweis erfolgte in bestimmten Fällen eine geno- und phänotypische Untersuchung zur Resistenzprüfung auf die verwendeten Virustatika im Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten der Universität Tübingen. Diese Untersuchung beinhaltet die Amplifizierung und Sequenzierung der UL97- und UL54-Gene des viralen Genoms. Diese Testung und das Ergebnis wurden ebenfalls notiert. Im Weiteren wurde die Art der klinischen Manifestation der CMV-Infektion, die Therapie und dessen Verlauf erhoben. Da die Therapie häufig ambulant fortgeführt wurde, steht diesbezüglich keine vollständige Dokumentation zur Verfügung.

3.5 GvHD

Die GvHD ist eine häufige Komplikation nach HSZT und steht in bidirektionaler Interaktion mit einer CMV-Infektion, weswegen sie ebenfalls in den Datensatz aufgenommen wurde. Die Einteilung der akuten GvHD (aGvHD) in vier Schweregrade ist anhand der von Glucksberg entworfenen Seattle-Kriterien aus dem Jahre 1974 eingeteilt worden (Glucksberg et al., 1974). Für die Schweregradeinteilung (I-III) der chronischen GvHD wurde die Empfehlung des National Institutes of Health Consensus Development Project zur Hilfe genommen (Jagasia et al., 2015). Manifestationsort, Therapiestart und möglicher steroidrefraktärer Verlauf wurden mit Datum erhoben.

3.7 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datensammlung wurde mit Microsoft Office Excel (Version 14.6.6 für Mac OSX; Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt, verschlüsselt und anschließend zur statistischen Auswertung in die Software SPSS (Version 24, SPSS Inc, Chicago, IL) eingespeist.

In der deskriptiven Statistik wurden zur Erfassung von Häufigkeiten Mittelwert, Median, Minimum und Maximum angewendet. Der t-Test bei unabhängigen Stichproben fand Verwendung, um die Mittelwerte zweier Fallgruppen miteinander zu vergleichen. Gruppenvergleiche zwischen zwei Fallgruppen mit nominalen Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Zudem ist durch den Test eine Aussage möglich, ob die unterschiedlichen Häufigkeiten der Merkmalsausprägung zufällig sind oder nicht.

Zur Definition der einzelnen klinischen Endpunkte dienten die Empfehlungen der European Group for Blood and Marrow Transplantation (Labopin et al., 2009). Die NRM bezeichnet die Zeit bis zum Tode. Der Tod darf hierbei nicht durch ein Rezidiv der Grunderkrankung eingetreten sein. Das Rezidiv bezeichnet das Wiederauftreten der Grunderkrankung.

Die Sicherung des Rezidivs ist von der Grunderkrankung abhängig. Diese kann auf hämatologischer, molekulargenetischer oder zytogenetischer Ebene erfolgen (Labopin et al., 2009). Als Gesamtüberleben, englisch: Overall survival (OS), versteht man die Zeit zwischen Therapieeinleitung und dem Versterben des Patienten (Fiteni et al., 2014). Einen besonderen Schwerpunkt nehmen die Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier, einschließlich des Log-Rank-Tests, ein. Die Methode nach Kaplan und Meier ermöglicht eine Aussage über das Risiko, dass ein Fall, hier der Tod oder das Rezidiv, zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt (Ziegler et al., 2007c). Ferner wurden die Sterbetafeln zur Hilfe gezogen, um Aussagen über die medianen Überlebenszeiten zu treffen. Die mediane Überlebenszeit bezeichnet den Zeitpunkt, an dem 50% der Patienten starben (Zwiener et al., 2011). Der Log-Rank-Test bietet darüber hinaus die Möglichkeit, zwei oder mehr Gruppen hinsichtlich ihres Mortalitätsrisikos zu vergleichen (Ziegler et al., 2007b).

Hervorzuheben ist, dass der gesamte Beobachtungszeitraum in den Vergleich einfließt (Zwiener et al., 2011). Der Beobachtungszeitraum, den die Kaplan-Meier-Kurve widerspiegelt, wurde anhand der medianen Überlebenszeit ausgewählt. Signifikante Variablen wurden anschließend einer multivariaten Analyse unterzogen. Hierbei handelt es sich um die Cox-Regressionsanalyse (Ziegler et al., 2007a).

Das Cox Proportional-Hazards Regression Model ermöglicht Risikofaktoren zu ermitteln, die gleichzeitig einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Das verwendete Konfidenzintervall (KI) beträgt 95%. Der 95%-Konfidenzintervall ergibt sich aus dem Mittelwert (\bar{x}) der untersuchten Variable, dem Standardfehler und dem sog. Z-Wert, der bei einem 95%-Konfidenzintervall 1,96 beträgt. Der Standardfehler des Mittelwerts ($\sigma_{\bar{x}}$) wird mit dem Z-Wert multipliziert. Dieses Ergebnis wird zum Mittelwert addiert bzw. vom Mittelwert subtrahiert, um die obere und untere Grenze des Konfidenzintervalls zu erhalten (Rasch et al., 2014):

Untere Grenze des Konfidenzintervalls: $\bar{x} - Z * \sigma_{\bar{x}}$

Obere Grenze des Konfidenzintervalls: $\bar{x} + Z * \sigma_{\bar{x}}$.

Als Schätzer für die Größe dieses Einflusses eignet sich das Hazard Ratio, der im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse ebenfalls ermittelt wird (Zwiener et al., 2011). Das Hazard Ratio ist als Maß dafür anzusehen, wie groß das Ereignisrisiko der Gruppe A im Vergleich zu dem der Referenzgruppe B ist.

Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren (Zwiener et al., 2011):

- Hazard Ratio >1 → Ereignisrisiko in Gruppe B größer als in Gruppe A.
- Hazard Ratio <1 → Ereignisrisiko in Gruppe B kleiner als in Gruppe A.
- Hazard Ratio ≈ 1 → Ereignisrisiko in beiden Gruppen ungefähr gleich groß.

Die in univariaten Analysen ermittelten klinisch signifikanten Kovariaten wurden schrittweise in die Cox-Regressionsanalyse aufgenommen. Diesem Vorgang schließt sich die rückwärts bedingte Analyse an, die schrittweise die Kovariaten aus der Analyse entfernt, die keinen Einfluss auf das zu untersuchende Ereignis (Gesamtüberleben, Auftreten eines Rezidivs oder Non-Relapse-Mortality) hatte. Wichtig ist zu erwähnen, dass das Auftreten der Reaktivierung nicht (bzw. in nur sehr wenigen Fällen) direkt

nach der Transplantation stattfand. Diese Tatsache machte die Verwendung der CMV-Reaktivierung als zeitabhängige Kovariate im Cox-Regressionsmodell nötig. Ebenso verhält es sich mit dem Einsetzen einer akuten und einer chronischen GvHD.

Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, bei denen die Werte vollständig vorlagen. Zensiert wurden Patienten, bei denen das zu untersuchende Ereignis z.B. der Tod oder das Rezidiv, zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung nicht eintrat.

Der Faktor der Steroidtherapie floss nicht als zeitabhängiger Faktor ein, da das Datum der Erstverordnung nicht vorlag und dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätte.

In allen genannten Verfahren wurde ein P-Wert kleiner 0,05 als klinisch signifikant festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Das betrachtete Kollektiv bestand aus 318 männlichen und 228 weiblichen Patienten, die sich ihrer ersten Stammzelltransplantation unterzogen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre, der jüngste Rezipient war 19 Jahre, der älteste 76 Jahre, wie aus Tabelle 3 hervorgeht. Das größte Kollektiv bildeten die sechsundvierzig- bis sechzigjährigen Patienten. Die Spender waren hinsichtlich des medianen Alters wesentlich jünger als die Empfänger, der Median betrug M=37 Jahre (R: 12-77 Jahre).

In der Hälfte der Fälle war eine Transplantation von Stammzellen des gleichen Geschlechts möglich. 37% der Patienten erhielten vom jeweilig anderen Geschlecht Stammzellspenden. Für 69 Personen (13%) lagen keine Angaben zum Geschlecht des Spenders vor. Der geringere Anteil der Patienten (41%) erhielt eine reduzierte Konditionierungstherapie, 59% hingegen eine myeloablative Variante.

Mit 46% ist der Anteil an Patienten mit dem Disease Risk Index „intermediate“ am größten, gefolgt von „high“ (24%), „low“ (21%) und mit nur 6% der Kategorie „very high“. Bei 3% ist aufgrund fehlender Werte keine Aussage diesbezüglich möglich.

Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeit lag im Median bei 776 Tagen (R: 21-1690 Tage). In dieser Zeit erlitten 113 Patienten (24%) ein Rezidiv der Grunderkrankung, dies trat im Median am Tag +120 (R: 21-1690 Tage) nach Transplantation auf. Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 249 Personen (45%), am häufigsten im Zusammenhang mit der Grunderkrankung (s. Tabelle 3). 26% (N=140) der Patienten verstarben nicht an einem Rezidiv, was zusammenfassend als Non-Relapse-Mortalität bezeichnet werden kann.

Tabelle 3:

Patientencharakteristika

	N	%
Alter des Empfängers		
< 30 Jahren	62	11
30–45 Jahre	117	22
46–60 Jahre	207	38
> 60 Jahre	160	29
M: 54 Jahre		
R: 19 – 76 Jahre		
Geschlecht des Empfängers		
männlich	318	58
weiblich	228	42
Spender/Empfänger Geschlecht		
unterschiedliches Geschlecht	202	37
gleiches Geschlecht	275	50
fehlend	69	13
Konditionierung		
reduziert	223	41
myeloablativ	323	59
Disease Risk Index		
low	112	21
intermediate	254	46
high	129	24
very high	32	6
fehlend	19	3
Rezidiv		
Rezidiv	133	24
kein Rezidiv	413	76
Outcome		
tot	249	45
lebend	297	55
Todesursache		
Erkrankung	105	42
Andere ^a	73	30
GvHD	20	8
CMV	5	2
Infektion, außer CMV	34	13
Andere, transplantationsbedingt	12	5
Non-Relapse-Mortalität		
Andere Todesursachen außer Rezidiv	140	26
Lebend oder an Rezidiv verstorben	406	64

^a Andere: 5 Patienten mit Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems inkl. Apoplex; 5 Patienten mit letalen Hämorrhagien, 3 Patienten mit neuem malignen Zweittumor, bei 60 Patienten ist die Todesursache unbekannt

Abbildung 6 zeigt die Verteilung des Disease Risk Index in der betrachteten Population. Knapp die Hälfte (46%; n=254) machen Personen der „Intermediate“-Gruppe aus. Patienten der Gruppe „low“ (21%; n=112) und „high“ (24%; n=129) waren nahezu gleichhäufig vertreten. 32 Personen (6%) sind der Risikogruppe „very high“ zugeordnet.

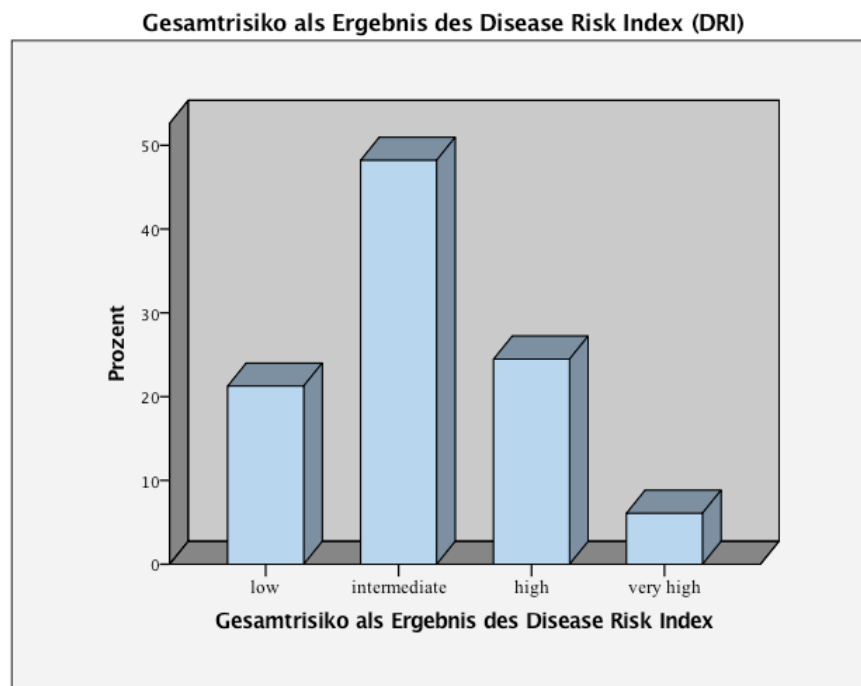


Abbildung 6: Übersicht über die Verteilungen des Disease Risk Index' (N=527)

4.2 Stammzelltransplantation

Die deutlich präferierte Stammzellquelle waren die peripher gewonnenen Stammzellen mit 96%. Nur 22 Patienten (4%) erhielten knochenmarkgenerierte Stammzellen. Weit über die Hälfte (64%) der Patienten erhielten HLA-identische Spenderzellen. Bei einem Drittel (31%) der Personen lag ein Mismatch zwischen ihnen und dem Spender vor. Eine haploidente Spende erhielten 25 Personen, was einen Anteil von 5% am Gesamtkollektiv ausmacht. Im Mittel fand das Engraftment der transplantierten Zellen an Tag 18 post transplantationem statt (R: 8 – 84 Tage) (s. Tabelle 4).

Tabelle 4:

Angaben zur Stammzellquelle, Histokompatibilität, Geschlecht des Spenders und Empfängers sowie dem Engraftment

	N	%
Stammzellquelle		
Periphere Stammzellen	503	92
Knochenmark	22	4
unbekannt	21	4
Periphere Stammzellen		
gesamt	503	
Zellseparation	458	91
T-Zell-Depletion	26	5
CD34-Positivselektion	18	4
keine	1	0,2
Knochenmark		
gesamt	22	
Zellseparation	1	5
T-Zell-Depletion	0	0
CD34-Positivselektion	0	0
keine	19	86
unbekannt	2	9
Histokompatibilität		
Mismatch, nicht verwandt	162	30
Mismatch, verwandt	5	1
HLA-Match, nicht verwandt	225	41
HLA-Ident, verwandt	129	23
haploident	25	5
Geschlecht Spender/Empfänger		
gleich	275	50
unterschiedlich	202	37
Mann/Frau	108 ^a	53 ^a
Frau/Mann	94 ^a	47 ^a
fehlend	69	13

HLA: Humane Leukozyten Antigene;

^a Anzahl der Fälle in der Subgruppe

4.3 CMV-Status und Manifestation der CMV-Infektion bzw. – Erkrankung

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, hatten 221 Patienten einen negativen CMV-Serostatus und wiesen auch nach stattgehabter Transplantation keine Neuinfektion auf, obwohl 58 Patienten von ihnen einen CMV-positiven Spender hatten.

Bei neun Patienten (2%) wurde erstmalig nach der Stammzelltransplantation ein Cytomegalievirus nachgewiesen. In 326 seropositiven Personen reaktivierte das Virus in 90 Personen (16%) im Nachbeobachtungszeitraum nicht.

Tabelle 5:

CMV-Status vor bzw. nach der Transplantation

	N	%
CMV-Status vor und nach Tx		
negativ/negativ	162	30
Neuinfektion	9	2
keine Reaktivierung	90	16
Reaktivierung	227	41
negativ/negativ (Spender CMV +)	58	11
CMV-Status nach Transplantation		
Kein CMV-Nachweis nach Tx		
Seronegativ (E ⁻ , Sp ⁻)	161	52
Seronegativ (E ⁻ , Sp ⁺)	58	19
Keine Reaktivierung (E ⁺ , Sp ⁻)	64	21
Keine Reaktivierung (E ⁺ , Sp ⁺)	26	8
Spenderstatus unbekannt	1	
CMV-Nachweis nach Tx	235	
Neuinfektion CMV (E ⁻ , Sp ⁺)	9	4
Reaktivierung (E ⁺ Sp ⁻)	75	32
Reaktivierung (E ⁺ , Sp ⁺)	151	64
CMV-Status von Spender und Empfänger		
E ⁻ Sp ⁻	161	30
E ⁻ Sp ⁺	95	17
E ⁺ Sp ⁻	75	14
E ⁺ Sp ⁺	215	39

CMV: Cytomegalievirus, ⁺ CMV-seropositiv, ⁻ CMV-seronegativ, Tx: Transplantation, E: Empfänger, Sp: Spender

Der CMV-Nachweis erfolgte bei 235 Patienten nach durchgeführter Stammzelltransplantation. 75 Individuen hatten einen negativen Spender und reaktivierten (32%), bei 151 Personen (64%) mit CMV-positivem Spender wurde eine CMV-Reaktivierung nachgewiesen. Keinen Nachweis des Virus im Blut wiesen 311 Personen auf. Hiervon waren 52% (n=161) seronegativ und erhielten Stammzellen von einem seronegativen Spender. Ebenfalls seronegativ waren 60 weitere Patienten, die eine CMV-positive Spende erhielten, sich aber nach Übertragung der Stammzellen nicht neu infizierten.

CMV-seropositiv vor der Transplantation, doch danach ohne Nachweis einer Reaktivierung waren 90 Personen, 26 Personen (8%) erhielten eine CMV-positive Spende, 64 Personen (21%) eine CMV-negative Stammzellspende. Am häufigsten wurden Spender mit gleichem Serostatus wie der des Empfängers ausgewählt, und zwar 69% (n=376). 95 Personen (14%) mit negativem Serostatus erhielten Stammzellen von CMV-seropositiven Spendern. Insgesamt 17% der CMV-positiven Patienten erhielten ein Transplantat von einem seronegativen Donor.

Alle Patienten, die CMV-positiv waren und einen negativen Spender hatten (n=75; s. Tabelle 6), reaktivierten. CMV-positive Empfänger mit ebenfalls seropositiven Spender reaktivierten zu 70% (n=151); 9% der seronegativen Patienten mit seropositivem Spendern reaktivierten das Virus (n=9).

Tabelle 6:

Korrelation zwischen dem CMV-Status des Empfängers bzw. Spenders und der CMV-Reaktivierung nach Transplantation

CMV-Status Empfänger/Spender	N	n _{Reakt.}	% _{Reakt.}
E ⁺ Sp ⁻	75	75	100
E ⁺ Sp ⁺	215	151	70
E ⁻ Sp ⁺	95	9	9
E ⁻ Sp ⁻	161	0	0

CMV: Cytomegalievirus, ⁺ CMV-seropositiv, ⁻ CMV-seronegatig, E: Empfänger, Sp: Spender, Reakt.: Reaktivierung des CMV-Virus

Am häufigsten reaktivierten die Patienten nach dem Tag +30 nach der Transplantation (n=176), 54 Patienten vor dem Tag +30 (s. Tabelle 7). Bei den meisten Patienten wurde das Virus primär im Blut ohne Nachweis in einem bestimmten Kompartiment oder einer Organmanifestation, nachgewiesen (n=204). Die Pneumonie macht den größten Teil der CMV-Erkrankung aus (n=15), gefolgt von der Kolitis und der Thrombopenie. Mit jeweils nur einem Nachweis schließen sich die Retinitis, Hepatitis, Zystitis und Enzephalitis an, wie aus Tabelle 7 hervorgeht.

Tabelle 7:

Charakteristika des CMV-Status, Status und Länge der Reaktivierung Manifestation der CMV-Infektion bzw. -Erkrankung, Kopienzahl und Anzahl der nachgewiesenen Reaktivierungen

	N	%
Status der Reaktivierung		
CMV-seropositiv, nicht reaktiviert vor Tag 30 reaktiviert	90	16
nach Tag30 reaktiviert	54	10
CMV-seronegativ	176	32
Reaktivierungszeitpunkt unbekannt	221	40
Gesamt	5	1
546		
Manifestation		
Kein CMV-Nachweis nach Tx	311	57
Reaktivierung	204	37
Organmanifestation CMV-Erkrankung		
Retinitis	27	6
Pneumonie	1	4 ^a
Hepatitis	15	56 ^a
Kolitis	1	4 ^a
Zystitis	8	30 ^a
Enzephalitis	1	4 ^a
Höchste gemessene CMV-Kopienzahl		
<10.000 Kopien/ml	127	23
>10.000 Kopien/ml	49	9
>100.000 Kopien/ml	10	2
gesamt	186	34
kein quantitativer Nachweis	360	66
Länge des Nachweises		
kein Nachweis nach Tx	311	57
< 30 d	154	28
> 30 d	65	12
unbekannt	16	3
Tage bis zur Reaktivierung nach Tx		
<25 d	37	7
<50	119	22
> 50 d	42	8
>110d	32	6
keine Reaktivierung	311	57
gesamt	541	
fehlend	5	
Anzahl der Virusnachweise		
einmalige Reaktivierung	118	22
>1malige Reaktivierung	117	21
Gesamt	235	43
keine Reaktivierung / seronegativ	311	57

^a Anzahl der Fälle in der Subgruppe

Bezüglich der Anzahl von Kopien des Cytomegalievirus im Serum hatten 23% der Patienten unter 10.000 Kopien/ml. Über 10.000 Kopien/ml wiesen 9% der Individuen auf. Nur 2% hatten mehr als 100.000 Kopien/ml. Im Median waren die CMV-Kopien 22 Tage im Blut nachweisbar (R: 2-420 Tage). Insgesamt wiesen 28% (n=154) der Patienten eine quantitativ messbare Replikation des Virus für weniger als 30 Tage auf, 12% (n=65) replizierten über 20 Tage nachweisbar das Virus. Im Mittel reaktivierten die Personen 42 Tage nach der Stammzelltransplantation; der früheste Nachweis war direkt nach der Transplantation, der späteste nach 658 Tagen post transplantationem. Knapp ein Fünftel der Kohorte (21%) reaktivierte mehr als einmal, bei 22% konnte nur einmalig ein CMV-Kopie-Nachweis im Blut erfolgen.

4.4 Therapie und Strategie

Das am häufigsten (56%) verwendete Therapeutikum nach der ersten Reaktivierung bzw. Infektion war Valganciclovir (n=90). Ganciclovir (37%) war das am zweithäufigsten verwendete Präparat, gefolgt von Foscarnet und Maribavir (s. Tabelle 8). In 64% der therapielevanten Fälle erfolgte kein Wechsel des Virustatikums, bei 36% war ein Therapeutikawechsel notwendig. Die Anzahl der verwendeten Virustatika beläuft sich bei 65% auf ein Präparat, 26% der Patienten erhielten zwei unterschiedliche, 9% drei unterschiedliche Präparate oder mehr.

Die Dauer der Virustatikatherapie belief sich bei 18% (N=28) der Erkrankten auf sieben oder weniger Tage, 31% (N=50) wurden zwei Wochen oder länger therapiert, wohingegen 23% (N=37) zwischen acht und 14 Tagen virustatisch behandelt wurden. Bei insgesamt fünf Personen (3%, N=160), die ein CMV-Therapeutikum erhielten, konnte eine Virustatikaresistenz nachgewiesen werden. Davon hatten vier eine Ganciclovir-Resistenz und eine Person eine kombinierte Ganciclovir- und Foscarnetresistenz.

Tabelle 8:

Therapie der CMV-Infektion/-Erkrankung – verwendete Therapeutika und Länge der Therapie

	N	%
Therapie nach 1. Reaktivierung		
keine Therapie dokumentiert	386	
Ganciclovir	60	37
Valganciclovir	90	56
Foscarnet	9	6
Maribavir	1	1
Therapiewechsel		
kein Wechsel	103	64
Wechsel erfolgt	57	36
keine Therapie/unbekannt	386	
Anzahl der Virustatika		
Keine Therapie dokumentiert	386	
ein Virustatikum	104	65
zwei unterschiedliche Virustatika	42	26
drei oder mehr	14	9
Länge der Therapie		
</= 7 Tage	28	18
8-14 Tage	37	23
> 14 Tage	50	31
Therapie erfolgt, Dauer unbekannt	45	28
Nachgewiesene Virustatikaresistenzen		
Ganciclovir-Resistenz	5	2,5
Foscarnet-Resistenz	1	0,6

4.5 Grunderkrankungen

Die größte Gruppe der Grunderkrankungen bildet die AML mit 54% (n=296), 15% der Patienten litten an einem MDS, unwesentlich weniger Patienten hatten eine ALL (14%), wie in Tabelle 9 ersichtlich wird.

Tabelle 9:

Grunderkrankungen der untersuchten Population

Grunderkrankung	N	%
AML	296	54
MDS	80	15
ALL	76	14
Myeloproliferative Neoplasie ¹	37	7
CLL	13	2
T-Zell-Lymphom (extranodal)	9	2
indolentes B-Zell-Lymphom	7	1

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Andere ²	7	1
DLBCL, transformed indolent B-NHL	6	1
NHL n.n.bez.	6	1
T-Zell-Lymphom (nodal)	4	1
VSAA	2	1
Multiples Myelom	2	1
Mantelzelllymphom	1	,2
Gesamt	546	100

¹ Myeloproliferative Neoplasien: Osteomyelofibrose, Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozytopenie, Chronisch Myeloische Leukämie

² Andere: 5x Refraktäre Zöliakie; 1x Refraktäre Anämie, 1x Autoimmun-Panzytopenie

4.6 Akute und Chronische GvHD

Das Verhältnis zwischen Patienten, die an einer akuten GvHD erkrankten und denen, die keine erlitten, war mit 50% komplett ausgewogen (s. Tabelle 10). Die höhergradige akute GvHD kam mit n=157 etwas häufiger vor als keine oder eine Grad-I-akute-GvHD mit n=118 (N=275). An einer chronischen GvHD erkrankten 41% der Patienten. Die cGvHD, Grad II-IV, war mit 73% (n=164) häufiger als die GvHD mit Grad I (n=61; N=225). Die häufigste Konstellation zwischen CMV- und GvHD-Status war das Vorliegen einer GvHD und ein seronegativer CMV-Status (39%). 96 Personen (18%) wiesen weder eine GvHD noch den CMV-Virus auf. Beides konnte hingegen bei 177 (32%) Patienten beobachtet werden. Ein positiver CMV-Serostatus ohne GvHD manifestierte sich bei 10% (n=58). Im Vorfeld erhielten alle Patienten eine GvHD-Prophylaxe, bei 54% der Personen (n=293) kam eine Steroidtherapie zu.

Tabelle 10:

Vorliegen akuten bzw. chronischen Fällen GvHD, dem gleichzeitigen Vorliegen einer CMV-Infektion, GvHD-Prophylaxe und Steroidtherapie

	N	%
Akute GvHD		
keine	271	50
aGvHD gesamt	275	50
Grad I	43 ^a	
Grad II-III	57 ^a	
Chronische GvHD		
keine	321	59
cGvHD gesamt	225	41

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Grad I	27 ^a	
Grad II-III	73 ^a	
aGvHD, cGvHD oder beide	391	72
weder aGVHD noch cGVHD	155	28
CMV und GvHD		
CMV ⁻ , GvHD ⁺	215	39
CMV ⁻ , GvHD ⁻	96	18
CMV ⁺ , GvHD ⁺	177	32
CMV ⁺ , GvHD ⁻	58	10
Steroidtherapie		
erfolgt	293	54
keine Steroidtherapie	252	46
fehlend	1	

^a Anzahl der Fälle in der Subgruppe

4.7 Überlebenszeitanalysen

4.7.1 Gesamtüberleben bezogen auf den Disease Risk Index (DRI)

Zwischen den vier Untergruppen des DRIs konnten signifikante Unterschiede in den Überlebensraten verzeichnet werden ($p < 0,001$). Das Mortalitätsrisiko in den vier Gruppen variiert, wie in der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.7) zu sehen ist. Die Patienten mit niedrigem DRI (low) aufwiesen, überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 72%, die Patienten mit „intermediate“ Risiko zu 80% das erste halbe Jahr nach Transplantation. Besonders deutlich ist der Unterschied nach einem Jahr zu sehen – die Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko sind zur Hälfte bzw. zu 2/3 verstorben (s. Abb. 7). Die niedrigen und mittleren Risikogruppen nähern sich nach fünf Jahren nach Transplantation ähnlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten um die 50% an (s. Tabelle 11). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit dem Disease Risk „low“ und „intermediate“ liegt über 60 Monaten (d.h. mehr als 50% haben Monat 60 überlebt), sodass diese Kaplan-Meier-Kurve keine nähere Aussage darüber zulässt.

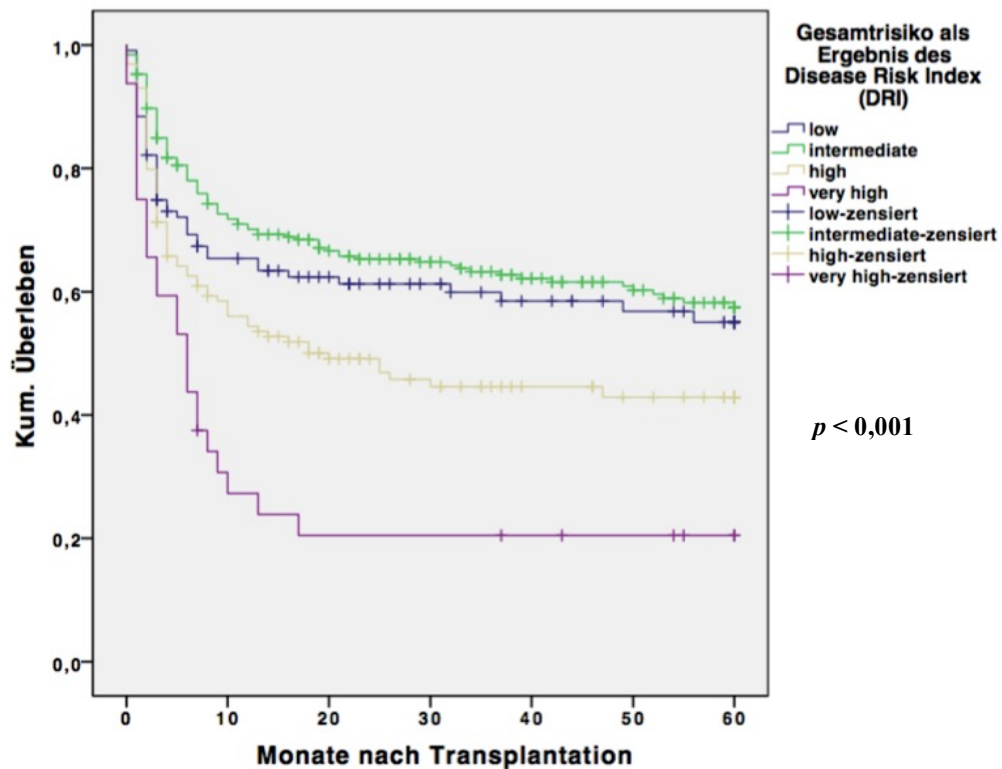


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Disease Risk Index

Tabelle 11:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Disease Risk Index (DRI)

	Disease Risk Index (DRI)			
	low	intermediate	high	very high
n (N = 527)	112	254	129	32
verstorben (N = 238)	46	98	69	25
Mortalität (%)	41	39	54	78
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	72 [65;79]	81 [76;85]	64 [57;71]	44 [29;59]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	65 [58;73]	71 [66;76]	56 [48;63]	27 [12;42]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	55 [47;63]	57 [52;63]	43 [35;51]	21 [-8;33]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	38 [32;43]	40 [37;43]	30 [26;35]	16 [8;24]

¹ÜLR= Überlebensrate, ²ÜLZ = Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.2 Gesamtüberleben bezogen auf den CMV-Status und Disease Risk Index (DRI)

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, weisen die unterschiedlichen Kategorien des DRIs getrennt betrachtet unter dem Aspekt des CMV-Status nach SZT unterschiedliche Überlebensraten auf ($p < 0,001$). Besonders stark variieren die Überlebenszeitraten von Patienten, der Kategorie „very high“. Die CMV-positiven Patienten dieser Gruppe (n=16) hatten

durchweg höhere Überlebenszeitraten, besonders im ersten halben Jahr, wo die Überlebenszeitrate bei 63% bei den CMV-positiven und 38% bei den CMV-negativen Patienten (n=16) lag (s. Tabelle 12).

Genauso verhält es sich bei den Untergruppen „intermediate“ und „low“ (s. Tabelle 14 und 15). Lediglich die Gruppe „high“ profitierte insgesamt leicht von einem CMV-negativen Serostatus (n=72), wie der Tabelle 13 zu entnehmen ist. Vor allem die 6-Monats- und 5-Jahres-Überlebensrate liegen diskret über der der CMV-positiven Vergleichsgruppe. Die mittlere geschätzte Überlebenszeit unterscheidet sich in nur einem Prozentpunkt zugunsten der CMV-negativen Gruppe.

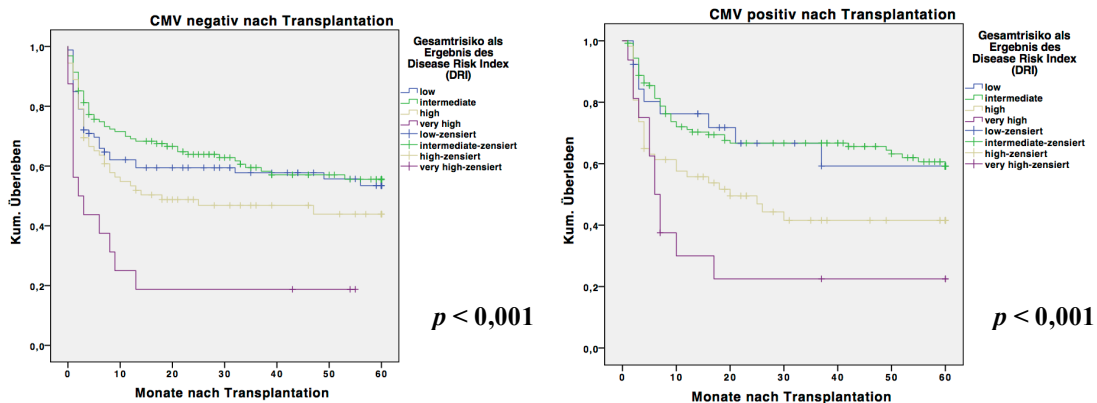


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Disease Risk Index und den CMV-Status

Die linke Graphik zeigt das kumulative Überleben der CMV-negativen Patienten hinsichtlich ihres DRI, die rechte Graphik die der CMV-positiven Patienten

Tabelle 12:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „very high“

	Disease Risk Index	
	CMV+ Very High	CMV - Very High
n (N =32)	16	16
verstorben (N =25)	12	13
Mortalität (%)	75	81
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	63 [39;87]	38 [14;62]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	30 [6;54]	25 [5;45]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	23 [1;45]	19 [-1;39]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	18 [6;30]	13[3;23]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Tabelle 13:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „high“

	Disease Risk Index	
	CMV+ High	CMV - High
n (N =129)	57	72
verstorben (N =69)	31	38
Mortalität (%)	54	53
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	61 [48;73]	64 [53;75]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	56 [43;69]	53 [41;65]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	42 [28;56]	44 [31;57]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	30 [23;37]	31 [24;38]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Tabelle 14:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe 2 „intermediate“

	Disease Risk Index	
	CMV+ Intermediate	CMV- Intermediate
n (N =254)	126	128
verstorben (N =98)	46	52
Mortalität (%)	37	41
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	86 [80;92]	75 [67;83]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	71 [63;79]	69 [61;77]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	59 [49;69]	56 [46;66]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	42 [37;47]	39 [34;44]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Tabelle 15:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und der DRI-Gruppe „low“

	Disease Risk Index	
	CMV+ Low	CMV- Low
n (N =112)	26	86
verstorben (N =46)	9	37
Mortalität (%)	35	43
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	80 [64;96]	66 [56;76]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	76 [59;93]	62 [51;73]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	59 [37;81]	54 [42;66]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	41 [31;51]	36 [30;42]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.3 Gesamtüberleben bezogen auf die Konditionierungsintensität

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten ein Jahr nach Transplantation waren durchweg höher bei den Patienten, die eine myeloablative Konditionierungstherapie statt der dosisreduzierten Variante erhielten ($p=0,015$). Graphisch ist das Gesamtüberleben der beiden Subgruppen in Abbildung 9 dargestellt. Die Überlebensraten waren über die Jahre ca. 10% niedriger zu Lasten der Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung (s. Tabelle 16). Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit reduziertem Konditionierungsschema 34 Monate, bei der myeloablativen Variante über 60 Monate.

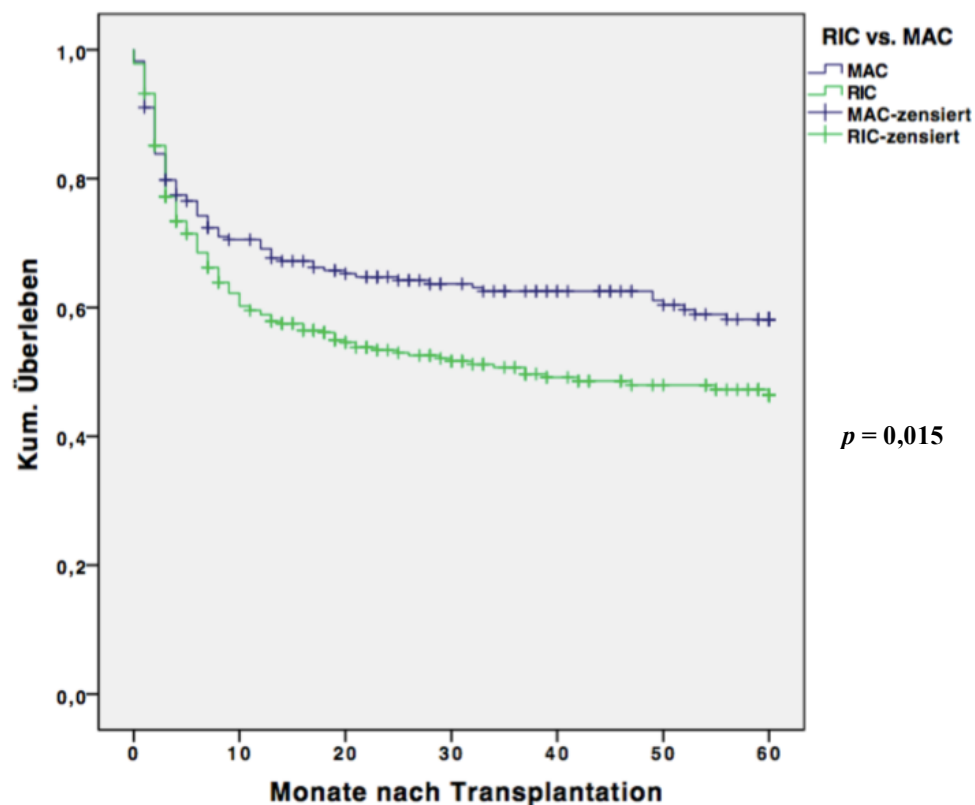


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Konditionierungsintensität

Tabelle 16:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der Konditionierungsart

	Konditionierung	
	RIC	MAC
n (N = 546)	323	223
verstorben (N = 244)	157	87
Mortalität (%)	49	39
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	72 [67;76]	74 [69;79]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	60 [55;64]	71 [65;76]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	47 [41;52]	58 [52;64]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	33 [30;36]	40 [36;43]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.4 Gesamtüberleben bezogen auf die Altersgruppen

Tabelle 17 liefert eine Zusammenfassung der Überlebensraten bzw. Überlebenszeiten der Patienten, die nach Altersgruppen unterteilt wurden. Patienten über 60 Jahren überlebten der medianen Überlebenszeit zufolge 17 Monate nach Transplantation (in der Tabelle nicht sichtbar). Zu den anderen Altersgruppen ist keine Aussage möglich, da über die Hälfte der jeweiligen Population den Beobachtungszeitraum dieser Arbeit überlebten. Lediglich die Überlebensraten in Prozent sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17:

Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich der Altersgruppe

	Altersgruppe			
	<30 Jahre	30-45 Jahre	46-60 Jahre	>60 Jahre
n (N = 546)	62	117	207	160
verstorben (N = 244)	24	40	92	88
Mortalität (%)	38,7	34,2	44,4	55
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	80 [72;89]	93 [89;97]	69 [63;74]	66 [60;72]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	62 [52;73]	79 [72;85]	59 [53;65]	54 [47;61]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	59 [48;70]	63 [54;71]	52 [45;58]	40 [32;47]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	39 [32;45]	42 [38;47]	36 [32;40]	30 [26;34]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Wie erwartet gab es einen signifikanten Einfluss des Alters auf das Überleben (p=0,004). Dabei ist hervorzuheben, dass nicht die jüngste Gruppe das höchste kumulative Überleben aufweisen kann, sondern die Patienten in der Altersgruppe

zwischen 30 und 45 Jahren. Besonders deutlich ist dies beim 2-Jahres-Überleben: Zu diesem Zeitpunkt leben noch 79% der 30-45-Jährigen, 62% der unter 30-Jährigen, 58% der 46-60-Jährigen und 48% der über 60-Jährigen (s. Abb. 10).

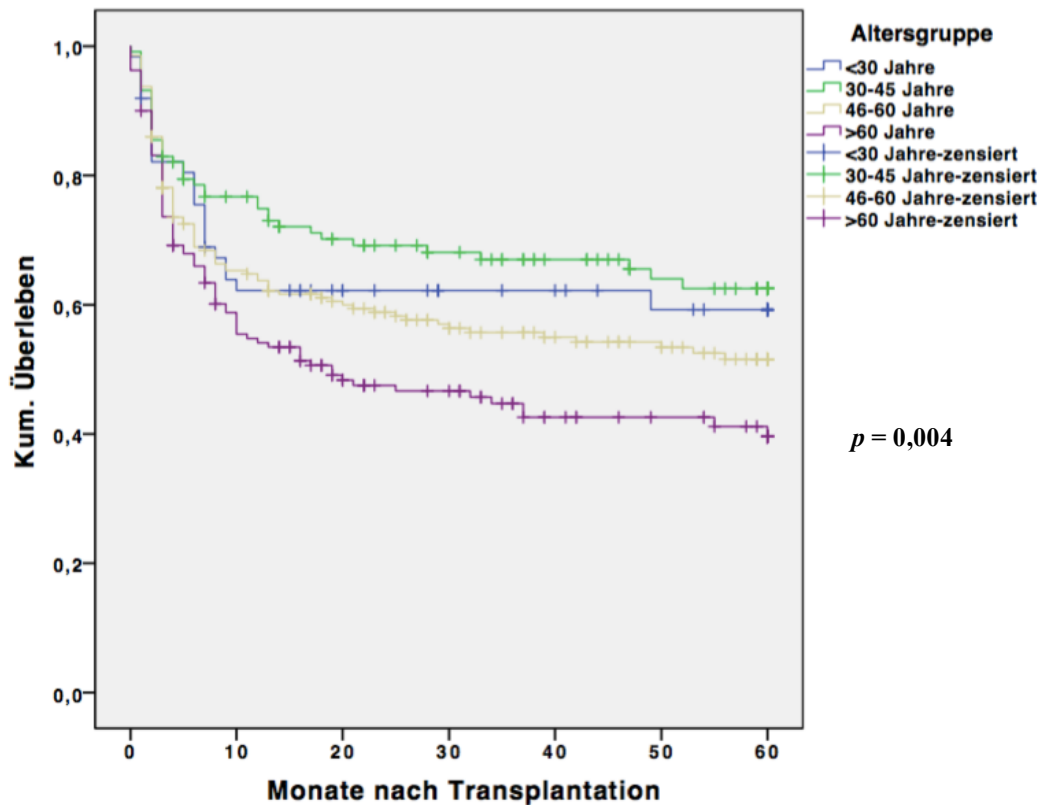


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Altersgruppen

4.7.5 Gesamtüberleben bezogen auf den Reaktivierungszeitpunkt

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 11) legt einen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten bezogen auf den Zeitpunkt der CMV- Reaktivierung bzw. bezogen auf die Tatsache dar, ob eine Reaktivierung überhaupt stattfand ($p=0,013$). Die niedrigsten Überlebensraten wiesen Patienten auf, die vor dem 30. Tag nach Transplantation einen CMV-Nachweis hatten – bereits nach einem Jahr war hier die Hälfte der Patienten verstorben. Anders sieht es bei der Population aus, die nach Tag +30 reaktivierten – 57,4 % der Patienten überlebten das 5. Jahr nach Transplantation (s. Tabelle 18).

Zwischen diesen genannten Überlebensraten lag die Gruppe der Patienten, die keinen CMV-Nachweis nach Transplantation aufwiesen (s. Abbildung 11).

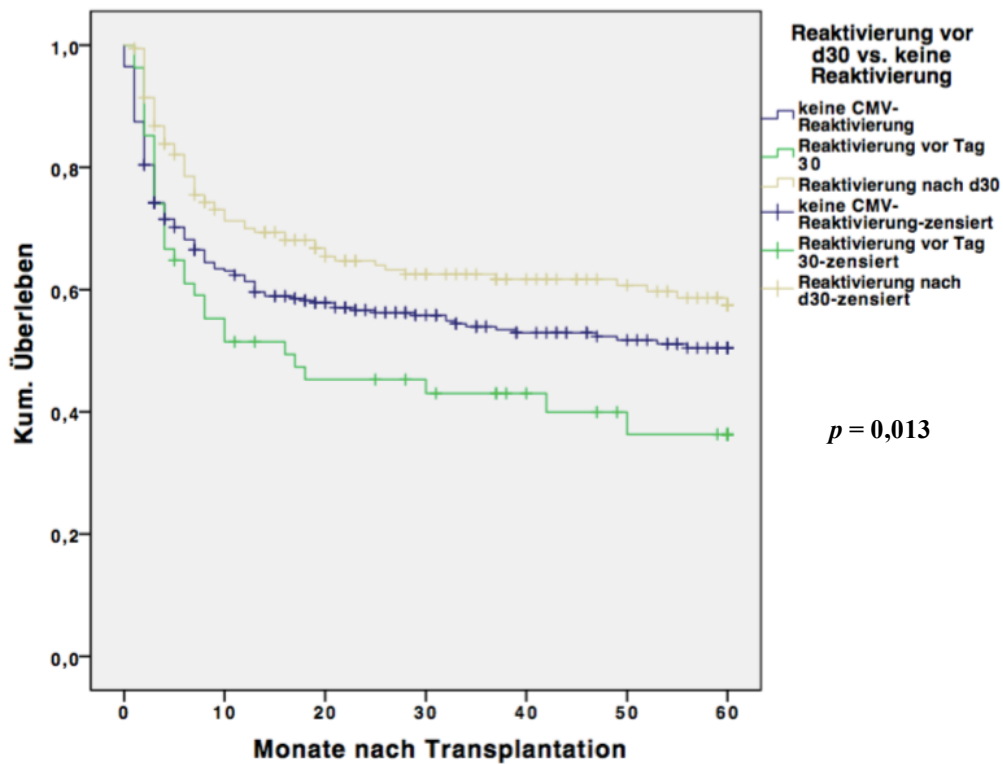


Abbildung 11: Gesamtüberleben bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktivierung nach Transplantation

Tabelle 18:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Zeitpunkts der Reaktivierung nach Transplantation

	Zeitpunkt der Reaktivierung		
	keine Reaktivierung/CMV-negativ	Vor d 30	Nach d 30
n (N = 541)	311	54	176
verstorben (N = 242)	143	32	67
Mortalität (%)	46	59	38
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	68 [64;73]	61[50;72]	79 [56;101]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	62 [58;67]	52 [40;63]	71 [53;96]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	51[45;56]	36 [24;49]	57 [43;72]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	35 [32;38]	29 [22;36]	40 [36;44]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten ohne Reaktivierung bei 56 Monaten, bei Patienten, die vor Tag +30 nach der Transplantation reaktivierten, bei 16 Monaten und bei Patienten, die nach dem Tag +30 nach Transplantation einen CMV-Nachweis im Blut hatten, bei 90 Monaten.

4.7.6 Gesamtüberleben bezogen auf den CMV-Status und Histokompatibilität

CMV-negative Patienten mit nicht-identem HLA-Spender (engl. Mismatch) zeigten mediane Überlebenszeiten von 49 Monaten, CMV-positive mit HLA-Mismatch-Spendern 52 Monate. Die geschätzte Überlebenszeit lag bei 34 Monaten (CMV-negativ und HLA-Mismatch) vs. 45 Monaten (CMV-positiv und HLA-ident), wie der Tabelle 19 zu entnehmen ist.

Tabelle 19:

Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich des CMV-Status und der Histokompatibilität

	CMV-Status und Histokompatibilität (HLA)			
	CMV ⁻ HLA-Mismatch	CMV ⁻ HLA-ident	CMV ⁺ HLA-Mismatch	CMV ⁺ HLA-ident
n (N = 546)	235	76	185	50
verstorben (N = 244)	112	31	88	13
Mortalität (%)	48	41	48	26
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	68 [63;73]	69 [60;78]	73 [50;95]	81 [71;90]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	61 [55;66]	64 [54;64]	63 [44;81]	77 [66;87]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	50 [44;55]	53 [42;64]	48 [34;62]	71 [60;83]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	34 [31;38]	37 [31;43]	35 [31;39]	45 [39;52]

¹ÜLR= Überlebensrate ²ÜLZ = Überlebenszeit [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Der vermutete Zusammenhang zwischen der HLA-Konstellation und der Überlebensrate konnte in der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt werden (p=0,039; ohne Grafik). Demnach weisen Patienten mit HLA-identem Spender bessere Überlebensraten auf. Dies wird noch deutlicher bei der Schichtung, d.h. dem Gegenüberstellen der Population in Bezug auf ihren CMV-Status nach Transplantation (s. Abb. 12) (p=0,034). Hervorzuheben ist, dass CMV-seropositive Patienten mit HLA-identen Spendern mit 71,4% Überlebensrate nach fünf Jahren deutlich länger überlebten als Patienten mit anderen Konstellationen (s. rechte Abbildung 12).

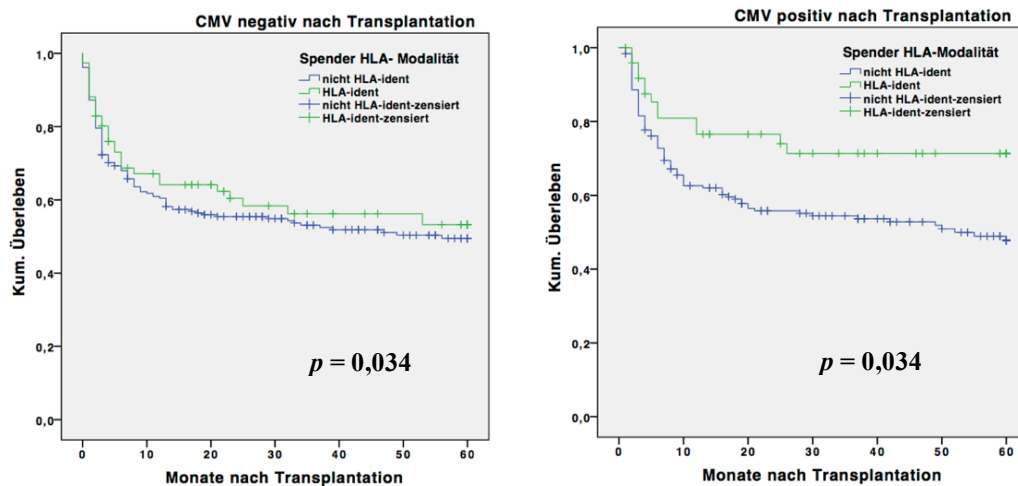


Abbildung 12: Gesamtüberleben bezogen auf den CMV-Status und Histokompatibilität
 Die linke Graphik zeigt das kumulative Überleben der CMV-negativen Patienten in Hinsicht auf die HLA-Spender-Modalität, rechts die der CMV-positiven Empfänger

4.7.7 Gesamtüberleben bezogen auf die Länge des CMV-Nachweis

Die mediane Überlebenszeit bei Personen ohne verzeichnete Reaktivierung lag bei 56 Monaten und 44 Monate bei Personen mit Reaktivierungen, die über 30 Tage anhielten. Bei Individuen mit einem CMV-Nachweis von weniger als 30 Tagen überlebten mehr als 50% der Kohorte die 60 Monate, weswegen keine Aussage hinsichtlich des medianen Überlebens möglich ist.

Die Länge der gemessenen CMV-Reaktivierung hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,027$, s. Abb. 13). Im ersten Jahr scheint es nach den Überlebenszeitanalysen von Vorteil zu sein, über 30 Tage einen CMV-Nachweis im Blut aufzuweisen.

Im Verlauf der Jahre nach Transplantation sind die Überlebensraten der Patienten, die unter 30 Tage einen Nachweis der CMV-Kopien hatten, stetig über die 5 Jahre ca. 10 % höher als bei Patienten, ohne Reaktivierungsnachweis. Tabelle 20 bietet eine ausführliche Auflistung der Überlebensraten und Überlebenszeiten in Bezug auf die Länge der Reaktivierung.

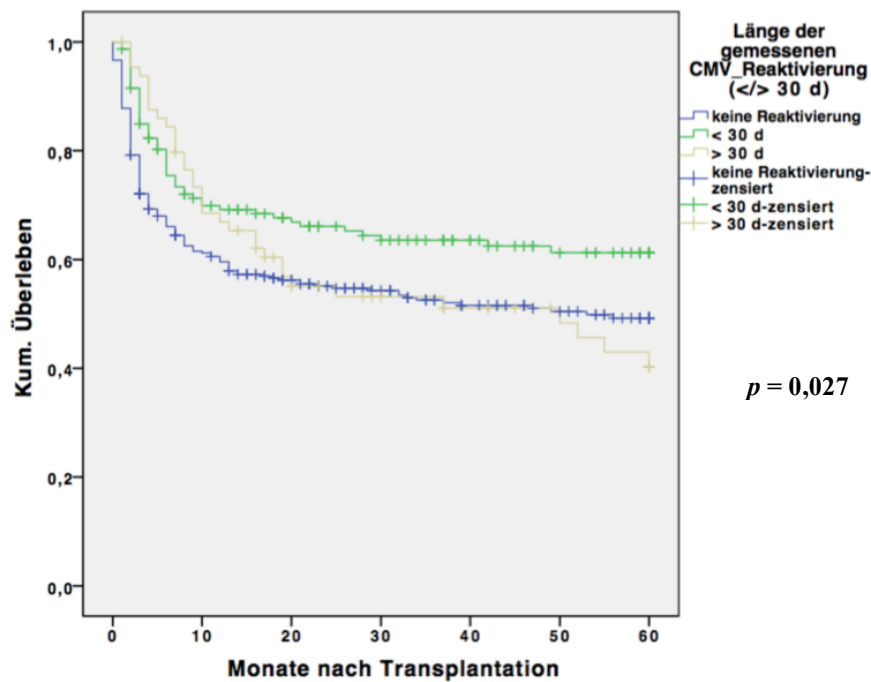


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Länge des gemessenen CMV-Nachweis

Tabelle 20:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der Länge der Reaktivierung

	Länge der Reaktivierung in Tagen		
	keine Reaktivierung/ kein CMV-Nachweis	< 30 d	> 30 d
n (N = 546)	327	154	65
verstorben (N = 244)	155	55	34
Mortalität (%)	47	36	52
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	66 [62;70]	75 [69;81]	84 [77;92]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	60 [55;64]	69 [63;76]	67 [57;77]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	49 [44;54]	61 [54;68]	40 [28;52]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	34 [31;37]	41 [36;45]	35 [29;42]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.8 Überlebensraten und Überlebenszeit hinsichtlich der CMV-Kopienzahl

Einen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation ließ sich hinsichtlich der nachgewiesenen quantitativen Kopienzahl beobachten (p=0,020). Aus Tabelle 21 geht hervor, dass die 1-Jahres-Überlebensraten am höchsten bei Patienten waren, die <10.000 Kopien/ml aufwiesen. Auf das 5-Jahres-Überleben

bezogen ist eine Kopienzahl von >10.000 Kopien/ml mit der höchsten Überlebensrate von 58,6% verbunden. Abhängig vom Beobachtungszeitpunkt variieren die Überlebensraten.

Tabelle 21:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der höchsten je gemessenen CMV-Kopienzahl

	CMV-Kopienzahl		
	>10.000 Kopien/ml	<10.000 Kopien/ml	>100.000 Kopien/ml
n (N = 186)	127	49	10
verstorben (N = 79)	49	22	8
Mortalität (%)	41	39	54
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	75 [68;82]	84 [75;93]	50 [23;77]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	68 [60;75]	71 [60;82]	40 [14;66]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	59 [51;66]	49 [34;64]	15 [-12;42]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	39 [35;44]	39 [32;46]	17 [4;29]

¹ ÜLR: Überlebensrate, ² ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

Die Anzahl der Kopien ist abhängig vom Zeitpunkt ihres erstmaligen Nachweises. Bei Patienten mit >100.000 Kopien/ml lag der Median des Reaktivierungszeitpunkts bei 31,5 Tagen (R: 0-85 Tage). Der Zeitpunkt der Reaktivierung zwischen den Gruppen variiert (U= -1,94; p=0,53) und zeigte tendenziell, dass Patienten mit Kopienzahlen >100.000 Kopien/ml (M: 31,5; R: 0-85 Tage) früher reaktivierten als Patienten mit <10.000 Kopien/ml (M:43; R: 13-147).

4.7.9 Gesamtüberleben hinsichtlich des CMV-bzw. Reaktivierungsstatus

Patienten, die CMV-seropositiv waren und nicht reaktivierten, hatten im Vergleich zu Patienten, die reaktivierten oder seronegativ waren, über die Zeit betrachtet durchweg zehnpromtig niedrigere Überlebensraten (p=0,024; s. Abb. 14). So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei CMV-negativen bei 54%, bei Patienten mit Neuinfektion oder Reaktivierung bei 53%, wohingegen Patienten, die nicht reaktivierten, Überlebenswerte von 42% nach 60 Monaten vorwiesen. Die CMV-negativen Patienten und Patienten mit Neuinfektion bzw. Reaktivierung einer bestehenden CMV-Infektion weisen über die fünf Jahre nahezu gleiche Überlebensraten auf (s. Tabelle 22).

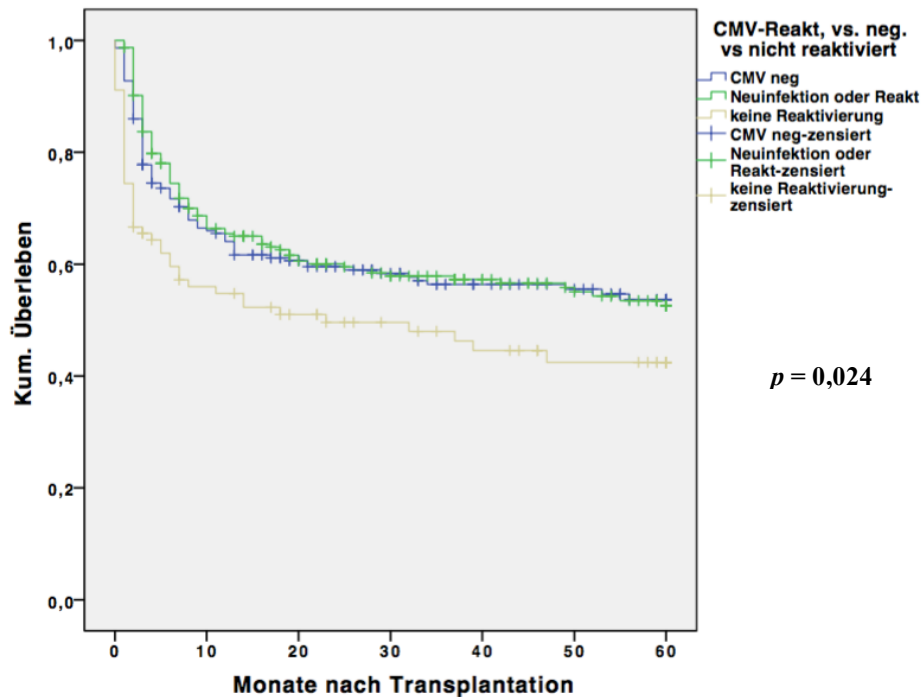


Abbildung 14: Gesamtüberleben hinsichtlich des CMV-Status und der Status der Reaktivierung

Tabelle 22:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich der CMV-Status und Status der Reaktivierung

	CMV - Reaktivierung		
	CMV negativ	Neuinfektion oder Reaktivierung	Keine Reaktivierung
n (N = 546)	221	235	90
verstorben (N = 244)	95	101	48
Mortalität (%)	43	43	53
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	72 [67;77]	75 [70;79]	60 [51;68]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	64 [59;70]	66 [60;70]	55 [46;64]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	54 [48;59]	53 [47;59]	42 [33;52]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	37 [33;40]	37 [34;40]	30 [34;38]

¹ÜLR= Überlebensrate ²ÜLZ = Überlebenszeit [obere Grenze ; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.10 Überlebensraten und Überlebenszeiten hinsichtlich der Virustatikaanzahl

Die Anzahl der gewählten antiviralen Therapeutika hatte Einfluss auf das Überleben (p=0,004). Patienten, die ein CMV-Therapeutikum erhielten, wiesen Überlebensraten von 62,3% nach drei Jahren auf, wohingegen 49% der Patienten mit zwei Virustatika und 17,9% der Patienten mit drei Medikamenten wesentlich niedrigere Überlebensraten vorwiesen. Die nicht therapierten Patienten bilden mit einer 56%igen 3-Jahres-

überlebensrate wie auch im Gesamtüberblick der fünf Jahre das Mittelfeld. Vereinfacht gesagt gilt bei der Therapie mit mehr als einem Virustatikum: Je höher die Anzahl der Therapeutika, die verabreicht wurden, desto geringer sind die Überlebensraten (s. Tabelle 23). Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit keinem/ einem/ zwei/ drei Virustatika 90/ 82/ 20/ 6 Monate.

Tabelle 23:

Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich der Anzahl der Virustatika

	Anzahl der Virustatika			
	Ein Virustatikum	Zwei Virustatika	Drei Virustatika	Keine Therapie
n (N = 546)	105	42	14	385
verstorben (N = 244)	41	22	12	169
Mortalität (%)	39	39	52	44
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	80 [74;87]	67 [54;79]	50 [27;73]	70 [66;74]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	71 [64;79]	55 [42;68]	18 [27;73]	63 [59;67]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	55 [45;64]	45 [31;59]	9 [-5;23]	53 [48;57]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	40 [35;45]	32 [24;40]	15 [4;26]	36 [33;39]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.11 Überlebensraten und -zeiten hinsichtlich eines Therapeutikumwechsels

Der Wechsel der CMV-Therapie zeigt sich tendenziell als prognostisch relevant ($p= 0,054$; s. Tabelle 24). So überleben nach einem Jahr 72% der Patienten, bei denen kein Wechsel der antiviralen Medikamente erfolgte. 54% der Patienten mit Wechsel überlebten das erste Jahr nach Transplantation. Zwischen den genannten Werten liegt das Kollektiv, welches keine CMV-Therapie erhielt, mit 63%. Dieser Trend ist über die gesamten fünf Jahre zu verzeichnen. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit beträgt 39/29/36 Monate bei Patienten mit keinem Wechsel/ erfolgtem Wechsel/ keiner Therapie. Patienten, bei denen kein Wechsel der CMV-Therapie vollzogen wurde, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 82 Monaten. Nur 10 Monate betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten, bei denen ein Wechsel der Therapeutika eingeleitet wurde. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums war über 50% der Kohorte, die keine Therapie erhielt, noch am Leben. Somit konnte für diese Gruppe keine genaue mediane Überlebenszeit ermittelt werden, betrug jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraums über 90 Monate.

Tabelle 24:

Überlebensraten und Überlebenszeit hinsichtlich eines Wechsels der CMV-Therapeutika

Variablen	Wechsel des CMV-Therapeutikums		
	Kein Wechsel	Wechsel erfolgt	Keine Therapie
n (N = 546)	103	57	386
verstorben (N = 244)	42	34	268
Mortalität (%)	40,8	59,6	69,4
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	77,1 [70;84]	63,2 [52;74]	70,4 [66;74]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	72,0 [64;80]	54,3 [43;65]	63,2 [59;67]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	53,9 [44;63]	34,9 [23;47]	53,2 [49;58]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	39,3 [34;44]	28,9 [22;36]	36,2 [33;39]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze; untere Grenze] - 95%-KI

4.7.12 Gesamtüberleben bezogen auf CMV-Status und Vorliegen einer GvHD

Die zwei Patientenuntergruppen, die eine GvHD (akut und/oder chronisch) entwickelten, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate um 57% (p=0,000; s. Tabelle 25). Die Überlebensrate ist verglichen mit den Patienten nach fünf Jahren um 20 % höher. Hier ist auffällig, dass die CMV-positiven Patienten ohne GvHD zwischen Monat 12 und 48 eine zehn Prozent höhere Überlebensrate aufweisen als ihre CMV-negative Referenzgruppe ohne GvHD. Hervorzuheben ist des Weiteren, dass Patienten, die weder CMV-positiv sind noch eine Form der GvHD haben, eine mediane Nachbeobachtungszeit von lediglich 3 Monaten aufweisen (s. Abbildung 15).

Tabelle 25:

Überlebensraten/-zeit hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer akuten und/oder chron. GvHD

	CMV-Status und Vorliegen einer a/cGvHD			
	CMV ⁻ GVHD ⁺	CMV ⁻ GVHD ⁻	CMV ⁺ GVHD ⁺	CMV ⁺ GVHD ⁻
n (N = 546)	215	96	177	58
verstorben (N = 244)	84	59	69	32
Mortalität (%)	39	62	39	55
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	79 [75;84]	43 [34;51]	80 [75;85]	57 [50;64]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	71 [66;76]	39 [30;48]	71 [65;76]	49 [38;61]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	57 [51;63]	36 [28;45]	57 [50;64]	40 [28;51]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	40 [37;43]	24 [18;29]	40 [36;44]	30 [22;37]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze;untere Grenze] - 95%-KI

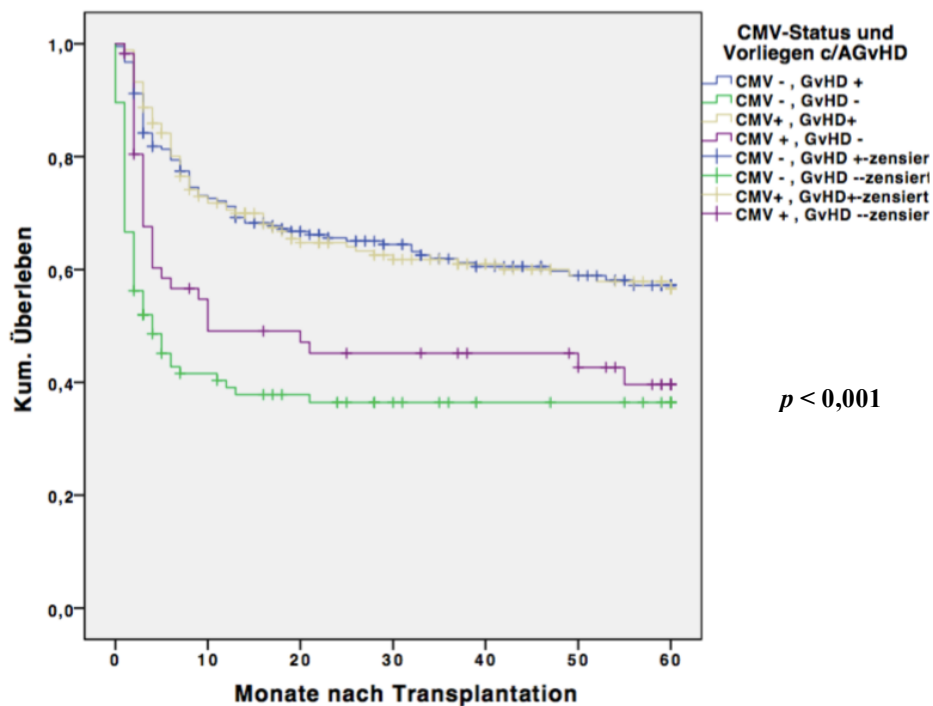


Abbildung 15: Gesamtüberleben bezogen auf CMV-Status und Vorliegen einer akuten und/oder chronischen GvHD

4.7.13 Gesamtüberleben hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer aGvHD

Differenzen hinsichtlich des Überlebens bezogen auf das Vorliegen oder Ausbleiben einer akuten GvHD gibt es nicht ($p=0,162$). Nachfolgend zeigte sich ein klinisch signifikanter Unterschied der Überlebensraten bei Patienten mit akuter GvHD ($p=0,016$), deren Manifestation mit Grad II bis III beurteilt wurden, und Patienten mit keiner oder Grad I-aGvHD (rechte Abbildung 16).

Besonders profitierten Patienten von einem positiven CMV-Status, die eine akute GvHD des Grades II-III erlitten: Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei ihnen bei 50% und bei CMV-negativen bei 36% (s.Tabelle 26). Die mediane Überlebenszeit lag nach 10/90/52 Monaten bei CMV-negativ mit Grad II-III/CMV-positiv mit Grad I/CMV-positiv mit Grad II-III.

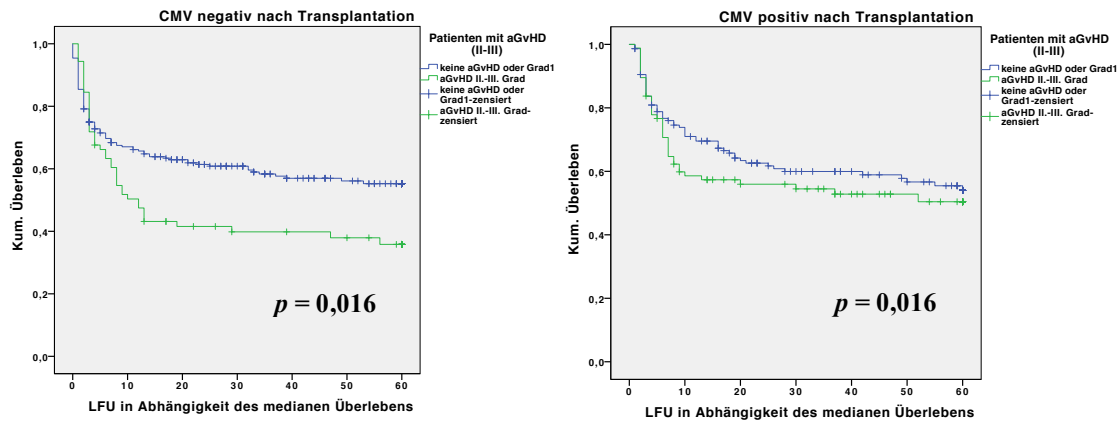


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CMV –Status
 Die linke Abbildung zeigt CMV-negative Patienten; die rechte Abbildung CMV positive Patienten und das Vorliegen einer akuten GvHD, bei keiner aGvHD bzw. Grad I oder Grad II-III

Tabelle 26:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des CMV-Status und Vorliegen einer akuten GvHD

	Akute GvHD			
	Negativ		Positiv	
	+ keine aGvHD oder I°	+ aGvHD II-III°	+ keine aGvHD oder I°	+ aGvHD II-III°
n (N = 546)	240	71	149	86
verstorben (N = 244)	99	44	61	40
Mortalität (%)	41	62	41	46
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	70 [65;75]	63 [54;73]	77 [71;83]	71[62;79]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	66 [60;71]	48 [37;58]	70 [63;76]	59 [49;68]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	55 [49;61]	36 [26;46]	54 [46;62]	50 [41;60]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	37 [34;41]	27 [21;34]	39 [35;43]	35 [29;41]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze;untere Grenze] - 95%-KI

4.7.14 Gesamtüberleben bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD

Besonders deutlich unterscheidet sich das Outcome von Patienten mit oder ohne chronische GvHD ($p= 0,000$). Zu jedem betrachteten Zeitpunkt sind doppelt so viele Patienten mit GvHD noch am Leben wie Patienten in der Vergleichsgruppe ohne GvHD (s. Abbildung 17 und Tabelle 27). Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne chronische GvHD beträgt acht Monate. Die der Kohorte mit chronischer GvHD ist nicht bestimmbar, da zu der gesamten Beobachtungszeit mehr als 50% dieser Kohorte noch lebte.

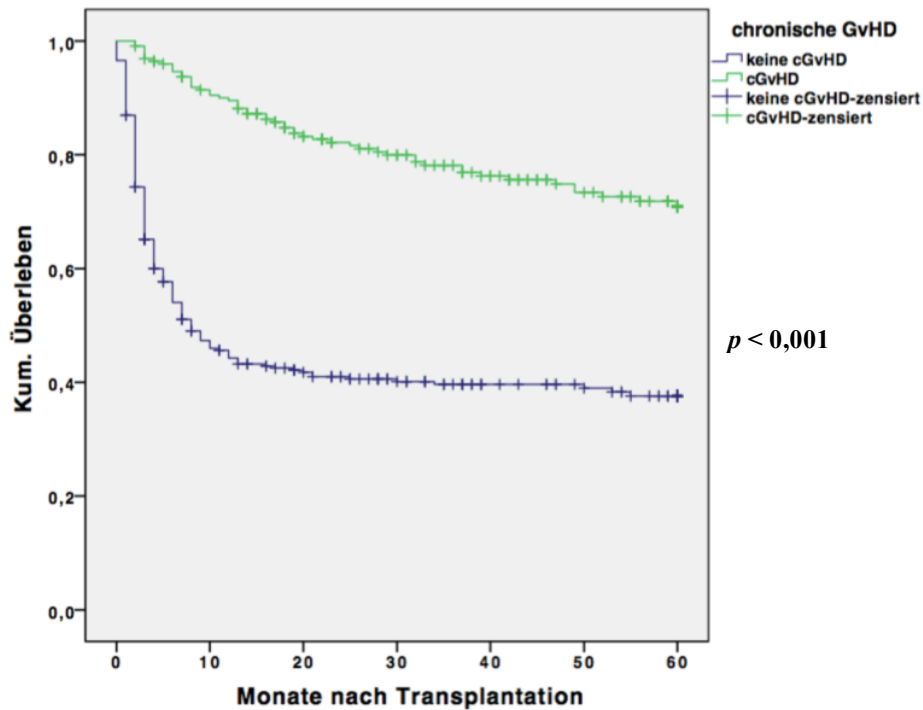


Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD

Tabelle 27:

Überlebensraten und -zeit hinsichtlich des Vorliegens einer chronischen GvHD

	Chronische GvHD (cGvHD)	
	cGvHD	Keine cGvHD
n (N = 546)	225	321
verstorben (N = 244)	55	189
Mortalität (%)	24	59
6-Monats-ÜLR ¹ (%)	96 [94;98]	58 [53;62]
1-Jahres-ÜLR ¹ (%)	89 [85;92]	44 [36;46]
5-Jahres-ÜLR ¹ (%)	71 [35;47]	38 [33;42]
geschätzte mittlere ÜLZ ²	49 [46;52]	27 [24;30]

¹ÜLR: Überlebensrate, ²ÜLZ: Überlebenszeit, [obere Grenze;untere Grenze] - 95%-KI

4.8 Non-Relapse-Mortalität

4.8.1 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung

Der Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung hat einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der nicht rezidivbezogenen Mortalität ($p=0,006$). Wie sich bereits in den Gesamtüberlebensanalysen herausstellte, haben $n=53$ Patienten, die vor dem Tag 30+ post transplantationem einen CMV-Kopiennachweis im Blut hatten, die schlechteste Prognose (s. Abbildung 18). Nach einem Jahr lag die NRM-Inzidenz bereits bei 33%, 23% bei CMV-negativen bzw. Patienten, die nicht reaktivierten und 14 % bei Patienten, bei denen nach Tag 30 post transplantationem CMV-Viren detektiert wurden (s. Tabelle 28).

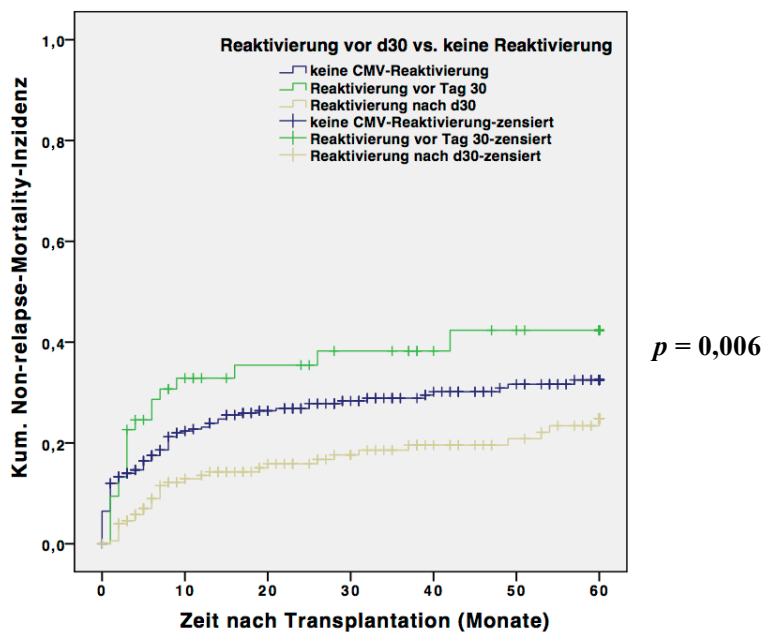


Abbildung 18: Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung

Tabelle 28:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf den Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung

	Zeitpunkt der Reaktivierung		
	Vor Tag 30	Nach Tag 30	CMV-neg./nicht reaktiviert
n (N = 538)	53	176	309
Non-Relapse-Mortalität (n=139)	20	33	86
Non-Relapse-Mortalität (%)	38	19	28
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	29 [17;41]	9 [13;21]	17 [13;21]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	33 [20;46]	14 [9;19]	23 [18;28]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	42 [27;47]	25 [17;33]	32 [26;38]

¹ Non-Relapse-Mortalität, ² Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.8.2 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf den Status der CMV-Reaktivierung

Betrachtet man das Kollektiv bezüglich seines CMV-Status vor der Stammzelltransplantation und danach, ob es daraufhin zur Reaktivierung kam, so kann man einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die NRM beobachten ($p=0,016$).

Wie aus Abbildung 19 deutlich hervorgeht, haben $n=90$ Patienten, die CMV-seropositiv sind und bei denen nach der Transplantation keine CMV-Kopien im Blut diagnostiziert wurden, die höchste kumulative Inzidenz der NRM mit 41% (nach 5 Jahren) im Vergleich zu jenen, die reaktivierten ($n=234$) bzw. CMV-seronegativ ($n=219$) waren. Letztere weisen beide eine kumulative Inzidenz hinsichtlich der NRM von 29% nach fünf Jahren auf (s. Tabelle 29).

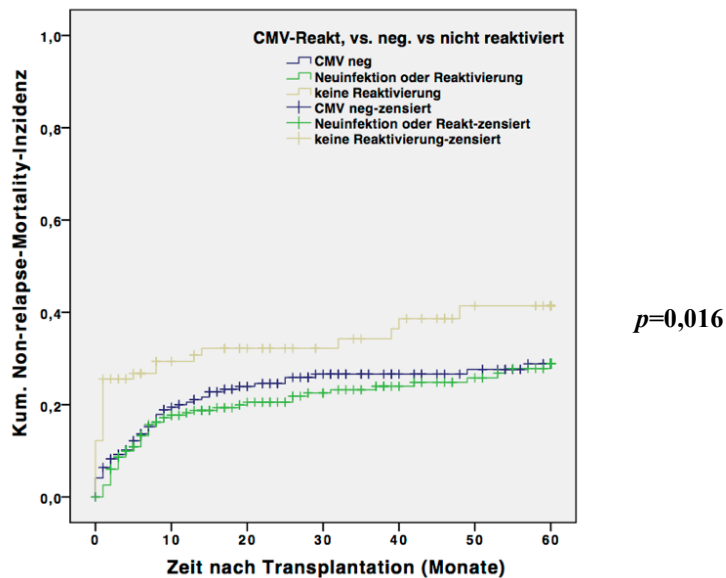


Abbildung 19: Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf den Status der CMV-Reaktivierung

Tabelle 29:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf den Status der CMV-Reaktivierung

	CMV-Status		
	CMV-Reaktivierung/Neuinfektion	Keine Reaktivierung	CMV-negativ
n (N = 543)	234	90	219
Non-Relapse-Mortalität (n=140)	54	32	54
Non-Relapse-Mortalität (%)	23	36	25
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	13 [8;18]	27 [18;36]	16 [11;21]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	18 [13;23]	30 [20;40]	20 [16;25]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	29 [22;36]	41 [29;53]	29 [22;36]

¹ Non-Relapse-Mortalität, ² Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.8.3 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf die Manifestation der CMV-Infektion /- Erkrankung

Die Art der Ausprägung einer CMV-Infektion und die Frage, ob überhaupt eine solche vorliegt, beeinflusst signifikant die Non-Relapse-Mortalität (p =0,031). Die kumulative 5-Jahres-NRM-Inzidenz betrug 55% für n=31 Patienten, bei der die CMV-Erkrankung in einem Organ nachgewiesen werden konnte (Abbildung 20). Sie liegt damit mehr als

doppelt so hoch wie die NRM-Inzidenz der Patienten, die eine disseminierte Infektion in Form einer Antigenämie aufwiesen (25%, n= 203). Im Vergleich weisen eine sich im Mittelfeld befindliche Inzidenz der nicht-rezidivbezogenen Mortalität n=309 Patienten ohne CMV-Nachweis nach Transplantation mit 32% auf (s. Tabelle 30).

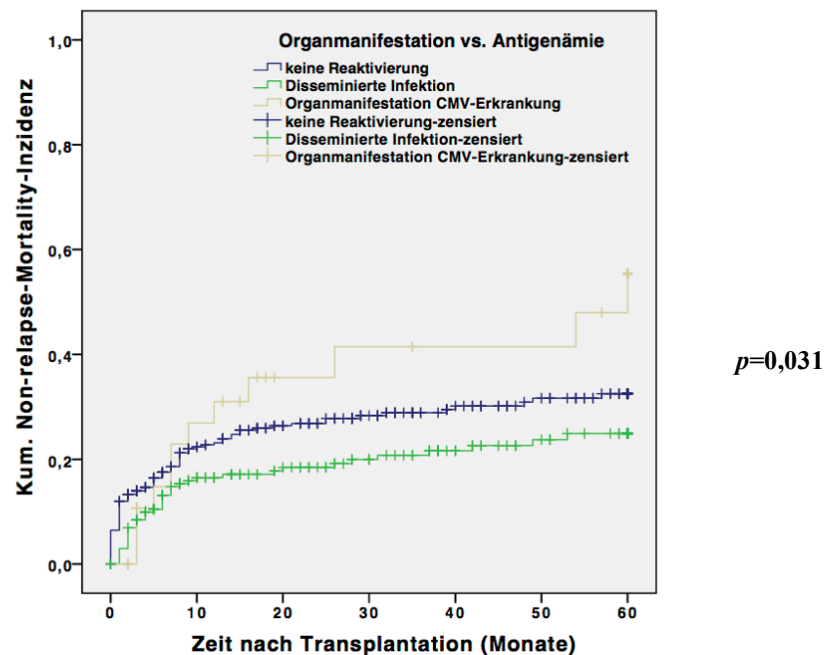


Abbildung 20: Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf der Manifestation der CMV-Infektion/-Erkrankung

Tabelle 30:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf die Manifestation der CMV-Infektion/-Erkrankung

	Manifestation der CMV-Infektion/-Erkrankung		
	Organmanifestation	Disseminierte Infektion	Keine Reaktivierung /keine Infektion
n (N = 543)	31	203	309
Non-Relapse-Mortalität (n=140)	12	42	86
Non-Relapse-Mortalität (%)	39	21	28
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	15 [2;88]	13 [8;18]	17 [13;21]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	31 [13;49]	16 [11;21]	23 [18;28]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	55 [11;99]	25 [18;32]	32 [26;38]

¹ Non-Relapse-Mortalität, ² Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.8.4 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf die CMV-Kopienzahl

Die Kopienzahl des Cytomegalievirus hat ebenfalls einen Einfluss auf die Inzidenz der NRM ($p=0,002$). 10 Patienten mit Nachweis von mehr als 10.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden, zeigten eine kumulative Inzidenz des NRM von 75% nach fünf Jahren. 24% betrug die Inzidenz jeweils bei Patienten mit weniger und mehr als 10.000 Kopien/ml (s. Tabelle 31). Hervorzuheben ist, dass in den ersten sechs Monaten nach Stammzellspende die Patienten mit über 10.000 Kopien die niedrigsten Inzidenzen zeigten, nach einem Jahr die der Patienten mit unter 10.000 Kopien überstiegen (22% vs. 14%), um nach fünf Jahren die gleiche Inzidenz zu erreichen (s. Tabelle 31).

aufweisen

Tabelle 31:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf die CMV-Kopienzahl

	CMV-Kopienzahl		
	<10.000 Kopien/ml	>10.000 Kopien/ml	>100.000 Kopien/ml
n (N = 185)	126	49	10
Non-Relapse-Mortalität (n=42)	24	12	6
Non-Relapse-Mortalität (%)	19	25	60
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	12 [6;18]	8 [0;16]	40 [10;70]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	14 [8;20]	22 [10;34]	50 [19;81]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	24 [15;33]	24 [15;33]	75[37;113]

¹ Non-Relapse-Mortalität, ² Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.8.5 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf das Vorliegen einer GvHD

Eine hochgradige akute GvHD, d.h. Grad II-III, zu erleiden, erhöht die Inzidenz der NRM im Vergleich zu keiner akuten bzw. Grad I-GvHD ($p=0,002$). Im Kontrast verhält es sich genau anders herum bei der chronischen GvHD, wie sich Abbildung 21 entnehmen lässt. Dort ist die NRM-Inzidenz der Patienten, die keine oder eine Grad I-GvHD hatten, höher als die der Patienten mit einer II-III-Grad-GvHD ($p=0,044$).

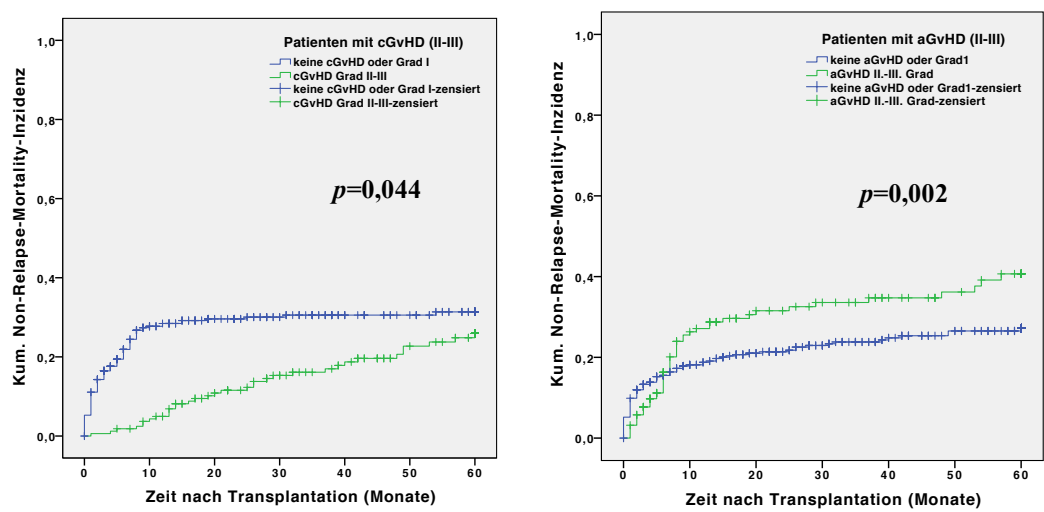


Abbildung 21: Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer chronischen (linke Abb.) und einer akuten GvHD (rechte Abb.)

Patienten mit einer chronischen GvHD des Grades II-III hatten gegenüber Patienten ohne akute GvHD bzw. aGvHD des Grades I nahezu gleiche kumulative Inzidenzraten (27 und 26 Monate; s. Tabelle 32). Die höchsten kumulativen Inzidenzraten der Non-Relapse-Mortalität wiesen Patienten mit einer akuten GvHD Grad II-III auf. Diese beliefen sich auf 40% nach fünf Jahren.

Tabelle 32:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz bezogen auf das Vorliegen einer chronischen oder akuten GvHD (nach Grad eingeteilt)

	GvHD			
	Akute GvHD		Chronische GvHD	
	aGvHD 0/I°	aGvHD II-III°	cGvHD 0/I°	cGvHD II-III°
n	386(N=543)	157(N=543)	380(N=543)	163(N=543)
Non-Relapse-Mortalität	90	50	106	34
Non-Relapse-Mortalität (%)	23	32	28	21
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	15 [11;19]	16 [10;22]	22 [18;26]	2 [0;4]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	19 [15;23]	27 [20;34]	28 [23;33]	5 [2;8]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	27 [22;32]	40 [31;49]	30 [25;35]	26[18;34]

¹ Non-Relapse-Mortalität, ² Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.8.6 Non-Relapse-Mortalität bezogen auf Vorliegen bzw. Ausbleiben einer GvHD

Signifikant unterschieden sich die Kollektive mit akuter und/oder chronischer GvHD von denen, die an keiner Variante der GvHD erkrankten ($p < 0,001$; s. Abb. 22). Die kumulative Inzidenz der $n=543$ Patienten, die nicht an einem Rezidiv, sondern an einer anderen Ursache starben, betrug nach fünf Jahren nach Transplantation bei Patienten, mit akuter und/oder chronischer GvHD bei 28 % (s. Tabelle 33). Die kumulative Inzidenz der $n=543$ Patienten mit akuter und/oder eine chronischer GvHD die nicht an einem Rezidiv, sondern an einer anderen Ursache verstarben, betrug fünf Jahre nach der Transplantation 28% (s. Tabelle 33).

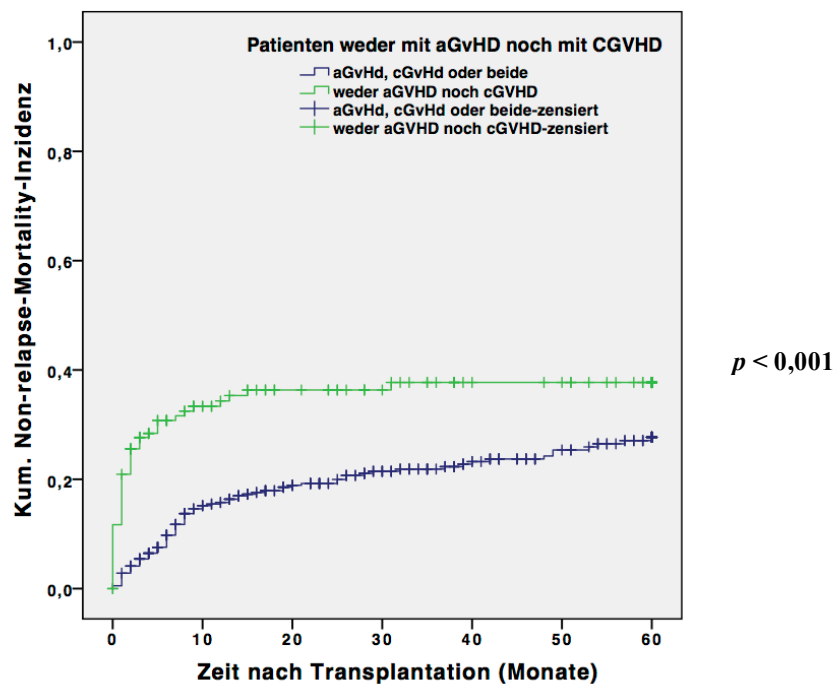


Abbildung 22: Kumulative Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität nach Kaplan-Meier bezogen auf Vorliegen bzw. Abwesenheit einer GvHD

Tabelle 33:

Non-Relapse-Mortalität und -Inzidenz hinsichtlich Vorliegen/Abwesenheit einer GvHD

	GvHD	
	akut und/oder chronisch	weder akut noch chronisch
n (N = 543)	389	154
Non-Relapse-Mortalität (n)	87	53
Non-Relapse-Mortalität (%)	22	34
KIR _{6 Monate} (%) ² der NRM ¹	8 [5;10]	31[24;38]
KIR _{1 Jahr} (%) ² der NRM ¹	16 [12;20]	35 [27;43]
KIR _{5 Jahre} (%) ² der NRM ¹	28 [23;33]	38 [30;46]

¹Non-Relapse-Mortalität, ²Kumulative Inzidenz-Rate der NRM nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.9 Rezidiv-Inzidenz

4.9.1 Rezidivraten und -inzidenzen bezogen auf den Disease Risk Index (DRI)

Die Subgruppen, die sich aus der Ermittlung des Disease Risk Index ergaben, variieren in den kumulativen Rezidiv-Inzidenzen in einem statistisch signifikanten Ausmaß ($p < 0,001$; s. Abbildung 23). Demnach ist die Rezidiv-Inzidenz bei Patienten mit einem niedrigen DRI 19% ($n=112$), 24% ($n=254$) mit DRI „intermediate“, 43% ($n=129$) bei Patienten mit hohem und 62% ($n=32$) mit sehr hohem DRI.

Besonders zu unterstreichen ist, dass erstmalig die Patienten die einem DRI-Stadium „low“ zugeordnet wurde, das prognostisch beste Ergebnis vorweisen können (s. Abb. 23 und Tabelle 34). Die Nicht-Rezidiv-bezogene Mortalität und das Gesamtüberleben waren prognostisch am besten in der „intermediate“-Gruppe.

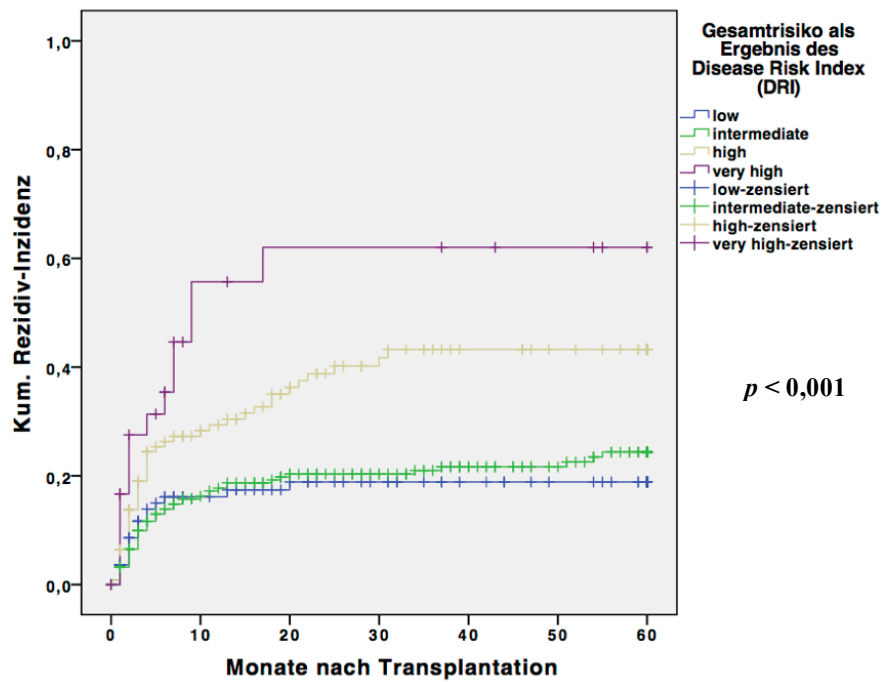


Abbildung 23: Kumulative Rezidiv-Inzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich des DRI

Tabelle 34:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des Disease Risk Index (DRI)

	Disease Risk Index (DRI)			
	low	intermediate	high	very high
n (N = 527)	112	254	129	32
Rezidive (n=129)	18	51	45	15
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	16 [9;23]	14 [9;18]	26 [18;34]	35 [17;53]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	17 [9;25]	18 [13;23]	29 [21;37]	56 [36;76]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	19 [11;27]	24 [18;30]	43 [33;53]	62 [40;84]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.9.2 Rezidivraten und -inzidenzen bezogen auf den CMV-Status und DRI

Die Rezidivraten unterschieden sich in den vier DRI-Gruppen zwischen seropositiven und seronegativen Patienten signifikant ($p < 0,001$), wie aus Abb. 24 ersichtlich ist. Die niedrigeren DRI-Gruppen „low“ ($n=112$) und „intermediate“ ($n=254$) sowie die Gruppe „high“ scheinen von CMV-positivem Serostatus zu profitieren (s. Tabelle 37 und 38). Wie den Tabellen 35 und 36 zu entnehmen, beläuft sich beispielweise die 5-Jahres-Rezidivrate bei CMV-positiven Patienten ($n=57$) der Gruppe „high“ auf 45%, wohingegen die CMV-negativen Patienten der DRI-Gruppe „high“ ($n=72$) eine KIR von 67% aufweisen. Genau umgekehrt verhält es sich mit der DRI-Gruppe „very high“, bei der der negative CMV-Status sich prognostisch vorteilhaft auf die Rezidivrate auswirkt.

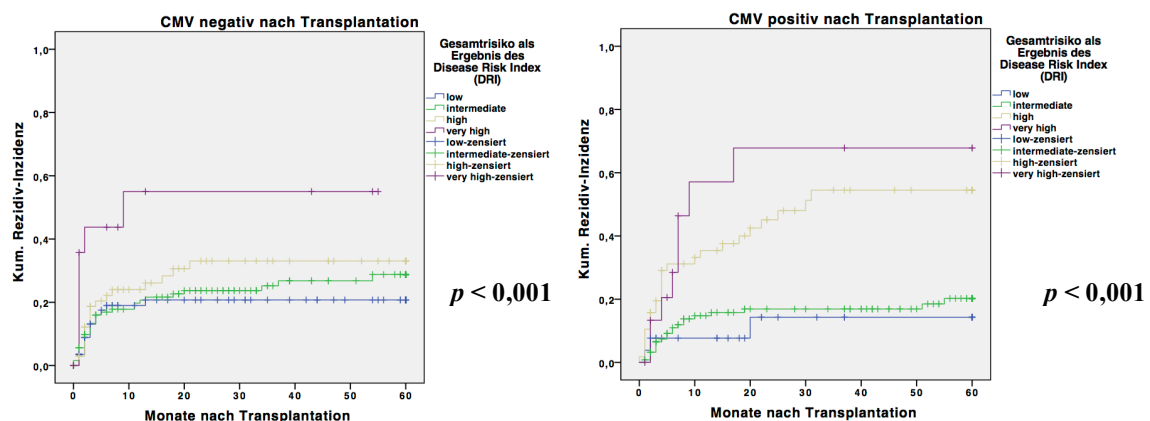


Abbildung 24: Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier bezogen auf den DRI und den CMV-Status

Die linke Grafik zeigt die kumulative Rezidivrate der CMV-negativen Patienten, die rechte Grafik die CMV-positiven Patienten im Zusammenspiel mit dem DRI

Tabelle 35:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „very high“

	Disease Risk Index	
	CMV ⁺ very high	CMV ⁻ very high
n (N =32)	16	16
Rezidive (n=15)	8	7
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	72 [48;96]	56 [29;83]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	43 [13;73]	45 [15;75]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	32 [13;61]	45 [15;75]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

Tabelle 36:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „high“

	Disease Risk Index	
	CMV ⁺ high	CMV ⁻ high
n (N = 129)	57	72
Rezidive (n=45)	26	19
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	69 [56;82]	78 [67;89]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	65 [52;78]	76 [65;87]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	45 [30;60]	67 [54;80]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

Tabelle 37:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „intermediate“

	Disease Risk Index	
	CMV ⁺ intermediate	CMV ⁻ intermediate
n (N =254)	126	128
Rezidive (n=51)	21	30
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	89 [83;95]	83 [76;90]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	85 [78;92]	79 [72;86]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	80 [72;88]	71 [62;80]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

Tabelle 38:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des CMV-Status und des DRI „low“

	Disease Risk Index	
	CMV ⁺ low	CMV ⁻ low
n (N = 112)	26	86
Rezidive (n=18)	3	15
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	92 [82;102]	81 [72;90]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	86 [69;101]	80 [72 88]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	86 [69;101]	80 [72 88]

Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.9.3 Rezidivraten und -inzidenzen bezogen auf das Konditionierungsschema

Hinsichtlich des Rezidivs profitiert die Kohorte, die eine myeloablative Konditionierung erhielt, gegenüber der, die sich einer reduzierten Konditionierungsintensität unterzog ($p < 0,001$). 322 Personen, die mit reduzierten Konditionierungsschemata behandelt wurden, wiesen eine kumulative Inzidenzrate (KIR) von 37% nach fünf Jahren nach Transplantation im Vergleich zu 19% der 223 Patienten, deren Konditionierung myeloablative angelegt war (s. Tabelle 39 und Abb. 25).

Tabelle 39:

Kumulative Rezidivrate hinsichtlich des Konditionierungsschemata

	Konditionierungsschema	
	RIC	MAC
n (N = 545)	322	223
Rezidive (n=133)	99	34
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	23 [18;28]	11 [6;16]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	28 [23;33]	14 [9;19]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	37 [31;43]	19 [13;25]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

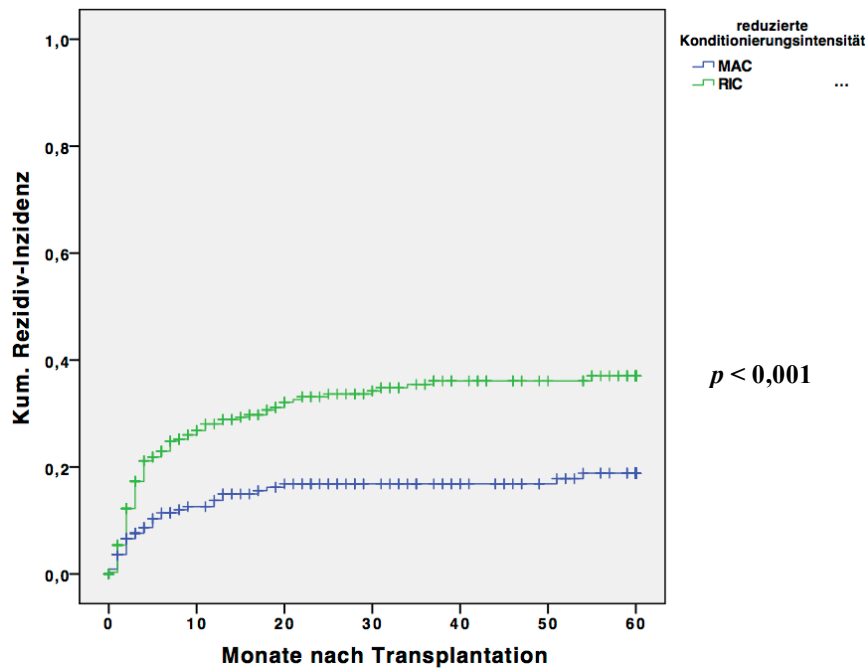


Abbildung 25: Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Konditionierung

4.9.4 Rezidivraten und -inzidenzen bezogen auf die Anzahl der Reaktivierungen

Die Anzahl der im Blut nachzuweisenden Reaktivierungen in Form von CMV-Kopienachweisen hat einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs der Grunderkrankung ($p=0,034$, s. Abb. 26). 118 Patienten, die einen einmaligen Nachweis nach der Transplantation hatten, entwickelten häufiger ein Rezidiv. Die kumulative Inzidenz liegt bei 23% nach 12 Monaten. Vergleichsweise niedrig mit 23% beläuft sich die kumulative Inzidenz eines Rezidivs nach 12 Monaten in der Subgruppe ($n=117$), bei denen mehrmalig (und zwischenzeitlich nicht mehr quantitativ nachzuweisenden CMV-Kopien) ein Nachweis des CMV-Virus im Blut erfolgte (s. Tabelle 40).

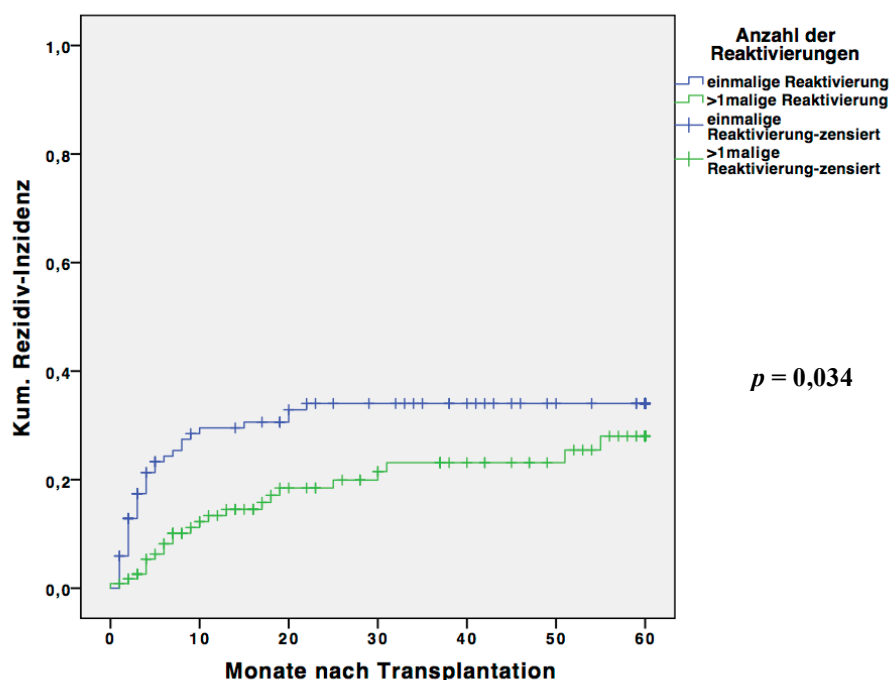


Abbildung 26: Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Anzahl der Reaktivierungen

Tabelle 40:

Kumulative Rezidivrate bezogen auf die Anzahl der Reaktivierungen

	Anzahl der Reaktivierungen	
	einmalig	mehr als einmal
n (N = 235)	118	117
Rezidive (n=59)	36	23
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	24 [16;32]	8 [3;13]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	30 [21;39]	23 [17;29]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	34 [25;43]	28 [17;39]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.9.5 Rezidivraten und -Inzidenzen bezogen auf das Vorliegen einer cGvHD

Das Vorliegen einer chronischen GvHD geht im Vergleich mit dem Ausbleiben einer cGvHD mit knapp 50% weniger Rezidiven einher (p<0,001, s. Abb. 27).

Die kumulative Inzidenzrate der an einer cGvHD erkrankten Patienten (n=225) lag bei 17% und bei 41% für Patienten, die keine chronische GvHD (n=321) entwickelten, wie aus Tabelle 41 hervorgeht.

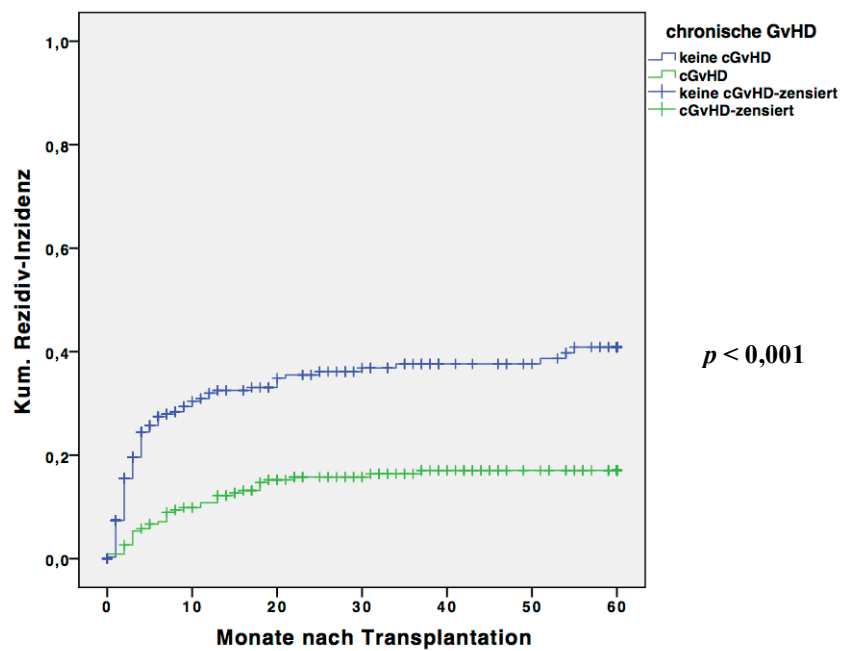


Abbildung 27: Kumulative Rezidivinzidenz nach Kaplan-Meier bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD

Tabelle 41:

kumulative Rezidivrate bezogen auf das Vorliegen einer chronischen GvHD

	Chronische GvHD (cGvHD)	
	cGvHD	Keine cGvHD
n (N = 546)	225	321
Rezidive (n=133)	36	97
KIR _{6 Monate} (%) ¹ der Rezidive	7 [4;10]	27 [21;33]
KIR _{1 Jahr} (%) ¹ der Rezidive	11 [7;15]	32 [26;38]
KIR _{5 Jahre} (%) ¹ der Rezidive	17 [14;20]	41 [34;48]

¹ Kumulative Inzidenz-Rate der Rezidive nach 6 Monaten/ 1 Jahr / 5 Jahren

4.10 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Einen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben laut im Vorfeld durchgeführter univariater Cox-Regression: die Konditionierungsintensität, das Ergebnis des Disease Risk Index, die Histokompatibilität, das Alter des Empfängers und des Spenders. Darüber hinaus zeigt sich der Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung nach Stammzelltransplantation als unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben.

Ebenfalls als signifikanter Faktor für das Überleben stellten sich die Entwicklung einer Graft-versus-Host-Disease heraus, insbesondere, wenn ein Patient beide Ausprägungen, akut und chronisch, entwickelte, sowie das Vorliegen einer chronischen GvHD (s. Kapitel 6, Übersichtstabelle 45).

Die genannten Faktoren wurden schrittweise der Cox-Reggressionsanalyse zugeführt. Im endgültigen Modell zeigten sich unter dem Aspekt der prognostischen Relevanz die CMV-Infektion, das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, das Ergebnis des DRIs und die als zeitabhängige Variable eingegangene Präsenz einer CMV-Sekundärinfektion bzw. der Neuinfektion mit dem Virus als signifikant. Das Kollektiv der Patienten, die keinen CMV-Nachweis nach Stammzelltransplantation vorwiesen, hat im Vergleich zu Personen mit CMV-Reaktivierung ein nahezu 2-fach erhöhtes Sterberisiko (HR: 1,98; KI [1,008;3,890] $p=0,047$; s. Tabelle 42).

Stammzellempfänger, die bei Transplantation jünger als 54 Jahre waren, hatten ein 44% niedrigeres Sterberisiko als Patienten, die älter als 54 Jahre waren (HR: 0,585; KI [0,450 ; 0,761] $p< 0,001$). Das Sterberisiko für Patienten mit dem Disease Risk Index „high“ oder „very high“ ist im Vergleich zu den „intermediate“- oder „low“-klassifizierten Patienten 1,5-mal höher (HR: 1,503; KI [1,151 ; 1,962] $p= 0,003$).

Die jeweils genannten Ergebnisse gelten in Zusammenhang mit dem Hinweis, dass gleichzeitig für die anderen Faktoren dieser Cox-Regression adjustiert wurde. Die CMV-Reaktivierung ist eine zum Startzeitpunkt der Betrachtungen teilweise noch

unbekannte und sich über die Zeit verändernde Variable. Dieser Tatsache Rechnung tragend wurde eine zeitabhängige Cox-Regression berechnet.

Tabelle 42:

Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben (N=527)

	N (%)	Cox-Regression		
		HR	95% - KI	p-Wert
CMV-Reaktivierung/Nachweis nach Tx				
Ja	220	1,980	1,008 – 3,890	0,047
Nein	307			
Alter des Empfängers bei Transplantation				
<54 Jahre	239	0,585	0,450 – 0,761	<0,001
>54 Jahre	288			
DRI				
Low/intermediate	366	1,503	1,151 – 1,962	0,003
High/very high	161			

4.11 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Auftreten eines Rezidivs

Die nachfolgenden Variablen wurden mittels der univariaten Cox-Regressionsanalyse als Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs ermittelt: Konditionierungsintensität, Ergebnis des Disease Risk Index, Alter des Empfängers, Anzahl der Reaktivierungen sowie Ausbildung einer GvHD (akut und/oder chronisch) im Allgemeinen und chronischer GvHD.

Das Rezidivrisiko steigt mit dem Ausbleiben einer CMV-Reaktivierung bzw. - (Neu)infektion um das 4,6-Fache (HR: 4,621; KI [2,163 ; 9,870] $p < 0,001$), wie aus Tabelle 43 hervorgeht.

Der DRI-Gruppe „low/intermediate“ anzugehören senkt die Rezidivrate um 66% (HR: 0,344; KI [0,344 – 0,696] $p < 0,001$). Das reduzierte Konditionierungsschema geht mit einem 2,2-fach erhöhten Rezidivrisiko einher (HR: 2,216; KI [1,467 – 3,347] $p < 0,001$).

Tabelle 43:

Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten eines Rezidivs (N=526)

	N (%)	Cox-Regression		
		HR	95% - KI	p-Wert
CMV-Reaktivierung/Nachweis nach Tx				
Ja	220	4,621	2,163 -9,870	<0,001
Nein	306			
DRI				
Low/intermediate	365	0,344	0,344 – 0,696	<0,001
High/very high	161			
Konditionierungsschema				
RIC	216	2,216	1,467 – 3,347	<0,001
MAC	310			

4.12 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit CMV

Der einzig nachweisbare Einflussfaktor auf die Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit dem CMV war laut Cox-Regressionsanalyse die Verwendung einer dosisreduzierten Konditionierung (HR: 1,320, KI: (1,011 - 1,724) p=0,042). Das Risiko für eine Infektion bzw. das Reaktivieren aus dem latenten Stadium der CMV-Infektion wird durch die dosisreduzierte Konditionierung um das 1,3-Fache erhöht (s. Tabelle 44).

Sowohl die akute als auch die chronische GvHD, die als zeitabhängige Kovariaten in vorherigen Schritten in die Analyse mit eingingen, stellten sich als nicht klinisch signifikant heraus. Gleiches gilt für den Disease Risk Index, den HLA-Status von Spender und Empfänger sowie das Alter des Empfängers bzw. Spenders.

Tabelle 44:

Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Entwicklung einer CMV-Infektion (N=546)

	N (%)	Cox-Regression		
		HR	95% - KI	p-Wert
Konditionierungsschema				
RIC	223			
MAC	323	1,320	1,011 ; 1,724	<0,042

4.13 Weitere nicht signifikante Ergebnisse der Arbeit

Die Anzahl der im Labor nachgewiesenen CMV-Reaktivierungen im Nachbeobachtungszeitraum waren hinsichtlich des Überlebens nicht von klinischer Signifikanz ($p=0,800$). Die Art der Manifestation der CMV-Infektion, also einer Organmanifestation, einer disseminierten Infektion bzw. keiner CMV-Infektion/Reaktivierung, ergab ebenfalls keinen Unterschied bezogen auf die Überlebensraten ($p=0,119$).

Darüber hinaus unterschied sich das Gesamtüberleben von Patienten, die anhand unterschiedlicher evidenzbasierter Linientherapien behandelt wurden (gegliedert nach Erst-, Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie), nicht signifikant voneinander ($p=0,540$).

Als nicht signifikant ($p= 0,059$) erwies sich der Einfluss des Verhältnisses zwischen Geschlecht des Spenders in Bezug auf das Geschlecht des Empfängers.

Auffallend ist jedoch, dass die Konstellation männlicher Empfänger bei weiblichen Spendern eine erheblich geringere Überlebensrate aufweist (5-Jahres-Überlebenszeit = 40,3%) im Vergleich zu allen anderen Konstellationen, die Überlebensraten knapp über 50% nach 60 Monaten aufweisen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Obwohl die CMV-Infektion, und die CMV-Erkrankung im Besonderen, mit einer hohen Morbidität und Mortalität bei Patienten nach stattgehabter allogener Stammzelltransplantation einhergeht, gibt es seit Langem Hinweise, dass diese Virusinfektion auch positive Effekte auf das Immunsystem der betroffenen Patienten haben könnte (Elmaagacli et al., 2016; Elmaagacli et al., 2011b; Ito et al., 2013). Ein mittlerweile geläufiger Begriff ist der „Virus-gegen-Leukämie-Effekt“, den Elmaagacli prägte. Der Begriff bezeichnet die Annahme, dass sich ein positiver Serostatus bzw. die CMV-Replikation des Stammzellempfängers vorteilhaft hinsichtlich des leukämischen Rezidivrisikos auswirkt. Neben diesem Standpunkt gibt es aber auch etliche wissenschaftliche Veröffentlichungen, die keine oder eine negativ prognostische Wirkung eines positiven CMV-Serostatus oder einer CMV-Reaktivierung/-infektion des Empfängers bzw. des Spenders nahelegen (Green et al., 2013; Nichols et al., 2002). Diese Beobachtungen beziehen sich überwiegend auf das Gesamtüberleben.

In dieser Arbeit wurden die Daten hinsichtlich der Prognose eines allogenen Stammzellempfängers in Anbetracht des CMV-Serostatus, der Dynamik der Replikation und der CMV-Therapie an einer unizentrischen retrospektiven Patientenkohorte evaluiert. Die untersuchte Population von 546 Personen unterzog sich in einem Zeitraum von 2005 bis 2014 an der Universitätsklinik Tübingen einer allogenen Stammzelltransplantation. In der vorliegenden Arbeit konnte ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko für Patienten ohne CMV-Nachweis nach Stammzelltransplantation im Vergleich zu Personen ermittelt werden, in denen das Virus reaktivierte (HR: 1,98; KI [1,01; 3,89] $p= 0,047$). Das leukämische Rezidivrisiko für Patienten ohne CMV-Reaktivierung bzw.-(Neu)Infektion steigt um das 4,6-Fache (HR: 4,621; KI [2,16; 9,87] $p< 0,001$). In weiteren univariaten Untersuchungen zeichnete sich ein prognostischer Vorteil der Patienten ab, die nach Tag 30 post transplantationem das CMV reaktivierten und deren gemessene Viruslast zwischen 10.000 und 100.000 Kopien/ml lag.

5.2 Diskussion der Methoden

In dieser Arbeit wurde eine vergleichsweise große Kohorte von 546 Personen beobachtet, denen gemein war, an einer Erkrankung zu leiden, die eine Stammzelltransplantation indizierte. Das Spektrum der erhobenen Daten ist mannigfaltig. Die Arbeit richtet einen Schwerpunkt auf die Dynamik einschließlich der CMV-Kopienzahl und mehrmaligen Reaktivierung über einen relativen langen Zeitraum. Ein weiterer Fokus wurde auf die CMV-Prophylaxe und -Therapie gelegt, die für jeden Patienten über die gesamte Nachbeobachtungszeit recherchiert wurde.

Der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Arbeit ist verglichen zu anderen Studien relativ lange. Der Median der Nachbeobachtungszeit liegt bei über zwei Jahren (R: 2-3670 Tage), das Maximum bei über zehn Jahren. Dadurch lassen sich auch zeitlich später einsetzende Phänomene und Dynamiken nach Stammzelltransplantation besser beobachten. Der retrospektive Charakter der Arbeit ergibt einige Nachteile, die zu berücksichtigen sind: häufig stehen nicht alle Variablen zur Verfügung, sind lückenhaft oder gar nicht dokumentiert. Vor allem nach dem primären Krankenhausaufenthalt gestaltet es sich schwierig, alle Patienten in regelmäßigen Abständen im Rahmen der Nachbeobachtungsuntersuchungen zu evaluieren. Dies schlug sich besonders in der Dokumentation der ambulanten CMV-Therapie nieder. Ähnlich verhält es sich mit der Steroidtherapie. Ein Schwachpunkt dieser Arbeit liegt darin, dass die Steroidtherapie nicht berücksichtigt werden konnte und nicht als zeitabhängige Kovariate in die Erhebungen einfluss. Die Erhebung des gesamten Therapieverlaufs mit Dosierungen und etwaigen Dosisänderungen wäre im Hinblick auf die mögliche Begünstigung einer CMV-Infektion von großem Interesse.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit dient diese primär zur Generierung und Verfeinerung von Hypothesen. Mögliche kausale Zusammenhänge nachzuweisen ist aufgrund sogenannter Confounder nicht möglich, denn die Exposition wurde nicht zufällig zugeordnet. Die gefundene Assoziation könnte durch andere Variablen erklärt werden, hinsichtlich derer sich die untersuchten Subgruppen unterscheiden und zusätzlich eine Assoziation mit dem Untersuchungsergebnis aufweisen (Euser et al., 2009).

Aufgrund der kontroversen Ergebnisse bezüglich der prognostischen Relevanz einer CMV-Infektion nach einer Stammzelltransplantation ist es Ziel dieser Arbeit, Hypothesen hinsichtlich der Prognose bei CMV-seropositiven Patienten aufzustellen. An diese könnten weitere Studien und Erhebungen anknüpfen. Im Vergleich zu anderen Arbeiten zu diesem Thema ist die hier vorliegende Kohorte sehr heterogen. Sie umfasst nahezu alle Erkrankungen, bei denen eine Stammzelltransplantation indiziert ist. Dazu gehören die hämatologischen Neoplasien, sowie kongenitale und erworbene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Auf Homogenität der Grunderkrankungen der zu untersuchenden Population zu achten erscheint sinnvoll, da deren Verlauf prognostisch sehr unterschiedlich zu bewerten ist und die (Langzeit-)Ergebnisse verzerren könnte. Des Weiteren weisen Patienten dieser Arbeit unterschiedliche Übereinstimmungen der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger auf. Ferner gab es keine Einheitlichkeit bezogen auf die Stammzellquelle, das Konditionierungsschema, Remissionsstatus und Aufbereitungsart der Stammzellen, die die Immunrestitution bzw. das Rezidivrisiko beeinflussen können.

Mit Vorsicht ist auch folgender Aspekt in dieser Arbeit zu werten: Die hier angegebenen mittleren Überlebenszeiten hängen stark vom Zensierungsmuster ab, so dass die mediane Überlebenszeit vorgezogen wird. Die mediane Überlebenszeit ließ sich in der Arbeit nicht immer ermitteln, da definitionsgemäß bei 50% der betrachteten Population zu dem Zeitpunkt ein Ereignis (Tod/Rezidiv) eingetreten sein muss. In vielen Fällen überlebten im medianen Nachbeobachtungszeitraum mehr als die Hälfte der in dieser Arbeit betrachteten Population.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patientenkollektiv

65% (n=354) der Patienten standen aufgrund des CMV-seropositiven Status von Empfänger bzw. Spender unter dem Risiko, nach der Transplantation CMV zu reaktivieren. Bei 236 Personen (43%) wurde die Reaktivierung des CMV im Mittel 42 Tage nach der Stammzelltransplantation detektiert (Range: 0-658 Tage). Diese Angaben decken sich mit Angaben vergleichbarer Arbeiten (Elmaagacli et al., 2011b; Jang et al., 2015; Piukovics et al., 2017; Sousa et al., 2014). In Letzteren reaktivierten zwischen

33% und 80% der Patienten das CMV zwischen dem 29. und 46. Tag nach Transplantation. Die Anzahl der untersuchten Personen betrug 74 bis 303 Patienten, was wesentlich weniger ist als die vorliegende Patientenzahl von N= 546. Die Altersstruktur in der vorliegenden Arbeit ist tendenziell höher (M= 54 Jahren). Das mediane Alter der oben genannten Arbeiten betrug nämlich zwischen 35 und 57 Jahre.

5.3.2 Diagnostik

Die Sensitivität des Virusnachweises ist unmittelbar von der verwendeten Labordiagnostik abhängig. Die pp65-Antigenämie ist später nachweisbar als die Detektion mittels PCR und wurde mittlerweile vielerorts durch Letztere ersetzt (Breda et al., 2013; Green et al., 2012). Die kostenintensivere Nachweismethode mit PCR hat sich heutzutage als Methode der Wahl etabliert und leistet einen wichtigen Beitrag zur Einleitung einer frühzeitigen Therapie von CMV-Infektion. Die in dieser Patientenkohorte angewandte quantitative DNA-PCR-Untersuchung und der HCMV-pp65-Ag-Nachweis sind maßgeblich für die Einleitung einer präemptiven Therapie. Es ist kritisch zu bewerten, dass in der vorliegenden Arbeit keine einheitliche Nachweismethode verwendet wurde, die durch unterschiedliche Sensitivität unterschiedliche Ergebnisse geliefert haben könnten. Die lange Rekrutierungsperiode von knapp zehn Jahren führte dazu, dass die CMV-Diagnostik bei Patienten mit Stammzelltransplantation zu Beginn des Beobachtungszeitraums in den meisten Fällen mittels CMVpp65-Antigentest durchgeführt wurde. Im späteren Zeitraum der Rekrutierungsperiode wurde das Virus am häufigsten via PCR-Methode nachgewiesen. Eine unmittelbare Vergleichbarkeit ist somit nicht gegeben und bedarf dahingehend einer Korrektur in nachfolgenden Studien.

Green et al. beobachteten in einer prospektiven, groß angelegten Studie, dass sich durch die Verwendung des quantitativen DNA-Nachweis mittels PCR eine geringere Inzidenz der CMV-Erkrankung in einem Organ, v.a. des Gastrointestinaltraktes, erzielen ließ (Green et al., 2012). Im Fall der Manifestation der CMV-Erkrankung im Gastrointestinaltrakt konnte bei positivem PCR-Nachweis in diesem Kompartiment parallel keine Antigenämie detektiert werden (Boeckh et al., 1996). Durch frühere und genauere Diagnosestellung wurde das Ziel verfolgt, Patienten mit hohem Risiko zu

ermitteln und entsprechend behandeln zu können. Demgegenüber erhöht ein sensitiver Assay, den Anteil an präemptiv behandelter Patienten nicht unnötig zu erhöhen und der Toxizität der Virustatika auszusetzen. Diesen Aspekt gilt es in weiteren Kohorten zu untersuchen und eine Strategien zu entwickeln, alle Risikopatienten zu erfassen und eine ausreichende, dosisreduzierte Therapie zum gegebenen Zeitpunkt einzuleiten.

Einen anderen Ansatz schlägt Zhai et al. vor. Sie untersuchten die Wirksamkeit der PCR-Nachweismethode sowie die des CMV-pp65-Antigentests und dessen klinische Signifikanz in einer Kohorte bestehend aus 84 Personen, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen (Zhai et al., 2009). Zhai et al. kamen zu dem Schluss, dass die PCR-Methode empfindlicher und der CMV-pp65-Test spezifischer ist. Sie empfahlen, beide Methoden in der Diagnostik miteinander zu kombinieren. Um diese Ergebnisse näher zu verifizieren und ihren Nutzen genauer zu belegen, wäre die Untersuchung in einem größeren Kollektiv ratsam. Die Nachweismethoden einer CMV-Erkrankung in einem bestimmten Organ müssen näher erforscht und verfeinert werden. Sie sollten im Klinikalltag praktikabel sein und einheitlichen Empfehlungen folgen.

5.3.3 Therapie

Aufgrund der präventiven CMV-Therapie in der Posttransplantationsphase, sei es die prophylaktische oder präemptive Gabe von Virustatika, wird vermehrt die sogenannte Late-Onset-CMV-Erkrankung 100 Tage nach Transplantation beobachtet (Razonable, 2005).

Die späte CMV-Infektion bzw. -Erkrankung wurde in unserem Kollektiv in 14% der Fälle beobachtet (n=32). Dies deckt sich mit Ergebnissen von Boeckh et al. (Boeckh, Leisenring, et al., 2003), in deren Untersuchungen knapp 18% (N=146) der Patienten eine späte CMV-Infektion bzw. Erkrankung entwickelten. Die Gabe von Ganciclovir steht im Verdacht, myelotoxisch bei HSZT-Empfängern zu wirken und eine verzögerte Immunrekonstitution gegen beispielsweise CMV zu unterstützen. Diese verzögerte Immunrekonstitution ist eine mögliche Ursache für die zunehmende Inzidenz später CMV-Erkrankung nach HSZT zur Zeit der präemptiven Therapie (Mori et al., 2010). Andersherum wäre es denkbar, dass die vermeintliche Zytotoxizität durch Ganciclovir die leukämische Rezidivrate senkt. In ihrer Arbeit schlossen Green et al. die durch

Ganciclovir-vermittelte Zytotoxizität als möglichen Grund für die Abnahme der Rezidive bei Patienten mit nachgewiesener CMV-Reaktivierung aus (Green et al., 2013). Einen möglichen Zusammenhang gilt es in größeren Studien zu untersuchen.

Eine langfristige Virustatikagabe kann die Virustatikaresistenzen begünstigen. Deren Inzidenz ist nach Auffassung von Boeckh et al. niedrig und beläuft sich auf 8% bei Patienten mit intensivierter Immunsuppression, etwa nach haploidenter Transplantation (Boeckh, Nichols, et al., 2003). In dem hier betrachteten Kollektiv wurde bei fünf Patienten (<1%) eine Virustatikaresistenz nachgewiesen, die in fünf Fällen gegen Ganciclovir und in einem Fall auch gegen Foscarnet gerichtet waren. Somit wies ein Patient sowohl eine Resistenz gegen Ganciclovir als auch gegen Foscarnet auf. Die meisten dokumentierten Resistenzen liegen gegenüber Ganciclovir vor. Es handelt sich um das Erstlinienmedikament, was bei circa 90 % der Patienten zur Behandlung und Prophylaxe von CMV Anwendung findet (Boeckh et al., 2009). Ferner bleibt unklar, ob alle Virustatikaresistenzen überhaupt nachgewiesen wurden oder ob die Dunkelziffer höher liegt und die CMV-Infektion allenfalls als therapierefraktär gewertet wurde.

Die präemptive CMV-Therapie führt zur Minimierung der Inzidenz von CMV-Erkrankungen im Endorgan. Die CMV-Erkrankungen kommen im Zeitalter der präemptiven Therapie mit Ganciclovir ein Jahr nach Transplantation nur noch mit einer Inzidenz von 8-10% vor. Vor der Einführung von Ganciclovir betrug diese 30-35%. (Boeckh, Nichols, et al., 2003). Trotzdem führte sie nicht zu einer ebenso deutlichen Senkung der Gesamtmortalität (Boeckh, Nichols, et al., 2003).

Einer durch CMV verstärkten, verzögerten Immunrestitution kann durch eine frühe, Diagnostik und der Verwendung von dosisreduziertem Valganciclovir Rechnung getragen werden. Zu dieser Empfehlung kommt Breda et al. in ihrer Arbeit (Breda et al., 2013). Das Risiko einer späten CMV-Erkrankung könnte gesenkt werden und mit ihr die Gefahr der Virustatikaresistenzentstehung.

Es bleibt abzuwägen und näher zu differenzieren, mit welcher Dosis die Inzidenz der CMV-Erkrankungen niedrig gehalten, gleichzeitig aber die Resistenzentstehung nicht verstärkt wird und der beobachtete positive Effekt auf das leukämische Rezidivrisiko eventuell aufrechterhalten werden kann. Es stellt eine große Herausforderung in der Zukunft dar, eine frühe und sensitive CMV-Diagnostik sowie eine daraus resultierende

bedarfsgerechte und dosisadaptierte Therapie bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zu etablieren. Um die Diagnostik und Therapie verfeinern zu können, sind weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Pathomechanismus und der Interaktion des CMV mit dem Immunsystem vonnöten. Zudem wären festgelegte Algorithmen zur Testung auf Virustatikaresistenzen sinnvoll.

5.3.4 CMV und GvHD

Die Pathogenese der CMV-Infektion und -Erkrankung ist noch nicht gänzlich erforscht. Sie scheint nach heutigem Kenntnistand jedoch sehr komplex und ist geprägt von Interaktionen des Virus mit dem Immunsystem. Das Virus hat beispielweise Einfluss auf die HLA-Expression, die Zytokinproduktion und die Expression von Adhärenzmolekülen (Boeckh et al., 2009). Diesem Einfluss könnte es geschuldet sein, dass die Inzidenz einer akuten und chronischen GvHD bei gleichzeitigem Vorliegen einer CMV-Infektion bzw. Erkrankung steigt (Boeckh et al., 2009; Yong et al., 2017).

Da die Entwicklung einer GvHD-Erkrankung eng mit der CMV-Reaktivierung vergesellschaftet ist, hat sie in dieser Arbeit einen besonderen Stellenwert gefunden. Ferner hat sie einen unmittelbaren Einfluss auf die Prognose des Patienten, die in dieser Arbeit im Fokus steht. Weder durch die chronische, noch die akute GvHD konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Einfluss auf die CMV-Reaktivierung festgestellt werden. Ferner wäre in diesem Zusammenhang die lückenlose Recherche der Steroidgaben, deren Zeitpunkt sowie Dauer und Dosis von besonderer Wichtigkeit ist. Die Steroidgabe stellt einen wichtigen Störfaktor bezogen auf Entwicklung einer CMV-Infektion, der GvHD und dem Überleben dar.

Dem gegenüber stehen viele Studien, die die unmittelbare Verbindung zwischen dem Auftreten einer GvHD (inklusive ihrer Prophylaxe) und der Risikoerhöhung der CMV-Reaktivierung aufzeigen (Cantoni et al., 2010; Ljungman et al., 2006; Miller et al., 1986). Bereits 1986 beobachteten Miller et al. in einer kleinen Studie, dass die durch aGvHD-induzierte Immunsuppression einen größeren Einfluss auf die CMV-Replikation hat als die therapeutische Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe durch etwa Steroide (Miller et al., 1986). Cantoni et al. konnten in einer großen Kohorte von Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen nachweisen, dass das Risiko, während der Zeit, in der ein CMV-Kopiennachweis möglich war eine akute

GvHD zu entwickeln, zweifach erhöht war (Cantoni et al., 2010). Patienten, die an einer akuten GvHD mit dem Schweregrad II-III erkrankten und gleichzeitig systemisch mit Steroiden therapiert wurden, hatten in dieser Studie - verglichen zu Patienten ohne GvHD-Erkrankung - eine Risikoerhöhung um 61% für eine CMV-Reaktivierung. Die Ausprägung des Schweregrads der akuten GvHD und die GvHD in einem bestimmten Organ war dabei nicht unmittelbar von der parallel auftretenden CMV-Replikation beeinflusst.

In weiteren Untersuchungen stellte sich die CMV-Reaktivierung als Risikofaktor für die Entwicklung einer GvHD heraus und nicht der CMV-Serostatus des Spenders bzw. Empfängers vor der Transplantation. Zusammenfassend bestätigt Cantoni et al. die Studie, dass ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen GVHD und CMV-Reaktivierung besteht. Eine GvHD und dessen Therapie kann auf der einen Seite eine CMV-Replikation induzieren. Auf der anderen Seite kann ein erhöhtes Risiko für eine akute GvHD während der CMV-Replikation beobachtet werden (Cantoni et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurden aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit und ausgeglichener Gruppenverhältnisse die Stadien, Grad I, und das Ausbleiben einer akuten bzw. der chronischen GvHD zusammen in einer Gruppe erfasst. Diese Gegebenheit kann einer der Faktoren sein, weswegen diese Arbeit zu anderen Ergebnissen kommt als oben beschreiben. Zudem kann ein möglicher Grund im retrospektiven Charakter dieser Dissertation liegen. Darüber hinaus wurde die GvHD-Therapie anders als in der Studie von Cantoni parallel als zeitabhängiger Einflussfaktor berücksichtigt. Diese Aspekte bedürften in dieser Studie einer größeren Berücksichtigung, um umfassendere Aussagen treffen zu können. Sie wären ein geeignetes Thema für weitere Arbeiten an diesem Kollektiv. Der zeitliche Zusammenhang der Therapie, der klinische Verlauf der GvHD und der parallel erhobenen CMV-Kopienzahl könnten neue Aufschlüsse zu dem vermuteten bidirektionalen Verhältnis liefern.

5.3.5 Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung

Das dosisreduzierte Konditionierungsschema ermöglicht bei Patienten mit Komorbiditäten oder einem hohen Lebensalter die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation und damit die Chance auf Kuration. Allerdings korreliert das

dosisreduzierte Konditionierungsschema mit einer höheren Anfälligkeit für eine CMV-Infektion (George et al., 2010; Mohty et al., 2010; Nakano et al., 2014; Pinana et al., 2010). In der hier untersuchten Kohorte konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden. So hatten 61% (n=144) der Patienten, die eine reduzierte Konditionierung erhielten, einen positiven Serostatus nach Transplantation. In der multivariaten Analyse, genauer dem Cox-Regressionsmodell, konnte als einzig nachweisbarer Einflussfaktor auf die Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit dem CMV, die Verwendung von einem dosisreduzierten Konditionierungsmodell ermittelt werden (HR: 1,320, KI: (1,011 - 1,724) p=0,042). Dieses Risiko wird durch die dosisreduzierte Konditionierung um das 1,3-Fache erhöht. Es wird angenommen, dass nach der dosisreduzierten Konditionierungstherapie nicht eradizierte, infizierte Lymphozyten für die CMV-Infektion nach der Transplantation verantwortlich sind.

Junghanss et al. untersuchten in einer kleinen Kohorte das reduzierte Konditionierungsschema (TBI, 2Gy, Tag 0; MMF/Cyclosporin nach der Transplantation) und dessen Auswirkung auf die Ausbildung einer CMV-Erkrankung. Die CMV-Erkrankung trat in der RIC-Gruppe, im Vergleich zu den Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhielten, signifikant verzögert auf (Junghanss et al., 2002). Die 1-Jahres-Inzidenz einer CMV-Erkrankung war allerdings gleich. Der genannten Arbeit setzte Chakrabati et al. eine Studie entgegen, in der er eine dosisreduzierte Konditionierung und den humanen monoklonalen Antikörper Campath-1H (Alemtuzumab) zur T-Zell-Depletion verwendete. Entgegen seiner Annahme, beobachtete er eine frühe Reaktivierung und eine sehr hohe Inzidenz von über 50% CMV-Infektionen in seiner untersuchten Gruppe (Chakrabarti et al., 2002). Allerdings ist dies wahrscheinlich bedingt durch die ausgeprägte Immunsuppression wegen der Verwendung von Campath-1H und deshalb ein Charakteristikum einer damit verbundenen In-vivo-T-Zelldepletion. Diese konträren Ergebnisse suggerieren, dass die Art der Konditionierung einen Einfluss auf die Inzidenz und den Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung hat. Dies gilt es, in weiteren groß angelegten Studien zu untersuchen und herauszuarbeiten.

5.3.6 Gesamtüberleben

5.3.6.1 Allgemein

Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben die Konditionierungsintensität, der Disease Risk Index, die Histokompatibilität, das Alter des Empfängers und des Spenders, wie durch die univariate Cox-Regression ermittelt wurde.

Die Entwicklung beider Ausprägungsformen einer Graft-versus-Host-Disease bei einem Patienten, sowie das Vorliegen einer chronischen GvHD wirkten sich ebenfalls auf die Mortalität aus.

Auf diese Aspekte wird aus Gründen der Übersicht und der Schwerpunktsetzung dieser Dissertation auf die CMV-Infektion nicht weiter eingegangen. Die oben genannten Zusammenhänge decken sich mit Beschreibungen aus der Literatur (Armand, Gibson, et al., 2012; Elmaagacli et al., 2011b; Sousa et al., 2014; Yoon et al., 2016). Alle Untersuchungen wurden auch für die größte Untergruppe – die AML-Patienten – durchgeführt. Die Betrachtung der Überlebenszeit, der Rezidiv- und NRM-Raten der einzelnen Untergruppen, aufgeteilt nach Grunderkrankung (wie in Kapitel 4.13 erwähnt), ergab keine klinisch signifikanten Ergebnisse. Dies mag an den teilweise sehr kleinen Untergruppen liegen und bedarf größerer Kohorten.

5.3.6.2 DRI und Zytogenetik

Da ein besonders heterogenes Patientenkollektiv vorliegt und das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation von Grunderkrankung und Remissionsstatus zur Zeit der Transplantation abhängt, wurde der „Disease Risk Index“ nach Armand et al. (Armand, Gibson, et al., 2012) auf jeden Patienten angewendet. Wie anzunehmen war, ist das Sterberisiko 1,5-fach erhöht, wenn Patienten im Vergleich zu den „intermediate“- oder „low“-klassifizierten Patienten dem Disease Risk Index „high“ oder „very high“ zugeordnet sind (HR: 1,503; KI [1,151 ; 1,962] p= 0,003). In den Analysen dieser Arbeit fiel jedoch auf, dass die mittelgradig („intermediate“) eingestuften Patienten eine minimal höhere Überlebensrate als die anderen Risikogruppen aufwiesen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 55% bei Patienten mit niedrigem DRI (n=112), 57% bei Patienten mit mittelgradigem (n=254), 43% (n=43)

mit hohem und 21% mit sehr hohem (n=21) Disease Risk Index. Eine mögliche Schwäche dieses Ergebnisses könnte dadurch begründet sein, dass die Gruppe mit einem mittelgradigen DRI die deutlich größte Gruppe bildete. Dies liegt u.a. auch daran, dass nach Definition von Armand et al. alle Personen, bei denen kein zytogenetischer Befund vorlag, automatisch dieser mittelgradigen Gruppe zugerechnet wurden. Die Anzahl an Patienten, bei denen kein zytogenetischer Befund recherchierbar war, belief sich auf 8% (n=41). Diese Tatsache könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse zwischen der mittelgradigen DRI-Gruppe und den restlichen Gruppen geführt haben. Ganz abwegig ist die Annahme nicht, dass die Patienten mit einem höheren zytogenetischen Risikoprofil von einer CMV-Infektion profitieren könnten. Patienten mit einer ungünstigen und intermediären Zytogenetik profitierten von einer CMV-Infektion hinsichtlich des 10-Jahres-Überlebens, wie Elmaagacli et al. nachweisen konnte (Elmaagacli et al., 2011b). Diese Erkenntnis zogen sie aus einer relativ großen Kohorte von 241 Personen, die allesamt ein ungünstiges genetisches Krankheitsprofil besaßen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Besonders stark variieren die Überlebenszeitraten von Patienten, die der Kategorie „very high“ zugeordnet wurden. Die CMV-positiven Patienten dieser Gruppe (n=16) hatten durchweg höhere Überlebenszeitraten, besonders im ersten halben Jahr, in der die Überlebenszeirate bei 63% für die CMV-positiven und bei 38% für die CMV-negativen Patienten (n=16) lag. Ein ähnlich positiver Trend ist bei den Untergruppen „intermediate“ und „low“ zu verzeichnen. Limitierend auf die Aussagekraft wirkt sich das sehr kleine Kollektiv von nur 16 Patienten aus. Dennoch zeigt es eine Tendenz, die in größer angelegten Studien und nach einheitlichen Einteilungen des zytogenetischen Risikoprofils weiter untersucht werden sollte. Die Einteilung durch Elmaagacli et al. erfolgte nach den Empfehlungen des European Leukemia Network Expert Panels und nicht wie hier nach den Kriterien des Disease Risk Index nach Armand et al. Erstere ist mit dem DRI vergleichbar, sie schließen ebenfalls den Remissionsstatus und die Zytogenetik ein. In der Literatur sind keine weiteren Beobachtungen dahingehend zu finden. Dies macht den Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und der Zytogenetik des Patienten zu einem interessanten Thema für neue Studien.

5.3.7 Gesamtüberleben und CMV

5.3.7.1 Zeitpunkt der Replikation

249 der betrachteten Personen verstarben über den medianen Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren, was einen Anteil von 45% der Gesamtkohorte ausmacht. Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Reaktivierung nach Tag 30 der Transplantation (n=176) (5-Jahres-Überlebensrate: 57% vs. 36 % vs. 51%, p=0,013) verglichen mit Patienten, die vor Tag 30 reaktivierten (n=54) und Patienten, bei denen kein CMV-Nachweis (n=311) erfolgte. Dass der Zeitpunkt des CMV-Nachweises bzw. der Replikation entscheidend für die Prognose ist, zeigten Jang et al. und Elmaagacli et al. in ihren Arbeiten. Sie stellten fest, dass besonders die frühe Replikation, bei Jang et al. als Detektion vor Tag 100 definiert, sich förderlich auf die Rezidivrate auswirkt. Das beste Ergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens hatten in der Studie von Jang et al. Patienten, die neben einer frühen CMV-Replikation eine chronische GvHD aufwiesen (Jang et al., 2015). Elmaagacli et al. beobachtete eine überlegene Überlebensrate von Patienten mit frühem CMV-Replikationsnachweis gegenüber Patienten ohne CMV-Nachweis nach Transplantation (Elmaagacli et al., 2011b). Da dieses Ergebnis von multiplen Kofaktoren abhängig ist, wäre es wünschenswert diese zeitabhängig in weiteren statistischen Untersuchung mit einzubeziehen. Dazu gehören z.B. die T-Zell-Erholung und die GvHD sowie weitere Faktoren wie andere virale, bakterielle oder fungale Infektionen.

Ferner wäre in einer größeren Studienpopulation die Unterteilung der CMV-reaktivierenden Patienten in kleinere Zeitintervalle sinnvoll, in denen die erstmalige Reaktivierung diagnostiziert wurde, um herauszufinden, welche Patientengruppe das beste Gesamtüberleben aufweist. Die in dieser Arbeit vorgenommene Einteilung in CMV-Reaktivierung vor und nach Tag 30 ist zu wenig konkret, als dass allgemeingültige Aussagen zur Überlebensprognose getätigt werden können. Zudem sind die Vergleichsgruppen zu unterschiedlich groß, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Patientengruppe, die vor dem Tag 30 reaktivierte, in der Gesamtkohorte unterrepräsentiert ist.

Es bleibt von Interesse, mehr über die möglichen Einflüsse und Interaktionen des CMV inklusive seiner Therapie auf das Immunsystem und das Stammzelltransplantat in den ersten 100 Tagen nach Transplantation zu erfahren.

Für genauere Erkenntnisse diesbezüglich sind groß angelegte, wenn möglich prospektive Studien nötig, die den Zeitpunkt der CMV-Replikation in einer homogenen Kohorte dezidiert betrachtet.

5.3.7.2 Status der CMV-Infektion

Mehrere Studien bestätigen, dass ein positiver CMV-Serostatus das Gesamtüberleben ungünstig beeinflusst (Green et al., 2013; Nichols et al., 2002; Sousa et al., 2014). Hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens gab es keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen seropositivem und -negativem CMV-Status. Die Überlebensraten waren in beiden Gruppen ähnlich. An dieser Stelle wird noch einmal darauf hingewiesen, dass die Unterscheidung zwischen dem Serostatus und der aktiven Replikation des CMV ein relevanter Aspekt ist. Eine aktive Replikation geht mit einem positiven Serostatus einher, ein positiver Serostatus aber nicht immer mit einer aktiven (nachweisbaren) CMV-Replikation. Patienten, die nicht nachweislich reaktivierten (aber seropositiv waren; n= 90), hatten verglichen mit CMV-seronegativen Patienten (n=221) und Patienten, die reaktivierten oder sich neuinfizierten (n=235) mit 42% die schlechtesten 5-Jahres-Überlebensraten. Diese Tatsache ist in dieser Untersuchung von großer Bedeutung. Patienten, die CMV-seropositiv sind, aber keine nachweisbar (hohe) Viruslast haben, scheinen eine Risikogruppe mit reduzierten Überlebensraten darzustellen. Das Phänomen der Viruslatenz ist weiterhin unzulänglich untersucht. Es stellen sich beispielweise folgende Fragen: Welche Faktoren führen zur Aufrechterhaltung der Viruslatenz? Was sind Faktoren, die das Virus aus dem Status der Latenz in die aktive Reaktivierung überführen?

Des Weiteren kommt erneut das Thema der Diagnostik auf. Reaktivierten die Personen nicht, bei denen kein Nachweis erfolgte? Oder lagen die Werte außerhalb des detektierbaren Bereichs bzw. außerhalb des Zeitpunkts, zu dem die Blutentnahme stattfand? Dies würde sich abermals mit den Beobachtungen decken, dass Werte unter 10.000 Kopien mit einer schlechteren Prognose bzw. mit Überleben einhergehen.

Für den klinischen Alltag wäre es wichtig, einen labormedizinischen Schwellenwert zu entwickeln, der zur Risikostratifizierung für Personen mit erhöhtem Sterbe- und Rezidivrisiko führt. Dieser Aspekt lässt mich zu einem weiteren wichtigen Ergebnis dieser Arbeit kommen – der Viruslast, die in Form von Kopienzahl pro ml ermittelt wurde (Kapitel 5.3.8.4).

5.3.7.3 CMV-Kopienzahl

Die gemessene CMV-Kopienzahl hat einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,020$). Patienten mit einer CMV-Last von über 10.000 Kopien/ml ($n=127$) wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59% [95% KI, 51%- 66%] auf gegenüber 49% bei Patienten mit <10.000 Kopien/ml ($n=49$) [95% KI, 34% - 64%]. 15 % [95% KI, -12% - 42%] ($n=10$) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, bei denen über 100.000 Kopien/ml gemessen wurden. Die hier betrachtete Population von Patienten ist zu gering, um umfassende und grundlegende Schlüsse ziehen zu können. Dennoch gibt sie eine Tendenz an. Entgegen dieser Ergebnisse fanden Boeckh et al. ein nahezu doppelt so hohes Mortalitätsrisiko bei Patienten vor, die eine höhere Kopienzahl als 10.000 Kopien/ml aufwiesen (Boeckh et al., 2009). Jang et al. berichten passend hierzu von einem 5-Jahres-Überlebensvorteil bei Personen mit unter 75.000 CMV-Kopien/ml (Jang et al., 2015). Die Anzahl der betrachteten Personen ist allerdings mit $n=15$ (>75.000 Kopien/ml) und $n=37$ (<75.000 Kopien/ml) sehr gering und lässt keine weitergehenden Schlüsse zu. In einer weiteren Studie an Patienten, die eine drei Monate nach Transplantation einsetzende CMV-Infektion erlitten, beobachteten Boeckh et al. ähnliche Ergebnisse.

Es gab allerdings auch Beobachtungen, die den Schluss nahelegen, dass nicht nur die hohe CMV-Viruslast den Tod eines Patienten begünstigt, sondern dass es immunmodulatorische Effekte geben muss, die zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber anderen (potenziell lebensbedrohlichen) bakteriellen oder fungalen Infektionen führt (Boeckh, Nichols, et al., 2003; Nichols et al., 2002). Diese Arbeit legte den Fokus auf das CMV und betrachtete andere parallel auftretende Infektionen nicht genauer. Parallel stattfindende Infektionen sollten in anknüpfenden Arbeiten

unbedingt miterfasst werden und in die Untersuchung einfließen. Ein möglicher Unterschied der Ergebnisse könnte sich - wie folgt im Detail - erklären.

Die Angaben in dieser Arbeit zur Viruslast beziehen sich auf den höchsten je gemessenen Kopienwert. Boeckh et al. ließen die zuletzt gemessenen Kopienzahlen in die Studie einfließen (Boeckh, Leisenring, et al., 2003) und untersuchten in der Studie Personen, die von der späten CMV-Infektion bzw. -Erkrankung betroffen waren. Diese ist definiert als Auftreten einer CMV-Infektion bzw. -Erkrankung nach dem dritten Monat post transplantationem. Eine Erklärung für die differenten Ergebnisse dieser Arbeit und der Jangs könnte sein, dass Jang die Schwellenwerte anders wählte. Mit 75.000 Kopien/ml ist der Schwellenwert relativ hoch gewählt. Dies könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Über die Gründe, weswegen Patienten mit höherer Viruslast höhere Überlebensraten aufweisen, lässt sich nur mutmaßen. Eine mögliche Begründung könnte sein, dass Patienten, die eine potenziell höhere Kopienlast haben, engermaschiger kontrolliert und konsequenter behandelt werden, da die Gefahr einer CMV-Erkrankung mit der Viruslast korreliert (Emery et al., 2000).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die quantitative Messung von CMV-Kopien einen berechtigten Stellenwert hat und als wichtiger prognostischer Faktor für die Dynamik einer CMV-Infektion und für die Entstehung einer CMV-Erkrankung dienen kann. Es bedarf weiterer Untersuchung hinsichtlich der Kopienzahl und deren Einfluss auf das Überleben und die Rezidivrate, um Schlüsse und konkrete Maßnahmen für die Praxis ziehen zu können.

5.3.7.4 Spender-/Empfänger-Serostatus

Der Zusammenhang und die Auswirkung des Serostatus von Empfänger und Spender bei allogenen Stammzellspenden wird kontrovers diskutiert. Der CMV-Serostatus des Spenders hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben des Empfängers. Aus der Literatur geht hervor, dass CMV-positive Spender mit CMV-positiven, nicht verwandten Empfängern prognostisch bessere Überlebensraten haben. (Ljungman et al., 2003; Schmidt-Hieber et al., 2013a). Dies gilt im Vergleich zu den Überlebensraten von CMV-seropositiven Empfängern mit einem CMV-seronegativen

Spender. Ein niedrigeres Gesamtüberleben war auch für seronegative Spender mit seronegativen Empfängern beobachtet worden (Schmidt-Hieber et al., 2013b). Nicht von der Hand zu weisen ist, dass ein seropositiver Spender das Risiko für eine CMV-Infektion beim Empfänger erhöht. Eine Mehrzahl von Studien zeigt, dass ein positiver Serostatus und ein nicht verwandter bzw. HLA-inkompatibler Spender das Risiko einer Reaktivierung erhöhen (Broers et al., 2000; Jaskula et al., 2012; Schmidt-Hieber et al., 2013a). Der Serostatus des Empfängers hatte in dieser Arbeit ebenfalls kein signifikant besseres Transplantationsergebnis zur Folge als der seronegative Status der Patienten. Boeckh und Nichols stellten in ihrer Arbeit bisherige Studien tabellarisch zusammen, die einen Nachteil im Gesamtüberleben von CMV-positiven Patienten attestierten. Diese seien aufgrund ihrer Kohortengröße, unterschiedlichen Grunderkrankungen und Transplantationscharakteristika sowie dem Nachbeobachtungszeitraum kaum miteinander vergleichbar (Boeckh et al., 2004). Dieser Trend konnte allerdings in Studien mit homogeneren Patientenkollektiven verifiziert werden. Craddock et al. beobachteten bei CML-Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60% bei seronegativen Patienten. Im Vergleich zu 42% in CMV-positiven Patienten ($p=0,006$) (Craddock et al., 2001). Mc Glave bestätigte diese Beobachtungen in einer großen Studie mit CML-Patienten (McGlave et al., 2000). Kritisch anzumerken ist, dass in der vorliegenden Arbeit keine genauere Erfassung des HLA-Status bezogen auf die Anzahl der Antigene erhoben wurden, die ein Mismatch aufweisen, und die Unterteilung ausschließlich in HLA-ident oder HLA-mismatch erfolgte. Es bedarf größerer multizentrischer Studien, um den Zusammenhang dezentrierter zu erfassen und wichtige Schlüsse hinsichtlich der seropositiven Population zu ziehen, die von einer intensivierten Prävention und von Monitoring profitieren würden.

Ein Fokus weiterer Studien könnte der Pathomechanismus hinsichtlich der Fähigkeit des Virus sein, Einfluss auf die HLA-Expression zu nehmen. Womöglich bestehen Zusammenhänge zwischen der erhöhten CMV-Reaktivierungsinzidenz bei HLA-Inkompatibilität und dieser Fähigkeit.

5.3.8 Non-Relapse-Mortalität

Die vorherrschende Ansicht zum derzeitigen Zeitpunkt lautet, dass ein positiver CMV-Status des Empfängers und/oder des Spenders die Inzidenz der NRM erhöhe (Boeckh, Nichols, et al., 2003; Green et al., 2013; Liu et al., 2015; Mariotti et al., 2014; Schmidt-Hieber et al., 2013a). Diese Aussage konnte in dieser Arbeit nur bedingt bestätigt werden.

Im gesamten Beobachtungszeitraum starben 140 Patienten (26%) nicht an einem Rezidiv. Die Inzidenz der NRM war für Patienten, bei denen lediglich der CMV-Serostatus als Faktor in die univariate Analyse einging, nicht von klinischer Signifikanz. Dies stimmt mit der Beobachtung von Elmaagacli et al. überein. Sie fanden in ihrer Arbeit keinen Anhalt für die vorherrschende Ansicht, dass die kumulative Inzidenz der NRM von Patienten mit pp65-Antigen-Nachweis höher sei. In ihrer Arbeit glichen sich die Inzidenz der seropositiven und seronegativen Patienten (Elmaagacli et al., 2011b).

Die Inzidenz der Non-Relapse-Mortalität belief sich nach fünf Jahren auf 25% [95% KI, 11%- 17%] bei Patienten mit nachgewiesener Virämie (n=203). Wesentlich höher war die Inzidenz für Patienten (n=309), bei denen nach Transplantation kein Virusnachweis im Blut erfolgte. Sie betrug 32% [95% KI, 26%- 38%]. Die Patienten mit CMV-Erkrankung (n=31) eines bestimmten Organs wiesen die höchste Inzidenz der NRM auf; sie lag bei 55 % [95% KI, 11%- 99%].

Es gibt Hinweise, dass besonders refraktäre CMV-Infektionen die Non-Relapse-Mortalität erhöhen. Liu et al. definierten die refraktäre CMV-Infektion als eine mehr als zwei Wochen andauernde Virämie trotz Verabreichung antiviraler Therapeutika. Die Autoren identifizierten in einer ähnlich großen Kohorte die refraktäre CMV-Infektion als unabhängigen Risikofaktor für die NRM. Von besonderer Bedeutung für unsere Studie ist die Beobachtung, dass eine refraktäre CMV-Infektion nicht nur mit einer höheren Inzidenz für NRM, sondern auch mit einer Inzidenzerhöhung einer CMV-Erkrankung einhergeht (Liu et al., 2015). Die Arbeit von Liu et al. stellt damit einen Zusammenhang zwischen der Art der CMV-Infektion, refraktär oder nicht refraktär, und der Prognose her. Dies deckt sich mit den in dieser Arbeit beobachteten Tendenzen, dass Patienten mit CMV-Erkrankung eine erhöhte NRM aufweisen. In diesem Fall wäre es sinnvoll, die Personen aus dieser Studie, die unter einer CMV-Erkrankung leiden, genauer zu untersuchen. Ihre Therapie, deren Dynamik und die Frage, ob eine refraktäre

Infektion (eventuell vor einer darauffolgenden CMV-Erkrankung) vorliegt, könnte weitere Schlüsse zulassen.

Anzumerken ist, dass die hier vorliegende Gruppe an Patienten mit Organerkrankung relativ klein ist und nur 6% der Gesamtkohorte beträgt (n= 31). Eine größere Population würde aussagekräftigere Ergebnisse liefern. Die von Liu et al. untersuchte ebenso heterogene Gruppe wurde nur hinsichtlich einer Entwicklung einer CMV-Infektion in den ersten 100 Tagen nach Transplantation betrachtet. Da in der Zeit der präemptiven Therapie und der zuverlässigen Diagnostik vermehrt spätere Infektionen beobachtet werden, wäre die Betrachtung von CMV-Infektion auch nach dem 100. Tag nach Transplantation notwendig. Dadurch würde eine größere Population profitieren, die Gefahr läuft eine CMV-Infektion zu entwickeln.

Schlussendlich würden weitere Untersuchungen der Manifestation der CMV-Infektion, sei es ein refraktärer Verlauf einer CMV-Infektion, eine CMV-Erkrankung oder eine kurzzeitige Reaktivierung, und deren Auswirkung auf die NRM wichtige Erkenntnisse bringen. Ferner würden neue Einsichten in die Faktoren und die Mechanismen, die für solch unterschiedliche Manifestation verantwortlich sind, aufschlussreich sein. All diese Erkenntnisse könnten dazu dienen, Personen auszumachen, die einer besonders hohen Mortalität etwa durch die NRM ausgesetzt sind.

5.3.9 Rezidiv

Das Rezidiv stellt eine gefürchtete Entwicklung nach einer allogenen Stammzelltransplantation dar. 24% (n=133) der Patienten erlitten ein Rezidiv der Grunderkrankung, die trat im Median am 120. Tag nach Transplantation auftrat. Dies deckt sich mit den Daten anderer Autoren (Elmaagacli et al., 2011a; Green et al., 2013). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab eine kumulative Inzidenzrate in einem Zeitraum von fünf Jahren von 34% [95%-KI: 25-43] bei Patienten, die einmalig reaktivierten. Einen mehrmaligen Anstieg, d.h. zwischenzeitlich ohne Nachweis von CMV im Blut, war mit einer kumulativen Inzidenzrate von 28% [95%-KI: 17 - 39] assoziiert. In Bezug auf den positiven bzw. negativen CMV-Serostatus konnte in dieser Arbeit kein klinisch signifikanter Unterschied in der kumulativen Inzidenz der Rezidivrate herausgearbeitet werden. Green et al. bestätigte in einer großen Kohorte diese Beobachtung für AML-Patienten. Patienten, die an einer ALL, einem Lymphom,

einer CML oder einem Myelodysplastischen Syndrom erkrankten und seropositiv waren, hatten keine niedrigeren Rezidivinzidenzen als die Vergleichsgruppe (Green et al., 2013). An dieser Stelle ist anzumerken, dass in der gesamten Untersuchung von Green et al. nur ein begrenztes Zeitfenster gewählt wurde. Es wurden die ersten 12 Monate nach Transplantation betrachtet und nur das Auftreten einer CMV-Infektion zwischen dem 0. und 50. Tag nach Transplantation mit aufgenommen. Betrachtet man das Kollektiv hinsichtlich seines zytogenetischen Risikoprofils im Rahmens des DRIs, so zeichnet sich eine klare Tendenz ab. Die niedrigeren DRI-Gruppen „low“ (n=112) und „intermediate“ (n=254) scheinen von CMV-positivem Serostatus zu profitieren.

Genau andersherum verhält es sich mit den höhergradigen DRI-Gruppen, bei denen sich der negative CMV-Status prognostisch vorteilhaft auf die Rezidivrate auswirkt. Ähnliche Ergebnisse erzielten Elmaagacli et al. Sie maßen den Einfluss der pp65-Antigenämie auf das Rezidivrisiko in Patientenuntergruppen, die sie zuvor anhand ihres zytogenetischen Profils unterteilten. Patienten mit intermediärem Karyotyp und ohne pp65-Antigenämie wiesen doppelt so viele Rezidive auf wie Patienten derselben Gruppe und pp65-Antigenanhhweis. Dieser beobachtete Effekt war bei Patienten mit einem ungünstigen Karyotyp noch ausgeprägter (Elmaagacli et al., 2011b). In der Literatur wird ein reduziertes leukämisches Rezidivrisiko bei Patienten mit seropositivem CMV-Status beschrieben (Green et al., 2013; Ito et al., 2013). Den Effekt einer CMV-Infektion auf das Rezidivrisiko beobachtete Lönnqvist et al. 1986 erstmals in einer kleinen Gruppe von Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung. Die seropositiven Patienten wiesen weniger Rezidive der Leukämie auf als die seronegative Vergleichsgruppe (Lonnqvist et al., 1986). Ein reduziertes leukämisches Rezidivrisiko bei Patienten mit seropositivem CMV-Status konnten auch Ito et al. bei Patienten belegen, die an einer CML erkrankten (Ito et al., 2013). Anknüpfend an diese Erkenntnis fanden Elmaagacli et al. 2011 ähnliche Ergebnisse bei AML-Patienten vor.

Ein wesentlicher Unterschied zur vorliegenden Arbeit bestand darin, dass Elmaagacli keine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Immunglobulinen verwendete. Zusammen mit dem homogenen Patientenkollektiv (nur AML-Patienten), den ausschließlich HLA-identen Spenden aus dem Knochenmark und dem einheitlichen Konditionierungsschema (MAC), lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse der Rezidivraten in der

vorliegenden Arbeit erklären. Sowohl der Verzicht auf die virustatische Prophylaxe als auch das myeloablative Konditionierungsverfahren wirken sich prognostisch positiv auf die Rezidivrate aus (Scott et al., 2017; Yoon et al., 2016).

Den von Elmaagacli geprägten Begriff des „Virus-gegen-Leukämie-Effekt“ konnte er in dieser genannten Arbeit abermals verifizieren. Dem Effekt scheinen einer Erhöhung von NK-Zellen (Tschan-Plessl et al., 2016), dem Vorliegen von CD8- und γ - und δ -T-Zellen zugrunde zu liegen, die durch die Reaktivierung des CMV stimuliert werden. Darüber hinaus besitzen sie die Fähigkeit, mit den leukämischen Zellen kreuzreagieren zu können (Elmaagacli et al., 2016). Dieser „Virus-gegen-Leukämie-Effekt“ wurde weiter bestärkt durch die Beobachtung, dass die Induktion der Apoptose von nahezu allen AML-Blastenzellen in vitro durch das Cytomegalievirus erfolgt (Koldehoff et al., 2015). Dazu passend fiel Hermouet et al. auf, dass besonders Blasten von B-ALL-Proben und weniger hoch auch in Proben von Patienten mit Multiplem Myelom, B-CLL und AML hohe CMV-Kopienzahlen aufwiesen (Hermouet et al., 2003).

Gegenteilige Ergebnisse erzielten Thomson et al., die Elmaagaclis Arbeit zum Anlass nahmen, um einer kleinen Kohorte von AML-Patienten zusätzlich Alemtuzumab zu verabreichen. Infolgedessen erwarteten sie, dass aufgrund der Depletion von wichtigen Immunzellen, unter anderem die NK-Zellen, und der verzögerten T-Zell-Rekonstitution der „Virus-gegen-Leukämie-Effekt“ ausgesetzt werden müsste. Dieses Ergebnis konnte nicht bestätigt werden und somit keine Evidenz für einen protektiven Effekt von CMV-spezifischen T-Zellen.

Einen weiteren interessanten und für die Zukunft eventuell wegweisenden Effekt beobachteten Yoon et al. Ihre Arbeit lieferte Hinweise, dass nicht therapierte CMV-Reaktivierungen einen günstigen Einfluss auf die Rezidivrate haben. Diese Gruppe wies niedrigere Rezidivraten als Patienten auf, die mit Ganciclovir therapiert wurden, bzw. als Patienten ohne Reaktivierung (Yoon et al., 2016). Die vorliegende Arbeit bietet dies bezüglich keine Vergleichsdaten, da es in der Praxis schwerfallen dürfte, zu erfassen, welchen Patienten trotz Reaktivierung eine Therapie zusteht und wem sie verwehrt bleibt. Dieser Gegenstand sollte in prospektiven Studien kontrolliert und nach einheitlichen Standards untersucht werden, um die Idee der „kontrollierten“ CMV-

Reaktivierung unter dem Einsatz von minimaler virustatischer Therapie eventuell weiter zu verfolgen. Dies in Einklang mit der Errungenschaft der etablierten Ganciclovirtherapie, nämlich der Senkung der Inzidenz der CMV-Erkrankungen (Boeckh, Nichols, et al., 2003) zu bringen, wird eine große Herausforderung in der Zukunft sein. Gezielt Faktoren zu ermitteln, die mit einer verzögerten Anti-CMV-T-Zell-Erholung assoziiert sind (dazu gehören u.a. GvHD und der Spendertyp), könnte hilfreich sein, um Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer CMV-Infektion ermitteln zu können (Pinana et al., 2010). Zudem bleibt es von wissenschaftlichem Interesse, welche biologischen Mechanismen der CMV-Reaktivierung und den niedrigeren Rezidivraten zugrunde liegen.

5.4 Zusammenfassung

Virale Infektionen sind trotz großer Fortschritte in deren Diagnostik und Therapie ernstzunehmende und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen nach Stammzelltransplantation. Das Cytomegalievirus zählt zu den opportunistischen Pathogenen, die besonders bei immungeschwächten Personen eine symptomatische CMV-Infektion hervorrufen kann, die mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit wurden 546 Individuen, die sich erstmalig einer allogenen Stammzelltransplantation an der Universitätsklinik Tübingen unterzogen, retrospektiv hinsichtlich des Vorliegens einer CMV-Infektion und dessen Auswirkung auf das Überleben, die Non-Relapse-Mortalität und die leukämische Rezidivrate analysiert.

Ferner wurden weitere Aspekte mit Einfluss auf die klinischen Endpunkte untersucht. Dazu gehören der Disease Risk Index, das Konditionierungsschema, das Alter der Empfänger und Spender, sowie die GvHD-Erkrankung. Besonderes Augenmerk wurde auf die CMV-Diagnostik gelegt, deren Manifestation, die Kinetik einer CMV-Infektion und deren Therapieverlauf. Der Nachweis einer CMV-Infektion wurde bei 235 Patienten nach durchgeführter Stammzelltransplantation erzielt. Mithilfe des Cox-Regressionsmodell ließ sich ermitteln, dass das Kollektiv der Patienten, die keinen CMV-Nachweis nach Stammzelltransplantation vorwiesen, im Vergleich zu Personen, die das Virus reaktivierten, ein nahezu 2-fach erhöhtes Sterberisiko hat (HR: 1,98; KI [1,01 ; 3,89] $p= 0,047$). Ferner wurde das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, mittels der Cox-Regressionsanalyse untersucht. Diese ergab, dass das Rezidivrisiko mit dem Ausbleiben einer CMV-Reaktivierung bzw. -(Neu)Infektion um das 4,6-Fache steigt (HR: 4,621; KI [2,16 ; 9,87] $p< 0,001$).

Als unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben stellte sich in der Kaplan-Meier-Analyse der Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung, d.h. eine Reaktivierung vor oder nach dem 30. Tag nach Transplantation, heraus.

Mittels Log-Rank-Test konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit CMV-Reaktivierung nach Tag 30 post transplantationem (n=176) (5-Jahres-Überlebensrate: 57% vs. 36 % vs. 51%; $p=0,013$) verglichen mit Patienten, die vor Tag 30 reaktivierten (n=54) und Patienten, bei denen kein CMV-Nachweis (n=311) erfolgte,

nachgewiesen werden. Der einzige nachweisbare Einflussfaktor auf die Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit dem CMV war laut Cox-Regressionsanalyse die Verwendung von einem dosisreduzierten Konditionierungsmodell (HR: 1,320, KI: (1,011 - 1,724) $p=0,042$). Die gemessene CMV-Kopienzahl hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,020$). Patienten mit einer CMV-Last von über 10.000 Kopien/ml ($n=127$) und unter 100.000 Kopien/ml wiesen die besten Überlebensraten im Vergleich zu über 10.000 Kopien/ml und über 100.000 Kopien/ml auf. Patienten, die nicht nachweislich reaktivierten (aber seropositiv waren; $n=90$), hatten die schlechtesten Überlebensraten mit 42% (vs. 54% vs. 53%) 5-Jahres-Überlebensrate, verglichen mit CMV-seronegativen Patienten ($n=221$) und Patienten, die reaktivierten bzw. sich neu infizierten ($n=235$) $p=0,02$).

Zudem zeigte die vorliegende Arbeit, dass Patienten abhängig von ihren zytogenetischen Voraussetzungen und dem Remissionsstatus (zusammengefasst ermittelt durch den Disease Risk Index) von einer CMV-Infektion hinsichtlich ihres Überlebens und des Rezidivrisikos profitieren können.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich der CMV-Nachweis günstig auf das Überleben auswirkt und das Nicht-Reaktivieren einer latenten Infektion das Rezidivrisiko steigert. Besonders förderlich erwies sich eine zwischenzeitlich gemessene Viruslast zwischen 10.000 und 100.000 Kopien/ml sowie eine Reaktivierung nach 30 Tag post transplantationem.

6 Anhang

Tabelle 45:

Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Rezidiv, die Non-Relapse-Mortalität und das Gesamtüberleben

	Rezidiv		NRM		Gesamtüberleben	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Geschlecht						
männlich /weiblich	0,75 [0,53-1,08]	0,119	1,29 [0,93-0,80]	0,131	1,01 [0,78;1,30]	0,920
Konditionierungsschema						
RIC /MAC	2,20 [1,49;3,25]	<,001	1,14 [0,81;1,60]	0,445	1,37[1,06;-1,79]	0,018
Grundkrankheit						
AML, MDS Andere ¹	0,99 [0,55;1,82]	0,987	1,21 [0,63;2,33]	0,567	1,11 [0,69;1,79]	0,663
Disease Risk Index						
Low/intermediate High/very high	2,37 [1,67;3,35]	<,001	1,31 [0,92;1,88]	0,138	1,79 [1,38;2,33]	<,001
Histokompatibilität						
HLA-Match HLA-Mismatch	1,11 [0,75;1,64]	0,602	0,53 [0,33;0,85]	0,009	0,72 [0,52;0,99]	0,045
Altersgruppe Empfänger						
>54 Jahre <54 Jahre	1,62 [1,14;2,31]	0,008	1,39 [0,99;1,95]	0,060	1,55 [1,20;2,01]	0,001
Altersgruppe Spender						
<37 Jahre >37 Jahre	1,09 [0,76;1,54]	0,650	1,02 [0,71;1,47]	0,908	1,07[0,82;1,40]	0,63
CMV-Infektion und –Therapie						
CMV-Serostatus nach Tx						
negativ positiv	0,96 [0,68;1,35]	0,792	0,78 [0,56;1,10]	0,153	0,86 [0,66;-1,1]	0,229
CMV-Reaktivierung						
Ja (inkl. Neuinfektion) Nein	0,93 [0,65;1,34]	0,699	0,95 [0,66;1,37]	0,773	0,99 [0,75;1,30]	0,946
Manifestation						
Antigenämie Keine Reaktivierung	1,00 [0,70;1,42]	0,986	0,69 [0,48;1,00]	0,049	0,80 [0,61;1,05]	0,110
Zeitpunkt der Reaktivierung						
Nach Tag 30 CMV neg.	0,94 [0,78;1,14]	0,532	0,78 [0,64;0,96]	0,018	0,86 [0,74;0,99]	0,038
Länge der Therapie						
<14 Tage >14 Tage	0,95 [0,35;2,59]	0,926	0,60 [0,29;1,24]	0,170	0,87 [0,47;1,63]	0,670
Länge des Nachweises						
< 30 Tage kein Nachweis	0,78 0,531;1,16]	0,227	0,69 [0,46;1,04]	0,077	0,96 [0,79;1,71]	0,668
Anzahl Reaktivierung(en)						
einmalig mehr als einmal	0,57 [0,34;0,97]	0,038	1,30 [0,76;2,23]	0,346	0,95 [0,65;1,41]	0,815

Tabelle 45 (Fortsetzung)

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)						
GvHD						
GvHD akut oder chronisch weder chronisch noch akut	2,07 [1,45;2,95]	<,001	2,12 [1,51;2,99]	<,001	2,22 [1,71;2,88]	<,001
Akute GvHD						
Ja	0,73 [0,52;1,02]	0,068	0,89 [0,64;1,25]	0,505	0,84 [0,65;1,08]	0,171
Nein						
Akute GvHD						
0-I	1,01 [0,69;1,48]	0,950	1,42 [1,01;2,01]	0,047	1,33 [1,02;1,74]	0,033
II-III						
Chronische GvHD						
Ja	0,35 [0,24;0,52]	<,001	0,33 [0,22;0,48]	<,001	0,27 [0,2;0,37]	<,001
Nein						
Chronische GvHD						
0-I	0,43 [0,28;0,66]	<,001	0,55 [0,37;0,81]	0,002	0,40 [0,29;0,55]	<,001
II-III						
GvHD-Prophylaxe						
Ja	0,80 [0,47;1,34]	0,390	0,58 [0,37;0,91]	0,017	0,67 [0,47;0,97]	0,033
Nein						
Steroidtherapie						
Ja	0,75 [0,53;1,06]	0,098	0,86 [0,62;1,20]	0,375	0,82[0,64;-1,05]	0,115
Nein						

HR: Hazard Ratio, D: Tage, Reakt.: Reaktivierung, NRM: Non-Relapse-Mortalität, ¹ Andere: ALL, Lymphom, CLL, MM, MPN, VSAA, Andere

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass ich die beigelegte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde in der Klinik Innere Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Frau Dr. Kottmann und Herrn Lukas Holzmeier.

Die Datenerhebung in Hinblick auf die CMV-Infektion und dessen Therapie wurde von mir persönlich auf Basis einer Abfrage aus der klinikeigenen Datenbank bezüglich allgemeiner Patientendaten durchgeführt. Die Prinzipien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis habe ich zur Kenntnis genommen und bei der Fertigung der Dissertation beachtet.

Das Manuskript wurde von Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge korrigiert. Das sprachliche Lektorat hat Frau Niki Lambrianidou auf meine Veranlassung hin durchgeführt. Ich versichere außerdem, dass ich die beigelegte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe.

Hamburg, den 22.07.2018

Jannick Katharina Tönnies

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank meinem Betreuer und Doktorvater Professor Wolfgang Bethge für die Überlassung dieses interessanten Themas und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit aussprechen. Von Beginn an habe ich ihn als einen ausgesprochen zuverlässigen und hilfsbereiten Ansprechpartner erlebt und die Gespräche als besonders ermutigend und motivierend empfunden.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Kanz als Leiter der Inneren Medizin II für die Möglichkeit bedanken, in seiner Abteilung meine Doktorarbeit zu erstellen.

Herrn Prof. Dr. Jahn, Herrn Prof. Dr. Dr. Hamprecht sowie Herrn Dr. Beck bin ich für die Hilfestellung im Rahmen der Datenerhebung im Institut für medizinische Virologie und Epidemiologie für Viruserkrankungen sehr dankbar.

Für die freundliche Unterstützung in der Zeit der Datenerhebung möchte ich Petra Braun, Mirjam Breig, Anja Junker und Diana Kilian meinen Dank aussprechen. Des Weiteren möchte ich mich bei Lena Spanier für den Austausch und die hilfreichen Vorschläge und Ergänzungen bedanken.

Ganz herzlich danken möchte ich außerdem Frau Niki Lambrianidou für den Bereich des Lektorats.

Ebenso gilt mein Dank Florian Mohr für seinen unermüdlichen Zuspruch, die konstruktive Kritik und die weitreichende mentale Unterstützung.

Bei meinen Eltern, Marthe und meiner Großmutter möchte ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

9 Literaturverzeichnis

- Ariza-Heredia, E. J., Nesher, L., & Chemaly, R. F. (2014). Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett*, *342*(1), 1-8. doi:10.1016/j.canlet.2013.09.004
- Armand, P., Deeg, H. J., et al. (2010). Multicenter validation study of a transplantation-specific cytogenetics grouping scheme for patients with myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*, *45*(5), 877-885. doi:10.1038/bmt.2009.253
- Armand, P., Gibson, C. J., et al. (2012). A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, *120*(4), 905-913. doi:10.1182/blood-2012-03-418202
- Armand, P., Kim, H. T., et al. (2007). Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, *13*(6), 655-664. doi:10.1016/j.bbmt.2007.01.079
- Armand, P., Kim, H. T., et al. (2012). Classifying cytogenetics in patients with acute myelogenous leukemia in complete remission undergoing allogeneic transplantation: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant*, *18*(2), 280-288. doi:10.1016/j.bbmt.2011.07.024
- Asano-Mori, Y., Oshima, K., et al. (2005). High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, *36*(9), 813-819. doi:10.1038/sj.bmt.1705134
- Bearman, S. I., Appelbaum, F. R., et al. (1989). Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol*, *7*(9), 1288-1294. doi:10.1200/JCO.1989.7.9.1288
- Biron, K. K. (2006). Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*, *71*(2-3), 154-163. doi:10.1016/j.antiviral.2006.05.002
- Boeckh, M., Gooley, T. A., Myerson, D., Cunningham, T., Schoch, G., & Bowden, R. A. (1996). Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*, *88*(10), 4063-4071.
- Boeckh, M., Leisenring, W., et al. (2003). Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*, *101*(2), 407-414. doi:10.1182/blood-2002-03-0993
- Boeckh, M., & Ljungman, P. (2009). How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, *113*(23), 5711-5719. doi:10.1182/blood-2008-10-143560

Boeckh, M., & Nichols, W. G. (2004). The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*, *103*(6), 2003-2008. doi:10.1182/blood-2003-10-3616

Boeckh, M., Nichols, W. G., Papanicolaou, G., Rubin, R., Wingard, J. R., & Zaia, J. (2003). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*, *9*(9), 543-558.

Bolovan-Fritts, C. A., Mocarski, E. S., & Wiedeman, J. A. (1999). Peripheral blood CD14(+) cells from healthy subjects carry a circular conformation of latent cytomegalovirus genome. *Blood*, *93*(1), 394-398.

Breda, G., Almeida, B., et al. (2013). Human cytomegalovirus detection by real-time PCR and pp65-antigen test in hematopoietic stem cell transplant recipients: a challenge in low and middle-income countries. *Pathog Glob Health*, *107*(6), 312-319. doi:10.1179/2047773213Y.0000000114

Britt, W. J., & Boppana, S. (2004). Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum Immunol*, *65*(5), 395-402. doi:10.1016/j.humimm.2004.02.008

Broers, A. E., van Der Holt, R., et al. (2000). Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood*, *95*(7), 2240-2245.

Cantoni, N., Hirsch, H. H., et al. (2010). Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, *16*(9), 1309-1314. doi:10.1016/j.bbmt.2010.03.020

Chakrabarti, S., Mackinnon, S., et al. (2002). High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood*, *99*(12), 4357-4363.

Choo, S. Y. (2007). The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*, *48*(1), 11-23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11

Craddock, C., Szydlo, R. M., et al. (2001). Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol*, *112*(1), 228-236.

Crippa, F., Corey, L., Chuang, E., Sale, G., & Boeckh, M. (2001). Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, *32*(2), 214-219.

Drew, W. L., Miner, R. C., Marousek, G. I., & Chou, S. (2006). Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*, 37(2), 124-127. doi:10.1016/j.jcv.2006.07.010

Ehlert, K., Groll, A. H., Kuehn, J., & Vormoor, J. (2006). Treatment of refractory CMV-infection following hematopoietic stem cell transplantation with the combination of foscarnet and leflunomide. *Klin Padiatr*, 218(3), 180-184. doi:10.1055/s-2006-933412

Einsele, H., & Kanz, L. (1999). [Allogeneic transplantation of stem cells]. *Internist (Berl)*, 40(12), 1249-1256.

Einsele, H., Roosnek, E., et al. (2002). Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood*, 99(11), 3916-3922.

Elmaagacli, A. H., & Koldehoff, M. (2016). Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 128(3), 456-459. doi:10.1182/blood-2016-04-713644

Elmaagacli, A. H., Steckel, N. K., et al. (2011a). Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 118(5), 1402-1412. doi:10.1182/blood-2010-08-304121

Elmaagacli, A. H., Steckel, N. K., et al. (2011b). Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 118(5), 1402-1412. doi:10.1182/blood-2010-08-304121

Emery, V. C., Sabin, C. A., Cope, A. V., Gor, D., Hassan-Walker, A. F., & Griffiths, P. D. (2000). Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*, 355(9220), 2032-2036. doi:10.1016/S0140-6736(00)02350-3

Euser, A. M., Zoccali, C., Jager, K. J., & Dekker, F. W. (2009). Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract*, 113(3), c214-217. doi:10.1159/000235241

Farrell, H. E., Vally, H., et al. (1997). Inhibition of natural killer cells by a cytomegalovirus MHC class I homologue in vivo. *Nature*, 386(6624), 510-514. doi:10.1038/386510a0

Federmann, B., Bornhauser, M., et al. (2012). Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica*, 97(10), 1523-1531. doi:10.3324/haematol.2011.059378

Fianchi, L., Pagano, L., et al. (2015). Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol*, 90(5), E80-85. doi:10.1002/ajh.23966

Filipovich, A. H., Weisdorf, D., 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. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(12), 945-956. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004

Fiteni, F., Westeel, V., Pivot, X., Borg, C., Vernerey, D., & Bonnetain, F. (2014). Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg*, 151(1), 17-22. doi:10.1016/j.jvisc Surg.2013.10.001

Frange, P., & Leruez-Ville, M. (2018). Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*. doi:10.1016/j.medmal.2018.03.006

Fuji, S., Kanda, J., et al. (2014). Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 49(9), 1187-1192. doi:10.1038/bmt.2014.141

George, B., Pati, N., et al. (2010). Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*, 12(4), 322-329. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x

Glucksberg, H., Storb, R., et al. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18(4), 295-304.

Green, M. L., Leisenring, W., et al. (2012). Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(11), 1687-1699. doi:10.1016/j.bbmt.2012.05.015

Green, M. L., Leisenring, W. M., et al. (2013). CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*, 122(7), 1316-1324. doi:10.1182/blood-2013-02-487074

Hakki, M., & Chou, S. (2011). The biology of cytomegalovirus drug resistance. *Curr Opin Infect Dis*, 24(6), 605-611. doi:10.1097/QCO.0b013e32834cfb58

Hambrecht, K., & Jahn, G. (2010). Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 9. doi:10.1007/s00103-010-111-2

Henig, I., & Zuckerman, T. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*, 5(4), e0028. doi:10.5041/RMMJ.10162

Hermouet, S., Sutton, C. A., et al. (2003). Qualitative and quantitative analysis of human herpesviruses in chronic and acute B cell lymphocytic leukemia and in multiple myeloma. *Leukemia*, 17(1), 185-195. doi:10.1038/sj.leu.2402748

Hofmann, F., & Tiller, F.-W. (2012). *Praktische Infektiologie Erreger, Diagnose, Therapie, Prävention* (3. überarb. und erw. Aufl. ed.). Heidelberg München Landsberg Frechen Hamburg: Ecomed.

Ito, S., Pophali, P., et al. (2013). CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant*, 48(10), 1313-1316. doi:10.1038/bmt.2013.49

Jagasia, M. H., Greinix, H. T., 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. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(3), 389-401 e381. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001

Jang, J. E., Kim, S. J., et al. (2015). Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 94(2), 275-282. doi:10.1007/s00277-014-2190-1

Jansen, J., Hanks, S., Thompson, J. M., Dugan, M. J., & Akard, L. P. (2005). Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med*, 9(1), 37-50.

Jaskula, E., Bochenska, J., Kocwin, E., Tarnowska, A., & Lange, A. (2012). CMV Serostatus of Donor-Recipient Pairs Influences the Risk of CMV Infection/Reactivation in HSCT Patients. *Bone Marrow Res*, 2012, 375075. doi:10.1155/2012/375075

Junghanss, C., Boeckh, M., et al. (2002). Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*, 99(6), 1978-1985.

Koch-Institut, R. (2014). Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health: Zytomegalie-Infektionen. *Epidemiologisches Bulletin*, 3.

Koldehoff, M., Lindemann, M., Opalka, B., Bauer, S., Ross, R. S., & Elmaagacli, A. H. (2015). Cytomegalovirus induces apoptosis in acute leukemia cells as a virus-versus-leukemia function. *Leuk Lymphoma*, 56(11), 3189-3197. doi:10.3109/10428194.2015.1032968

Kollman, C., Howe, C. W., et al. (2001). Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, 98(7), 2043-2051.

- Komatsu, T. E., Pikis, A., Naeger, L. K., & Harrington, P. R. (2014). Resistance of human cytomegalovirus to ganciclovir/valganciclovir: a comprehensive review of putative resistance pathways. *Antiviral Res*, *101*, 12-25. doi:10.1016/j.antiviral.2013.10.011
- Kondo, K., Kaneshima, H., & Mocarski, E. S. (1994). Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(25), 11879-11883.
- Kulozik, A., & Bartram, C. R. (2000). *Molekulare Medizin Grundlagen - Pathomechanismen - Klinik*. Berlin [u.a.]: de Gruyter.
- Labopin, M., Latouche, A., & Suci, S. (2009). Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation - Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) . Retrieved Zugriff am 03.09.2017 unter [https://portal.ebmt.org/sites/clint2/clint/Documents/Statistical Endpoints_CLINT Project_final version.pdf](https://portal.ebmt.org/sites/clint2/clint/Documents/Statistical_Endpoints_CLINT_Project_final_version.pdf)
- Liu, J., Kong, J., et al. (2015). Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clinical Microbiology and Infection*, *21*(12), 1121.e1129-1121.e1115. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.009>
- Ljungman, P., Brand, R., Einsele, H., Frasson, F., Niederwieser, D., & Cordonnier, C. (2003). Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood*, *102*(13), 4255-4260. doi:10.1182/blood-2002-10-3263
- Ljungman, P., Bregni, M., et al. (2010). Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*, *45*(2), 219-234. doi:10.1038/bmt.2009.141
- Ljungman, P., Griffiths, P., & Paya, C. (2002). Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*, *34*(8), 1094-1097. doi:10.1086/339329
- Ljungman, P., Hakki, M., & Boeckh, M. (2011). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*, *25*(1), 151-169. doi:10.1016/j.hoc.2010.11.011
- Ljungman, P., Perez-Bercoff, L., et al. (2006). Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, *91*(1), 78-83.

Lonnqvist, B., Ringden, O., Ljungman, P., Wahren, B., & Gahrton, G. (1986). Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Br J Haematol*, 63(4), 671-679.

Mariotti, J., Maura, F., et al. (2014). Impact of cytomegalovirus replication and cytomegalovirus serostatus on the outcome of patients with B cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20(6), 885-890. doi:10.1016/j.bbmt.2014.02.015

McDonald, G. B., Sharma, P., Matthews, D. E., Shulman, H. M., & Thomas, E. D. (1984). Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*, 4(1), 116-122.

McGlave, P. B., Shu, X. O., et al. (2000). Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the national marrow donor program. *Blood*, 95(7), 2219-2225.

Miller, W., Flynn, P., et al. (1986). Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, 67(4), 1162-1167.

Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., & Schätzl, H. (2010). *Viren mit doppelsträngigem DNA-Genom*, *Molekulare Virologie* (Vol. 3. Auflage): Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.

Mohty, M., Labopin, M., et al. (2010). Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 116(22), 4439-4443. doi:10.1182/blood-2010-02-266551

Mori, T., & Kato, J. (2010). Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 91(4), 588-595. doi:10.1007/s12185-010-0569-x

Nakano, N., Kubota, A., et al. (2014). High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 49(12), 1548-1549. doi:10.1038/bmt.2014.204

Nichols, W. G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., & Boeckh, M. (2002). High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*, 185(3), 273-282. doi:10.1086/338624

Park, M., & Seo, J. J. (2012). Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res*, 2012, 680841. doi:10.1155/2012/680841

Peggs, K. S., Verfuërth, S., et al. (2003). Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *Lancet*, 362(9393), 1375-1377. doi:10.1016/S0140-6736(03)14634-X

Pinana, J. L., Martino, R., et al. (2010). Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: single-centre experience. *Bone Marrow Transplant*, 45(3), 534-542. doi:10.1038/bmt.2009.180

Piukovics, K., Terhes, G., et al. (2017). Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol*, 96(1), 125-131. doi:10.1007/s00277-016-2831-7

Przepiorka, D., Weisdorf, D., et al. (1995). 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*, 15(6), 825-828.

Rasch, B. r., Friese, M., Hofmann, W., & Naumann, E. (2014). *Quantitative Methoden I Elektronische Ressource Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler Springer-Lehrbuch* (pp. Online-Ressource (XIII, 170 S, online resource)). Retrieved from DE-576;springer <http://swbplus.bszbw.de/bsz424911248cov.htm> ; <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-43524-3>

Razonable, R. R. (2005). Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*, 62(8 Suppl 1), S7-13.

Razonable, R. R. (2018). Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. *Curr Opin Organ Transplant*. doi:10.1097/MOT.0000000000000541

Ringden, O., Karlsson, H., Olsson, R., Omazic, B., & Uhlin, M. (2009). The allogeneic graft-versus-cancer effect. *Br J Haematol*, 147(5), 614-633. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07886.x

Robert-Koch-Institut. (2014). Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health: Zytomegalie-Infektionen. *Epidemiologisches Bulletin*, 3, 23-28.

Robin, M., Porcher, R., et al. (2017). Haploidentical transplant in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Adv*, 1(22), 1876-1883. doi:10.1182/bloodadvances.2017007146

Ross, S. A., Novak, Z., Pati, S., & Boppana, S. B. (2011). Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*, 11(5), 466-474.

Schetelig, J., Bornhauser, M., et al. (2008). Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*, 26(32), 5183-5191. doi:10.1200/JCO.2007.15.5184

Schmidt-Hieber, M., Labopin, M., et al. (2013a). CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*, *122*(19), 3359-3364. doi:10.1182/blood-2013-05-499830

Schmidt-Hieber, M., Labopin, M., et al. (2013b). CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*, *122*(19), 3359-3364. doi:10.1182/blood-2013-05-499830

Schmitz, H., von Deimling, U., & Flehmig, B. (1980). Detection of IgM antibodies to cytomegalovirus (CMV) using an enzyme-labelled antigen (ELA). *J Gen Virol*, *50*(1), 59-68. doi:10.1099/0022-1317-50-1-59

Schottstedt, V., Blumel, J., et al. (2010). Human Cytomegalovirus (HCMV) - Revised. *Transfus Med Hemother*, *37*(6), 365-375. doi:10.1159/000322141

Scott, B. L., Pasquini, M. C., et al. (2017). Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*, *35*(11), 1154-1161. doi:10.1200/JCO.2016.70.7091

Sinclair, J. (2008). Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage. *J Clin Virol*, *41*(3), 180-185. doi:10.1016/j.jcv.2007.11.014

Slobedman, B., Stern, J. L., Cunningham, A. L., Abendroth, A., Abate, D. A., & Mocarski, E. S. (2004). Impact of human cytomegalovirus latent infection on myeloid progenitor cell gene expression. *J Virol*, *78*(8), 4054-4062.

Socie, G., Stone, J. V., et al. (1999). Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*, *341*(1), 14-21. doi:10.1056/NEJM199907013410103

Sorrer, M. L., Maris, M. B., et al. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, *106*(8), 2912-2919. doi:10.1182/blood-2005-05-2004

Sousa, H., Boutolleau, D., et al. (2014). Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*, *20*(12), 1958-1967. doi:10.1016/j.bbmt.2014.08.010

Spector, S. A. (1990). Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Semin Hematol*, *27*(2 Suppl 1), 11-16; discussion 28-19.

Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*, *257*(11), 491-496. doi:10.1056/NEJM195709122571102

Tschan-Plessl, A., Stern, M., et al. (2016). Human Cytomegalovirus Infection Enhances NK Cell Activity In Vitro. *Transplant Direct*, 2(7), e89.
doi:10.1097/TXD.0000000000000605

Van der Meer, J., Drew, W., et al. (1996). Summary of the International Consensus Symposium on Advances in the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Research*, 32, 119.

Warren, A. P., Ducroq, D. H., Lehner, P. J., & Borysiewicz, L. K. (1994). Human cytomegalovirus-infected cells have unstable assembly of major histocompatibility complex class I complexes and are resistant to lysis by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*, 68(5), 2822-2829.

Weller, T. H., Hanshaw, J. B., & Scott, D. E. (1960). Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virology*, 12, 130-132.

Wingard, J. R., Majhail, N. S., et al. (2011). Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 29(16), 2230-2239.
doi:10.1200/JCO.2010.33.7212

Yong, M. K., Ananda-Rajah, M., et al. (2017). Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23(11), 1961-1967.
doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.025

Yoon, J. H., Lee, S., et al. (2016). Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget*, 7(13), 17230-17241.
doi:10.18632/oncotarget.7347

Zerr, D. M., Corey, L., Kim, H. W., Huang, M. L., Nguy, L., & Boeckh, M. (2005). Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 40(7), 932-940. doi:10.1086/428060

Zhai, W. J., Wei, J. L., et al. (2009). [Comparison between CMV quantitative PCR and CMV-pp65 antigen test for detection of CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 17(6), 1522-1526.

Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007a). [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e42-44. doi:10.1055/s-2007-959039

Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007b). [Survival analysis: log rank test]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e39-41. doi:10.1055/s-2007-959040

Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007c). [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr*, *132 Suppl 1*, e36-38. doi:10.1055/s-2007-959038

Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, *108*(10), 163-169. doi:10.3238/arztebl.2010.0163