

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Einfluss der Zytomegalie-Virus-Replikation und der in-vivo T-Zell-
Depletion auf das hämatologische Rezidivrisiko bei Patienten mit
akuter myeloischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Nikolaos Tsachakis-Mück

aus
Iraklio
2021

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/75273
URN: urn:nbn:de:hbz:465-20220314-115529-6

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Jan Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. W. Beelen
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Ch. Dohna-Schwake

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 2021

Publikation:

Turki, A.T., Tsachakis-Mück, N., Leserer, S., Crivello, P., Liebregts, T., Betke, L., Alashkar, F., Leimkühler, N.B., Trilling, M., Fleischhauer, K., Beelen, D.W. (2021). Impact of CMV reactivation on relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation depending on disease stage and in-vivo T cell depletion. *Blood Advances* 2021 Oct 7:bloodadvances.2021005509

Meiner Tante Ellen und meinem Onkel Friedrich

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|--|-------|
| 1 EINLEITUNG..... | 8 |
| 1.1 Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie | 8 |
| 1.2 Transplantat-gegen-Wirt Krankheit und Immunprophylaxe mit Anti-T-Lymphozyten- Globulin..... | 11 |
| 1.3 Zytomegalievirus | 13 |
| 1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit..... | 17 |
| | |
| 2 PATIENTEN UND METHODIK | 18 |
| 2.1 Demographische und Erkrankungscharakteristika | 18 |
| 2.2 CMV-Serostatus und Messmethode der viralen Replikation | 20 |
| 2.3 Transplantationscharakteristika und Transplantat-gegen-Wirt Krankheit..... | 22 |
| 2.3.1 Transplantationsablauf und Konditionierungsregime | 22 |
| 2.3.2 Transplantat-gegen-Wirt Krankheit | 23 |
| 2.4 Statistische Methoden | 24 |
| | |
| 3 ERGEBNISSE | 27 |
| 3.1 CMV-Replikation | 27 |
| 3.1.1 ATG-Prophylaxe und Messmethode | 27 |
| 3.1.2 CMV-Serostatus | 30 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Rezidiv der Erkrankung | 31 |
| 3.2.1 CMV-Replikation und Immunprophylaxe mit ATG..... | 31 |
| 3.2.2 Krankheitsstadium..... | 32 |
| 3.2.3 CMV-Serostatus | 35 |
| 3.3 Multivarianzanalyse | 36 |
| 3.3.1 Krankheitsrezidiv | 36 |
| 3.3.2 Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität | 37 |
| 3.3.3 Ereignisfreies und Gesamtüberleben..... | 38 |
| | |
| 4 DISKUSSION | 42 |
| 4.1 CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Nachweismethode und der Immunprophylaxe | 42 |
| 4.2 Antileukämische Wirkung der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Immunprophylaxe | 43 |
| 4.3 Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität, ereignisfreies und Gesamtüberleben | 46 |
| | |
| 5 ZUSAMMENFASSUNG..... | 48 |
| 5.1 Summary..... | 49 |
| | |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | 50 |
| | |
| 7 ANHANG | 63 |
| 7.1 Abkürzungsverzeichnis..... | 63 |
| 7.2 Tabellenverzeichnis..... | 65 |
| 7.3 Abbildungsverzeichnis..... | 66 |

| | | |
|---|------------------|----|
| 8 | DANKSAGUNG..... | 67 |
| 9 | LEBENS LAUF..... | 68 |

1 EINLEITUNG

1.1 Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) stellt weltweit die häufigste Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit zunehmender Tendenz (circa 10% jährlich) dar. Hierzu tragen insbesondere die zunehmende Verfügbarkeit von HLA-identischen nicht-verwandten und HLA-haploidentischen familiären Spendern sowie die Anwendung von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Intensität (im Englischen: reduced intensity conditioning [RIC]) bei, welche die Durchführung der allogenen SZT auch in höherem Patientenalter ermöglichen (Niederwieser et al., 2016).

Die Entscheidung zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation in der ersten Vollremission (im Englischen: complete remission [CR]) der AML erfolgt unter Abwägung von potenziellem Nutzen und Risiken dieser Therapiemaßnahme. Risiken der allogenen SZT sind insbesondere die nicht durch einen leukämischen Krankheitsrückfall bedingte Mortalität (im Englischen: non-relapse mortality [NRM]) und die mit diesem Therapieverfahren verbundene langfristige Morbidität. Viele Scoring-Systeme wurden entwickelt, in welchen Faktoren, wie zum Beispiel das Krankheitsstadium, molekulare und zytogenetische Krankheitsmerkmale und ferner Patienten-, Spender- und Transplantat-Charakteristika zu Risiko-Scores zusammengefasst werden.

In vielen Metaanalysen konnte die Überlegenheit der allogenen SZT in Bezug auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit prognostisch ungünstiger AML in 1. CR im Vergleich zur konventionellen primären Postremissionstherapie (PPRT) nachgewiesen werden (Yanada et al., 2005). Grundlage dieser Vergleiche waren insbesondere „intent-to-treat“ Analysen bei Patienten mit HLA-identischen verwandten Spendern (Cornelissen et al., 2007). Der therapeutische Stellenwert der allogenen SZT in 1. CR ist bei intermediärem Krankheitsrisiko hingegen weniger gut belegt. Bei Patienten mit prognostisch günstiger AML ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine therapeutische Überlegenheit der allogenen SZT in 1. CR, da ihre bessere antileukämische Wirksamkeit durch die im Vergleich zur PPRT höhere

NRM egalisiert wird, so dass das Gesamtüberleben (im Englischen: overall survival [OS]) nicht verbessert wird (Koreth et al., 2009). Trotz Beschränkung der älteren vergleichenden Studien auf Patienten, welche myeloablative Konditionierungsprotokolle und Transplantate von HLA-identischen Geschwisterspendern erhielten, beruhen die Empfehlungen zur myeloablativen allogenen SZT bei jüngeren erwachsenen Patienten mit ungünstigem und intermediärem Risikoprofil maßgeblich auf diesen Vergleichsstudien.

Gemäß den Empfehlungen des Europäischen Leukämie Netzwerks (ELN) soll eine allogene SZT bei erwachsenen Patienten bis zum 60. Lebensjahr mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil und Verfügbarkeit von HLA-identischen verwandten oder nicht verwandten Spendern in 1. CR oder bei Erreichen einer 2. CR nach rezidivierter Erkrankung durchgeführt werden (Döhner et al., 2017). Auch Patienten mit einem Alter über 60 Jahren und geringen Komorbiditäten sollten hinsichtlich der Durchführbarkeit einer allogenen SZT evaluiert werden. Es existiert jedoch kein Therapiestandard für Patienten mit primär refraktärer oder persistierender Erkrankung, die nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten. Jüngere erwachsene Patienten scheinen von einer intensiven Salvage-Chemotherapie zu profitieren, durch die etwa 55% eine erneute CR erreichen. Eine allogene SZT führt bei den respondierenden Patienten zu einem 5-Jahres OS von 40% bei ansonsten infauster Krankheitsprognose (Burnett et al., 2013). Äußerst ungünstig ist die Prognose für ältere Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung oder für Patienten mit rezidivierter AML nach allogener SZT in 1. oder 2. CR. Ein längeres Zeitintervall bis zum Rezidiv nach allogener SZT sowie ein Rezidiv nach erster allogener SZT mit RIC waren mit geringerer Mortalität assoziiert, während ein Patientenalter über 40 Jahren, eine prognostisch ungünstige Zytogenetik, eine aktive Transplantat-gegen-Wirt Krankheit, HLA-differente Spender und Nabelschnurblut als Transplantatquelle Prädiktoren für eine ungünstige Prognose waren. (Bejanyan et al., 2015). Therapieoptionen bei rezidivierter Erkrankung nach allogener SZT sind Kombinationen aus Chemotherapie, zielgerichteten Therapien und Donorlymphozyten-Infusionen (DLI), welche einer alleinigen Chemotherapie überlegen sind (Yan et al., 2013).

Eine wichtige Rolle für die erfolgreiche Durchführung der allogenen SZT spielt die Auswahl des Konditionierungsregimes für die Transplantation. Hierbei müssen

Faktoren wie die Aggressivität der Erkrankung, das Krankheitsstadium, das Alter des Patienten sowie dessen Komorbiditäten berücksichtigt werden. Historisch wurden zuerst sogenannte konventionelle oder myeloablative Konditionierungsprotokolle (im Englischen: myeloablative conditioning [MAC]) entwickelt. Retrospektive Studien unterstreichen die Überlegenheit der MAC mit hochdosiertem Cyclophosphamid und fraktionierter Ganzkörperbestrahlung hinsichtlich der Rezidivrate vor allem bei der akuten lymphatischen Leukämie (Marks et al., 2010). Die Entwicklung von Katarakten, Zweitmalignomen als Spätfolgen der Ganzkörperbestrahlung, persistierende Alopezie sowie die hepatische Venenverschlusskrankheit (VOD) insbesondere nach Anwendung hochdosierter Alkylanzien sind nur einige der typischen Komplikationen nach MAC. Seit Mitte der 90-iger Jahre wurden weniger intensive Konditionierungsprotokolle (RIC) entwickelt, die aufgrund geringerer nicht-hämatologischer Organtoxizitäten besser verträglich, aber dennoch hinreichend immunsuppressiv wirksam sind, um eine dauerhafte Etablierung der Transplantatfunktion zu gewährleisten. Der frühe tierexperimentelle Nachweis, dass für das Anwachsen des Transplantates keine vollständige Eradikation der Patientenblutbildung, sondern lediglich eine ausreichende Immunsuppression – bereits durch eine Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray und nachfolgender medikamentöser Immunsuppression (Storb et al., 1997) – erforderlich ist, führte ferner zur Entwicklung von sogenannten nicht-myeloablativen (NMA) Konditionierungsprotokollen. Die 2009 eingeführte Arbeitsdefinition zur Einteilung der Konditionierungsprotokolle unterscheidet zwischen MAC-Regimen, die eine irreversible Panzytopenie erzeugen und zwingend den Einsatz von Stammzellen zur Wiederherstellung der Knochenmarkfunktion erfordern, NMA-Regimen, nach welchen es ohne Stammzellübertragung zu einer Regeneration der Patientenblutbildung kommt und RIC-Regimen, welche keine der vorherigen Definitionen erfüllen (Bacigalupo et al., 2009).

Ein wesentlicher Vorteil aller RIC-Regime ist die geringere Akuttoxizität mit erhaltener Schleimhautintegrität und verkürzter Neutropeniedauer sowie dadurch bedingter deutlich reduzierter Rate an frühen Bakteriämien, wobei die Inzidenz von Pilz- und Viruserkrankungen im Vergleich zu MAC-Regimen allerdings annähernd vergleichbar erscheint. Die häufig letal verlaufende hepatische VOD, die insbesondere nach Busulfan-basierten MAC-Regimen auftrat, ist nach RIC-Regimen eine deutlich

seltenerer Komplikation und die NRM konnte durch die Einführung von RIC-Regimen insgesamt, aber insbesondere bei älteren Patienten deutlich vermindert werden. Ein wesentlicher Nachteil der RIC-Regime ist jedoch ihre geringere antileukämische Wirksamkeit mit daraus resultierender erhöhter Rezidivrate nach allogener SZT. Insbesondere bei primär prognostisch ungünstiger AML und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, bei denen eine möglichst hohe antileukämische Wirkintensität der im Rahmen der Konditionierungstherapie applizierten Radio- und Chemotherapie für den Therapieerfolg der allogenen SZT mit ausschlaggebend sind, verbessern MAC-Regime die kurative Erfolgsaussicht im Vergleich zu RIC-Regimen.

1.2 Transplantat-gegen-Wirt Krankheit und Immunprophylaxe mit Anti-T-Lymphozyten Globulin

Die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (im Englischen: Graft-versus-Host-Disease [GvHD]) ist Ausdruck einer immunologischen Reaktion des transplantierten Spender-Immunsystems gegen differierende Histokompatibilitäts-Antigene in den Patientengeweben, welche eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach einer allogenen SZT darstellt. Pathophysiologisch beruht die akute GvHD gemäß dem von Ferrara et al. postulierten 3-Phase-Modell primär auf einer Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) des Patienten mit verstärkter Präsentation der zwischen Spender und Patient differierenden Histokompatibilitäts-Antigene. In der Folge der Erkennung dieser Antigene durch alloreaktive T-Lymphozyten des Spender-Immunsystems resultiert eine Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Migration der Spender-T-Lymphozyten, die letztendlich die Zielorganschädigungen, histologisch als epitheliale Apoptosen in den Zielorganen identifizierbar, bewirken. (Ferrara et al., 2009). Zwei klinische Verlaufsformen der GvHD wurden bereits sehr frühzeitig von der renommierten Arbeitsgruppe am Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle/USA in Abhängigkeit von der zeitlichen Entwicklung der klinischen GvHD-Symptome nach allogener SZT und ihren Organmanifestationen beschrieben (Glucksberg et al., 1974; Przepiora et al., 1995). Die akute GvHD tritt definitionsgemäß innerhalb der ersten 100 Tage auf mit vorwiegender Beteiligung der äußeren Haut, der intestinalen Schleimhäute und der Gallengangsepithelien. Die

chronische GvHD manifestiert sich nach Tag 100 entweder primär (de-novo chronisch) oder aus einer akuten GvHD hervorgehend (sekundär chronisch) vorrangig in Form sklerosierender Haut- und Schleimhautveränderungen, Gelenkkontrakturen, exokriner Sicca-Symptomatik und persistierender Immundefizienz und weist von der klinischen Symptomatik Ähnlichkeiten zu Autoimmunerkrankungen auf. Durch die Veränderungen der Spenderauswahl und der Transplantatgewinnung für die allogene SZT in den letzten drei Dekaden mit stark steigenden Anteilen nicht verwandter Spender oder in jüngerer Zeit auch HLA-haploidentischer familiärer Spender, sowie der Verwendung peripherer Blutstammzellpräparate mit deutlich höherem Spender-T-Zellgehalt haben sich die klassischen klinischen Erscheinungsformen der GvHD verändert. Daher wurde die Etablierung weiterer diagnostischer Kriterien für Klassifikation der GvHD notwendig (Filipovich et al., 2005).

Neben, aber insbesondere in Verbindung mit der akuten und chronischen GvHD existiert eine weitere immunologische Wirkung des Spender-Immunsystems, die zur erfolgreichen Elimination der malignen hämatologischen Grunderkrankung beiträgt und insbesondere bei einem leukämischen Rezidiv nach allogener SZT therapeutisch genutzt werden kann. Dieser sogenannte Transplantat-gegen-Leukämie (im Englischen: Graft-versus-Leukemia [GvL]) Effekt ist neben der Konditionierungstherapie der ausschlaggebende antileukämische Wirkmechanismus der allogenen SZT und kann durch die Übertragung von Spenderlymphozyten-Infusionen verstärkt werden (Kolb, 2008).

Verschiedene Strategien wurden zur Vorbeugung höhergradiger akuter GvHD, die eine mit dem klinischen Schweregrad ansteigende ungünstige Prognose aufweisen, entwickelt. Die am häufigsten eingesetzte medikamentöse Prophylaxe ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (Cyclosporin A [CsA] oder Tacrolimus) mit Methotrexat (MTX) (Storb et al., 1992). An Stelle von MTX wurde Mycophenolat Mofetil aufgrund der geringeren Schleimhaut- und Hämatotoxizität geprüft, ist jedoch in der prophylaktischen Effektivität insbesondere nach allogener SZT mit nicht verwandten Spendern MTX unterlegen. Auch mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) konnten mit vergleichbarer Wirksamkeit eingesetzt werden, erhöhen jedoch das Risiko für eine Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie insbesondere in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren signifikant. Eine signifikante Reduktion

sowohl der akuten, als auch der chronischen GvHD konnte durch die in-vivo-Depletion der Spender-T-Lymphozyten mit polyklonalem Anti-T-Lymphozyten Globulin (ATG) in Kombination mit der Standardprophylaxe nachgewiesen werden (Finke et al., 2009). Die ersten Sera wurden durch die Immunisierung von Pferden und später von Kaninchen mit humanen Thymozyten gewonnen, was die Bezeichnung als Antithymozytenglobulin erklärt. Gängige Präparate sind ATGAM (Pferd) in den USA, ein heutzutage auch für die immunsuppressive Primärtherapie der schweren aplastischen Anämie etabliertes Präparat, und das Thymoglobulin (Kaninchen) in Europa. Ein weiteres, insbesondere in Deutschland im Rahmen der allogenen SZT angewandtes Anti-T-Lymphozyten Globulin ist ATG Neovii[®] (früher Fresenius), das durch die Immunisierung von Kaninchen mit der leukämischen T-Lymphoblasten-Zelllinie Jurkat gewonnen wird. Mit diesem ATG-Präparat konnte in einer multizentrischen randomisierten europäischen Studie eine höhere prophylaktische Effektivität gegen höhergradige akute und extendierte chronische GvHD in der Kombination mit CsA und MTX im Vergleich zur alleinigen immunpharmakologischen Standardprophylaxe nachgewiesen werden (Finke et al., 2009). Diese Ergebnisse konnten insbesondere in Hinblick auf die Reduktion der chronischen GvHD bestätigt werden (Kröger et al., 2016). Ferner scheint ATG nach HLA-differenter allogener SZT den negativen Einfluss der HLA-Differenz auf das GvHD-Risiko aufzuheben (Ayuk et al., 2008). Als monoklonales Präparat wurde insbesondere der CD52-Antikörper Alemtuzumab zur in-vivo T-Zelldepletion geprüft (Novitzky et al., 2008), hat sich jedoch in dieser Indikation nicht etablieren können. Für die GvHD-Prophylaxe im Rahmen der allogenen SZT mit HLA-haploidentischen familiären Spendern stellt die Applikation von hochdosiertem Cyclophosphamid an den Tagen 3 und 4 nach der Transplantation und nachfolgend Tacrolimus und MMF mittlerweile die Standardprophylaxe dar (Luznik et al., 2010).

1.3 Zytomegalievirus

Das humane Zytomegalievirus (im Englischen: cytomegalovirus [CMV]) ist ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus (dsDNA) und gilt als opportunistischer Erreger mit ubiquitärer, weltweiter Verbreitung. Die Durchseuchung beträgt bei Erwachsenen

50% - 90% und ist von Alter und sozioökonomischen Faktoren abhängig. Wie alle Herpesviren besitzt CMV die Fähigkeit, nach der Primärinfektion eine latente Infektion zu etablieren, bei der keine nachweisbare Virusvermehrung stattfindet, jedoch eine kleine Anzahl viraler Gene exprimiert wird. Zu den Zellen, in denen das Virus in-vivo Latenz etabliert, gehören auch hämatopoietische Stammzellen sowie Monozyten. Bei gesunden, immunkompetenten Menschen verursacht das Virus eine Zytomegalie-Erkrankung (Vergrößerung infizierter Zellen), die überwiegend asymptomatisch oder mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen verläuft. Bei Neugeborenen oder Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt, sowie unter immunsuppressiver Therapie kann die Infektion Komplikationen hervorrufen und zahlreiche Endorganschäden bewirken. Hierzu zählen insbesondere die Lunge (interstitielle Pneumonie), die Leber (Hepatitis), der Magen-Darm-Trakt (Ösophagitis, Gastritis, Enteritis), das Gehirn (Encephalitis), das Knochenmark (hämatopoetische Insuffizienz) und die Augen mit Befall der Netzhaut (Retinitis), die zur Erblindung führen kann (Ljungman et al., 2011). Die CMV-Infektion nach allogener Stammzelltransplantation tritt meistens als Reaktivierung einer latenten Infektion bei CMV-seropositiven Empfängern auf. Die Schwere des Verlaufs einer CMV-Infektion nach allogener SZT hängt entscheidend von der zellulären antiviralen Immunrestitution ab und kann durch Quantifizierung CMV-spezifischer CD8+ T-Zellen im peripheren Blut bei Risikopatienten mit CMV-Infektion prognostiziert werden (Yong et al., 2017).

Die Labordiagnostik einer CMV-Primärinfektion besteht im Wesentlichen aus einer Stufendiagnostik mit Antikörperbestimmung. Eine Serokonversion, d. h. der erstmalige Nachweis CMV-spezifischer IgG-Antikörper, ist beweisend für eine stattgehabte Primärinfektion. Eine replikative CMV-Infektion wird heutzutage durch den Nachweis von Virusgenom mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) diagnostiziert, mit der auch eine quantitative Bestimmung (qPCR) der Viruslast möglich ist. Vor der Etablierung der CMV-qPCR wurde die quantitative Expression eines CMV-Proteins, des Tegumentproteins pp65, in Blut-Leukozyten, zum Beispiel durch Immunfluoreszenzmikroskopie oder Immunhistochemie zum Nachweis einer replikativen CMV-Infektion eingesetzt. Eine primäre Infektion tritt bei CMV-seronegativen Patienten hauptsächlich durch Transplantate CMV-seropositiver Spender

auf. Aus den unterschiedlichen CMV-Serokonstellationen von Patient und Spender resultieren unterschiedliche Risiken einer replikativen CMV-Infektion nach allogener SZT: Das höchste Risiko besteht für einen CMV-seropositiven Empfänger (Rezipient [R]+) mit CMV-seronegativem Spender (Donor [D]-) und beträgt bis zu 80%. Das Risiko bei CMV-Seropositivität des Spenders und des Empfängers (R+/D+) ist moderat. Die Konstellation eines CMV-seropositiven Spenders und CMV-seronegativen Empfängers (R-/D+) kommt deutlich seltener vor (<10%), was vorrangig durch die Selektion CMV-seronegativer Spender bei Verfügbarkeit mehrerer HLA-identischer Spender zu erklären ist. Replikative CMV-Infektionen sind in der Serokonstellation R-/D- seit Einführung Leukozyten-filtrierter Blutprodukte nach allogener SZT äußerst selten (Blyth et al., 2016). Ein serologisches CMV-Monitoring wird generell während der immunologischen Rekonstitution bis zu 100 Tagen nach allogener SZT empfohlen sowie bei hochgradiger GvHD und/oder fortgeführter intensiver Immunsuppression auch über längere Zeitperioden bis zur Erholung der spezifischen zellulären Immunität. Das quantitative Monitoring der CMV-Replikation und die dadurch begründete präemptive Therapie einer CMV-Virämie stellen bislang die wichtigste Strategie zur Verhinderung einer CMV-Organinfektion nach allogener SZT dar. Damit beträgt die direkte CMV-Infektions-assoziierte Mortalität nur noch circa 1%, die NRM von Patienten mit CMV-Replikation ist allerdings weiterhin höher als die von Patienten ohne CMV-Replikation nach allogener SZT (Green et al., 2012; Teira et al., 2016).

Die Therapie einer replikativen CMV-Infektion nach allogener SZT erfolgt mit dem virostatischen Guanin-Analogon Ganciclovir. Bei mangelndem Erfolg einer Ganciclovir-Therapie aufgrund einer Resistenz stehen mit den DNA-Polymerase- und reversen Transkriptase-Hemmern Foscarnet und Cidofovir weitere wirksame antivirale Substanzen zur Verfügung. Als Erhaltungstherapie kommt das oral verfügbare Valganciclovir zur Anwendung. Alle Medikamente gehen jedoch mit z. T. erheblichen Nebenwirkungen wie Myelo-, Nephro- und Hepatotoxizität einher. Neue antivirale Therapien haben entweder hochgradige Nebenwirkungen (Brincidofovir) (Marty et al., 2013) oder eine inadäquate Wirksamkeit (Maribavir) (Marty et al., 2011) gezeigt. Eine weitere therapeutische Option bietet der adoptive Transfer von ex-vivo isolierten oder expandierten Spender CMV-spezifischen T-Zellen (VSTs) zur rascheren CMV-spezifischen Immunrekonstitution, der bereits in zahlreichen klinischen Studien

erfolgreich eingesetzt werden konnte (Blyth et al., 2013; Clancy et al., 2013; Peggs et al., 2011).

Ein entscheidender Fortschritt in der Prophylaxe einer replikativen CMV-Infektion nach allogener SZT stellt die Einführung des CMV-Terminase-Komplex-Hemmers Letermovir dar, der in einer multizentrischen prospektiven Phase 3 Studie ein signifikant geringeres Risiko einer klinisch relevanten CMV-Infektion nach der allogener SZT bei CMV-seropositiven Patienten erbrachte. Aufgrund der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde Letermovir in die Empfehlungen zur CMV-Prophylaxe nach allogener SZT aufgenommen und wird inzwischen an den meisten Behandlungszentren prophylaktisch eingesetzt (Ljungman et al., 2019; Marty et al., 2017).

Zahlreiche Arbeiten haben bisher den Einfluss einer CMV-Replikation auf das leukämische Rezidiv bei AML-Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation untersucht. Bereits 2011 konnte der antileukämische Effekt der CMV-Replikation auf das hämatologische Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie dokumentiert werden (Elmaagacli et al., 2011). Dieser Effekt konnte einheitlich auch bei Patienten mit anderen hämatologischen Neoplasien, wie myeloproliferativen Erkrankungen (Peric et al., 2018) oder malignen Lymphomen (Koldehoff et al., 2017) nachgewiesen werden. Weitere klinische Untersuchungen des antileukämischen Effektes der CMV-Replikation kamen zu divergierenden Ergebnissen: Während einige Autoren keinen Einfluss der Virus-Replikation auf das AML-Rezidiv nach allogener SZT nachweisen konnten (Teira et al., 2016), bestehen Hinweise, dass eine Immunprophylaxe mit ATG möglicherweise einen solchen antileukämischen Effekt nivellieren kann (Busca et al., 2015). Als Ursache für die antileukämische Wirkung einer replikativen CMV-Infektion wurden verschiedene potentielle zelluläre Mechanismen der antileukämischen Wirkung einer replikativen CMV-Infektion postuliert, die vorrangig durch aktivierte zytotoxische T-Zellen, $\gamma\delta$ T-Zellen und NK-T-Zellen des Spenderimmunsystems nach allogener SZT vermittelt werden (Elmaagacli and Koldehoff, 2016).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die in Vorarbeiten bei Patienten mit AML nach allogener SZT nachgewiesene antileukämische Wirkung einer replikativen CMV-Infektion (Elmaagacli et al., 2011) auch nach einer in-vivo-T-Zell-Depletion mit ATG nachweisbar ist. Ferner werden zwei Methoden zum quantitativen Nachweis einer replikativen CMV-Infektion (qPCR und pp65-Antigenämie) in Abhängigkeit von der ATG-Prophylaxe verglichen.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde der Einfluss der CMV-Replikation innerhalb der ersten 100 Tagen sowie des CMV-Serostatus von Spender und Patient auf das hämatologische Rezidivrisiko nach allogener SZT in Abhängigkeit von der ATG-Prophylaxe bei Patienten mit AML in einer retrospektiven Analyse untersucht. Als weitere potenzielle Einflussfaktoren wurden das Krankheitsstadium, die Geschlechtskonstellation zwischen Spender und Patient, das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD sowie die Intensität des Konditionierungsregimes durch eine Multivarianzanalyse evaluiert. Neben dem Einfluss der CMV-Replikation auf das hämatologische Rezidivrisiko wurden als weitere Endpunkte die nicht durch ein Rezidiv-bedingte Mortalität, das Ereignis-freie Überleben sowie das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 60 Monaten nach allogener SZT evaluiert.

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Demographische und Erkrankungscharakteristika

Das analysierte Patientenkollektiv umfasst 687 konsekutive erwachsene Patienten, die zwischen den Jahren 1997 und 2017 eine allogene Transplantation aus dem Knochenmark (KMT) oder dem peripheren Blut gewonnener hämatopoietischer Stammzellen (PBSZT) in der Klinik für Knochenmarktransplantation des Universitätsklinikums Essen aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie erhielten. Alle Patienten hatten vor der Transplantation ihr schriftliches Einverständnis für die anonymisierte Erhebung, elektronische Speicherung und wissenschaftliche Auswertung ihrer demographischen Daten sowie für Transplantations-spezifische anonymisierte Auswertungen erteilt. Sämtliche Daten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet. Die demographischen Charakteristika der Patienten in Abhängigkeit der Immunprophylaxe mit ATG werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|---|------------|------------|------------|------------------------|
| Patientenzahl [N (%)][†] | 420 (61) | 267 (39) | 687 (100) | |
| Geschlecht [N (%)] | | | | |
| Männlich | 228 (33) | 118 (17) | 346 (51) | = 0.0122 |
| Weiblich | 192 (28) | 149 (22) | 341 (49) | |
| Patientenalter [Jahre][‡] | 48 (16-73) | 55 (18-76) | 50 (16-76) | <0.0001 |
| Erkrankungsstadium [N (%)] | | | | |
| Früh | 164 (24) | 129 (19) | 293 (43) | = 0.0177 |
| Fortgeschritten | 256 (37) | 138 (20) | 394 (57) | |

* Signifikanztestung: diskrete Variablen mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test, kontinuierliche Variablen mit dem Wilcoxon-Rang-Summentest

[†] N = Patientenzahl

[‡] Median (Min-Max)]

Eine systematische Behandlung der Patienten mit einer ATG-Prophylaxe wurde im Jahr 2009 eingeführt (Finke et al., 2009). Das Patientenalter stieg in dem 20-jährigen Beobachtungszeitraum der Analyse kontinuierlich an. Dadurch lassen sich die signifikanten Unterschiede der Altersverteilung zwischen den beiden Patientengruppen in Abhängigkeit von der ATG-Prophylaxe erklären. Der Remissionsstatus der Erkrankung wurde durch eine innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Konditionierungstherapie durchgeführte Knochenmarkpunktion überprüft. Als frühes Krankheitsstadium wurde nur die 1. CR bewertet, alle weiteren Stadien wurden entsprechend als fortgeschritten kategorisiert. Die Indikation zur allogenen SZT wurde gemäß den jeweils geltenden Empfehlungen und Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und des Europäischen Leukämienetzwerkes gestellt.

In Tabelle 2 werden die Spendercharakteristika zusammenfassend dargestellt. Verwandte Spender wurden durch niedrig-auflösende HLA-Gentypisierung an den HLA Loci A, B, C, DRB1 und DQB1 als HLA-identisch (10/10 MRD) oder partiell HLA-kompatibel mit höchstens einer Antigen- oder Allel-Differenz an den HLA-Genorten A, B, C, DRB1 oder DQB1 (9/10 MMRD) identifiziert. Nicht verwandte Spender wurden durch hochauflösende HLA-Typisierung als HLA-identisch (10/10 MUD) oder partiell kompatibel (9/10 MMUD) kategorisiert.

Tabelle 2: Demographische Spendercharakteristika in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|--|------------|------------|------------|------------------------|
| Spenderzahl [N (%)][†] | 420 (61) | 267 (39) | 687 (100) | |
| Geschlecht [N (%)] | | | | |
| Männlich | 228 (33) | 118 (17) | 346 (50) | = 0.012 |
| Weiblich | 192 (28) | 149 (22) | 341 (50) | |
| Spenderalter [Jahre] | | | | |
| Median [Min-Max] | 41 [10-72] | 32 [15-64] | 38 [10-72] | < 0.0001 |
| Spendertyp [N (%)] | | | | |
| Familienspender | 214 (31) | 0 (0) | 214 (31) | < 0.0001 |
| Fremdspender | 206 (30) | 267 (39) | 473 (69) | |
| Histokompatibilität [N (%)][‡] | | | | |
| MRD | 214 (51) | 0 (0) | 214 (31) | < 0.0001 |
| MMRD | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| MUD | 198 (47) | 226 (85) | 424 (62) | |
| MMUD | 8 (2) | 41 (15) | 49 (7) | |

* Signifikanztestung: diskrete Variablen mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test, kontinuierliche Variablen mit dem Wilcoxon-Rang-Summentest

[†] N = Patientenanzahl

[‡] MRD: HLA-identischer verwandter Spender, MMRD: partiell HLA-kompatibler verwandter Spender, MUD: HLA-identischer Fremdspender, MMUD: partiell HLA-kompatibler Fremdspender

2.2 CMV-Serostatus und Messmethode der viralen Replikation

Der CMV-Serostatus und die virale Replikation wurden im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Essen untersucht. Bei allen Patienten und Spendern wurde der CMV Immunglobulin-G (IgG) Serostatus vor der allogenen SZT evaluiert (Tabelle 3). Die Untersuchung der CMV-Replikation nach der Transplantation erfolgte durch Bestimmung der pp65-Antigenämie oder der CMV-Last mittels qPCR im peripheren Blut, beginnend ab der zellulären Rekonstitution bei einem Leukozytenwert von >500/μl zweimal wöchentlich bis zum Ende der stationären Behandlung und

anschließend in wöchentlichen Intervallen bis zur Woche 16 nach der Transplantation. Die Ergebnisse wurden als Anzahl der das CMV-pp65-Antigen exprimierenden Zellen pro 5×10^5 Blutleukozyten oder als Anzahl der CMV-Kopien pro ml Blut mit der CMV-qPCR-Analyse angegeben. Als CMV-Replikation wurde der Nachweis von mindestens 25 pp65-Antigen positiven Zellen in zwei zeitlich konsekutiven Messungen oder der Nachweis von mindestens 1000 CMV-Kopien/ml mittels qPCR gewertet. Bei Nachweis einer CMV-Replikation wurde eine präemptive antivirale Therapie mit 5 mg/kg Ganciclovir zweimal täglich intravenös initiiert und als intravenöse oder orale Erhaltungstherapie bis zum Nachweis von zwei konsekutiven negativen Messungen fortgeführt. Bei Persistenz der CMV-Replikation unter Ganciclovir wurde die Therapie nach Entscheidung des behandelnden Arztes auf Foscarnet oder Cidofovir umgestellt.

Tabelle 3: CMV-IgG Serostatus und Nachweismethode der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|---|----------|----------|-----------|------------------------|
| CMV-IgG-Serostatus [N (%)][†] | | | | |
| Patient/Spender | | | | |
| -/- | 143 (21) | 60 (9) | 203 (30) | < 0.0001 |
| +/+ | 172 (25) | 113 (16) | 285 (41) | |
| +/- | 76 (11) | 71 (10) | 147 (21) | |
| -/+ | 29 (4) | 23 (3) | 52 (8) | |
| Nachweismethode [N (%)] | | | | |
| pp65-Antigenämie | 318 (46) | 75 (11) | 393 (57) | < 0.0001 |
| qPCR | 102 (15) | 192 (28) | 294 (43) | |
| Gesamt [N (%)] | 420 (61) | 267 (39) | 687 (100) | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

[†] N = Patientenzahl

Durch den systematischen Einsatz der CMV-qPCR ab Juni 2011 und der ATG-Immunprophylaxe seit dem Nachweis ihrer Wirksamkeit in einer prospektiven

randomisierten Studie (Finke et al., 2009) erklären sich die signifikanten Unterschiede in der Verteilung der CMV-Nachweismethoden und der ATG-Immunprophylaxe.

2.3 Transplantationscharakteristika und Transplantat-gegen-Wirt Krankheit

2.3.1 Transplantationsablauf und Konditionierungsregime

Alle Patienten wurden von Beginn der Konditionierung bis zur Entlassung in umkehrisolierten Einzelzimmern mit einem hoch effizienten Partikelluftfilter behandelt. Weiterhin erfolgten die etablierte antibiotische Prophylaxe und weitere supportive Therapiemaßnahmen (Beelen et al., 1999). Die Konditionierungsregime wurden anhand der Erkrankungs- und individuellen Patientencharakteristika gemäß der Empfehlungen der European Blood and Marrow Transplantation Cooperative Group festgelegt. Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren wurden mit einem myeloablativen Konditionierungsregime behandelt, während ältere oder komorbide Patienten ein Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität erhielten. Somit erhielten 40% ein myeloablatives und 60% der Patienten ein Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität. Zur Blutzellsubstitution wurden ausschließlich bestrahlte und Leukozyten-filtrierte Blutprodukte verwendet.

Das Patientenalter und die Komorbidität der Patienten zum Transplantationszeitpunkt nahmen in dem Beobachtungszeitraum der Analyse stetig zu. Dadurch ist der signifikant häufigere Einsatz von RIC-Regimen zu erklären. Die immunbiologisch relevante Geschlechtskonstellation weiblicher Spender/männlicher Empfänger trat signifikant seltener auf, was auf die präferenzielle Auswahl gleichgeschlechtlicher Konstellationen bei Vorhandensein mehrerer HLA-identischer Spender zurückzuführen ist (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Transplantationscharakteristika in Abhängigkeit von der in-vivo-T-Zell-Depletion mit ATG

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|---|---------------------|--------------------|---------------|--------------------------------|
| Konditionierungsregime [N (%)][†] | | | | |
| MAC [‡] | 228 (33) | 46 (7) | 274 (40) | < 0.0001 |
| RIC [‡] | 192 (28) | 221 (32) | 413 (60) | |
| Geschlechtskonstellation [N (%)][†] | | | | |
| Spender/Empfänger | | | | = 0.0063 |
| weiblich/männlich | 58 (8) | 19 (3) | 77 (11) | |
| andere Konstellationen | 362 (53) | 248 (36) | 610 (89) | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

[†] N = Patientenzahl

[‡] MAC: Myeloablatives Konditionierungsregime, RIC: Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität

2.3.2 Transplantat-gegen-Wirt Krankheit

Die Klassifikation der akuten und chronischen GvHD erfolgte nach den klinischen Glucksberg-Kriterien, wobei die chronische GvHD definitionsgemäß erst ab Tag +101 nach der Transplantation gewertet wurde. Die immunpharmakologische GvHD-Prophylaxe bestand aus kontinuierlicher intravenöser Cyclosporin A-Infusion beginnend mit einer Tagesdosis von 3 mg/kg KG oder kontinuierlicher intravenöser Tacrolimus-Infusion mit einer Tagesdosis von 0,03 mg/kg KG ab Tag -1 vor der Transplantation in Kombination mit einem kurzen Kurs Methotrexat an Tag +1, +3, +6 und +11 oder Mycophenolat mofetil bei einzelnen Patienten. Die Cyclosporin A-Applikation wurde vor der Entlassung Blutspiegel-adaptiert oralisiert, um einen Zielspiegel zwischen 150 und 250 ng/ml zu erreichen. Die Tacrolimus- Infusion wurde ebenfalls vor Entlassung Blutspiegel-adaptiert oralisiert, um den gewünschten Zielspiegel von 3-10 ng/ml zu gewährleisten. Patienten mit nicht verwandten Spendern erhielten nach den aktuell geltenden Leitlinien eine in-vivo T-Zell-Depletion mittels ATG in einer Dosis gemäß der aktuellen Empfehlungen (Turki et al., 2020). Bei Patienten ohne klinische Zeichen einer GvHD wurde die CSA-Dosis beginnend am Tag

+100 reduziert. Die Erstlinientherapie bei akuter GvHD Grad III-IV bestand aus intravenöser Gabe von 2 mg /kg Körpergewicht Methylprednisolon für 5 bis 7 Tage, welches bei gutem Ansprechen in 3-Tages-Schritten reduziert und beendet wurde. Bei Refraktärität der akuten GvHD erfolgte eine Zweitlinientherapie nach den aktuell geltenden Leitlinien oder nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes. Alle Patienten wurden nach der Entlassung in wöchentlichen Intervallen für die ersten 2 Monate ambulant nachgesorgt und die Intervalle wurden gemäß der klinischen Situation schrittweise prolongiert. Alle Langzeit-überlebenden Patienten wurden mindestens jährlich ambulant nachgesorgt. Tabelle 5 stellt die Häufigkeit der akuten und chronischen GvHD in Abhängigkeit der Immunprophylaxe mit ATG dar.

Tabelle 5: Häufigkeit der akuten und chronischen GvHD in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|--|-----------------|----------------|---------------|--------------------------------|
| Akute GvHD [N (%)][†] | | | | |
| Stadium 0 – I | 359 (52) | 245 (36) | 604 (88) | = 0.0160 |
| Stadium II – IV | 61 (9) | 22 (3) | 83 (12) | |
| Chronische GvHD [N (%)][†] | | | | |
| keine und limitiert | 300 (44) | 218 (32) | 518 (75) | = 0.0027 |
| extendiert | 120 (17) | 49 (7) | 169 (25) | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

[†] N = Patientenanzahl

2.4 Statistische Methoden

Folgende Variablen wurden als potenzielle Einflussfaktoren in den univariaten Analysen dieser Arbeit evaluiert: die Messmethode der viralen Replikation, die Immunprophylaxe mit ATG, die CMV-Replikation und der CMV-Serostatus von Patienten und Spendern. Endpunkte dieser Arbeit sind die CMV-Replikation, das hämatologische Erkrankungsrezidiv, die nicht durch ein Rezidiv bedingte Mortalität, das Ereignis-freie Überleben und das Gesamtüberleben. Der Zeitraum für die

Untersuchung der CMV-Replikation wurde auf 100 Tage ab dem Tag der allogenen SZT begrenzt. Der Beobachtungszeitraum aller anderen klinischen Endpunkte betrug 60 Monate ab dem Tag der allogenen SZT. Zusätzlich wurden in der Multivarianzanalyse die Variablen Krankheitsstadium, akute und chronische GvHD, die Geschlechtskonstellation weiblicher Spender und männlicher Empfänger, die Konditionierungsintensität, die Stammzellquelle, die Histokompatibilität, der CMV-Serostatus des Spenders, die CMV-Replikation, das Alter von Spender und Empfänger und die Immunprophylaxe mit ATG untersucht. Unterschiede der Häufigkeiten diskreter Variablen wurden mit dem zweiseitigen Fisher-Exact Test auf Signifikanz untersucht. Der Wilcoxon-Rang-Summentest wurde zur Signifikanztestung von Unterschieden kontinuierlicher Variablen verwendet. Der Median, das Minimum und Maximum (Min.-Max.) wurden als Lagemaßen kontinuierlichen Variablen angegeben. Um Interaktionen durch konkurrierende Ereignisse für das leukämische Rezidiv (Tod ohne leukämisches Rezidiv), für die NRM (leukämisches Rezidiv) oder der CMV-Replikation (leukämisches Rezidiv oder NRM ohne CMV-Replikation) zu berücksichtigen, wurden die zeitabhängigen Ereignis-Wahrscheinlichkeiten durch Ursachen-spezifische kumulative Inzidenzraten ermittelt (Gooley et al., 1999; Prentice et al., 1978). Die Ursachen-spezifischen Inzidenzen wurden mit der Methode nach Gray auf Signifikanz getestet (Gray, 1988). Die Hazard-Ratios (HR) und die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) von Ursachen-spezifischen Endpunkten wurden mit der Methode von Fine und Gray berechnet (Fine and Gray, 1999).

Bei allen Multivarianzanalysen der untersuchten Endpunkte, die jeweils mit Cox-Modellen (im Englischen: proportional hazards general linear model [PHGLM]) durchgeführt wurden, wurden die oben genannten Variablen berücksichtigt (Cox, 1972). Der Zeitpunkt der CMV-Replikation wurde als zeitabhängige Variable bei der Modellbildung des hämatologischen Rezidivs untersucht. Alle PHGLM-Analysen wurden bei Erreichen eines Signifikanzniveaus von <1% in der univariaten Prüfung schrittweise in die Modelle aufgenommen. Ein Signifikanzniveau von mindestens 1% nach Adjustierung für alle weiteren signifikanten Variablen in den Modellen wurde für den Verbleib einer Variable im Modell gefordert. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistical Analysis Software (SAS, Release 9.4, Versionsnummer 7.100.1.2711, 2015, SAS/STAT User's Guide 14.1; Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Die

Daten für alle graphischen Darstellungen der Ergebnisse wurden im Rahmen der statistischen Analysen mithilfe des SAS Output Delivery Systems erzeugt und mit der SAS Graphics Template Language in Grafiken im Portable Network Graphics Format umgewandelt.

3 ERGEBNISSE

3.1 CMV-Replikation

3.1.1 ATG-Immunprophylaxe und Nachweismethode

Als initiale Endpunkte wurden die Inzidenz einer messbaren CMV-Replikation sowie der Einfluss der Messmethoden und der Immunprophylaxe mit ATG auf die CMV-Replikation untersucht. Bei 247 von 687 Patienten (36%) konnte eine CMV-Replikation nachgewiesen werden. Die zeitabhängigen kumulativen Inzidenzen der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Immunprophylaxe mit ATG und den Messmethoden werden in Tabelle 6 dargestellt.

Eine CMV-Replikation trat unabhängig von der Messmethode signifikant häufiger bei Patienten auf, die eine Immunprophylaxe mit ATG erhielten, wie Abbildung 1-A veranschaulicht. Die pp65-Antigenbestimmung erbrachte interessanterweise keine signifikante Unterlegenheit bei der Detektion einer replikativen CMV-Infektion im Vergleich zur qPCR-Untersuchung, wenn nur die Patientengruppe ohne ATG-Immunprophylaxe betrachtet wurde. Im Gegensatz dazu bestand mit der qPCR-Analyse eine signifikant höhere Detektionsrate der CMV-Replikation für die gesamte Patientenkohorte und die Patientengruppe, die eine ATG-Immunprophylaxe erhielten. Abbildungen 1-B bis 1-D stellen die kumulative CMV-Replikationsinzidenz in Abhängigkeit von der Messmethode dar.

Tabelle 6: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe und der Nachweismethode

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* | |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|---------|
| pp65 | 27 (22 – 32) | 39 (28 – 50) | 29 (25 – 34) | = 0.0214 | < 0.001 |
| qPCR | 31 (22 – 40) | 54 (46 – 60) | 45 (39 – 50) | < 0.001 | |
| Gesamt | 28 (24 – 32) | 49 (43 – 55) | | | |
| Signifikanz | = 0.3884 | = 0.0124 | | | |
| [p-Wert]* | < 0.001 | | | | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

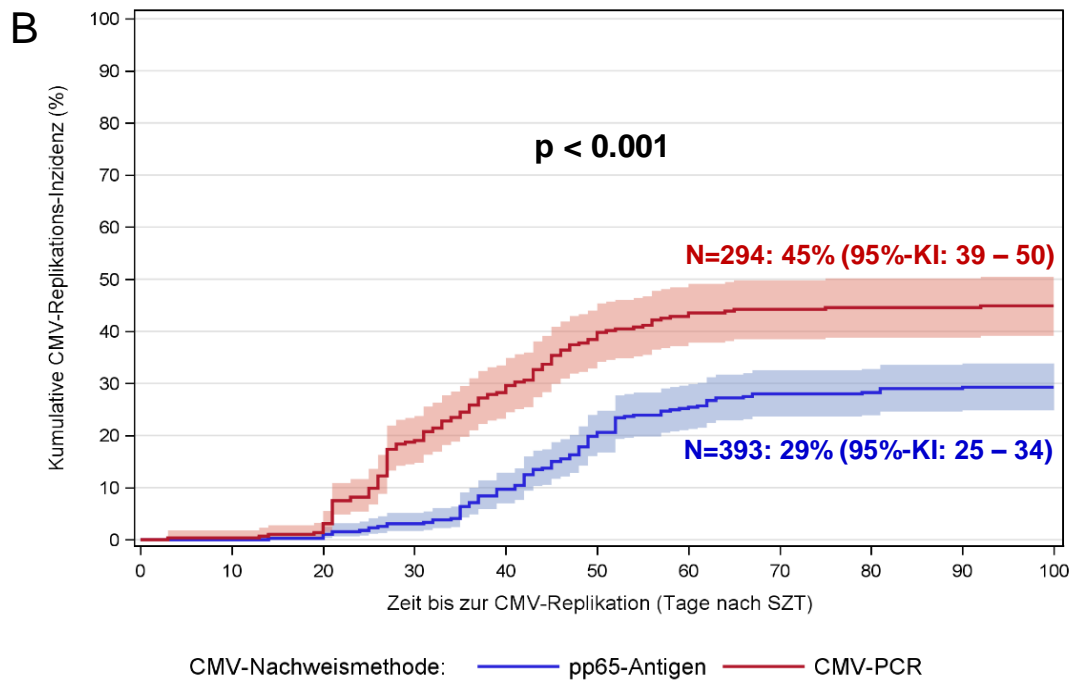
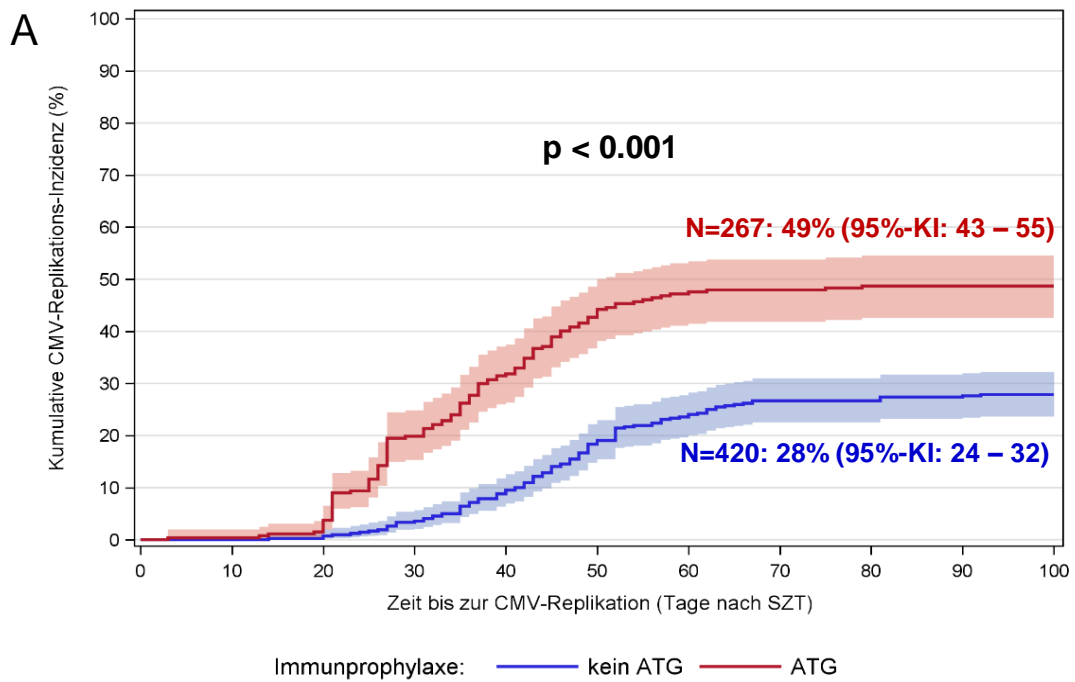


Abbildung 1: (A) Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall [KI]) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Prophylaxe und (B) in Abhängigkeit von der Nachweismethode

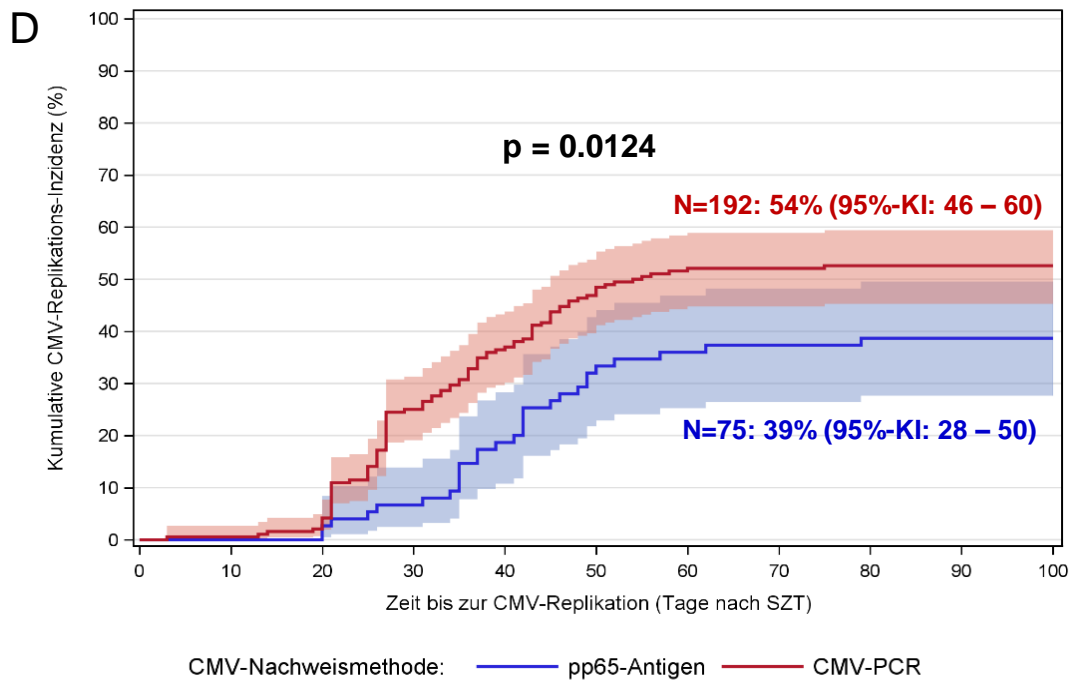
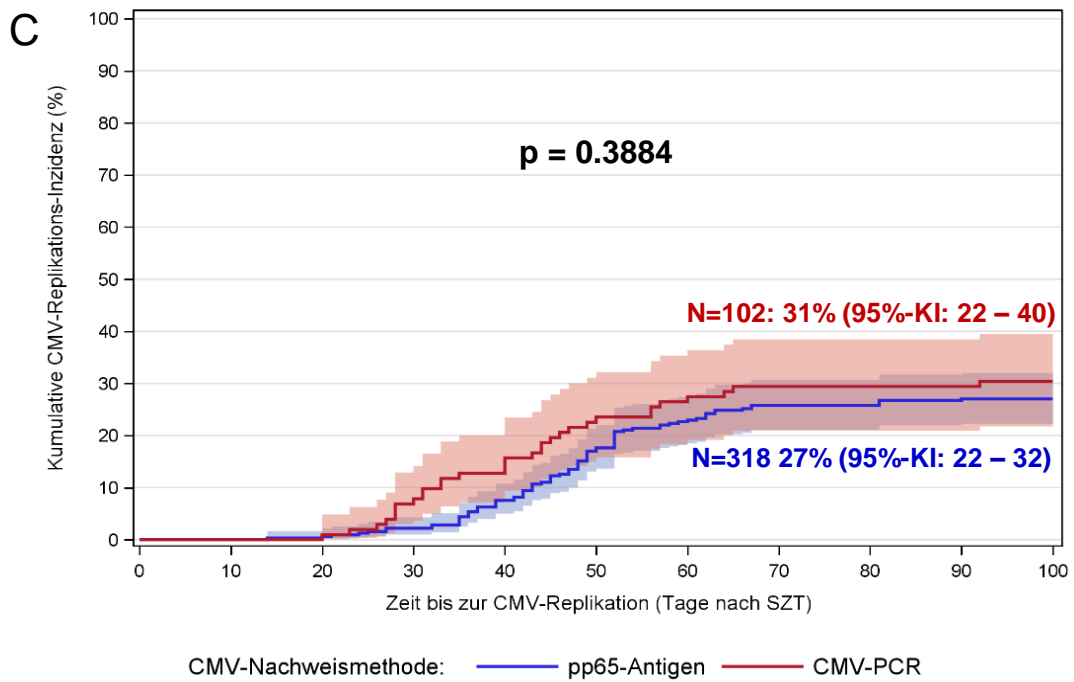


Abbildung 1: (C) Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall [KI]) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Nachweismethode bei Patienten ohne und (D) mit ATG-Prophylaxe

3.1.2 CMV-Serostatus

Des Weiteren wurde die CMV-Replikation in Abhängigkeit vom CMV-IgG-Serostatus des Patienten und des Spenders verglichen. In Tabelle 7 werden die kumulativen Inzidenzen der CMV-Replikation in Abhängigkeit von den CMV-Serostatuskonstellationen dargestellt, was verdeutlicht, dass die CMV-Replikation durch die CMV-Serostatuskonstellation signifikant beeinflusst wird. Die höchste Replikationsinzidenz trat erwartungsgemäß in der Konstellation CMV-IgG-positiver Patient mit CMV-IgG-negativem Spender auf und die niedrigste in der Konstellation von CMV-IgG-negativem Patienten und Spender. Die sehr niedrige CMV-Replikationsinzidenz in dieser Konstellation beruht ausschließlich auf 3 Patienten, die mit dem pp65-Antigenämie Assay untersucht wurden und kann zum Beispiel Folge falsch negativer Ergebnisse der CMV-IgG-serologischen Untersuchung vor der Transplantation oder einer akzidentellen CMV-Übertragung durch Blutprodukte nach allogener SZT sein.

Tabelle 7: Kumulative Inzidenz der CMV-Replikation in % (95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit vom CMV-IgG Serostatus von Patient und Spender

| | CMV-Replikation | Signifikanz [p-Wert]* |
|------------------------|------------------------|------------------------------|
| CMV-Serostatus | | |
| Patient/Spender | | |
| -/- | 2 (1 – 5) | < 0.001 |
| +/+ | 50 (45 – 56) | |
| +/- | 58 (49 – 65) | |
| -/+ | 25 (14 – 37) | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

3.2 Rezidiv der Erkrankung

3.2.1 CMV-Replikation und Immunprophylaxe mit ATG

Bei 241 von 687 Patienten (35%) trat nach der allogenen SZT ein hämatologisches Rezidiv der AML auf. Als Einflussfaktoren der leukämischen Rezidiv-Inzidenz wurden die CMV-Replikation und die Immunprophylaxe untersucht.

In der Gesamtkohorte konnte ein signifikanter Einfluss der CMV-Replikation auf die Rezidiv-Inzidenz nachgewiesen werden ($p = 0.0361$). Die Immunprophylaxe mit ATG zeigte hingegen keinen Einfluss auf die Rezidiv-Inzidenz (Tabelle 8). Der Einfluss der CMV-Replikation auf die Rezidiv-Inzidenz der Gesamtkohorte beruhte ausschließlich auf der Patientengruppe, die keine ATG-Immunprophylaxe erhalten hatte. In dieser Patientengruppe unterschied sich die Rezidiv-Inzidenz um den Faktor 2.22: Wenn keine CMV-Replikation innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener SZT nachweisbar war, betrug die Rezidiv-Inzidenz 40% (95%-KI: 35 – 46), hingegen lediglich 18% (95%-KI: 12 – 25) bei Patienten mit nachweisbarer CMV-Replikation ($p < 0.0001$). Abbildung 2 stellt den zeitlichen Verlauf der Rezidiv-Inzidenz in der Patientengruppe ohne ATG-Prophylaxe in Abhängigkeit von der CMV-Replikation dar. Hierdurch wird auch verdeutlicht, dass die Rezidiv-Inzidenz über den gesamten Beobachtungszeitraum von 60 Monaten bei Patienten ohne CMV-Replikation ansteigt, während sie bei Patienten mit CMV-Replikation ab dem 18. Monat ein Plateau erreicht.

Tabelle 8: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation und ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | mit ATG | Gesamt | Signifikanz p-Wert* |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| CMV-Replikation | | | | |
| ja | 18 (12 – 25) | 45 (35 – 54) | 31 (25 – 37) | = 0.0361 |
| nein | 40 (35 – 46) | 35 (27 – 43) | 39 (34 – 43) | |
| Gesamt | 34 (30 – 39) | 40 (33 – 46) | | |
| Signifikanz [p-Wert]* | < 0.001 | = 0.1348 | | |
| | = 0.4260 | | | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

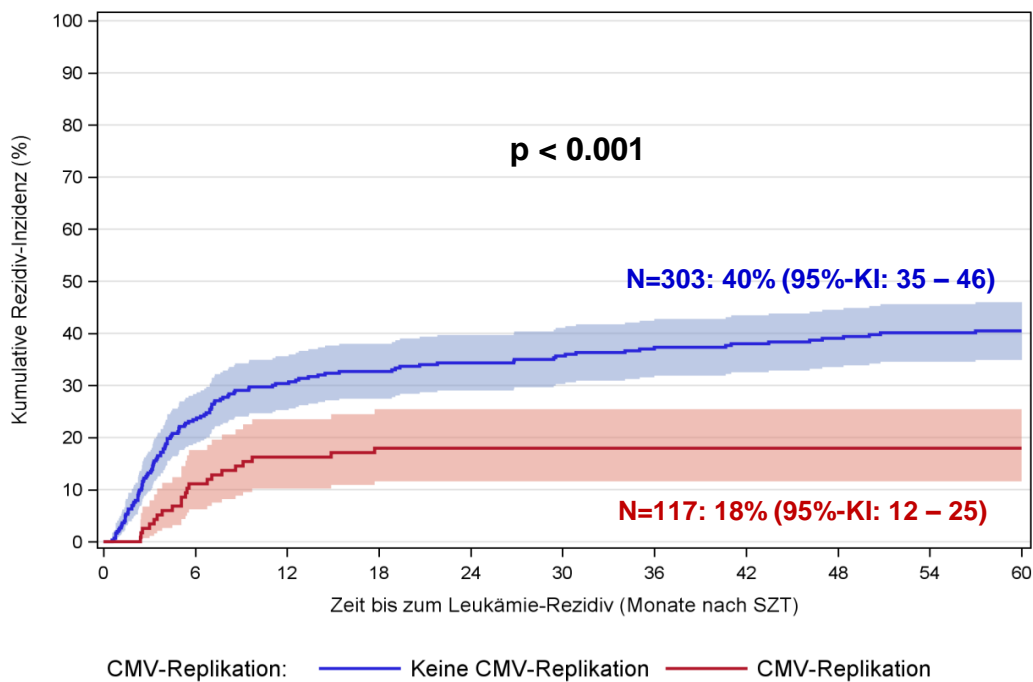


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten ohne ATG-Prophylaxe

3.2.2 Krankheitsstadium

Im Weiteren wurde der Einfluss des Krankheitsstadiums auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz analysiert. Tabelle 9 stellt die kumulative Rezidiv-Inzidenz in Abhängigkeit von der CMV-Replikation und vom Krankheitsstadium dar. In Tabelle 10 wird zusätzlich ihre Krankheitsstadien-stratifizierte Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe dargestellt. Die CMV-Replikation erbrachte bei allen Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine signifikante Verminderung der hämatologischen Rezidiv-Inzidenz (Abbildung 3). Eine um den Faktor 2.3 bis 2.5 jeweils signifikant verminderte Rezidiv-Inzidenz konnte bei Patienten ohne ATG-Immunprophylaxe sowohl in frühen, als auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nachgewiesen werden (Tabelle 10). Abbildung 4 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Rezidiv-Inzidenz bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ohne ATG-Immunprophylaxe.

Tabelle 9: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation und dem Krankheitsstadium

| | Früh | Fortgeschritten |
|------------------------------|--------------|------------------------|
| CMV-Replikation | | |
| ja | 32 (23 – 41) | 30 (23 – 38) |
| nein | 32 (25 – 39) | 44 (38 – 51) |
| Signifikanz [p-Wert]* | = 0.9239 | = 0.0035 |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

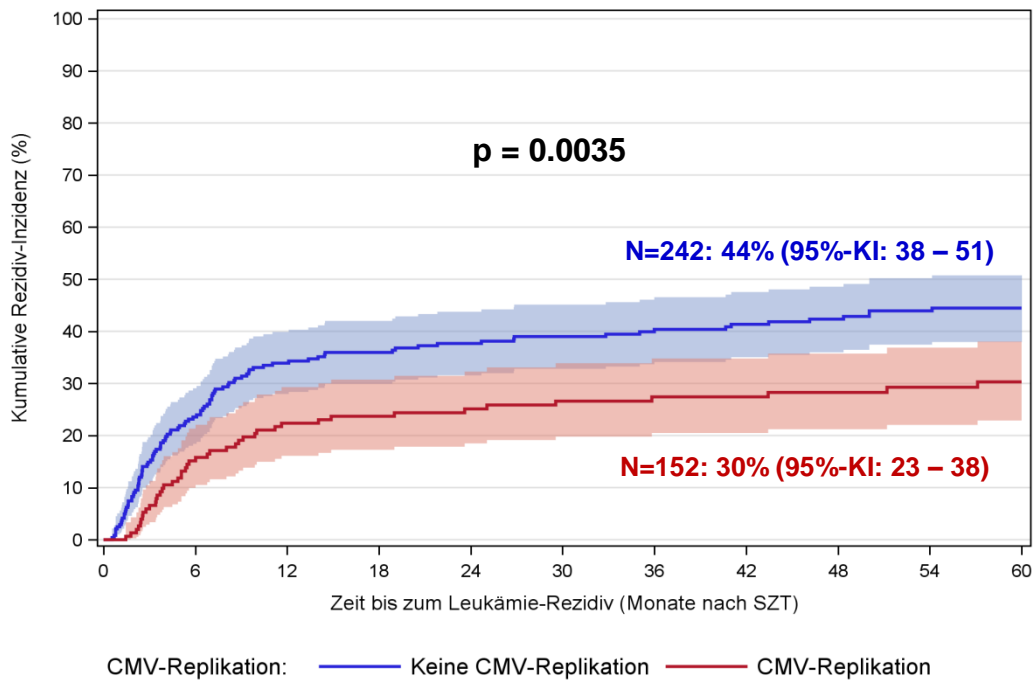


Abbildung 3: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Tabelle 10: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit der CMV-Replikation, dem Krankheitsstadium und der ATG-Immunprophylaxe

| | ohne ATG | | mit ATG | |
|--------------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|
| | Früh | Fort- geschritten | Früh | Fort- geschritten |
| CMV-Replikation [N (%)] | | | | |
| ja | 14 (5 – 27) | 20 (12 – 29) | 43 (30 – 56) | 48 (32 – 62) |
| nein | 35 (26 – 43) | 45 (37 – 52) | 27 (17 – 38) | 44 (31 – 57) |
| Signifikanz [p-Wert]* | = 0.0180 | = 0.0002 | = 0.0380 | = 0.9518 |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

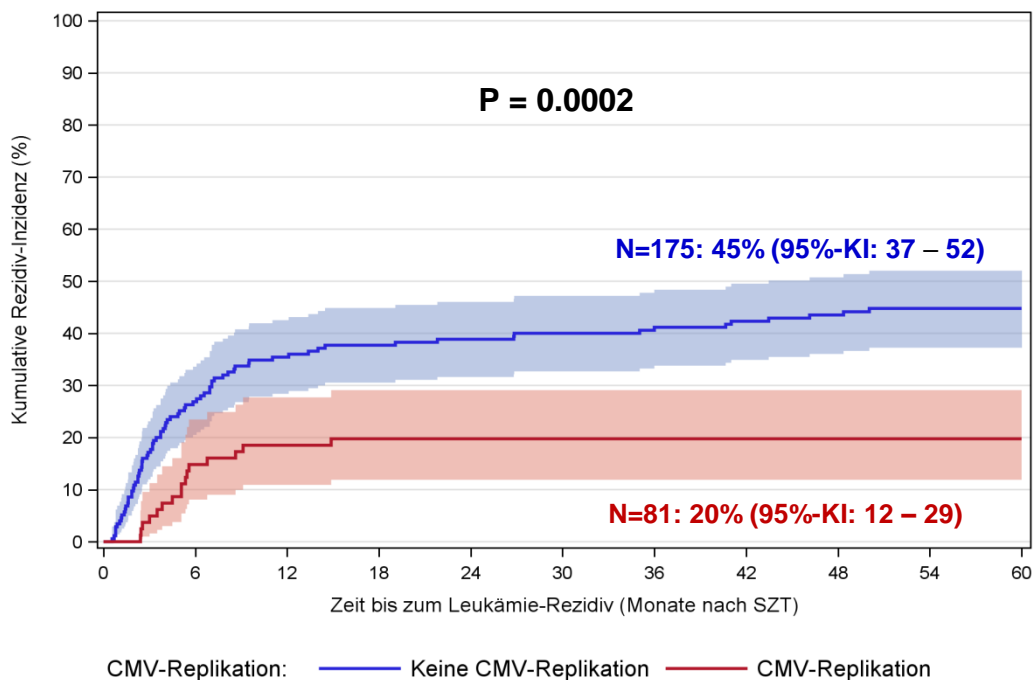


Abbildung 4: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ohne ATG-Immunprophylaxe

3.2.3 CMV-Serostatus

Ferner wurde der Einfluss des CMV-IgG Serostatus von Patienten und Spendern auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe evaluiert. Hierbei ergab sich für Patienten mit ATG-Immunprophylaxe kein signifikanter Einfluss der CMV-IgG Serokonstellationen auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz. Bei Patienten ohne Immunprophylaxe mit ATG konnte eine signifikant geringere kumulative Rezidiv-Inzidenz in der Serostatus-Konstellation CMV-IgG negativer Patient mit seropositivem Spender beobachtet werden (Tabelle 11). Die Untersuchung des Einflusses des CMV-IgG Serostatus des Spenders auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz erbrachte eine signifikant geringere Rezidiv-Inzidenz nach allogener SZT mit CMV-IgG seropositiven im Vergleich zu seronegativen Spendern. Dieser Unterschied beruhte aber vorrangig auf der Patientengruppe ohne ATG-Prophylaxe (Tabelle 11, Abbildung 5).

Tabelle 11: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit vom CMV-IgG Serostatus und der ATG-Immunprophylaxe

| | mit ATG | ohne ATG | Gesamt | Signifikanz [p-Wert]* |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|
| CMV-Serostatus Patient/Spender | | | | |
| -/- | 40 (27 – 54) | 41 (33 – 49) | 41 (34 – 47) | = 0.0707 |
| +/+ | 33 (24 – 42) | 30 (23 – 37) | 31 (26 – 36) | |
| +/- | 49 (35 – 62) | 39 (28 – 50) | 43 (34 – 51) | |
| -/+ | 43 (23 – 63) | 14 (4 – 30) | 28 (16 – 41) | |
| Signifikanz [p-Wert] | = 0.5081 | = 0.0129 | | |
| Spender-Serostatus | | | | |
| CMV+ | 35 (27 – 43) | 27 (21 – 34) | 30 (26 – 35) | = 0.0096 |
| CMV- | 45 (36 – 47) | 40 (34 – 47) | 41 (35 – 54) | |
| Signifikanz [p-Wert] | = 0.5015 | = 0.0057 | | |

* Signifikanztestung mit dem zweiseitigen Fisher-Exact-Test

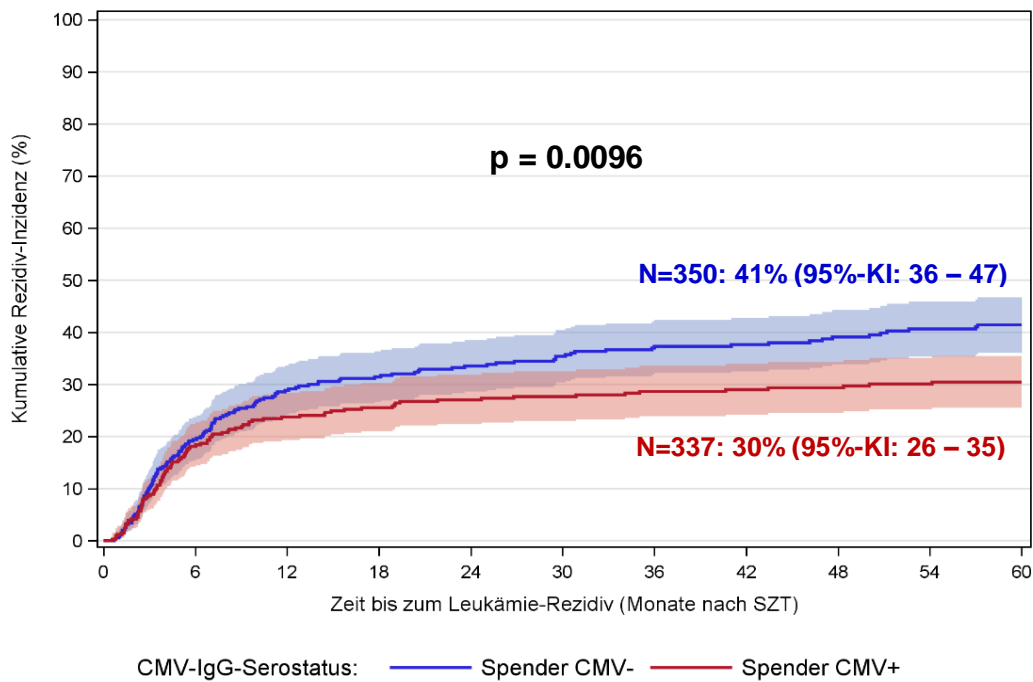


Abbildung 5: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von dem CMV-IgG Serostatus des Spenders

3.3 Multivarianzanalyse

3.3.1 Krankheitsrezidiv

In der Ursachen-spezifischen Cox-Regressionsanalyse wurden die in Kapitel 2.4 dargestellten potenziellen Einflussfaktoren des leukämischen Rezidivs einbezogen. Diese Analyse wurde auf die Subgruppe von Patienten ohne ATG-Prophylaxe begrenzt, da nur in dieser Patientengruppe signifikante Einflüsse der CMV-Replikation und des CMV-IgG Serostatus auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz nachweisbar waren. Tabelle 12 fasst die als unabhängig identifizierte signifikanten Einflussfaktoren des hämatologischen Krankheitsrezidivs zusammen. Durch diese Analyse konnten somit das Krankheitsstadium, die Entwicklung einer chronischen GvHD, die CMV-Replikation und ein positive CMV-IgG-Serostatus des Spenders als unabhängige signifikante Einflussfaktoren der hämatologischen Rezidiv-Inzidenz bestätigt werden.

Tabelle 12: Signifikante Einflussfaktoren der hämatologischen Rezidiv-Inzidenz

| | Rezidiv-Inzidenz[†] | p-Wert[†] | Hazard-Ratio[‡] | p-Wert[‡] |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsstadium[*] | | | | |
| früh | 30 (23 – 37) | n. s. | 1.5 (1.0 – 2.2) | < 0.03 |
| fortgeschritten | 37 (31 – 43) | | | |
| Chronische GvHD | | | | |
| nein | 41 (35 – 47) | < 0.0001 | 0.4 (0.3 – 0.6) | < 0.0001 |
| ja | 24 (18 – 31) | | | |
| CMV-Replikation | | | | |
| nein | 40 (35 – 46) | < 0.0001 | 0.4 (0.3 – 0.7) | = 0.0003 |
| ja | 18 (12 – 25) | | | |
| CMV-IgG Spender | | | | |
| negativ | 40 (34 – 47) | = 0.0057 | 0.7 (0.5 – 1.0) | = 0.0345 |
| positiv | 27 (21 – 34) | | | |

[†] Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall) der hämatologischen Rezidiv-Inzidenz mit der Nicht-Rezidiv bedingten Mortalität als konkurrierendem Ereignis, Signifikanz-Testung mit dem Gray-Test

[‡] Hazard-Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Maximum-Likelihood nach Adjustierung für signifikante Faktoren im PHGLM-Modell, Signifikanz-Testung mit dem Wald-Test

^{*} Krankheitsstadium: hämatologische 1. CR vs fortgeschrittene Stadien

3.3.2 Nicht Rezidiv-bedingte Mortalität

Insgesamt verstarben 159 Patienten (23%) aufgrund von nicht durch ein hämatologisches Rezidiv bedingten Ursachen. In der Ursachen-spezifischen Cox-Regressionsanalyse wurden die in Kapitel 2.4 dargestellten potenziellen Einflussfaktoren untersucht. Wie aus Tabelle 13 hervorgeht, wurden das Auftreten einer akuten höhergradigen GvHD, das stratifizierte Patientenalter und der Spenderstatus als unabhängige signifikante Einflussfaktoren dieses Endpunktes identifiziert. Die CMV-Replikation und die Immunprophylaxe mit ATG hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die nicht Rezidiv-bedingte Mortalität.

Tabelle 13: Signifikante Einflussfaktoren der nicht Rezidiv-bedingten Mortalität

| | NRM-Inzidenz[†] | p-Wert[†] | Hazard-Ratio[‡] | p-Wert[‡] |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Akute GvHD | | | | |
| Stadium 0-I | 19 (15 – 23) | <0.0001 | 1.7 (1.2 – 2.4) | = 0.0019 |
| Stadium II-IV | 32 (26 – 38) | | | |
| Patientenalter* | | | | |
| < 40 Jahre | 15 (10 – 21) | =0.0011 | 1 | = 0.0213 |
| 40 – 60 Jahre | 25 (21 – 30) | | 1.8 (1.1 – 2.8) | |
| > 60 Jahre | 31 (24 – 38) | | 2.3 (1.3 - 4.5) | |
| Spender | | | | |
| verwandt | 20 (15 – 25) | =0.072 | 1.9 (1.3 – 3.0) | = 0.0026 |
| nicht verwandt | 26 (22 – 30) | | | |

[†] Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall) der Nicht-Rezidiv bedingten Mortalität mit dem Versterben an einem hämatologischen Rezidiv als konkurrierendem Ereignis, Signifikanz-Testung mit dem Gray-Test

[‡] Hazard-Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Maximum-Likelihood nach Adjustierung für signifikante Faktoren im PHGLM-Modell, Signifikanz-Testung mit dem Wald-Test

* Univariate Testung der drei stratifizierten Altersklassen, multivariate Testung der Altersklassen 40 – 60 Jahre und > 60 Jahre jeweils im Vergleich zur Altersklasse < 40 Jahre.

3.3.3 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben

Abschließend wurde der Einfluss des Krankheitsstadiums, der akuten und chronischen GvHD, der Geschlechtskonstellation von weiblichem Spender und männlichem Patienten, der Konditionierungsintensität, der Stammzellquelle, der Histokompatibilität, des CMV-Serostatus des Spenders, der CMV-Replikation, des Alters von Patient und Spender sowie der ATG-Immunprophylaxe auf das EFS und OS in einem PHGLM-Modell analysiert. Als einzige unabhängige signifikante Einflussfaktoren beider Endpunkte konnten das Krankheitsstadium und das Auftreten einer chronischen GvHD identifiziert werden (Tabelle 14 und 15).

Tabelle 14: Signifikante Einflussfaktoren des Ereignis-freien Überlebens

| | EFS[†] | p-Wert[†] | Hazard-Ratio[‡] | p-Wert[‡] |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsstadium* | | | | |
| früh | 50 (40 – 58) | < 0.0001 | 1.9 (1.2 – 3.0) | = 0.0072 |
| fortgeschritten | 33 (25 – 41) | | | |
| Chronische GvHD | | | | |
| ja | 42 (3 – 58) | = 0.0001 | 3.4 (2.1 – 5.5) | < 0.0001 |
| nein | 38 (2 – 62) | | | |

[†] Kumulative Wahrscheinlichkeit (95%-Konfidenzintervall) des Ereignis-freien Überlebens, Signifikanz-Testung mit dem Log-rank Test

[‡] Hazard-Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Maximum-Likelihood nach Adjustierung für signifikante Faktoren im PHGLM-Modell, Signifikanz-Testung mit dem Wald-Test

* Krankheitsstadium: hämatologische 1. CR vs fortgeschrittene Stadien

Tabelle 15: Signifikante Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens

| | OS[†] | p-Wert[†] | Hazard-Ratio[‡] | p-Wert[‡] |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Krankheitsstadium* | | | | |
| früh | 55 (45 – 64) | < 0.0001 | 2.0 (1.3 – 3.1) | = 0.0021 |
| fortgeschritten | 37 (29 - 45) | | | |
| Chronische GvHD | | | | |
| ja | 47 (36 - 57) | = 0.0002 | 2.6 (1.6 – 4.0) | < 0.0001 |
| nein | 43 (35 - 51) | | | |

[†] Kumulative Wahrscheinlichkeit (95%-Konfidenzintervall) des Gesamtüberlebens, Signifikanz-Testung mit dem Log-rank Test

[‡] Hazard-Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Maximum-Likelihood nach Adjustierung für signifikante Faktoren im PHGLM-Modell, Signifikanz-Testung mit dem Wald-Test

* Krankheitsstadium: hämatologische 1. CR vs fortgeschrittene Stadien

Das EFS in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium stellt Abbildung 6 dar.

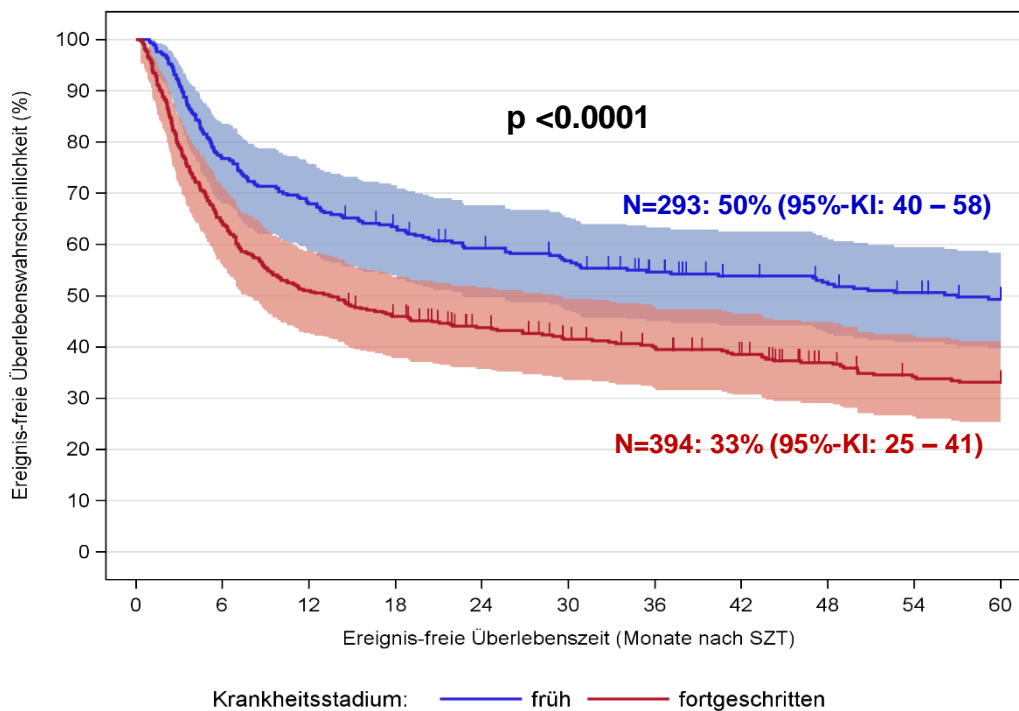


Abbildung 6: Ereignis-freie Überlebenswahrscheinlichkeit (95% Konfidenzintervall [KI] schattiert) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Die senkrechten Markierungen der Überlebenskurven entsprechen zensierten Patienten.

Abbildung 7-A stellt das OS in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium dar. In einer Subgruppen-Analyse wurde ferner das OS in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium, die keine ATG-Immunprophylaxe erhalten hatten, in Abhängigkeit von der CMV-Replikation untersucht. In dieser Subgruppe ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil der CMV-Replikation nach allogener SZT nachweisen (Abbildung 7-B).

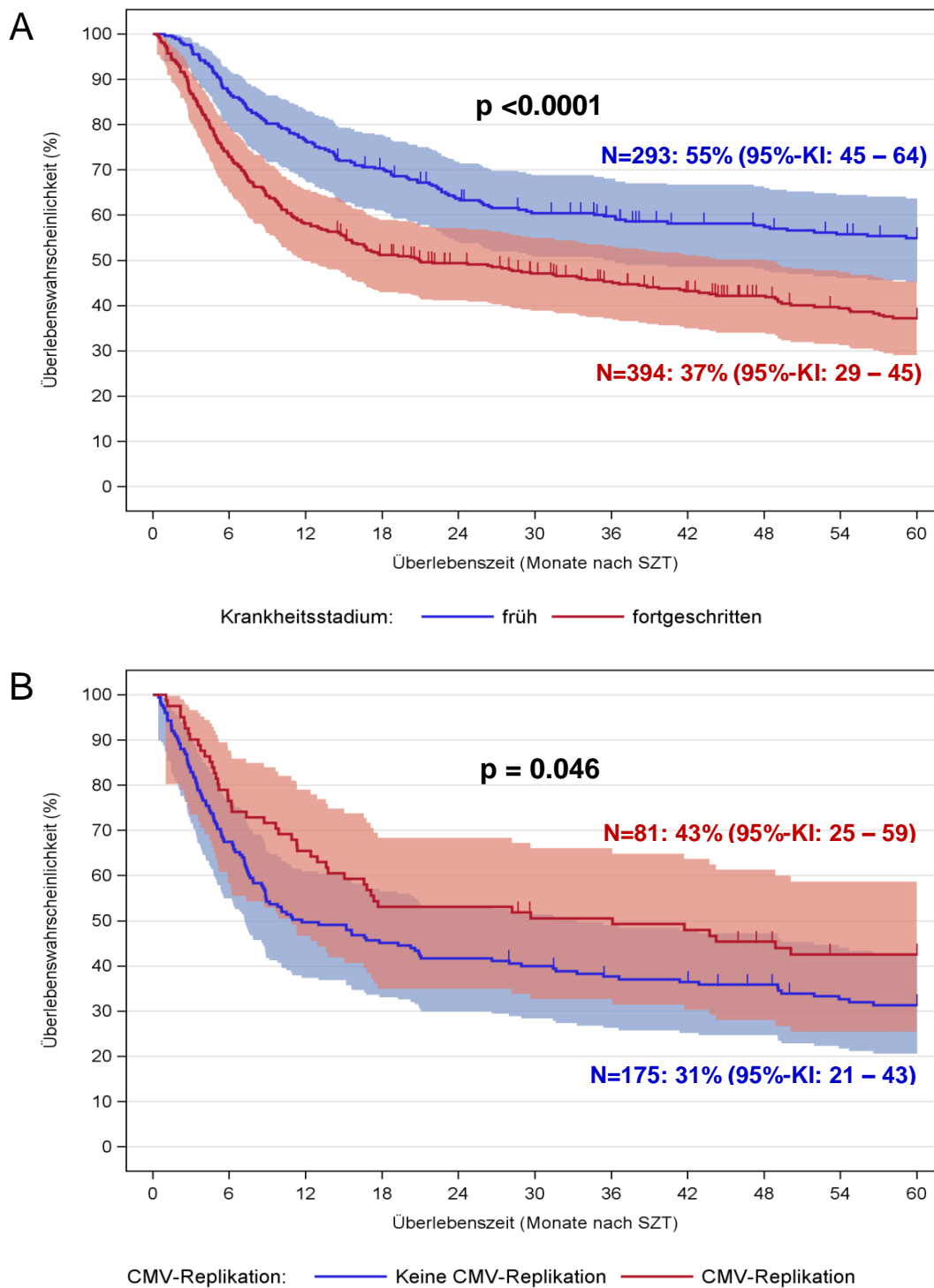


Abbildung 7: (A) Überlebenswahrscheinlichkeit (95% Konfidenzintervall [KI] schattiert) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und (B) von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ohne ATG-Prophylaxe

4 DISKUSSION

4.1 CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Nachweismethode und Immunprophylaxe

Als Grundlage für die Bearbeitung der zentralen klinischen Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde zunächst geprüft, welchen Einfluss die ATG-Prophylaxe auf die Inzidenz des Nachweises einer replikativen CMV-Infektion bei Patienten mit AML nach allogener SZT Methoden-unabhängig hat. Diese Analyse erbrachte erwartungsgemäß eine um circa 20% höhere CMV-Replikationsinzidenz bei Patienten mit ATG-Prophylaxe im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich die immunpharmakologische Standardprophylaxe erhielten ($p < 0.001$) (Finke et al., 2009; Finke et al., 2017; George et al., 2012; Mohty et al., 2004; Soiffer et al., 2017). Interessanterweise hing die Inzidenz der CMV-Replikation bei Patienten mit ATG-Prophylaxe von den eingesetzten Nachweismethoden dahingehend ab, dass durch den CMV-qPCR-Nachweis circa 15% mehr replikative CMV-Infektionen als durch die pp65-Antigenämie nachweisbar waren ($p = 0.0124$). Hingegen erbrachten beide Nachweismethoden bei Patienten ohne ATG-Prophylaxe vergleichbare Inzidenzen replikativer CMV-Infektionen. Durch den Vergleich von Patienten, die ausschließlich mit der sensitiveren CMV-qPCR untersucht wurden, konnte bestätigt werden, dass die Inzidenz einer replikativen CMV-Infektion durch die ATG-Prophylaxe um den Faktor 1.5 bis 2.0 erhöht wird ($p < 0.001$) (Leserer et al., 2021; Solano et al., 2021; Zhang et al., 2014). Diese Daten legen den Schluss nahe, dass durch die CMV-qPCR niedrig-replikative CMV-Infektionen nachgewiesen werden, die durch die pp65-Antigenämie nicht detektiert werden können und bei Patienten mit einer ATG-Prophylaxe häufiger auftreten, als bei Patienten mit der immunpharmakologischen Standardprophylaxe. Da für die in der vorliegenden Arbeit analysierten Patienten keine vergleichenden Analysen der durch qPCR quantitativ gemessenen CMV-Viruslast und der pp65-Antigenämie verfügbar sind, kann diese Schlussfolgerung nicht bewiesen werden, wird aber durch publizierte Ergebnisse anderer Untersucher unterstützt (Cortez et al., 2003; Einsele et al., 1995; Preiser et al., 2001).

4.2 Antileukämische Wirkung der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Immunprophylaxe

Erste klinisch-wissenschaftliche Untersuchungen zum Einfluss einer replikativen CMV-Infektion auf das leukämische Rückfallrisiko nach allogener SZT reichen bis in die Mitte der 80-iger Jahre zurück (Jacobsen et al., 1990; Jacobsen et al., 1987).

Inzwischen liegt eine ganze Reihe von Publikationen vor, die den Einfluss einer replikativen CMV-Infektion auf das leukämische Rezidivrisiko bei Patienten mit AML nach allogener SZT untersucht haben. In den ersten diesbezüglichen Publikationen wurde der Nachweis einer replikativen CMV-Infektion mit dem pp65-Antigenämie-Assay geführt (Elmaagacli et al., 2011; Green et al., 2013; Takenaka et al., 2015), während die sensitivere qPCR-Analyse inzwischen den aktuellen diagnostischen Standard der Detektion und Verlaufskontrolle replikativer CMV-Infektionen nach allogener SZT darstellt und in weiteren Publikationen als Nachweismethode bereits angewendet wurde (Ito et al., 2013; Jang et al., 2015; Manjappa et al., 2014; Teira et al., 2016).

Primäres Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, ob die durch Vorarbeiten bei Patienten mit AML nach allogener SZT nachgewiesene antileukämische Wirkung einer replikativen CMV-Infektion auch bei einer in-vivo-T-Zell-Depletion mit ATG nachweisbar bleibt (Elmaagacli et al., 2011). Diese Fragestellung stellt sich zum einen deshalb, weil die ATG-Prophylaxe seit dem Nachweis ihrer höheren Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Immunprophylaxe mit MTX und einem Calcineurin-Inhibitor als Standardprophylaxe der akuten und chronischen GvHD für die allogene SZT mit nicht verwandten Spendern in Europa zu betrachten ist (Finke et al., 2009). Sie ist ferner auch dadurch begründbar, dass die dazu bislang publizierten klinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen teils widersprüchliche Resultate erbrachten, die durch Unterschiede der Studiendesigns, der eingeschlossenen Patientenkohorten, der angewandten Konditionierungsregime, der CMV-Nachweismethoden, der prophylaktischen und präemptiven Strategien gegen replikative CMV-Infektionen und weiterer potentieller Einflussfaktoren erklärt werden kann (Busca et al., 2015; Jang et al., 2015; Manjappa et al., 2014; Takenaka et al., 2015; Teira et al., 2016).

Wie einleitend dargestellt, wurden verschiedene potentielle zelluläre Mechanismen der antileukämischen Wirkung einer replikativen CMV-Infektion postuliert (Elmaagacli and Koldehoff, 2016). Völlig unklar ist bislang, ob die Zielstrukturen dieser postulierten zellulären Mechanismen CMV-Virus spezifisch sind oder auf Kreuzreaktionen mit Leukämie-spezifischen und/oder allogenen Zielstrukturen der residuellen leukämischen Zellen nach allogener SZT beruhen. Da die ATG-Prophylaxe obligat zu einer ausgeprägten mehrmonatigen in-vivo T-Zelldepletion im Vergleich zur Prophylaxe mit MTX und Calcineurin-Inhibitor führt (Goptu et al., 2018; Turki et al., 2020), könnten somit insbesondere die durch T-Zellen des Spenders vermittelten antiviralen und antileukämischen Immunmechanismen unterdrückt werden, wodurch einerseits das Risiko replikativer CMV-Infektionen erhöht, andererseits aber auch die damit verbundene antileukämische Wirkung kompromittiert werden könnte. In der Vergleichsgruppe von Patienten ohne ATG-Prophylaxe konnte zunächst bestätigt werden, dass eine replikative CMV-Infektion auch unabhängig von der Nachweismethode mit einer Reduktion des leukämischen Rezidivrisikos um den Faktor 2.2 assoziiert ist ($p < 0.001$). Diese Risikoreduktion liegt damit in der gleichen Größenordnung, die bereits für diese Patientengruppe auf Basis des pp65-Antigenämie Assays publiziert wurde und die in der vorliegenden Untersuchung in frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien vergleichbar ausgeprägt ist (Elmaagacli et al., 2011). In der Patientengruppe mit ATG-Prophylaxe war hingegen trotz der um circa 20% höheren Inzidenz kein Einfluss einer replikativen CMV-Infektion auf das Rezidivrisiko nachweisbar. Vielmehr entsprach dieses Risiko mit circa 40% dem Rezidivrisiko von Patienten ohne ATG-Prophylaxe, bei denen keine replikative CMV-Infektion nachweisbar war. Somit erscheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass die antileukämische Wirkung einer replikativen CMV-Infektion in der vorliegenden Untersuchung durch die ATG-Prophylaxe vollständig unterdrückt wurde. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer retrospektiven monozentrischen Studie, in der bei Patienten mit AML, die eine ATG-Prophylaxe vor allogener SZT mit nicht verwandten Spendern erhielten, ebenfalls keine antileukämische Wirkung replikativer CMV-Infektionen nachzuweisen war (Busca et al., 2015). Die bislang verfügbaren prospektiven randomisierten Studien zum Vergleich der ATG-Prophylaxe mit ausschließlicher Standardimmunprophylaxe erlauben keine Rückschlüsse auf die

antileukämische Wirkung replikativer CMV-Infektionen, da dieser Aspekt im Rahmen dieser Studien nicht systematisch untersucht wurde und neben Patienten mit AML auch Patienten mit anderen hämatologischen Neoplasien eingeschlossen wurden. In diesen Studien konnte jedoch ebenfalls eine jeweils signifikant höhere Inzidenz replikativer CMV-Infektionen bei den im ATG-Arm randomisierten Patienten nachgewiesen werden (Finke et al., 2009; Finke et al., 2017; Soiffer et al., 2017).

Die Evaluation des Einflusses des CMV-IgG Serostatus von Patient und Spender vor allogener SZT auf die hämatologische Rezidiv-Inzidenz erbrachte für keine der vier Serokonstellationen einen signifikanten Unterschied. Allerdings war ein positiver CMV-IgG Serostatus des Spenders unabhängig vom CMV-IgG Serostatus des Patienten mit einer geringeren Rezidiv-Inzidenz assoziiert ($p=0.0096$). Der Einfluss des CMV-IgG Serostatus des Spenders beruhte dabei vorrangig auf Patienten ohne ATG-Prophylaxe ($p=0.0057$), während die Rezidiv-Inzidenz bei Patienten mit ATG-Prophylaxe keine signifikante Abhängigkeit vom CMV-IgG Serostatus des Spenders ergab. Dieses Ergebnis bestätigt erneut die ebenfalls seit langem bekannte Assoziation zwischen einem positiven CMV-IgG Serostatus des Spenders und dem leukämischen Rezidivrisiko, die erstmals bei Patienten ohne ATG-Prophylaxe nachgewiesen wurde (Jacobsen et al., 1990; Jacobsen et al., 1987). Es gibt aber ferner auch einen indirekten Hinweis darauf, dass durch die ATG-Prophylaxe präformierte Effektor-T-Zellen CMV-IgG seropositiver Spender depletiert werden, die an den postulierten zellulären antileukämischen Mechanismen beteiligt sind, welche durch eine replikative CMV-Infektion nach allogener SZT ausgelöst werden könnten (Elmaagacli and Koldehoff, 2016). Eine detaillierte Analyse der zellulären Immunrestitution im peripheren Blut, die als Begleitstudie im Rahmen der prospektiven randomisierten doppelt-geblindeten Studie von Soiffer et al. durchgeführt wurde, erbrachte bei Patienten im ATG-Arm eine signifikant verzögerte Regeneration sowohl regulatorischer, als auch konventioneller Spender-T-Zellen sowie ihrer untersuchten Subpopulationen in den ersten 6 Monaten nach allogener SZT (Gooptu et al., 2018; Soiffer et al., 2017). Die Regeneration von Zellen, die den Pan-T-Zellmarker CD3 exprimieren, war bei Patienten im ATG- im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant verzögert und mit dem Rezidivrisiko signifikant assoziiert (Gooptu et al., 2018). Bislang liegen jedoch keine Analysen vor, die den Einfluss der Regeneration CMV-spezifischer T-Zellen auf das hämatologische

Rezidivrisiko bei Patienten mit AML in Abhängigkeit von der immunpharmakologischen Prophylaxe gezielt untersucht haben und die zum Verständnis der zellulären Immunmechanismen der durch eine replikative CMV-Infektion vermittelten „Virus-versus-Leukemia“ Wirkung nach allogener SZT entscheidend beitragen könnten.

Die Multivarianzanalyse bestätigte eine unabhängige Reduktion des hämatologischen Rezidivrisikos durch eine replikative CMV-Infektion bei Patienten ohne ATG-Prophylaxe (HR 0.4 [95%-KI: 0.3 – 0.7]; $p=0.0003$). Aber auch die CMV-IgG Seropositivität des Spenders war in dieser Patientengruppe mit einer - wenn auch geringer ausgeprägten - Risikoreduktion assoziiert (HR 0.7 [95%-KI: 0.5 – 1.0]; $p=0.0345$). Als weitere und seit langem etablierte unabhängige Einflussfaktoren des hämatologischen Rezidivrisikos konnten das Krankheitsstadium vor sowie die Entwicklung einer chronischen GvHD nach der allogenen SZT bestätigt werden.

4.3 Nicht-Rezidiv bedingte Mortalität, Ereignis-freies Überleben und Gesamtüberleben

Eine replikative CMV-Infektion hatte auf keinen dieser drei klinischen Endpunkte einen nachweisbaren signifikanten Einfluss.

Trotz bedeutender Fortschritte in der Diagnostik, Prävention, Prophylaxe und Therapie tragen replikative CMV-Infektionen auch weiterhin zur Morbidität nach allogener SZT bei, auch wenn ihr Einfluss auf die NRM mittlerweile deutlich geringer geworden ist (Einsele et al., 2020; Green et al., 2012; Ljungman et al., 2020; Marty et al., 2017). In jüngeren Analysen wird die unmittelbar durch eine CMV-Erkrankung verursachte NRM mit lediglich circa 1% beziffert. Allerdings können replikative CMV-Infektionen insbesondere aufgrund der Hämato- und Nephrotoxizität der präemptiven antiviralen Therapie sowie durch die Induktion einer GvHD und prolongierter Immundefizienz indirekt zur Morbidität und damit zur NRM beitragen (Appleton and Sviland, 1993; Broers et al., 2000; Cantoni et al., 2010; Nichols et al., 2002). Auch wenn replikative CMV-Infektionen in der vorliegenden Arbeit keinen nachweisbaren Einfluss auf die NRM hatten, ergeben sich hinsichtlich der Endpunkte EFS und OS keine Anhaltspunkte dafür, dass die antileukämische Wirkung replikativer CMV-Infektionen zu einer

Verbesserung dieser Endpunkte beitragen kann. Lediglich in einer Subgruppe von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ohne ATG-Prophylaxe (37% aller Patienten) ließen sich Unterschiede des OS in einer Größenordnung von 10% in Abhängigkeit von einer replikativen CMV-Infektion nachweisen ($p=0.046$). Der in Vorarbeiten bei AML-Patienten auch in frühen Krankheitsstadien nachgewiesene positive Einfluss replikativer CMV-Infektionen auf diese Endpunkte konnte somit durch die vorliegende umfassendere Analyse nicht bestätigt werden (Elmaagacli and Koldehoff, 2016; Elmaagacli et al., 2011). Diese Diskrepanz könnte durch den zeitlich früheren qPCR-Nachweis niedrig-replikativer CMV-Infektionen und dem daraus resultierenden früheren Beginn einer präemptiven antiviralen Therapie erklärt werden. Da die Durchführung der präemptiven antiviralen Therapie im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht dokumentiert wurde, konnte ihr potentieller Einfluss auf diese diskrepanten Ergebnisse nicht evaluiert werden. Somit ergeben sich aber weitergehende wissenschaftliche Fragestellungen hinsichtlich möglicher Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt sowie der Ausprägung einer replikativen CMV-Infektion, der daraus resultierenden präemptiven antiviralen Therapie und deren Einfluss auf die antileukämische Wirkung nach allogener SZT. Erste publizierte Evidenz für die mittels qPCR gemessenen CMV-Kopienzahlen und der damit assoziierten antileukämischen Wirkung liegt inzwischen vor (Leserer et al., 2021). Allerdings werden derartige Untersuchungen durch die Einführung der bei CMV-IgG seropositiven Patienten inzwischen obligaten Leternovir-Prophylaxe erheblich erschwert und nur noch im Rahmen multizentrischer Studienkonzepte zu bearbeiten sein.

Weitere wesentliche Limitationen der vorliegenden Arbeit sind insbesondere durch ihren retrospektiven Charakter sowie durch den langen Beobachtungszeitraum und dem damit im Einzelnen nicht evaluierbaren Einfluss des medizinischen Fortschritts begründet. Durch ein prospektives Studienkonzept, zum Beispiel dem randomisierten Vergleich zwischen präemptiver antiviraler Therapie und Leternovir-Prophylaxe mit dem leukämischen Rezidivrisiko als primärem Studienendpunkt, könnte die klinische Bedeutung einer replikativen CMV-Infektion bei Patienten mit AML nach allogener SZT weiter erhellt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden neben dem Vergleich zweier Messmethoden [quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) und pp65-Antigenämie] für den Nachweis einer Zytomegalievirus (CMV)-Replikation in Abhängigkeit von der in-vivo-T-Zell-Depletion mit Antithymozyten-Globulin (ATG), der Einfluss der CMV-Replikation, des CMV-Serostatus von Patient und Spender, des Krankheitsstadiums und der Immunprophylaxe mit ATG auf das hämatologische Rezidiv bei 687 Patienten mit der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT), untersucht. In einer Multivarianzanalyse wurde zusätzlich zu den vorgenannten Faktoren, der Einfluss der akuten und chronischen Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (GvHD), der Intensität des Konditionierungsregimes und der spezifischen Patienten- und Spendercharakteristika auf die nicht Rezidiv-bedingte Mortalität (NRM), das Ereignis-freie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) über einen Zeitraum von 60 Monate nach der SZT analysiert.

Bei dem Endpunkt der viralen Replikation zeigte sich eine signifikant erhöhte Replikationsrate bei Patienten, die ATG erhielten, unabhängig von der verwendeten Messmethode. Eine signifikant erhöhte Detektionsrate konnte mit der qPCR-Methode für der Gesamtkohorte und die Patienten, die ATG erhielten, nachgewiesen werden.

Eine über 60 Monate anhaltende, hochsignifikante Reduktion der Rezidivinzidenz konnte in der Gesamtkohorte und deutlicher, in der Patientengruppe, die keine Immunprophylaxe mit ATG erhielt, beobachtet werden. Dieser Effekt widerspiegelt sich insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, als auch in frühen Stadien bei Patienten, die keine ATG Immunprophylaxe erhielten. Zu diesem antileukämischen Effekt trug ein positiver CMV-Serostatus des Spenders als unabhängiger Einflussfaktor signifikant bei. Als einzig relevante Einflussfaktoren der NRM konnten das Auftreten einer akuten GvHD, das Patientenalter und der Fremdspenderstatus identifiziert werden. EFS und OS wurden allein durch das Krankheitsstadium und das Auftreten einer chronischen GvHD signifikant beeinflusst. Zusammenfassend ermöglicht die vorliegende Arbeit ein erweitertes Verständnis von Einflussfaktoren auf die komplexe antileukämische Wirkung einer CMV-Replikation bei Patienten mit AML nach allogener SZT.

5.1 Summary

In this single-center, retrospective study, we compared two detection methods of cytomegalovirus (CMV) viremia [quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and pp65 antigenemia] after allogeneic stem cell transplantation (SCT) with regard to immunoprophylaxis with antithymocyte globulin (ATG), and investigated the effects of CMV replication, CMV serostatus of patient and donor, disease stage and immunoprophylaxis with ATG on leukemic relapse in 687 acute myeloid leukemia (AML) patients for a period of 100 days after allogeneic SCT. Furthermore, we performed a multivariate analysis to account for additional factors, such as acute and chronic graft versus host disease (GVHD), conditioning regimen and specific patient and donor characteristics on non-relapse mortality (NRM), event-free survival (EFS) and overall survival (OS) over a period of 60 months after allogeneic SCT.

CMV replication rates were significantly increased in patients who received ATG regardless of the detection method applied. The qPCR method demonstrated significantly increased detection rates for the overall cohort as well as the subgroup of patients receiving ATG.

CMV replication led to a significant reduction in the incidence of leukemic relapse up to 60 months after allogeneic SCT in the overall cohort and, profoundly, in the non-ATG patient subgroup. This effect was significantly demonstrated in advanced stage disease as well as in early-stage disease in patients not receiving ATG immunoprophylaxis. A positive CMV donor serostatus was also significantly associated with the reduction of leukemic relapse. Factors influencing NRM, as identified by multivariate analysis, encompassed acute GvHD, patient age and transplantation from an unrelated donor. EFS and OS rates were significantly impacted by disease stage and chronic GVHD alone. This study offers insights into the complex and much debated impact of CMV replication on AML relapse after allogeneic SCT in an attempt to uncover cofactors determining this effect.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Appleton, A.L., and Sviland, L. (1993). Pathogenesis of GVHD: role of herpes viruses. *Bone Marrow Transplantation* *11*, 349-355.
2. Ayuk, F., Diyachenko, G., Zabelina, T., Panse, J., Wolschke, C., Eiermann, T., Binder, T., Fehse, B., Erttmann, R., Kabisch, H., Bacher, U., Kröger, N., Zander, A.R. (2008). Anti-thymocyte globulin overcomes the negative impact of HLA mismatching in transplantation from unrelated donors. *Experimental Hematology* *36*, 1047-1054.
3. Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralto, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B.M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R., Horowitz M. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* *15*, 1628-1633.
4. Beelen, D.W., Elmaagacli, A., Müller, K.D., Hirche, H., and Schaefer, U.W. (1999). Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* *93*, 3267-3275.
5. Bejanyan, N., Weisdorf, D.J., Logan, B.R., Wang, H.L., Devine, S.M., de Lima, M., Bunjes, D.W., and Zhang, M.J. (2015). Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* *21*, 454-459.
6. Blyth, E., Clancy, L., Simms, R., Ma, C.K., Burgess, J., Deo, S., Byth, K., Dubosq, M.C., Shaw, P.J., Micklethwaite, K.P., Gottlieb, D. (2013). Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* *121*, 3745-3758.

7. Blyth, E., Withers, B., Clancy, L., and Gottlieb, D.J. (2016). CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence* 7, 967-980.
8. Broers, A.E.C., van der Holt, R., van Esser, J.W.J., Gratama, J.-W., Henzen-Logmans, S., Kuenen-Boumeester, V., Louwenberg, B., and Cornelissen, J.J. (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, 2240-2245.
9. Burnett, A.K., Goldstone, A., Hills, R.K., Milligan, D., Prentice, A., Yin, J., Wheatley, K., Hunter, A., and Russell, N. (2013). Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *Journal of Clinical Oncology* 31, 1293-1301.
10. Busca, A., Passera, R., Pini, M., Zallio, F., Dellacasa, C., Audisio, E., Giaccone, L., Maffini, E., Costa, C., Cavallo, R., Bruno, B. (2015). The use of ATG abrogates the antileukemic effect of cytomegalovirus reactivation in patients with acute myeloid leukemia receiving grafts from unrelated donors. *American Journal of Hematology* 90, E117-121.
11. Cantoni, N., Hirsch, H.H., Khanna, N., Gerull, S., Buser, A., Bucher, C., Halter, J., Heim, D., Tichelli, A., Gratwohl, A., Stern, M. (2010). Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16, 1309-1314.
12. Clancy, L.E., Blyth, E., Simms, R.M., Micklethwaite, K.P., Ma, C.K., Burgess, J.S., Antonenas, V., Shaw, P.J., and Gottlieb, D.J. (2013). Cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes can be efficiently expanded from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized hemopoietic progenitor cell products ex vivo and safely transferred to stem cell transplantation recipients to facilitate immune reconstitution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19, 725-734.

13. Cornelissen, J.J., van Putten, W.L., Verdonck, L.F., Theobald, M., Jacky, E., Daenen, S.M., van Marwijk Kooy, M., Wijermans, P., Schouten, H., Huijgens, P.C., van der Lelie, H., Fey, M., Ferrant, A., Maertens, J., Gratwohl, A., Lowenberg, B. (2007). Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 109, 3658-3666.
14. Cortez, K.J., Fischer, S.H., Fahle, G.A., Calhoun, L.B., Childs, R.W., Barrett, A.J., and Bennett, J.E. (2003). Clinical trial of quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of cytomegalovirus in peripheral blood of allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. *The Journal of Infectious Diseases* 188, 967-972.
15. Cox, D.R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 34, 187-202.
16. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Buchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., Levine R.L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele G.J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M.S., Tien, H.-F., Wei, A.H., Löwenberg, B, Bloomfield, C.D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129, 424-447.
17. Einsele, H., Ehniger, G., Hebart, H., Wittkowski, K., Schuler, U., Jahn, G., Mackes, P., Herter, M., Klingebiel, T., and Löffler, J. (1995). Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86, 2815-2820.
18. Einsele, H., Ljungman, P., and Boeckh, M. (2020). How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 135, 1619-1629.

19. Elmaagacli, A.H., and Koldehoff, M. (2016). Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* *128*, 456-459.
20. Elmaagacli, A.H., Steckel, N.K., Koldehoff, M., Hegerfeldt, Y., Trensche, R., Ditschkowski, M., Christoph, S., Gromke, T., Kordelas, L., Ottinger, H.D., Ross, R.S., Horn, P.A., Schnittger, S., Beelen, D.W. (2011). 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*, 1402-1412.
21. Ferrara, J.L., Levine, J.E., Reddy, P., and Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease. *Lancet (London, England)* *373*, 1550-1561.
22. Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E.W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J.D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G., Flowers, M.E.D. (2005). National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* *11*, 945-956.
23. Fine, J.P., and Gray, R.J. (1999). A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* *94*, 496-509.
24. Finke, J., Bethge, W.A., Schmoor, C., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhäuser, M., Einsele, H., Kolb, H.-J., Bertz, H., Egger, M., Grishina, O., Socié, G. ATG-Fresenius Trial Group. (2009). Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncology* *10*, 855-864.

25. Finke, J., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H., Stelljes, M., Volin, L., Heim, D., Bertz, H., Grishina, O., and Socie, G. (2017). Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *The Lancet Haematology* 4, e293-e301.
26. George, B., Kerridge, I.H., Gilroy, N., Huang, G., Hertzberg, M.S., Bradstock, K.F., and Gottlieb, D.J. (2012). A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transplant Infectious Disease* 14, 141-148.
27. Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., and Thomas, E.D. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18, 295-304.
28. Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J., and Storer, B.E. (1999). Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine* 18, 695-706.
29. Gooptu, M., Kim, H.T., Chen, Y.B., Rybka, W., Artz, A., Boyer, M., Johnston, L., McGuirk, J., Shea, T.C., Jagasia, M., Shaughnessy, P.J., Reynolds, C.J., Fields, M., Alyea, E.P., Ho, V.T., Glavin, F., Dippersio, J.F., Westervelt, P., Ritz, J., Soiffer, R.J. (2018). Effect of Antihuman T Lymphocyte Globulin on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation with Matched Unrelated Donors: Analysis of Immune Reconstitution in a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, 2216-2223.
30. Gray, R.J. (1988). A Class of \mathcal{K} -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics* 16, 1141-1154, 1114.

31. Green, M.L., Leisenring, W., Stachel, D., Pergam, S.A., Sandmaier, B.M., Wald, A., Corey, L., and Boeckh, M. (2012). Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18, 1687-1699.
32. Green, M.L., Leisenring, W.M., Xie, H., Walter, R.B., Mielcarek, M., Sandmaier, B.M., Riddell, S.R., and Boeckh, M. (2013). CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 122, 1316-1324.
33. Ito, S., Pophali, P., Co, W., Koklanaris, E.K., Superata, J., Fahle, G.A., Childs, R., Battiwalla, M., and Barrett, A.J. (2013). CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplantation* 48, 1313-1316.
34. Jacobsen, N., Badsberg, J.H., Lönnqvist, B., Ringdén, O., Volin, L., Rajantie, J., Nikoskelainen, J., and Keiding, N. (1990). Graft-versus-leukaemia activity associated with CMV-seropositive donor, post-transplant CMV infection, young donor age and chronic graft-versus-host disease in bone marrow allograft recipients. The Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplantation* 5, 413-418.
35. Jacobsen, N., Keiding, N., Ryder, L., Ringdén, O., Lönnqvist, B., Gahrton, G., Rajantie, J., Siimes, M., Volin, L., Ruutu, T., Toivvanen, A., Nikoskelainen, J., Andersen, H.K. (1987). Graft-versus-leukaemia activity associated with cytomegalovirus antibody positive bone marrow donors in acute myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)* 1, 456-457.
36. Jang, J.E., Kim, S.J., Cheong, J.-W., Hyun, S.Y., Kim, Y.D., Kim, Y.R., Kim, J.S., and Min, Y.H. (2015). Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a

significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology* 94, 275-282.

37. Kolb, H.J. (2008). Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112, 4371-4383.

38. Koldehoff, M., Ross, S.R., Dührsen, U., Beelen, D.W., and Elmaagacli, A.H. (2017). Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 58, 822-833.

39. Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K.J., Honda, S., Sierra, J., Djulbegovic, B.J., Wadleigh, M., DeAngelo, D.J., Stone, R.M., Sakamaki, H., Appelbaum, F.R., Döhner, H., Antin, J.H., Soiffer, R.J., Cutler, C. (2009). Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama* 301, 2349-2361.

40. Kröger, N., Solano, C., and Bonifazi, F. (2016). Antilymphocyte Globulin for Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England Journal of Medicine* 374, 1894-1895.

41. Leserer, S., Bayraktar, E., Trilling, M., Bogdanov, R., Arrieta-Bolaños, E., Tsachakis-Mück, N., Crivello, P., Koldehoff, M., Maaßen, F., Ross, R.S., Fleischhauer, K., Beelen D.W., Turki A.T. (2021). Cytomegalovirus kinetics after hematopoietic cell transplantation reveal peak titers with differential impact on mortality, relapse and immune reconstitution. *American Journal of Hematology* 96, 436-445.

42. Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J.A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C., and Ward, K.N. (2019). Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases* 19, e260-e272.

43. Ljungman, P., Hakki, M., and Boeckh, M. (2011). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 25, 151-169.
44. Ljungman, P., Schmitt, M., Marty, F.M., Maertens, J., Chemaly, R.F., Kartsonis, N.A., Butterton, J.R., Wan, H., Teal, V.L., Sarratt, K., Murata, Y., Leavitt, R.Y., Badshah, C. (2020). A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 70, 1525-1533.
45. Luznik, L., Bolanos-Meade, J., Zahurak, M., Chen, A.R., Smith, B.D., Brodsky, R., Huff, C.A., Borrello, I., Matsui, W., Powell, J.D., Kasamon, Y., Goodman, S.N., Hess, A., Levitsky, H.I., Ambinder, R.F., Jones, R.J., Fuchs, E.J. (2010). High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 115, 3224-3230.
46. Manjappa, S., Bhamidipati, P.K., Stokerl-Goldstein, K.E., DiPersio, J.F., Uy, G.L., Westervelt, P., Liu, J., Schroeder, M.A., Vij, R., Abboud, C.N., Fehniger, T.A., Cashen, A.F., Pusic I., Jacoby, M., Meera, S.J., and Romee, R. (2014). Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20, 46-52.
47. Marks, D.I., Wang, T., Perez, W.S., Antin, J.H., Copelan, E., Gale, R.P., George, B., Gupta, V., Halter, J., Khoury, H.J., Klumpp, T.R., Lazarus, H.M., Lewis, V.A., McCarthy, P., Rizzieri, D.A., Sabloff, M., Szer, J., Tallman, M.S., Weisdorf, D.J. (2010). The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 116, 366-374.

48. Marty, F.M., Ljungman, P., Chemaly, R.F., Maertens, J., Dadwal, S.S., Duarte, R.F., Haider, S., Ullmann, A.J., Katayama, Y., Brown, J., Mullane, K.M., Boeckh, M., Blumberg, E.A., Einsele H., Snyderman, D.R., Kanda, Y., DiNubile, M.J., Teal, V.L., Wan, H., Murata, Y, Kartsonis N.A., Leavitt, R.Y., Badshah, C. (2017). Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine* 377, 2433-2444.

49. Marty, F.M., Ljungman, P., Papanicolaou, G.A., Winston, D.J., Chemaly, R.F., Strasfeld, L., Young, J.A., Rodriguez, T., Maertens, J., Schmitt, M., Einsele, H., Ferrant, A., Lipton, J.H., Villano, S.A., Chen, H., Boeckh, M. (2011). Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases* 11, 284-292.

50. Marty, F.M., Winston, D.J., Rowley, S.D., Vance, E., Papanicolaou, G.A., Mullane, K.M., Brundage, T.M., Robertson, A.T., Godkin, S., Mommeja-Marin, H., Boekh, M. (2013). CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine* 369, 1227-1236.

51. Mohty, M., Mohty, A.M., Blaise, D., Faucher, C., Bilger, K., Isnardon, D., Sainty, D., Gastaut, J.A., Viens, P., Olive, D., Gaugler, B. (2004). Cytomegalovirus-specific immune recovery following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with reduced-intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transplantation* 33, 839-846.

52. Nichols, W.G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., and 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. *The Journal of Infectious Diseases* 185, 273-282.

53. Niederwieser, D., Baldomero, H., Szer, J., Gratwohl, M., Aljurf, M., Atsuta, Y., Bouzas, L.F., Confer, D., Greinix, H., Horowitz, M., Iida, M., Lipton, J., Mohty, M., Novitzky, N., Nunez, J., Passweg, J., Pasquini, M.C., Kodaera, Y., Apperley, J., Seber, A., Gratwohl, A. *et al.* (2016). Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplantation* 51, 778-785.

54. Novitzky, N., Thomas, V., and du Toit, C. (2008). Prevention of graft vs. host disease with alemtuzumab 'in the bag' decreases early toxicity of stem cell transplantation and in multiple myeloma is associated with improved long-term outcome. *Cytotherapy* 10, 45-53.

55. Peggs, K.S., Thomson, K., Samuel, E., Dyer, G., Armoogum, J., Chakraverty, R., Pang, K., Mackinnon, S., and Lowdell, M.W. (2011). Directly selected cytomegalovirus-reactive donor T cells confer rapid and safe systemic reconstitution of virus-specific immunity following stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 52, 49-57.

56. Peric, Z., Wilson, J., Durakovic, N., Ostojic, A., Desnica, L., Vranjes, V.R., Marekovic, I., Serventi-Seiwerth, R., and Vrhovac, R. (2018). Early human cytomegalovirus reactivation is associated with lower incidence of relapse of myeloproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 53, 1450-1456.

57. Preiser, W., Bräuninger, S., Schwerdtfeger, R., Ayliffe, U., Garson, J.A., Brink, N.S., Franck, S., Doerr, H.W., and Rabenau, H.F. (2001). Evaluation of diagnostic methods for the detection of cytomegalovirus in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Journal of Clinical Virology* 20, 59-70.

58. Prentice, R.L., Kalbfleisch, J.D., Peterson, A.V., Jr., Flournoy, N., Farewell, V.T., and Breslow, N.E. (1978). The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 34, 541-554.
59. Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J., and Thomas, E.D. (1995). 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation* 15, 825-828.
60. Soiffer, R.J., Kim, H.T., McGuirk, J., Horwitz, M.E., Johnston, L., Patnaik, M.M., Rybka, W., Artz, A., Porter, D.L., Shea, T.C., Boyer, M.W., Maziarz, R.T., Shaughnessy, P.J., Gergis, U., Safah, H., Reshef, R., Dipersio, J.F., Stiff, P.J., Vusirikala, M., Szer, J. (2017). Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 35, 4003-4011.
61. Solano, C., Vázquez, L., Giménez, E., de la Cámara, R., Albert, E., Rovira, M., Espigado, I., Calvo, C.M., López-Jiménez, J., Suárez-Lledó, M., China, A., Esquirol, A., Pérez, A., Bermúdez, A., Saldaña, R., Heras, I., González-Huerta, A.J., Torrado, T., Bautista, G., Batlle, M., Jiménez, S., Vallejo, S., Barba, P., Á Cuesta, M., Piñana, J.L., Navarro, D. (2021). Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Analysis from the Spanish Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group. *American Journal of Transplantation* 21, 258-271.
62. Storb, R., Pepe, M., Deeg, H.J., Anasetti, C., Appelbaum, F.R., Bensinger, W., Buckner, C.D., Cliff, R.A., Doney, K., Hansen, J., Martin, P., Pettinger, M., Sanders, J.E., Singer, J., Stewart, P., Sullivan, K.M., Thomas, E.D., Witherspoon, R.P., Pepe, M. (1992). Long-term follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-

host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Blood* 80, 560-561.

63. Storb, R., Yu, C., Wagner, J.L., Deeg, H.J., Nash, R.A., Kiem, H.P., Leisenring, W., and Shulman, H. (1997). Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 89, 3048-3054.

64. Takenaka, K., Nishida, T., Asano-Mori, Y., Oshima, K., Ohashi, K., Mori, T., Kanamori, H., Miyamura, K., Kato, C., Kobayashi, N., Uchida, N., Nakamae, H., Ichinohe T., Morishima, Y., Suzuki, R., Yamaguchi, T., Fukuda, T. (2015). Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21, 2008-2016.

65. Teira, P., Battiwalla, M., Ramanathan, M., Barrett, A.J., Ahn, K.W., Chen, M., Green, J.S., Saad, A., Antin, J.H., Savani, B.N., Lazarus, H.M., Seftel, M., Saber, W., Marks, D., Aljurf, M., Norkin, M., Wingard, J. R., Lindemans, C.A., Boeckh, M., Riches, M.L., Auletta, J.J. (2016). Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 127, 2427-2438.

66. Turki, A.T., Klisanin, V., Bayraktar, E., Kordelas, L., Trenscher, R., Ottinger, H., Steckel, N.K., Tsachakis-Mück, N., Leserer, S., Ditschkowski, M., Liebrechts, T., Koldehoff, M., Fleischhauer, K., Beelen, D.W. (2020). Optimizing anti-T-lymphocyte globulin dosing to improve long-term outcome after unrelated hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *American Journal of Transplantation* 20, 677-688.

67. Yan, C.H., Wang, J.Z., Liu, D.H., Xu, L.P., Chen, H., Liu, K.Y., and Huang, X.J. (2013). Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors. *European Journal of Haematology* *91*, 304-314.
68. Yanada, M., Matsuo, K., Emi, N., and Naoe, T. (2005). Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* *103*, 1652-1658.
69. Yong, M.K., Cameron, P.U., Slavin, M., Morrissey, C.O., Bergin, K., Spencer, A., Ritchie, D., Cheng, A.C., Samri, A., Carcelain, G., Autran, B., Lewin, S.R. (2017). Identifying Cytomegalovirus (CMV) complications using the Quantiferon-CMV assay after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*.
70. Zhang, Y.P., Hu, K.X., Sun, Q.Y., Qiao, J.H., Guo, M., Ai, H.S., and Yu, C.L. (2014). [Risk factors analysis of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* *22*, 458-463.

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|---|
| AML | akute myeloische Leukämie |
| APC | antigen presenting cell (engl., Antigen-präsentierende Zelle) |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| CR | complete remission (engl., komplette Remission) |
| CRI | cumulative relapse incidence (engl., kumulative Rezidivinzidenz) |
| CSA | Cyclosporin A |
| CMV | cytomegalovirus (engl., Zytomegalievirus) |
| DLI | Donor Lymphozyten-Infusionen |
| EFS | event-free survival (engl., ereignisfreies Überleben) |
| ELN | Europäisches Leukämie Netzwerk |
| GvHD | graft-versus-host disease (engl., Transplantat-gegen-Wirt Krankheit) |
| GvL | graft-versus-leukemia (engl., Transplantat-gegen-Leukämie) |
| HLA | human leukocyte antigen (engl., humane Leukozytenantigene) |
| HR | Hazard-Ratio (engl., Hazard-Quotient) |
| HSZT | hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| IgG | Immunglobulin G |
| KG | Körpergewicht |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Knochenmark |
| KMT | Knochenmarktransplantation |
| MAC | myeloablative conditioning (engl., myeloablatives Konditionierungsprotokoll) |
| MHC | major histocompatibility complex (engl., Haupthistokompatibilitäts-Komplex) |
| MRD | matched-related donor (engl., HLA-identischer Familienspender) |
| MMRD | mismatched-related donor (engl., partiell HLA-kompatibler verwandter Spender) |
| MTX | Methotrexat |

| | |
|-------|---|
| MUD | matched-unrelated donor (engl., HLA-identischer unverwandter Spender) |
| MMUD | mismatched-unrelated donor (engl., partiell HLA-kompatibler nicht verwandter Spender) |
| NMA | nicht-myeloablativ |
| NRM | non-relapse mortality (engl., nicht Rezidiv-bedingte Mortalität) |
| OS | overall survival (engl., Gesamtüberleben) |
| PB | peripheres Blut |
| PBSZ | periphere Blutstammzellen |
| PBSZT | periphere Blutstammzelltransplantation |
| PHGLM | proportional hazards general linear model (engl., Cox Regression) |
| PPRT | primäre Postremissionstherapie |
| qPCR | quantitative polymerase chain reaction (engl., quantitative Polymerasekettenreaktion) |
| RIC | reduced-intensity conditioning (engl., intensitätsreduzierte Konditionierung) |
| TBI | total body irradiation (engl., Ganzkörperbestrahlung) |
| VOD | veno-occlusive disease (engl., venöse okklusive Leberkrankheit) |
| VSTs | virus-specific T-cells (engl., virus-spezifische T-Zellen) |

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 2: Demographische Spendercharakteristika in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 3: CMV-IgG Serostatus und Nachweismethode der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 4: Demographische Transplantationscharakteristika in Abhängigkeit von der in-vivo-T-Zell-Depletion mit ATG

Tabelle 5: Häufigkeit der akuten und chronischen GvHD in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 6: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Immunprophylaxe und der Nachweismethode

Tabelle 7: Kumulative Inzidenz der CMV-Replikation in % (95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit vom CMV-IgG Serostatus von Patient und Spender

Tabelle 8: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation und ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 9: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation und dem Krankheitsstadium

Tabelle 10: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit der CMV-Replikation, dem Krankheitsstadium und der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 11: Kumulative Inzidenz in % (95% Konfidenzintervall) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit vom CMV-IgG Serostatus und der ATG-Immunprophylaxe

Tabelle 12: Signifikante Einflussfaktoren der hämatologischen Rezidiv-Inzidenz

Tabelle 13: Signifikante Einflussfaktoren der nicht Rezidiv-bedingten Mortalität

Tabelle 14: Signifikante Einflussfaktoren des Ereignis-freien Überlebens

Tabelle 15: Signifikante Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: (A) Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall [KI]) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der ATG-Prophylaxe, (B) in Abhängigkeit von der Nachweismethode, (C) Kumulative Inzidenz (95%-Konfidenzintervall [KI]) der CMV-Replikation in Abhängigkeit von der Nachweismethode bei Patienten ohne und (D) mit ATG-Prophylaxe

Abbildung 2: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten ohne ATG-Prophylaxe

Abbildung 3: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Abbildung 4: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ohne ATG-Immunprophylaxe

Abbildung 5: Kumulative Inzidenz (95% Konfidenzintervall [KI]) des AML-Rezidivs in Abhängigkeit von dem CMV-IgG Serostatus des Spenders

Abbildung 6: Ereignis-freie Überlebenswahrscheinlichkeit (95% Konfidenzintervall [KI] schattiert) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Die senkrechten Markierungen der Überlebenskurven entsprechen zensierten Patienten.

Abbildung 7: (A) Überlebenswahrscheinlichkeit (95% Konfidenzintervall [KI] schattiert) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und (B) von der CMV-Replikation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ohne ATG-Prophylaxe

8 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen habe:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit in der Klinik für Knochenmarktransplantation des Universitätsklinikums Essen, da er mir das Thema zu dieser Dissertation überließ. Ihm gilt ebenfalls mein ganz besonderer Respekt für die Unterstützung bei jedem Schritt der Durchführung der gesamten Arbeit. Seine Geduld und Achtung aufs Detail waren mir eine große Hilfe und haben meine Arbeitsmethodik wesentlich beeinflusst und geprägt.

Außerdem möchte ich ganz herzlichen Dank meiner Familie und meinen Freunden aussprechen, die mich mit lieben Worten und Ermutigung bei der Umsetzung dieser Arbeit begleitet haben. Ohne ihre Unterstützung wäre dieser Dissertation nicht möglich gewesen. Sie standen mir stets mit Geduld und Zusprüchen zur Seite und trugen somit entscheidend in der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit bei.

9 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

