

Aus der medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

## **Evaluation von CMV-Reaktivierung und Behandlung bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Nguyen, Quoc Phuong Thao

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität.

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ingo Drexler

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen einer elektronischen Präsentation auf dem Kongress der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) bei der Jahrestagung Ende August 2020 präsentiert:

Nguyen T., Kaivers J., Adams O., Lübke N., Schroeder T., Rautenberg C., Baermann B., Ulrych T., Haas R., Timm J., Kondakci M. and Kobbe G., (2020). „Risk Factors for CMV Reactivation and Disease among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients – defining the Target Population for Letemovir Prophylaxis.”

## Zusammenfassung

Die CMV-Reaktivierung ist eine häufig auftretende, infektiologische Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT), die zu einer erhöhten Mortalität sowie Morbidität im weiteren Behandlungsverlauf führt. Es gibt verschiedene Faktoren, die das Risiko für die CMV-Reaktivierung erhöhen können. In dieser Arbeit wird retrospektiv der Einfluss verschiedener Faktoren auf die CMV-Reaktivierung sowie auf CMV-Organmanifestationen und der Einfluss der Infektion und ihrer Therapie auf die Überlebenszeit bei Patienten nach allo-HSCT untersucht. Mithilfe der erarbeiteten Datensätze wird angestrebt, einen Beitrag zur Optimierung von prophylaktischen und präemptiven Behandlungsansätzen für CMV-Reaktivierungen im Rahmen einer allo-HSCT zu leisten.

Es wurden Daten zu 335 Patienten aufgearbeitet, die aufgrund ihrer hämatologischen Grunderkrankung zwischen Januar 2013 und Dezember 2017 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Uniklinik Düsseldorf eine allo-HSCT erhielten. Die Analyse beinhaltet allgemeine Patienten- und Spendercharakteristika, Informationen zu Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und CMV-Reaktivierung und ihre Therapien, sowie die Zeiträume von der Transplantation bis zur CMV-Reaktivierung und dem Todeszeitpunkt oder dem Ende des Beobachtungszeitraums.

Insgesamt kam es bei 143 Patienten (42.7%) zu einer und bei 40 Patienten (11.9%) sogar zu einer zweiten CMV-Reaktivierung. Es konnten statistisch signifikant häufiger CMV-Reaktivierungen bei CMV-positiven Patienten mit CMV-negativen Spendern (P+D-,  $p = 0.003$ ), Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern ( $p = 0.003$ ), sowie Patienten, die nach allo-HSCT eine akute GvHD (aGvHD) entwickelten ( $p = 0.0047$ ) oder aufgrund einer GvHD eine Immunsuppression mit Kortikosteroiden erhielten ( $p = 0.010$ ) verzeichnet werden. Die Therapie der CMV-Reaktivierung zeigte laborchemisch einen Trend zu einer erhöhten Hämato- und Nephrotoxizität, der aber nicht signifikant war. In der untersuchten Population zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Einfluss der CMV-Reaktivierung auf das Gesamtüberleben (OS) sowie die krankheitsassoziierte Mortalität (DRM). In Patientengruppen mit mindestens einem CMV-positiven Empfänger oder Spender hatten Patienten mit einer CMV-Reaktivierung ein signifikant besseres OS ( $p = 0.045$ ) sowie eine niedrigere DRM ( $p = 0.049$ ). Zudem wiesen Patienten mit einer aGvHD ein signifikant kürzeres OS ( $p = 0.050$ ) sowie eine erhöhte TRM ( $p = 0.040$ ) auf, wohingegen Patienten mit einer cGvHD ein längeres OS ( $p < 0.001$ ).

Zusammenfassend zeigen sich anhand der Analyse verschiedene Faktoren, die das Risiko für eine CMV-Reaktivierung erhöhen und damit die Komplikationsrate nach allo-HSCT negativ beeinflussen können. Es ist daher wichtig, prophylaktische oder präemptive Therapiestrategien unter Berücksichtigung dieser Faktoren zu optimieren. Dies erfordert weiteren Forschungsbedarf mit besonderem Blick auf den Startzeitpunkt der antiviralen Therapie sowie die Medikamentenauswahl. Eine weitere Herausforderung ist die enge Assoziation mit der aGvHD, da die immunsupprimierende Therapie unabdingbar ist, aber eine CMV-Reaktivierung begünstigt.

## Summary

CMV reactivation is a common infectious complication that occurs after allogeneic stem cell transplantation (alloHSCT), leading to increased mortality and morbidity in the following course of treatment. This retrospective study investigates the influence of various factors that may increase the risk of CMV reactivation after alloHSCT, including CMV disease. In addition, the influence of the infection itself, including antiviral therapy, on the overall-survival in patients after allo-HSCT was analyzed. The aim of the study was to contribute to the improvement of complication management after alloHSCT in terms of prophylactic and pre-emptive treatment strategies for CMV reactivation.

For this study, data on 335 patients who received allo-HSCT due to their underlying hematologic disease between January 2013 and December 2017 at the Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology, University Hospital Duesseldorf, Germany was collected and evaluated. The analysis includes general patient and donor characteristics, information on graft-versus-host disease (GvHD), CMV-reactivation and -therapies, as well as time periods from transplantation to CMV-reactivation, time of death or end of observation.

Overall, 143 patients (42.7%) experienced a CMV-reactivation with 40 patients (11.9%) further experiencing a second CMV-reactivation. There were statistically significantly more CMV-reactivations in CMV-positive patients with CMV-negative donors (P+D,  $p = 0.003$ ), patients with HLA-incompatible donors ( $p = 0.003$ ), and patients who developed acute GvHD (aGvHD) following allo-HSCT ( $p = 0.0047$ ) or received immunosuppression with corticosteroids due to GvHD ( $p = 0.010$ ). The CMV treatment seemed to induce treatment-related toxicity, but this did not prove to be statistically significant. Furthermore, there was a statistically significant impact of CMV-reactivation on overall survival (OS) as well as disease-associated mortality (DRM) in the patient population. In the patient group with at least a CMV-positive patient or donor, the OS was longer ( $p = 0.045$ ) and the DRM was lower ( $p = 0.049$ ) in patients with CMV-reactivation. Additionally, patients with aGvHD had significantly shorter OS ( $p = 0.050$ .) and increased TRM ( $p = 0.040$ ), whereas patients with cGvHD had longer OS ( $p < 0.001$ ).

In summary, this analysis shows that several factors may increase the risk of CMV-reactivation and thus may negatively affect the complication rate after allo-HSCT. It is therefore important to optimize prophylactic as well as pre-emptive and therapeutic strategies for CMV-reactivation and -disease in consideration of these factors. Further research with particular attention to the starting time of antiviral therapy as well as drug selection is needed. Another challenge is the association of CMV-reactivation with aGvHD, as immunosuppressive therapy in GvHD is unavoidable but increases the risk of CMV-reactivation.

## Abkürzungsverzeichnis

Allo	Allogen
Auto	Autolog
AK	Antikörper
AML	Akute myeloische Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ANC	Englisch: Absolute Neutrophil Count Deutsch: Absolute Neutrophilenzahl
ATG	Antithymozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CML	Chronische Myelösische Leukämie
CMV	Englisch: Cytomegalovirus Deutsch: Zytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CSA	Cyclosporin
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
D+	Englisch: CMV-positive donor Deutsch: CMV-positiver Spender
D-	Englisch: CMV-negative donor Deutsch: CMV-negativer Spender
DRM	Englisch: Disease related mortality Deutsch: Krankheitsassoziierte Mortalität
FK506	Tacrolimus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GVHD	Graft-versus-host-disease
aGvHD	akute Graft-versus-host-disease
cGvHD	chronische Graft-versus-host-disease
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GvL	Graft-versus-Leukemia
Hb	Hämoglobinwert

HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HSCT	Englisch: Hematopoietic stem cell transplantation Deutsch: Hämatopoetische Stammzelltransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MMRD	Englisch: Mismatched related donor Deutsch: HLA-inkompatibler Familienspender
MMUD	Englisch: Mismatched unrelated donor Deutsch: HLA-inkompatibler Fremdspender
MRD	Englisch: Matched related donor Deutsch: HLA-kompatibler Familienspender
MTX	Methotrexat
MUD	Englisch: Matched unrelated donor Deutsch: HLA-kompatibler Fremdspender
OS	Englisch: Overall survival Deutsch: Gesamtüberleben
P+	CMV-positiver Patient
P-	CMV-negativer Patient
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PLT	Englisch: Platelets Deutsch: Thrombozyten
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TRM	Englisch: Treatment related mortality Deutsch: Therapie-assoziierte Mortalität
WBC	Englisch: White Blood Cell/Leucocytes Deutsch: Leukozyten

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Allogene Stammzelltransplantation.....	10
1.1.1	GvL und GvHD.....	10
1.2	CMV - Epidemiologie und Relevanz .....	12
1.3	CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation.....	12
1.3.2	Prophylaxe und Therapie .....	13
1.3.3	Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung.....	14
1.4	Zielsetzung der Dissertation.....	15
2	Material und Methoden.....	15
2.2	Patientenkollektiv und statistische Analyse.....	15
2.3	Datenerhebung .....	16
3	Ergebnisse .....	17
3.1	Patientencharakteristika .....	17
3.2	Erste CMV-Reaktivierung - Häufigkeiten.....	21
3.2.2	Hämatologische Grunderkrankung .....	23
3.2.3	Patientenalter.....	24
3.2.4	Spendertypus .....	24
3.2.5	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	25
3.3	Erste CMV-Reaktivierung - Charakteristika.....	26
3.3.2	CMV Serostatus .....	27
3.3.3	Spendertypus .....	29
3.3.4	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	30
3.3.5	Antivirale Therapie .....	31
3.4	Erste CMV-Reaktivierung und Toxizität .....	33
3.5	Zweite CMV-Reaktivierung - Häufigkeiten.....	36
3.5.2	Spendertypus.....	36
3.5.3	CMV Serostatus .....	37
3.5.4	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	38
3.6	Zweite CMV-Reaktivierung – Charakteristika .....	39
3.6.2	Spendertypus.....	40
3.6.3	CMV Serostatus .....	42
3.6.4	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	43
3.6.5	Therapie .....	43
3.6.6	Toxizität .....	44
3.7	CMV-Erkrankung .....	45

3.7.2	Spendertypus .....	46
3.7.3	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	46
3.8	Überlebenszeitanalyse .....	47
3.8.3	CMV Serostatus und CMV-Reaktivierung .....	50
3.8.4	GvHD und immunsuppressive Therapie .....	51
3.8.5	Antivirale Therapie .....	53
3.8.6	Rezidivierende CMV-Reaktivierungen.....	53
3.8.7	CMV-Serostatus .....	54
3.8.8	OS bei Patienten mit CMV-Reaktivierung.....	58
3.9	Therapie- und Krankheitsassoziierte Mortalität .....	59
3.9.3	CMV Serostatus .....	62
3.10	Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung.....	70
4	Diskussion.....	72
4.1	Diskussion der Methoden .....	72
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	73
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	84
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	90
6.1	Tabellenverzeichnis.....	90
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	91
7	Danksagung.....	93

# 1 Einleitung

## 1.1 Allogene Stammzelltransplantation

In der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen des blutbildenden Systems, spielt die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) eine tragende Rolle. Seit der ersten Transfusion hämatopoetischer Stammzellen 1968 hat sich dieses Therapieverfahren in der Klinik etabliert (1). Indikationen für eine HSCT sind hämatologische Neoplasien, vor allem akute Leukämien, myelodysplastische Syndrome (MDS) oder myeloproliferative Neoplasien (MPN), aber auch Erkrankungen wie Hämoglobinopathien oder die Schwere Aplastische Anämie (SAA) werden im Rahmen eines kurativen Therapiekonzepts mit einer HSCT behandelt (2).

Unterschieden wird hierbei zwischen einer autologen und einer allogenen Stammzelltransplantation. Während bei einer autologen HSCT (auto-HSCT) patienteneigene Stammzellen genutzt werden, werden bei der allogenen HSCT (allo-HSCT) die Stammzellen eines verwandten oder fremden Spenders verwendet. Genauer betrachtet handelt es sich bei einer auto-HSCT vielmehr um eine Stammzellrückgabe desselben Patienten während einer Aplasiephase zur Verringerung therapieassoziiertes Komplikationen infolge einer Hochdosis-Chemotherapie. Durch die allo-HSCT wird die pathologische Hämatopoese des Patienten durch das gesunde Spendersystem ersetzt und verbleibende maligne Zellen können durch die transfundierten T-Lymphozyten im Rahmen des Graft-versus-Leukemia Effekt (GvL) eliminiert werden (2).

Einem Stammzelltransfer ist eine sogenannte ‚Konditionierungstherapie‘ vorgeschaltet. Die Konditionierung wird nach ihrer Intensität in myeloablativ, dosisreduziert und minimalintensiv differenziert und erfolgt in Abhängigkeit vom Patientenstatus, wobei Aspekte wie Grunderkrankung, Risikoprofil oder Komorbiditäten beachtet werden müssen (2). Mittels hochdosierter Chemo- oder Radiochemotherapie werden maligne Zellen eliminiert, wodurch Raum für das Spendertransplantat geschaffen und das Immunsystem des Patienten supprimiert wird, sodass einer Abstoßung der transplantierten hämatopoetischen Stammzellen entgegenwirkt wird (3).

Zwar hat sich die allo-HSCT erfolgreich als Therapie von malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen etabliert, jedoch weist sie zugleich eine höhere Toxizität als eine alleinige Therapie mit Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva auf (4). Komplikationen können zu jedem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und der damit verbundenen Vor- und Nachtherapie auftreten. Neben der krankheitsassoziierten Mortalität (disease related mortality; DRM) muss auch die therapieassoziierte Mortalität (therapy related mortality; TRM) berücksichtigt werden. Die häufigsten therapieassoziierten Todesursachen einer allo-HSCT sind unter anderem Therapietoxizität, Infektionen und Graft-versus-Host-Disease (GvHD). (5)

### 1.1.1 GvL und GvHD

Der Erfolg einer allogenen Stammzelltransplantation ist häufig limitiert durch Komplikationen wie Rezidive (6) und GvHD (7), welche zudem die häufigsten Todesursachen nach der Transplantation darstellen (6). Trotz der mittlerweile routinemäßig angewendeten prophylaktischen immunsupprimierenden Therapie tritt nach HSCT in bis zu 50% der Fälle eine akute GvHD (aGvHD) auf (8).

Die GvHD basiert auf dem Konzept einer dysregulierten Immunantwort. Immunzellen des Spendertransplantats greifen hierbei gesundes Empfängergewebe an und es kommt zu einer systemischen Entzündung, wobei die häufigsten Manifestationsorte der Magen-Darm-Trakt, die Haut, die Lunge sowie die Leber darstellen (7). Bei der Erkrankung kann zwischen einer akuten und chronischen GvHD (cGvHD) unterschieden werden.

Die Diagnose der akuten GvHD ist komplex und wird in der Regel klinisch gestellt. Da sich die Symptome jedoch unspezifisch präsentieren können wie etwa eine Medikamententoxizität oder ein viraler Infekt, wird zur erweiterten Diagnostik oft eine Biopsie mit nachfolgender Histopathologie der betroffenen Organsysteme durchgeführt (9). Die Symptome der aGvHD treten zumeist bis 100 Tage nach allo-HSCT auf, oft zeitgleich zum Engraftment, können jedoch auch später eintreten. Die Patienten können hierunter Hautveränderungen, gastrointestinale Dysfunktionen und daraus folgende Diarrhoen sowie eine cholestatische Lebererkrankung entwickeln (10). Die Einteilung der GvHD-Schweregrade erfolgt sowohl klinisch als auch histopathologisch und kann sich beispielsweise bei einer gastrointestinalen GvHD symptomatisch mit Diarrhoen oder Mukositis äußern oder anhand histopathologischer Befunde bioptischer Proben festgemacht werden (11). Hierbei werden verschiedene Charakteristika wie die Apoptose epithelialer Zellen in der Mukosa, zystisch erweiterte Krypten oder Infiltrationen durch eosinophile sowie neutrophile Zellen betrachtet (12).

Die cGvHD kann gemäß den revidierten Konsensus-Kriterien von 2014 des National Institute of Health (NIH) anhand der Evaluation von acht Organsystemen wie etwa Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt in eine milde, moderate oder schwere Form eingeteilt werden und hat eine prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben (13). Klinische Symptome manifestierten sich hierbei meistens innerhalb von drei Jahren nach allo-HSCT und treten zudem häufig nach vorangeschrittener aGvHD auf. Die Diagnose wird ähnlich wie bei der aGvHD anhand symptomatischer sowie histopathologischer Kriterien unter Ausschluss von anderen möglichen Ursachen wie Infektionen durch beispielsweise Herpes Simplex oder Candida Albicans gestellt. Überlappungen zwischen Kriterien der akuten und chronischen GvHD können die Diagnose hierbei erschweren, jedoch gibt es bestimmte Merkmale die charakteristisch für die cGvHD sind wie beispielsweise eine Depigmentation bei kutaner cGvHD oder ösophageale Strikturen und konzentrische Ringe in der Schleimhaut, darstellbar in einer endoskopischen Untersuchung oder einem Breischluck (14).

Nach allogener Stammzelltransplantation erfolgt in der Regel eine GvHD-Prophylaxe mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Cyclosporin (CSA) oder Tacrolimus (FK506) in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) (15). Bei haploidenter Stammzelltransplantation erfolgt zusätzlich eine Prophylaxe mit Antithymozytenglobulin (ATG) sowie einer Posttransplantations-Therapie mit Cyclophosphamid (16). Die standardisierte Erstlinientherapie der akuten und chronischen GvHD besteht aus Kortikosteroiden, während die Zweitlinientherapie bei Steroidrefraktarität weiterhin uneinheitlich ist (17). Für Therapieeskalationen finden Antikörper (AK) wie Infliximab oder Alemtuzumab sowie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Ruxolitinib therapeutische Anwendung (18, 19).

## 1.2 CMV - Epidemiologie und Relevanz

Das Zytomegalie-Virus (CMV), auch bekannt als das Humane Herpesvirus 5 (HHV-5), ist weltweit verbreitet und kommt sowohl beim Menschen als auch bei einer Vielzahl an Tierarten vor. Die lineare doppelsträngige DNS des Virus wird von einem Kapsid umgeben. Zwischen dem Kapsid, welches auch das Genom beinhaltet, und der Virushülle sind Glykoproteine, die sogenannten Tegument-Proteine, eingelagert.

Das Wort ‚Cytos‘ kommt aus dem Griechischen und bedeutet ‚Zelle‘, während das Wort ‚megas‘ im Deutschen für ‚groß‘ steht. Der Name Zytomegalie-Virus ist auf das histologische Bild der vom Virus befallenen Zellen zurückzuführen, die als sogenannte ‚Eulenaugenzellen‘ bezeichnet werden. Diese für die Erkrankung pathognomonischen Riesenzellen weisen ein vermehrtes Zytoplasma und basophile, intranukleäre Einschlusskörperchen auf, um die sich ein heller Hof (Halo) bildet.

Aufgrund seiner Spezies-Spezifität ist keine Übertragung zwischen Menschen und Tieren zu erwarten. Der Infektionsweg erfolgt mittels Schmierinfektion über verschiedene Körperflüssigkeiten, u.a. Speichel, Urin, Muttermilch, Blut oder Genitalsekrete. Dadurch ist eine Ansteckung bei Sexualkontakten, über die Muttermilch, aber auch über Blutkonserven und Organtransplantaten möglich. Eine Infektion mit CMV resultiert vermutlich aus einer Exposition von Schleimhautoberflächen der oberen Atemwege oder des Genitaltrakts mit dem Erreger, wobei die spezifische Zielzelle noch nicht identifiziert werden konnte (20). Weiterhin kann das Virus während einer Schwangerschaft diaplazentär übertragen werden und somit zu einer konnatalen CMV-Infektion führen.

CMV weist eine hohe Durchseuchungsrate auf, die in Industrieländern zwischen 40-50% und in Entwicklungsländern sogar bis zu 95% betragen kann (21). Der Erreger persistiert wie alle Herpesviren lebenslang im menschlichen Organismus, etwa in hämatopoetischen Stammzellen oder in Monozyten. In der Allgemeinbevölkerung verursacht CMV bei immunkompetenten Menschen i.d.R. eine Infektion mit asymptomatischem Verlauf (21) oder unspezifischen grippeähnlichen Beschwerden, beispielsweise Fieber, Abgeschlagenheit oder respiratorische Symptomatik. Aufgrund der Fähigkeit des Virus, lebenslang im menschlichen Organismus zu persistieren, kann dieser jedoch in Phasen einer Schwächung des Immunsystems reaktivieren und zu einer klinisch manifesten CMV-Erkrankung führen. Die Inkubationszeit beträgt bei einer Primärinfektion zwischen vier und sechs Wochen, wenn es zu einer klinischen Symptomatik kommt.

## 1.3 CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation

Die CMV-Reaktivierung ist die häufigste virale Ursache für schwere Komplikationen nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und führt dadurch zu einer erhöhten Mortalität, die nicht auf ein Rezidiv der Grunderkrankung zurückzuführen ist (22). Die CMV-Reaktivierung ist definiert durch den Nachweis einer CMV-Replikation im Patientengewebe, meistens Blut, durch eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), einen serologischen Antikörpernachweis oder durch den Antigennachweis des Tegumentprotein pp65 aus dem Blut oder beispielsweise einer bronchoalveolären Lavage (BAL) (23) (24). Der serologische Nachweis von anti-CMV Antikörpern ist nach der Transplantation jedoch nicht verlässlich, da diese

antransfundierte sein können und der Patient selbst in der Frühphase nach der Transplantation in der Regel nicht in der Lage ist eine eigene Antikörperantwort zu generieren (25).

Eine CMV-Erkrankung nach allo-HSCT stellt sich häufig als Pneumonie, Kolitis, Hepatitis oder Retinitis dar (26). Eine Arbeitsgruppe, bestehend aus Mitgliedern des CMV-Forums fasste Kriterien zur Diagnostik einer CMV-Erkrankung zusammen, die Anwendung bei Patienten nach solider Organtransplantation sowie nach allo-HSCT findet. Eine CMV-Erkrankung wird hiernach bei entsprechender klinischer Symptomatik des befallenen Organsystems in Zusammenhang mit dem Virusnachweis aus entsprechenden Gewebeproben diagnostiziert. Aufgrund der geringen Datenlage gibt es bei der Viruslast jedoch keinen strikten Grenzwert für die Diagnosestellung (27).

### 1.3.2 Prophylaxe und Therapie

Die Prävention einer CMV-Erkrankung kann prophylaktisch oder präemptiv durchgeführt werden (28). Bei einem prophylaktischen Schema erhält eine ausgewählte Patienten-Kohorte, die ein gewisses Risiko für eine CMV-Reaktivierung besitzt, über einen bestimmten Zeitraum antivirale Medikamente in einer prophylaktischen Dosierung. Bei einem präemptiven Behandlungsschema wird der Patient beispielsweise in regelmäßigen Abständen nach Transplantation auf Virusaktivität getestet und mit antiviralen Medikamenten in einer therapeutischen Dosis behandelt, sobald eine CMV-Reaktivierung mittels PCR oder Antigennachweis gemessen wird und die Virusbeziehungsweise Antigenlast im Blut eine vorher festgelegte Grenze überschreitet (29). Dies soll die Progression in eine CMV-Erkrankung verhindern bei gleichzeitiger Vermeidung von medikamentösen Nebenwirkungen (28). Detektiert wird die CMV-Reaktivierung beispielsweise anhand der Virus-DNS oder des Virus-Antigens im Patientenblut (26). Sowohl eine medikamentöse Prophylaxe als auch regelmäßige Verlaufskontrollen sind mit Kosten verbunden (30). Im Folgenden wird kurz auf die antiviralen Medikamente eingegangen, die Anwendung in der Prophylaxe und Therapie der CMV-Reaktivierung finden.

#### Ganciclovir/Valganciclovir

Ganciclovir und Valganciclovir sind etablierte antivirale Medikamente, deren Wirksamkeit darauf beruht, dass sie als Nukleosid-Analogon die DNS-Polymerase des Virus hemmen und somit seine Replikation unterbinden (31). Auch in der Therapie einer bereits aufgetretenen Reaktivierung kommen Val-/Ganciclovir zum Einsatz. Da die orale Bioverfügbarkeit von Ganciclovir gering ist, wird es intravenös verabreicht im Gegensatz zu dem Prodrug Valganciclovir, welches oral in Tablettenform eingenommen werden kann und nach seiner Absorption in Ganciclovir hydrolysiert wird.

#### Foscarnet und Cidofovir

Weitere Therapeutika wie Foscarnet oder Cidofovir zählen hingegen zu den Reservemitteln, auf die beispielsweise im Falle einer Ganciclovir-Resistenz, zurückgegriffen wird (29). Foscarnet ist ein Pyrophosphat-Analogon, welches selektiv die Virus-Replikation in infizierten Zellen durch Bindung an die CMV-DNS-Polymerase inhibiert, ohne das Wachstum gesunder Zellen zu beeinträchtigen (32).

Cidofovir ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxycytidin-Monophosphat und fungiert sowohl als kompetitiver Inhibitor sowie als alternatives Substrat für die CMV-DNS-Polymerase (33). Aufgrund der signifikanten Toxizität beider Medikamente, wie etwa Nephrotoxizität, Elektrolytstörungen (Foscarnet), urogenitale Ulzerationen (Foscarnet) und Uveitis (Cidofovir) (34), erfordert ihre Gabe jedoch eine strenge klinische Überwachung, wodurch sie in der Prophylaxe kaum Anwendung finden (29).

#### Cytotect

Ein weiteres Medikament, das in der Therapie und nicht in der Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung genutzt wird, ist Cytotect. Dieses CMV-Hyperimmunglobulin verfügt über einen hohen polyklonalen Anti-CMV-Antikörper-Titer und wird intravenös verabreicht (35).

#### Letermovir

Der Wirkmechanismus von Letermovir beruht auf einer Inhibition des CMV-Terminase-Komplexes durch Bindung an die Untereinheiten UL51, UL56 oder beide (36). Letermovir wird zurzeit vor allem in der prophylaktischen Therapie genutzt (37).

#### 1.3.3 Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung

Wie bereits zu Beginn erwähnt, persistiert CMV nach einer Infektion lebenslang in seinem Wirtsorganismus und kann in Phasen einer Immunschwächung reaktivieren. Dementsprechend weisen Patienten, die beispielsweise eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Organspende erhalten, ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Reaktivierung auf, da es bei beiden Patientengruppen im Zuge ihrer Behandlung unvermeidbar zu einer Immunsuppression kommt. Durch myeloablative Konditionierungs-Schemata vor allo-HSCT werden bei CMV-seropositiven Patienten zudem bereits vorhandene CMV-spezifische T-Zellen eliminiert, sodass ihnen während einer endogenen latenten CMV-Reaktivierung die entsprechende Immunität fehlt (38). Der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger spielen bei der CMV-Reaktivierung folglich eine entscheidende Rolle und die Wiederherstellung einer CMV-spezifischen T-Zell-Immunantwort ist essenziell, um die Reaktivierung zu kontrollieren. Empfänger mit einem positiven CMV-Serostatus, die ein Stammzelltransplantat von Spendern mit einem negativen Serostatus erhalten, haben ein höheres Risiko für eine Reaktivierung (39).

Weitere Faktoren, die eine Reaktivierung begünstigen können, sind ein höheres Alter des Empfängers, Verwendung von Stammzellen von Fremd Spendern, Spender mit HLA-Mismatch und haploidente Spender, T-Zell-Depletion und GvHD sowie die eventuell daraus resultierende Therapie mit Glukokortikoiden (22, 40). Auch andere immunsupprimierende Medikamente können Patienten für eine CMV-Reaktivierung prädisponieren. Substanzen wie beispielsweise ATG (Anti-Thymozyten-Globulin) oder der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab, die alle bei der GvHD-Prophylaxe Verwendung finden, konnten mit einer erhöhten Frequenz von CMV-Reaktivierungen assoziiert werden. (38)

Zusammenfassend gelten folgende Aspekte als Risiken für eine CMV-Reaktivierung bei Patienten nach allo-HSCT:

- Höheres Patientenalter
- Konstellation des CMV-Serostatus von Empfänger und Spender
- Intensives Konditionierungsschema
- T-Zell-Depletion
- Prophylaktische immunsupprimierende Therapie nach allo-HSCT
- Akute oder chronische GvHD und die Stärke der darauffolgenden immunsupprimierenden Therapie
- Verzögerung der Rekonstitution der T-Zell-Immunität

#### 1.4 Zielsetzung der Dissertation

Bei einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen bleibt die allo-HSCT die einzige kurative Therapieoption. Das Interesse an dem Thema der CMV-Reaktivierung ist der damit einhergehenden Mortalität und Morbidität im weiteren Behandlungsverlauf der Patienten geschuldet. Auch die therapieassoziierten Komplikationen durch die antivirale CMV-Therapie stellt für das Management der CMV-Infektion weiterhin eine Herausforderung dar. Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, Risikofaktoren im Kontext einer allogenen Stammzelltransplantation und einer CMV-Reaktivierung zu untersuchen. Es soll analysiert werden, welche Patientengruppen einem höheren Risiko ausgesetzt sind nach allo-HSCT eine CMV-Reaktivierung zu entwickeln und einen schweren CMV-Krankheitsverlauf zu erleiden. Mithilfe der erarbeiteten Datensätze wird angestrebt, einen Beitrag zur Optimierung des Komplikationsmanagements und prophylaktischen sowie präemptiven Behandlungsansätzen von CMV-Reaktivierungen im Rahmen einer allo-HSCT zu leisten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ethikvotum

Eine Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität nach Begutachtung am 26.11.2018. Die Datenerhebung sowie deren Analytik erfolgten unter Berücksichtigung der aktuellen Datenschutzgesetze (DSGVO vom 25. Mai 2018) und die Arbeit wurde mit der Studiennummer 2018-190-RetroDEuA versehen.

### 2.2 Patientenkollektiv und statistische Analyse

Evaluiert wurde ein Patientenkollektiv der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie von 335 Personen, die im Zeitraum von Anfang 2013 bis Ende 2017 aufgrund ihrer hämatologischen Grunderkrankung eine allo-HSCT erhielten. Die Krankheitsverläufe der Patienten wurden retrospektiv bis Ende August 2018 verfolgt, sodass eine Beobachtungszeit von mindestens 8 Monaten gewährleistet wurde.

Für die Datenerhebung wurde das digitale Krankenhaussystem Medico sowie stationäre und ambulante Patientenakten genutzt, die in den Stationen der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinischer Immunologie und im Archiv der Uniklinik Düsseldorf

aufbewahrt werden. Anhand der Dokumentation durch die Mitarbeiter der Uniklinik Düsseldorf, konnten sowohl die stationäre als auch ambulante Patientenhistorie nachvollzogen werden. Befunde externer Krankheits- und Therapieverläufe wurden ebenfalls in dem digitalen Krankenhaussystem aufgezeichnet und archiviert. Alle erhobenen Informationen wurden unter Verwendung der Software Microsoft Excel Version 2211 pseudonymisiert und standardisiert in einer digitalen Tabelle gespeichert. Die Auswertung erfolgte anschließend mithilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS Statistics 25.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden der Median, der Mittelwert, das Minimum und Maximum verschiedener Merkmale herangezogen. Zudem wurden absolute und relative Häufigkeiten zuvor kategorisierter Patientengruppen aufgelistet. Für einen Mittelwertvergleich wurden die Varianzanalyse (ANOVA) sowie der t-Test genutzt. Für den Vergleich zwischen Medianen wurden der Mann-Whitney-U- sowie der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-sowie der Fisher-Exakt-Test fanden Anwendung im Vergleich zwischen Häufigkeiten von definierten Ereignissen. Für eine statistische Signifikanz wurde ein P-Wert  $< 0.05$  definiert und Konfidenzintervalle mit einer Spannweite von 95% angegeben. Zur Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Kurven genutzt. Die Darstellung der TRM sowie DRM erfolgte als Eins-minus-Überleben. Signifikanzen wurden hierbei mithilfe des Log-Rank- oder Taron-Ware-Test ermittelt.

### 2.3 Datenerhebung

In dieser Arbeit wurden zunächst allgemeine Patientendaten erfasst, unter anderem das Geschlecht, die hämatologische Grunderkrankung ohne weitere Einteilung in Subklassifizierungen, der Hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index (HCT-CI), CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, das Datum der allo-HSCT und das Patientenalter zu diesem Zeitpunkt. Weiterhin wurden die HLA-Kompatibilität und das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Spender und Empfänger aufgezeichnet.

Das Auftreten einer aGvHD oder cGvHD sowie deren Schweregrade wurden ebenfalls in den Datensatz mit aufgenommen. Bei der nachfolgenden GvHD-Therapie wurde zwischen einer reinen Steroidtherapie sowie einer Therapieeskalation auf monoklonale AK oder TKI bei Nichtansprechen auf Steroide (Steroid-Refraktärität) unterschieden. Aufgrund von Limitationen von Berechnungen in Abhängigkeit von der Größe der Patientengruppen begrenzen sich tiefergehende Berechnungen hierbei auf Patientengruppen mit aGvHD, da die Populationsgröße der Patienten mit cGvHD nicht für zufriedenstellende statistische Berechnungen genügt. Darüber hinaus überschneiden sich die zeitlichen Phasen der cGvHD nur wenig mit denen einer CMV-Reaktivierung, da die cGvHD in der Regel frühestens ab etwa 3 Monaten nach der Transplantation auftritt, während die CMV-Reaktivierungen in der Regel in den ersten 3 Monaten nach der Transplantation erfolgen.

Der Nachweis einer CMV-Infektion gelang mithilfe regelmäßiger quantitativer Tests auf CMV-DNS durch Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Ethylendiamintetraacetat-Vollblutproben (EDTA-Vollblut). Eine Reaktivierung konnte verzeichnet werden, wenn die neu aufgetretene Viruslast  $> 9$  Kopien/  $\mu\text{g}$  DNS betrug

und innerhalb einer Woche ein Virusnachweis persistierte. Ferner erfolgte bei Verdacht auf Organbefall der CMV-Nachweis anhand von Materialentnahmen aus dem Gastrointestinaltrakt oder Sekreten aus einer BAL. Der Zeitraum der CMV-Reaktivierung wurde durch die zu Beginn sowie die zuletzt gemessene Viruslast ( $< 9$  Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS) definiert.

Um die Therapietoxizität der CMV-Infektion zu analysieren, wurden während des Reaktivierungszeitraumes Laborparameter wie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), der Hämoglobinwert (Hb), die Leukozytenzahl (white blood cells; WBC), die Thrombozytenzahl (platelets; PLT), der Kreatininwert und die absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count; ANC) bestimmt und anhand der Common-Terminology-Criteria-of-Adverse-Events-Kriterien (CTCAE-Kriterien) kategorisiert.

Die medikamentöse Prophylaxe und Therapie der CMV-Reaktivierung umfasste die Virostatika Valganciclovir, Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, das spezifische humane Cytomegalie-Immunglobulin Cytotect als auch unspezifische Immunglobuline. Bei Verdacht auf Medikamentenresistenz erfolgte eine virologische Resistenztestung und nachfolgend eine Therapieumstellung.

Der Beobachtungszeitraum endete bei einem Todesfall oder am letzten Vorstellungstag in der Uniklinik. Die Todesursachen wurden unterteilt in krankheitsassoziierte und therapieassoziierte Ursachen, wobei letztere Infektionen und GvHD inkludierten.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientencharakteristika**

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 335 Patienten zusammen, die aufgrund ihrer hämatologischen Grunderkrankungen im Zeitraum von Anfang 2013 bis Ende 2017 eine allo-HSCT erhalten haben. Der Beobachtungszeitraum endete August 2018, sodass eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 8 Monaten resultierte. Im Gesamtkollektiv waren 134 Patienten weiblich (40%) und 201 männlich (60%). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation betrug 52 Jahre, während das mediane Alter bei 54 lag. Die Spannweite innerhalb des Kollektivs erstreckte sich von 19 bis 74 Jahre.

In der nachfolgenden Tabelle sind die hämatologischen Grunderkrankungen der Patienten aufgelistet, wobei die akute myeloische Leukämie (AML) (43.3%, N=145), das myelodysplastische Syndrom (MDS) (27.5%, N=92) und Lymphome (9.9%, N=33) am häufigsten vertreten waren. 7.2% des Patientenkollektivs hatten eine akute lymphatische Leukämie (ALL), 4.5% ein multiples Myelom (MM), 3% eine myeloproliferative Neoplasie (MPN), die keine chronische myeloische Leukämie (CML) einschließt, 1.2% eine CML und 0.6% eine chronische lymphatische Leukämie (CLL). Im Rahmen dieser Analyse erfolgt keine Unterteilung der Lymphome in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie keine weitere Unterteilung der Erkrankungen in Subtypen (Tabelle 1).

		N	%
<b>Hämatologische Grunderkrankung</b>	AML	145	43.3
	ALL	24	7.2
	CML	4	1.2
	CLL	2	0.6
	MDS	92	27.5
	MPN	10	3.0
	Lymphome	33	9.9
	MM	15	4.5
	Andere	10	3.0
	Gesamt	335	100

Tabelle 1: Hämatologische Grunderkrankungen im Patientenkollektiv. Die Gesamtzahl der Patienten betrug 335. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Die Klassifizierung der Komorbiditäten der Patienten vor allo-HSCT wurde mithilfe des HCT-CI durchgeführt. Anhand des Scores werden Komorbiditäten in 17 unterschiedliche Kategorien von Organdysfunktionen unterteilt und quantifiziert. Beispielhaft werden für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, entzündliche Darmerkrankungen, solide Tumore oder Diabetes Punkte vergeben. Das Patientenalter wird ebenfalls berücksichtigt. Die Höhe des Scores korreliert hierbei mit einem erhöhten Nicht-Rezidiv-bezogenen Mortalitätsrisiko während einer allo-HSCT. Der Großteil des Kollektivs (54.2%, N=181) gehörte dem HCT-CI zufolge der Intermediär-Risiko-Gruppe zu (HCT-CI = 1-2), während 22.5% (N=75) mit einem Score  $\geq 3$  der Hochrisiko- und 23.4% (N=78) mit einem HCT-CI von 0 der Niedrigrisiko-Gruppe angehörten (Tabelle 2).

		N	%
<b>HCT-CI</b>	0	78	23.4
	1	138	41.3
	2	43	12.9
	3	45	13.5
	4	10	3.0
	5	12	3.6
	6	6	1.8
	8	2	0.6

Tabelle 2: HCT-CI Score im Patientenkollektiv. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Die Rekonstitution der Leukozyten wurde mit einem gemessenen Wert  $\geq 1 \times 10^9$  Zellen/l definiert, bei den Thrombozyten lag die Grenze bei  $\geq 20$  Zellen/nl. Die durchschnittliche Zeit in Tagen bis zur Rekonstitution der Leukozyten nach allo-HSCT betrug 14 Tage mit einem Median von 12. Die Rekonstitutionszeit der Thrombozyten setzte nach der Leukozyten-Rekonstitution mit einer durchschnittlichen Zeit von 17 Tagen und einem Median von 14 Tagen ein (Tabelle 3).

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Zeitpunkt der Leukozytenrekonstitution	14	12	8	58
Zeitpunkt der Thrombozytenrekonstitution	17	14	8	74

Tabelle 3: Zeitpunkt der Leukozyten- und Thrombozytenrekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) in Tagen. Die Rekonstitution der Leukozyten wurde mit einem gemessenen Wert  $\geq 1 \times 10^9$  Zellen/l definiert, bei den Thrombozyten lag die Grenze bei  $\geq 20$  Zellen/nl.

Innerhalb der allo-HSCT wurden unterschiedliche Spender/Empfängerkonstellationen im Hinblick auf die HLA-Kompatibilität sowie den Verwandtschaftsgrad und Geschlechterkombinationen erfasst. Die am häufigsten beobachtete Konstellation war hierbei eine HLA-kompatible Fremdspende (MUD), gefolgt von einer HLA-identischen Familienspende (MRD). 15.5% der Spender/Empfänger-Konstellationen bestand aus HLA-inkompatiblen Fremdspenden (MMUD) und 1.8% aus HLA-inkompatiblen Familienspenden (MMRD). Die HLA-Kompatibilität konnte weiter unterteilt werden in die Kompatibilitätsgrade 10/10, 9/10, 8/10 und 5/10 (haploidentisch). Im Folgenden ist es aufgrund der Gruppengröße sinnvoll, sich auf die Einteilung in MRD, MMRD, MUD und MMUD zu konzentrieren. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Tabelle 4).

		N	%
<b>Spendertypus</b>	MRD	63	18.8
	MMRD	6	1.8
	MUD	214	63.9
	MMUD	52	15.5
<b>Grad der HLA-Überstimmung</b>	10/10	277	82.7
	9/10	51	15.2

	8/10	1	0.3
	5/10	6	1.8
<b>Geschlecht Empfänger/Spender</b>	W/M	86	25.7
	M/W	50	14.9
	W/W	49	14.6
	M/M	150	44.8

Tabelle 4: Spender/Empfängerkonstellationen im Patientenkollektiv. MRD = HLA-kompatibler Familienspender. MMRD = HLA-inkompatibler Familienspender. MUD = HLA-kompatibler Fremdspender. MMUD = HLA-inkompatibler Fremdspender. W = weiblich. M = männlich. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Im Rahmen der GvHD-Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation erhielten alle Patienten eine medikamentöse Immunsuppression. MMF, CSA, Everolimus und FK506 kamen hierbei in verschiedenen Kombinationen zur Anwendung. Die häufigste medikamentöse Kombination bestand aus MMF und FK506 bei 244 Patienten (72,8%), gefolgt von MMF und CSA bei 79 Patienten (23,6%). Trotz medikamentöser Immunsuppression traten sowohl Fälle von aGvHD als auch cGvHD auf. Insgesamt entwickelten 33.1% (N=111) des Patientenkollektivs eine aGvHD. Eine cGvHD hingegen betraf eine kleinere Patientenpopulation (20%, N=67). Innerhalb der 111 Patienten (33.1%), die eine aGvHD hatten, entwickelten im Verlauf 30.6% (N=34) davon auch eine cGvHD (Tabelle 5).

	N	%
<b>aGvHD</b>	111	33.1%
<b>cGvHD</b>	67	20.0%
<b>aGvHD + cGvHD</b>	34	10.1%

Tabelle 5: Auftreten von akuter (aGvHD) und chronischer GvHD (cGvHD). In der letzten Reihe sind die Patientin aufgelistet, die zusätzlich zu einer akuten im Verlauf eine chronische GvHD entwickelten. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Die Ausprägung der aGvHD und cGvHD variierte innerhalb der Patienten. Quantifizieren lässt sich dies durch eine Schweregradeinteilung in 4 Stufen sowie anhand der Therapie bzw. deren Eskalation. Während milde Ausprägungen einer GvHD durch Einleitung oder Dosissteigerung von CNI sowie topischen Steroiden therapiert werden konnten, wurden ausgeprägtere Verläufe mit systemischen Steroiden behandelt. Bei einem schweren Verlauf mit Nichtansprechen auf Steroide wurde die Therapie

zumeist eskaliert, z.B. auf Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren) wie Etanercept, den CD52-Antikörper Alemtuzumab oder den Janus-Kinaseinhibitor Ruxolitinib. Die Mehrzahl der an einer aGvHD erkrankten Patienten (N=50; 45%) hatten eine milde Ausprägung, die keiner starken systemischen Steroidtherapie bedarf. Es kam bei 30% (N=33) der aGvHD-Fälle zu einem Schweregrad 2, 20% (N=22) hatten einen Schweregrad 3 und nur 5% (N=4) hatten einen Schweregrad 4. Im Hinblick auf die medikamentöse Therapie benötigten 24% (N=27) der Patienten mit aGvHD eine Therapieeskalation über systemische Steroide hinaus (Tabelle 6).

		N	%
<b>aGvHD Schweregrad</b>	1	50	45
	2	33	30
	3	22	20
	4	6	5
	Gesamt	111	100
<b>Steroidrefraktärität</b>	Nein	84	76
	Ja	27	24
	Gesamt	111	100

Tabelle 6: Auftreten der akuten GvHD (aGvHD), eingeteilt nach Schweregrad und Therapieansprechen auf eine Steroidtherapie. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Unter den cGvHD-Fälle hatten 28 Patienten (42%) eine milde, 27 Patienten (41%) eine moderate und 11 Patienten (17%) eine schwere Ausprägung. 22 Patienten (33%) mit cGvHD sprachen nicht adäquat auf eine Steroidtherapie an, sodass eine Therapieeskalation erfolgte.

### 3.2 Erste CMV-Reaktivierung - Häufigkeiten

		N	%
<b>CMV-Reaktivierung nach allo-HSCT</b>	Nein	192	57.3
	Ja	143	42.7

Tabelle 7: Erste CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

In dem beobachteten Patientenkollektiv trat bei insgesamt 143 Patienten (42,7%) eine CMV-Reaktivierung auf (Tabelle 7). In diesem Abschnitt wird das Auftreten von CMV-Reaktivierung im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren untersucht. Hierfür werden Patientengruppen auf folgende Faktoren miteinander verglichen: die CMV-Serokonstellation zwischen Empfänger und Spender (P+/D+ oder P-/D+ oder P+/D-),

das Patientengeschlecht (weiblich oder männlich), das Patientenalter (< 50 Jahre oder ≥ 50 Jahre), der HCT-CI-Score (HCT-CI = 0 oder HCT-CI ≥ 1), die HLA-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender (HLA = 10/10 oder HLA ≤ 9/10), das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Empfänger und Spender (Fremdspende oder Verwandtenspende), das Vorliegen oder Fehlen einer aGvHD nach allo-HSCT, das Vorliegen oder Fehlen einer systemischen Steroidtherapie aufgrund von einer akuten oder chronischen GvHD nach allo-HSCT.

### 3.2.1 CMV Serostatus

Im Hinblick auf die Evaluation von CMV-Reaktivierung wurde in der Einleitung bereits erwähnt, dass unter anderem die Korrelation zwischen CMV-Serokonstellation von Empfänger und Spender und dem Auftreten von CMV-Reaktivierung interessant ist. Da in der Gruppe der CMV-negativen Empfänger und CMV-negativen Spender keine CMV-Reaktivierungen auftreten, wird diese Patientengruppe im Folgenden aus der Analyse ausgeschlossen und Patientengruppen mit mindestens einem CMV-positiven Empfänger oder Spender auf weitere Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung analysiert. In dem beobachteten Patientenkollektiv war die am häufigsten vertretene Konstellation ein CMV-positiver Patient mit einem CMV-positivem Spender (P+/D+) mit 54,3% (N = 182). Die zweitgrößte Gruppe machten CMV-negative Patienten mit CMV-negativem Spender (P-/D-) aus mit 26,3 % (N = 88). In dieser Gruppe kann eine CMV-Reaktivierung nicht auftreten und mögliche CMV-Infektionen wären als Primärinfektion zu deuten. Die Gruppe mit dem größten Risiko für eine Reaktivierung, CMV-positive Patienten mit CMV-negativen Spendern (P+/D-), machten 11,6 % (N=39) des Gesamtkollektivs aus. CMV-negative Patienten mit CMV-positiven Spendern (P-/D+) machten 7.8% (N = 26) des Patientenkollektivs aus (Tabelle 8).

		N=335	%
<b>CMV-Status Empfänger/Spender</b>	P+/D+	182	54.3
	P+/D-	39	11.6
	P-/D-	88	26.3
	P-/D+	26	7.8

Tabelle 8: Patienten- und Donorkonstellationen nach CMV-Serostatus. P+/D+ = CMV-positiver Patient und CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Patient und CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Patient und CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Patient und CMV-positiver Spender. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Insgesamt kam es bei 143 Patienten (42.7%) innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einer CMV-Reaktivierung. Bei 111 Patienten (77.61%) war der Serostatus P+/D+, bei 25 (17.5%) P+/D- und bei 7 (4.9%) P-/D+. Wird ferner die Anzahl der Reaktivierungen innerhalb einzelner Empfänger/Spender-Konstellationen betrachtet, so gab es verhältnismäßig in absteigender Reihenfolge innerhalb der Gruppe der P+/D- die meisten Fälle von CMV-Reaktivierungen (64%, N = 25). Innerhalb der Gruppe der P+/D+ gab es 111 Reaktivierungen (61%) und innerhalb der Gruppe der P-/D+ insgesamt 7 Reaktivierungen (27%). Zwischen den verschiedenen CMV-

Serokonstellationen gab es eine statistische Signifikanz in der Reaktivierungshäufigkeit ( $p = 0.003$ ). Genauer betrachtet gab es einen signifikanten Unterschied zwischen P+/D+ und P-/D+ ( $p = 0.001$ ) sowie zwischen P+/D- und P-/D+ ( $p = 0.003$ ), (Tabelle 9).

		N	%
<b>CMV-Reaktivierung</b> nach Empfänger/Spender-Serostatus	P+/D+	111	78
	P+/D-	25	17
	P-/D+	7	5
	P-/D-	0	0
	Gesamt	143	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> P+/D+	Nein	71	39
	Ja	111	61
	Gesamt	182	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> P+/D-	Nein	14	35
	Ja	25	64
	Gesamt	39	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> P-/D+	Nein	19	73
	Ja	7	27
	Gesamt	26	100

Tabelle 9: Erste CMV-Reaktivierung innerhalb der Empfänger/Spender CMV-Serogruppen. P+/D+ = CMV-positiver Patient und CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Patient und CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Patient und CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Patient und CMV-positiver Spender. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

In der Patientenpopulation mit mindestens einem CMV-positiven Empfänger oder Spender kam es bei 46 von 76 weiblichen Patienten (60.5%) und bei 97 von 171 (56.7%) männlichen Patienten zu einer CMV-Reaktivierung. Verhältnismäßig wurden bei weiblichen Patienten demzufolge häufiger CMV-Reaktivierungen beobachtet. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.339$ ).

### 3.2.2 Hämatologische Grunderkrankung

Im Folgenden wird das Auftreten von CMV-Reaktivierungen im Hinblick auf die hämatologische Grunderkrankung des Patienten betrachtet. Hierbei werden drei Gruppen unterschieden: Patienten, die aufgrund einer Erkrankung der myeloischen Zellreihe, einer lymphatischen Leukämie oder aufgrund einer Lymphom-Erkrankung allogent transplantiert wurden. Zu der Patientengruppe mit myeloischen Erkrankungen werden hierbei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML), einer chronischen Neutrophilen-Leukämie (CNL), einem myelodysplastischen Syndrom (MDS), einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) wie die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), die chronisch myeloische Leukämie (CML) und

die Primäre Myelofibrose (PMF) zusammengefasst. In der zweiten Patientengruppe befinden sich Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Patienten mit einem Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) sowie einem Multiplen Myelom (MM) oder einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) machen die dritte Gruppe aus. Andere hämatologische Erkrankungen wie etwa Thalassämien oder die Aplastische Anämie (AA) werden aus der Berechnung ausgeschlossen. Es konnte hierbei in der Häufigkeit der CMV-Reaktivierung kein großer Unterschied beobachtet werden, eine Signifikanz gab es hierbei ebenfalls nicht ( $p = 0.868$ ). Im Gesamtkollektiv hatten Patienten mit einer Lymphom-Erkrankung verhältnismäßig am häufigsten eine CMV-Reaktivierung. Hierbei reaktivierten 20 von 32 Patienten (62.5%). In der Patientengruppe mit einer lymphatischen Erkrankung waren es 13 von 21 Patienten (61.9%) und in der Gruppe mit myeloischen Erkrankungen waren es 108 von 186 Patienten (58.1%).

### 3.2.3 Patientenalter

Im Hinblick auf das Patientenalter reaktivierten in der Gruppe der Patienten  $\geq 50$  Jahre 49 von 82 (60%) Patienten. In der Gruppe der Patienten  $< 50$  Jahren reaktivierten ebenfalls 60% mit 94 von 165 Patienten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0.390$ ). Bei den Patienten mit einem HCT-CI  $\geq 1$  reaktivierten 110 von 191 Patienten (57.6%) und bei den Patienten mit einem HCT-CI = 0 reaktivierten 33 von 56 Personen (58.9%). Verhältnismäßig gab es keinen eindeutigen Unterschied in der Reaktivierungshäufigkeit innerhalb beider Gruppen. Weiterhin zeichnete sich hierbei keine statistische Signifikanz ( $p = 0.492$ ) ab.

### 3.2.4 Spendertypus

Im Vergleich zwischen Patienten mit Fremd- oder Familienspendern kam es verhältnismäßig zu mehr CMV-Reaktivierungen bei der erstgenannten Gruppe. Von der Patientengruppe mit Fremdspender reaktivierten 114 von 189 Patienten (60.3%) wohingegen bei der Patientengruppe mit Familienspendern 27 von 56 Patienten reaktivierten (48.2%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auch hier nicht signifikant ( $p = 0.073$ ). Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der CMV-Reaktivierung konnte jedoch zwischen Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern mit einem Übereinstimmungsgrad von 10/10 und Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern mit einem Übereinstimmungsgrad  $\leq 9/10$  gesehen werden ( $p = 0.013$ ). In der Patientengruppe mit einem HLA-inkompatiblen Spender kam es verhältnismäßig häufiger zu einer CMV-Reaktivierung mit 35 von 48 Patienten (72.9%). Vergleichend dazu waren es in der Patientengruppe mit HLA-kompatiblen Spendern 108 von 199 Patienten (54.3%).

Innerhalb der vier verschiedenen Empfänger/Spender-Konstellationen in Bezug auf Verwandtschaftsgrad und HLA-Kompatibilität, machten Patienten mit MUD (58.7%, N=84) die Mehrheit der CMV-Reaktivierungen aus, gefolgt von Patienten mit MMUD (21.7%, N=31), Patienten mit MRD (16.8%, N=24) und schließlich Patienten mit MMRD (2.8%, N=4). In der Patientengruppe mit mindestens einem CMV-positivem Empfänger oder einem CMV-positivem Spender reaktivierten alle vier Patienten mit einem MMRD. Diese Gruppe wird daher aus der Analyse ausgeschlossen. Innerhalb der anderen drei Konstellationen reaktivierten verhältnismäßig betrachtet Patienten mit

MMUD am häufigsten mit 31 von 44 Patienten (70.5%), gefolgt von Patienten mit MUD mit 84 von 148 Patienten (56.8%) und schließlich Patienten mit MRD mit 24 von 51 Patienten (47.1%), (Abbildung 2). Es gab hierbei keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.071$ ) in der Reaktivierungshäufigkeit zwischen diesen drei Gruppen.

### 3.2.5 GvHD und immunsuppressive Therapie

Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne aGvHD nach allo-HSCT zeigt sich verhältnismäßig ein häufigeres Auftreten von CMV-Reaktivierung in der Patientengruppe mit aGvHD. In dieser Gruppe kam es bei 56 von 78 Patienten (71.8%) zu einer CMV-Reaktivierung. Bei der Patientengruppe ohne aGvHD hatten 87 von 169 Patienten (51.5%) eine CMV-Reaktivierung. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0.002$ ). Um zusätzlich den zeitlichen Zusammenhang zwischen einer aGvHD und einer CMV-Reaktivierung beurteilen zu können, wurden die Daten der Erstdiagnose der aGvHD sowie das Datum der zuerst gemessenen Viruslast der CMV-Reaktivierung erhoben. Die Patientengruppen wurden im Folgenden in Patienten aufgeteilt, die eine aGvHD nach allo-HSCT vor einer CMV-Reaktivierung hatten und Patienten, die keine aGvHD hatten oder erst nach einer CMV-Reaktivierung an einer aGvHD erkrankten. Hierbei zeigte sich, dass 39 von den 56 Patienten zeitlich vor oder während ihrer CMV-Reaktivierung eine aGvHD hatten.

Zum Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung bzw. an dem Zeitpunkt der zuerst gemessenen Viruslast wiesen die Patienten Unterschiede auf in der Stärke ihrer Immunsuppression. Bei der Immunsuppression handelte es sich um eine standardisierte Abstoßungs-/GvHD-Prophylaxe mit Calcineurininhibitoren und/oder Mycophenolat Mofetil (MMF) oder sogar eine therapeutische Behandlung einer gleichzeitigen aGvHD und cGvHD. Die Mehrheit der reaktivierten Patienten mit 55% ( $N = 78$ ) hatten zum Zeitpunkt der Reaktivierung eine medikamentöse immunsupprimierende Prophylaxe mit FK506, CSA oder MMF. Bei 33% der Patienten ( $N=47$ ) wurde die Therapie durch die Hinzunahme von Steroiden erweitert. Eine Therapieeskalation auf AK oder TKI erfolgte zu dem Zeitpunkt der Reaktivierung bei 6% der Patienten ( $N = 9$ ). Lediglich 4 Patienten (3%) hatten zum Zeitpunkt der Reaktivierung eine alleinige Steroidtherapie.

Weiterhin wurde verhältnismäßig ein häufigeres Auftreten von CMV-Reaktivierung beobachtet bei Patienten mit einer systemischen Steroidtherapie, die aufgrund einer akuten oder chronischen GvHD eingeleitet wurde. Hierbei reaktivierten 73 von 104 Patienten (70.2%), die mit einer systemischen Steroidtherapie behandelt wurden. Im Vergleich dazu waren es 70 von 143 Patienten (49%) ohne Steroidtherapie, die eine CMV-Reaktivierung erlitten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0.011$ ). Auch hier wurden die Daten vom Therapiestart der Steroidtherapie erfasst, um den zeitlichen Zusammenhang zur CMV-Reaktivierung zu evaluieren. Es ist anzumerken, dass insgesamt 73 von 104 Patienten (70.2%) mit einer Steroidtherapie eine CMV-Reaktivierung hatten, davon aber wiederum nur 55 Patienten unmittelbar vor oder während der CMV-Reaktivierung eine systemische Steroidtherapie erhalten haben.

Von den 104 Patienten, die eine Steroidtherapie bei akuter oder chronischer GvHD erhalten hatten, wurden 25 Patienten auf eine Therapie mit AK oder TKI eskaliert. Zwischen Patienten, deren immunsupprimierende Therapie aufgrund der Schwere ihrer akuten oder chronischen GvHD auf AK oder TKI eskaliert wurde und Patienten, die auf

eine systemische Steroidtherapie ansprechen, gab es einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.027$ ) in der Häufigkeit im Auftreten von CMV-Reaktivierungen. Es reaktivierten 60 von 79 Patienten (76%), die nur Steroide erhielten. Im Vergleich dazu reaktivierten 13 von 25 Patienten (52%), die zusätzlich auf AK oder TKI eskaliert wurden. Von den Patienten mit einer Therapieeskalation auf AK oder TKI wurde bei sieben Patienten zeitlich unmittelbar vor oder während der CMV-Reaktivierung mit der Therapie begonnen. Es sei hierbei erneut erwähnt, dass diese Patientengruppe ebenfalls bereits mit Steroiden vorbehandelt wurde.

Zusammenfassend konnte im Patientenkollektiv beobachtet werden, dass es signifikante Unterschiede in der Häufigkeit im Auftreten von CMV-Reaktivierungen gab in Bezug auf die CMV-Serokonstellation zwischen Empfänger und Spender, die HLA-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender sowie das Auftreten von einer aGvHD und eine entsprechende Therapie mit systemischen Steroiden nach allo-HSCT. Verhältnismäßig reaktivierte die Gruppe der P+/D- am häufigsten, gefolgt von der Gruppe der P+/D+ und schließlich die Gruppe der P-/D+. Weiterhin traten verhältnismäßig häufiger CMV-Reaktivierungen in der Patientengruppe mit HLA-inkompatiblen Spendern im Vergleich zur Patientengruppe mit HLA-kompatiblen Spendern auf. Schließlich kam es in der Patientengruppe mit einer aGvHD nach allo-HSCT und Patienten mit einer entsprechenden systemischen Steroidtherapie häufiger zu CMV-Reaktivierungen.

### 3.3 Erste CMV-Reaktivierung - Charakteristika

In diesem Abschnitt wird die CMV-Reaktivierung in Bezug auf die Dauer zwischen allo-HSCT und dem Auftreten der CMV-Reaktivierung sowie die Dauer der CMV-Reaktivierung in Tagen und die zuerst und maximal gesessene Viruslast zwischen unterschiedlichen Patientengruppen verglichen. Allgemein konnte in der Gruppe der Patienten mit CMV-Reaktivierung eine durchschnittliche Dauer zwischen allo-HSCT und der ersten CMV-Reaktivierung von 51 Tagen beobachtet werden. Der Median lag bei 33 Tagen mit einer Spannweite von 27 Tagen vor und 425 Tagen nach allo-HSCT. Der Mittelwert der Länge der Reaktivierungsepisode betrug 42 Tage mit einem Median von 29 Tagen und einer Spannweite von 2 bis 256 Tagen. Die maximale Höhe der Viruslast betrug im Durchschnitt 15.497 Kopien/ $\mu$ g DNS mit einem Median von 222 Kopien/ $\mu$ g DNS. Die Spannweite lag bei 12 – 1.600.000 Kopien/ $\mu$ g DNS. Im Gesamtkollektiv gab es Patienten, die bereits vor allo-HSCT unter Kompromittierung des Immunsystems eine CMV-Viruslast aufwiesen (Tabelle 10).

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
<b>Tage zwischen allo-HSCT und Reaktivierung</b>	51	33	-27	425
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	42	29	2	256
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	1120	22	1	129000
<b>Maximale Höhe der Viruslast innerhalb der ersten Episode (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	15497	221	12	1600000

Tabelle 10: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast innerhalb der CMV-Reaktivierung.

### 3.3.1 Patientengeschlecht

Im Median war die Dauer zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung zwischen männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar lang mit 32 Tagen (95%-KI[-27;391]) bei weiblichen Patienten und 33 Tagen bei männlichen Patienten (95%-KI[-6;425]). Die mediane Dauer der CMV-Reaktivierung zwischen beiden Patientengruppen war ebenfalls fast gleich. Sie betrug 30 Tage (95%-KI[2;256]) bei weiblichen Patienten und 29 Tage (95%-KI[3;246]) bei männlichen Patienten. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zeiten ( $p = 0.632$ ;  $p = 0.949$ ). Betrachtet man weiterhin die zuerst sowie maximal gemessene CMV-Viruslast zu Beginn sowie während der CMV-Reaktivierung, so zeigte sich bei den weiblichen Patienten eine höhere zuerst gemessene Viruslast mit einem Median von 21,5 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[3;129000]) sowie eine höhere maximal gemessene Viruslast mit einem Median von 280,5 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[12;1600000]). Bei den männlichen Patienten lag der Median der zuerst gemessenen Viruslast zu Beginn der CMV-Reaktivierung bei 22 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;992]) und der Median der maximal gemessenen Viruslast bei 153 Kopien/ $\mu$ g DNS. Auch in den gemessenen Viruslasten konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden ( $p = 0.907$ ;  $p = 0.360$ ).

### 3.3.2 CMV Serostatus

Innerhalb der Gruppe der P+/D+ lag die Dauer von allo-HSCT bis zur CMV-Reaktivierung im Median bei 33 Tagen (95%-KI[-27;425]), während die mediane Reaktivierungsepisode bei 28 Tagen lag (95%-KI[2;256]). Innerhalb dieser Patientengruppe betrug der Median der zuerst gemessenen Viruslast 21 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;4330]) und der Median der maximalen Viruslast innerhalb der ersten CMV-Reaktivierung 197 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[12;1600000]). In der Gruppe der P+/D-dauerte es im Median 27 Tage (95%-KI[-1;265]) bis zur CMV-Reaktivierung nach allo-HSCT und im Median hielt die CMV-Reaktivierung für 46 Tage an (95%-KI[32;192]).

Der Median der zuerst gemessenen Viruslast betrug in dieser Patientengruppe 32 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[2;129000]) und der Median der maximalen Viruskopien lag bei 300 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[32;129000]). In der Gruppe der P-/D+ betrug die mediane Zeit von allo-HSCT bis zur CMV-Reaktivierung 47 Tage (95%-KI[29;425]) und mediane Episodendauer betrug 17 Tage (95%-KI[7;65]). Der Median der zuerst gemessenen Viruslast lag bei 37 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[5;58]) und der Median der maximal gemessenen Viruslast dieses Kollektivs lag bei 415 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[41;18500]). Hierbei gab es zwischen den drei Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied in der medianen Dauer zwischen allo-HSCT oder der CMV-Reaktivierung ( $p = 0.827$ ;  $p = 0.110$ ), wobei beobachtet wurde, dass die Gruppe der P+/D+ im Median die längste CMV-Reaktivierung in Tagen aufwies, gefolgt von P+/D- und schließlich P/D+. Im Hinblick auf die Dauer zwischen zuerst und maximal erfasste CMV-Viruslasten gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ( $p = 0.390$ ;  $p = 0.222$ ), (Tabelle 11).

		N	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
<b>Tage zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung</b>	P+/D+	111	33	-27	425	$p = 0.827$
	P+/D-	25	27	-1	265	
	P-/D+	7	47	29	425	
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	P+/D+	111	28	2	256	$p = 0.110$
	P+/D-	25	46	32	192	
	P-/D+	7	17	7	65	
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	P+/D+	111	21	1	4330	$p = 0.390$
	P+/D-	25	32	2	129000	
	P-/D+	7	37	5	58	
<b>Maximale Höhe der Viruslast (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	P+/D+	111	197	12	1600000	$p = 0.222$
	P+/D-	25	300	32	129000	
	P-/D+	7	415	41	18500	

Tabelle 11: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach Empfänger/Spender-Serostatus. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast in Kopien/ $\mu$ g DNS innerhalb der CMV-Reaktivierung. P+/D+ = CMV-positiver Patient und CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Patient und CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Patient und CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Patient und CMV-positiver Spender.

### 3.3.3 Spendertypus

Patienten mit einem MRD hatten zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung die längste mediane Zeit mit 47,5 Tagen (95%-KI[-1;391]), gefolgt von Patienten mit MMUD mit einer Zeit von 31 Tagen (95%-KI[-3;283]) und Patienten mit einem MMRD mit einer Zeit von 29 Tagen (95%-KI[-6;256]). Patienten mit einem MUD hatten die kürzeste Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung von 27,5 Tagen (95%-KI[-27;425]). Es gab hierbei zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die mediane Länge zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung ( $p = 0.192$ ). In Bezug auf die CMV-Reaktivierungsdauer zeigte sich tendenziell die längste CMV-Reaktivierungszeit bei Patienten mit einem MMRD mit einer medianen Zeit von 41 Tagen (95%-KI[6;51]). Die kürzeste Dauer konnte bei Patienten mit einem MUD beobachtet werden mit einer medianen Zeit von 27 Tagen (95%-KI[5;256]). Ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Patientengruppen zeichnete sich hierbei ebenfalls nicht ab ( $p = 0.117$ ). Die höchste mediane zuerst gemessene Viruslast zeigte sich bei Patienten mit MMRD mit einer Viruslast von 100 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[32;992]), gefolgt von Patienten mit MMUD mit einer Viruslast von 27 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[1;19300]). Patienten mit einem MRD hatten die niedrigste zuerst gemessene Viruslast 17,5 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[1;239]). Die am höchsten gemessene maximale Viruslast zeigte sich hierbei bei Patienten mit MMUD mit einer medianen Viruslast von 355 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[16;66200]) und bei Patienten mit MRD mit einer medianen Viruslast von 220,5 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[26;4450]). Weiterhin gab es zwischen diesen Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die zuerst und maximal gemessene Viruslast ( $p = 0.075$ ;  $p = 0.391$ ), (Tabelle 12).

		N	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
<b>Tage zwischen allo-HSCT und CMV- Reaktivierung</b>	MRD	24	47,5	.1	391	$p = 0.192$
	MMRD	4	29	-6	256	
	MUD	84	27,5	-27	425	
	MMUD	31	31	-3	283	
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	MRD	24	30	2	246	$p = 0.177$
	MMRD	4	41	6	51	
	MUD	84	27	5	256	
	MMUD	31	38	3	115	
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu\text{g}</math> DNS)</b>	MRD	24	17,5	1	239	$p = 0.075$
	MMRD	4	100	32	992	
	MUD	84	21	1	129000	
	MMUD	31	27	1	19300	

<b>Maximale Höhe der Viruslast (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	MRD	24	220,5	26	4450	p = 0.391
	MMRD	4	148	32	57000	
	MUD	84	201.5	12	1600000	
	MMUD	31	355	16	66200	

Tabelle 12: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach Spendertypus. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast innerhalb der CMV-Reaktivierung. MRD = HLA-kompatibler Familienspender. MMRD = HLA.inkompatibler Familienspender. MUD = HLA-kompatibler Fremdspender. MMUD = HLA-inkompatibler Fremdspender. W = weiblich. M = männlich.

### 3.3.4 GvHD und immunsuppressive Therapie

Es wurde beobachtet, dass Patienten ohne aGvHD vor oder während einer CMV-Reaktivierung im Median eine Dauer von 29 Tagen (95%-KI[-27;425]) und Patienten mit aGvHD eine Dauer von 43 Tagen (95%-KI[12;425]) zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung aufwiesen. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war hierbei signifikant ( $p = 0.013$ ). Bei den Patienten mit aGvHD dauerte die CMV-Reaktivierung im Median 30 Tage (95%-KI[10;256]), bei Patienten ohne aGvHD 28.5 Tage (95%-KI[2;246]). Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.709$ ). In der Gruppe der Patienten ohne aGvHD betrug die zuerst gemessene Viruslast im Median 22 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;19300]) und die maximale Viruslast 230 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[16;66200]). Bei den Patienten ohne aGvHD betrug die mediane zuerst gemessene Viruslast 22 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;129000]) und die maximale Viruslast 206 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[12;1600000]). Auch hier gab es zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die gemessenen Viruslasten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.870$ ;  $p = 0.655$ ), (Tabelle 13).

		N	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
<b>Tage zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung</b>	aGvHD	39	43	-3	404	p=0.013
	Keine aGvHD	104	29	-27	425	
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	aGvHD	39	30	10	256	p=0.709
	Keine aGvHD	104	28.5	2	246	
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu</math>g DNS)</b>	aGvHD	39	22	1	19300	p=0.870
	Keine aGvHD	104	22	1	129000	
<b>Maximale Höhe</b>	aGvHD	39	206	16	66200	p=0.655

der Viruslast (Kopien/ $\mu$ g DNS)	Keine aGvHD	104	230	12	160000
--	----------------	-----	-----	----	--------

Tabelle 13: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach akuter GvHD (aGvHD) vor/während CMV-Reaktivierung. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast innerhalb der CMV-Reaktivierung.

Bei Patienten mit immunsuppressiver Steroidtherapie aufgrund einer GvHD vor oder während einer CMV-Reaktivierung konnte eine mediane Dauer von 36 Tagen (95%-KI[-3;404]) zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung beobachtet werden während es bei Patienten ohne Steroide im Median lediglich 28,5 Tage (95%-KI[-27;425]) waren. Der Unterschied in den Medianen war hierbei signifikant ( $p = 0.048$ ). Bei Patienten mit Steroidtherapie war zudem die mediane Reaktivierungsdauer länger mit 30 Tagen (95%-KI[3;256]), bei Patienten ohne Steroidtherapie waren es 29 Tage (95%-KI[2;192]). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei jedoch nicht ( $p = 0.843$ ). Bei der Patientengruppe mit Steroidtherapie lag die mediane zuerst gemessene Viruslast bei 22 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;578]) und die maximale Viruslast bei 239 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[16;18.500]). Bei den Patienten ohne Steroidtherapie waren sowohl die mediane zuerst gemessene Viruslast als auch die maximal gemessene Viruslast niedriger mit jeweils 21 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[1;129000]) sowie 204 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[12;1600000]). Zwischen beiden Patientengruppen gab es in den Viruslasten aber keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.682$ ;  $p = 0.682$ ).

Ein Vergleich zwischen Patienten mit alleiniger Steroidtherapie sowie Patienten mit einer Therapieeskalation auf AK oder TKI erfolgt hierbei nicht, da lediglich 4 Patienten vor oder während der CMV-Reaktivierung eine Eskalation ihrer GvHD-Therapie hatten.

### 3.3.5 Antivirale Therapie

Im Rahmen der CMV-Reaktivierungen erhielten die Patienten unterschiedliche Therapien in Abhängigkeit ihrer klinischen Situation, des Ansprechens auf die Erstlinientherapie und der Verträglichkeit der antiviralen Medikamente. Neben den Virostatika Valganciclovir/Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir wurden sowohl CMV-spezifische (Cytotect) als auch unspezifische Immunglobuline (Octagam) verwendet. Die Mehrheit der Patienten mit einer CMV-Reaktivierung (75%, N=107) erhielt Cytotect, während 14% der Patienten mit CMV-Reaktivierung unspezifische Immunglobuline erhielten. Lediglich 11% (N=11) erhielten keine Immunglobuline. Die initiale antivirale Behandlung in der ersten CMV-Reaktivierung bestand bei der Mehrheit der Patienten aus Valganciclovir (74%) oder Ganciclovir (15%). Je ein Patient erhielt als Initialtherapie Foscarnet oder Cidofovir. Bei 17 Patienten (11.9%) erfolgte ein Wechsel der antiviralen Therapie von Valganciclovir/Ganciclovir auf Foscarnet oder Cidofovir (Tabelle 14).

		N	%
<b>Immunglobuline</b>	Cytotect	107	75
	Andere IG	20	14.0
	Keine IG	16	11
	Gesamt	143	100
<b>Initiale Virostatika</b>	Keine	7	4.9
	Valganciclovir	106	74.1
	Foscarnet	1	0.7
	Ganciclovir	21	14.7
	Cidofovir	1	0.7
	Fehlend	7	4.9
	Gesamt	100	143
<b>Wechsel der antiviralen Therapie</b>	Nein	125	87.4
	Ja	17	11.9
	Fehlend	1	0.7
	Gesamt	143	100.0

Tabelle 14: Antivirale Therapie bei der ersten CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation. IG = Immunglobuline. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Von den 17 Patienten, bei denen die aktive virale Therapie umgestellt wurde, war bei 12 Patienten eine Resistenztestung der isolierten Virusstämme durchgeführt worden. Bei 6 dieser Patienten (35%) wies der CMV-Stamm eine Resistenz gegen den Wirkstoff Ganciclovir auf. Nur einer dieser Patienten hatte zugleich eine Resistenz gegen Foscarnet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen keine wesentlichen Unterschiede in der Dauer von allo-HSCT bis zur CMV-Reaktivierung sowie in der Dauer der Reaktivierung selbst gab. Weiterhin konnten keine großen Unterschiede in den zuerst sowie maximal gemessenen Viruslasten verzeichnet werden. Auch wenn es Tendenzen in den Verläufen der CMV-Reaktivierungen gab, so waren diese statistisch nicht signifikant. Lediglich im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne aGvHD zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zeitintervall zwischen allo-HSCT und erster CMV-Reaktivierung ( $p = 0.0013$ ). Bei Patienten ohne aGvHD war hierbei die Zeit bis zur CMV-Reaktivierung signifikant kürzer als bei Patienten mit aGvHD.

### 3.4 Erste CMV-Reaktivierung und Toxizität

Um die Auswirkung der CMV-Reaktivierung und ihre darauffolgende Therapie zu erfassen, wurden unterschiedliche Laborwerte erfasst, die die Nebenwirkungen der Therapie widerspiegeln. Für die hämatotoxischen Nebenwirkungen wurden die Hämoglobinwerte (Hb), Thrombozyten- (Platelets = PLT) und Leukozytenzahlen (White Blood Cells = WBC) während der Episode erfasst. Letztere wurden weiter spezifiziert in absolute Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Count = ANC). Um die Nephrotoxizität der medikamentösen Behandlung zu quantifizieren, wurden die Kreatinin-Werte sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfasst. Die Werte wurden entsprechend den CTCAE-Kriterien (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events) kategorisiert. Betrachtet wurden hierbei die Laborwerte am ersten Tag der Reaktivierung sowie deren Maximum oder Minimum während der Episode. Die Angabe der Laborwerte erfolgt in folgenden Einheiten: Kreatinin in mg/dl, GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ANC in n x 10<sup>3</sup>/µl, Hb in g/dl, WBC in n x 10<sup>9</sup>/l, PLT in n x 10<sup>3</sup>/µl.

In der nachfolgenden Tabelle wurden zur besseren Übersicht die Schweregrade nach CTCAE Grad I-II sowie III-IV zusammengefasst. Tendenziell zeigte sich im Verlauf der ersten Reaktivierung eine Abnahme in der Anzahl leichter CTCAE-Schweregrade und eine Zunahme in den Fällen mit den Schweregraden drei und vier. Waren es beispielhaft zu Beginn der Reaktivierung 90 Patienten (62,9%) mit einer reduzierten GFR, so stieg die Zahl im Verlauf auf 122 (85,3%). Auch in Bezug auf die Hämatotoxizität zeigte sich ein Anstieg der Patientenfälle mit höheren CTCAE-Graden. Waren es zu Beginn noch 80 (55,9%) Patienten, die in Bezug auf den Hämoglobinwert dem Schweregrad drei oder vier zuzuordnen waren, so wurden es im Verlauf 112 (78,3%). Lediglich die Anzahl der Patienten mit einer starken Kreatinin-Erhöhung hat im Verlauf leicht abgenommen von 13 (9,1%) auf 9 (6,3%) Patienten (Tabelle 15).

		Tag 1			Maximum	
		N	%		N	%
<b>CTCAE °I-II</b>	GFR	53	37,1	↘	21	14,7
	Kreatinin	142	99,3	↘	135	94,4
	WBC	129	90,2	↘	98	68,5
	ANC	128	89,5	↘	115	79,7
	Hb	124	86,7	↘	90	62,9
	PLT	94	65,7	↘	63	44,1
<b>CTCAE °III-IV</b>	GFR	90	62,9	↗	122	85,3
	Kreatinin	13	9,1	↘	8	5,6
	WBC	13	9,1	↗	43	30

	ANC	6	4,2	↗	17	11,9
	Hb	80	55,9	↗	112	78,3
	PLT	48	33,6	↗	78	54,5

Tabelle 15: Laborwerte im Trend während der ersten CMV-Reaktivierung klassifiziert nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kreatinin Angabe in mg/dl. WBC = Leukozyten, Angabe in n x 10<sup>9</sup>/l. ANC = Absolute Neutrophilenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl. Hb = Hämoglobin. PLT = Thrombozytenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl.

Bei Patienten, die im Rahmen der CMV-Reaktivierung eine antivirale Therapie mit Medikamenten wie (Val-)Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir erhielten, konnte laborchemisch tendenziell eine vermehrte Nephrotoxizität beobachtet werden. Die Durchschnittswerte der minimalen WBC, ANC und PLT sowie der durchschnittliche minimale Hb fiel bei dieser Patientengruppe ebenfalls etwas niedriger aus im Vergleich zur anderen Patientengruppe, was auf eine mögliche Hämatotoxizität durch die antivirale Therapie hinweisen könnte. Einen signifikanten Unterschied gab es jedoch nur im Hinblick auf die minimale GFR (p=0.023), (Tabelle 16).

	Keine Virostatika	Virostatika	Signifikanz
<b>GFR Tag 1</b>	64.8	54.9	p = 0.112
<b>Min GFR</b>	50.9	40.2	<b>p = 0.023</b>
<b>Crea Tag 1</b>	1.1	1	p = 0.335
<b>Max Crea</b>	1.4	1.5	p = 0.659
<b>WBC Tag 1</b>	5.6	5.4	p = 0.797
<b>Min WBC</b>	4	3.2	p = 0.247
<b>ANC Tag 1</b>	2.3	3.6	p = 0.174
<b>Min ANC</b>	2.7	2.5	p = 0.744
<b>Hb Tag 1</b>	9.6	10.1	p = 0.325
<b>Min Hb</b>	8.8	8.7	p = 0.887
<b>PLT Tag 1</b>	90.7	100.3	p = 0.659
<b>Min PLT</b>	66.1	62.5	p = 0.827

Tabelle 16: Laborwerte während der ersten CMV-Reaktivierung nach antiviraler CMV-Therapie. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kreatininangabe in mg/dl. WBC = Leukozyten, Angabe in n x 10<sup>9</sup>/l. ANC = Absolute Neutrophilenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl. Hb = Hämoglobin. PLT = Thrombozytenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl. Min = Minimum. Max = Maximum.

Im Vergleich zwischen Patienten, die mit (Val-)Ganciclovir therapiert wurden oder Patienten, die eine erweiterte antivirale Therapie (Foscarnet oder Cidofovir) erhielten, konnte beobachtet werden, dass die erstgenannte Patientengruppe tendenziell niedrigere durchschnittliche GFR-Werte, aber bessere Kreatinin-Werte aufwies. Das Blutbild war bei den Patienten, die keine Therapieeskalation bekamen im Mittel ebenfalls besser. Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei lediglich in Bezug auf die minimal gemessene WBC ( $p=0.030$ ) sowie den minimal gemessenen Hb, wobei beide Werte in der Patientengruppe ohne Eskalation der antiviralen Therapie durchschnittlich höher waren (Tabelle 17).

	Foscarnet/Cidofovir	(Val-)Ganciclovir	Signifikanz
<b>GFR Tag 1</b>	57.2	55.3	$p = 0.723$
<b>Min GFR</b>	42.1	40.8	$p = 0.754$
<b>Crea Tag 1</b>	1.1	1	$p = 0.464$
<b>Max Crea</b>	1.6	1.4	$p = 0.242$
<b>WBC Tag 1</b>	4.1	5.5	$p = 0.078$
<b>Min WBC</b>	2.2	3.4	<b><math>p = 0.030</math></b>
<b>ANC Tag 1</b>	2.7	3.7	$p = 0.175$
<b>Min ANC</b>	1.9	2.6	$p = 0.114$
<b>Hb Tag 1</b>	10.1	10.1	$p = 0.993$
<b>Min Hb</b>	7.9	8.9	<b><math>p = 0.017</math></b>
<b>PLT Tag 1</b>	79.8	102.7	$p = 0.207$
<b>Min PLT</b>	42.6	66.2	$p = 0.090$

Tabelle 17: Laborwerte während der ersten CMV-Reaktivierung nach unterschiedlicher antiviraler CMV-Therapie. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kreatinin Angabe in mg/dl. WBC = Leukozyten, Angabe in  $n \times 10^9/l$ . ANC = Absolute Neutrophilenzahl, Angabe in  $n \times 10^3/\mu l$ . Hb = Hämoglobin. PLT = Thrombozytenzahl, Angabe in  $n \times 10^3/\mu l$ . Min = Minimum. Max = Maximum.

Anhand der Ergebnisse kann zusammenfassend festgehalten werden, dass im Verlauf der CMV-Reaktivierung im Allgemeinen eine laborchemische Toxizität bei der Mehrheit der Patienten beobachtet werden konnte. Die Anzahl an Patienten, die anhand der erfassten Laborwerte gemäß CTCAE-Kriterien Grad eins oder zwei angehörten wurde im Verlauf der CMV-Reaktivierung geringer, während die Anzahl der Patienten der Schweregrade drei oder vier zunahm. Zudem zeigte sich laborchemisch tendenziell eine höhere Nephro- und Hämatotoxizität bei Patienten, die eine antivirale CMV-Therapie erhielten im Vergleich zu Patienten ohne antivirale Therapie. Weiterhin verzeichnete sich tendenziell eine höhere Hämatotoxizität bei Patienten ab, die eine antivirale Therapieumstellung auf Foscarnet oder Cidofovir erhielten im Vergleich zu Patienten, die lediglich mit Val-/Ganciclovir therapiert wurden.

### 3.5 Zweite CMV-Reaktivierung - Häufigkeiten

Im gesamten Patientenkollektiv hatten insgesamt 40 Patienten (12%) eine zweite CMV-Reaktivierung. Im Folgenden werden erneut CMV-negative Patienten mit -negativen Spendern aus den Berechnungen ausgeschlossen, da hier eine CMV-Reaktivierung nicht auftreten kann.

#### 3.5.1 Patientengeschlecht

Es reaktivierten 14 von 103 weiblichen Patienten (13.6%) und 26 von 144 männlichen Patienten (18.1%). Verhältnismäßig reaktivierten mehr Männer ein zweites Mal, der Unterschied war aber nicht signifikant ( $p = 0.348$ ). Betrachtet man weiterhin das Patientenalter, so sind 12 von 82 Patienten unter 50 Jahren (14.6%) ein zweites Mal reaktiviert, bei den Patienten über 50 Jahren waren es 28 von 165 Patienten (17%). Auch hier gab es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.639$ ) in der Häufigkeit des Auftretens einer zweiten CMV-Reaktivierung.

#### 3.5.2 Spendertypus

Im Vergleich zwischen Patientengruppen mit Fremd- oder Familienspendern reaktivierten in der zweiten Gruppe mit 13 von 56 Patienten (23.2%), verhältnismäßig mehr als in der Gruppe der Patienten, die mit Fremdspendern transplantiert worden waren (27 von 189 Patienten, 14.3%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0.112$ ). Bei den Patienten mit einem HLA-kompatiblen Spender reaktivierten 28 von 199 Patienten (14.1%), verhältnismäßig weniger als Patienten mit HLA-inkompatiblen Spender. In dieser Gruppe reaktivierten nämlich 12 von 48 Patienten (25%). Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war jedoch auch hier nicht signifikant ( $p = 0.065$ ). Betrachtet man die Reaktivierungshäufigkeit der zweiten CMV-Reaktivierung im Hinblick auf die vier Gruppen der Spendertypen, so gab es einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.048$ ). Hierbei ist anzumerken, dass in der Patientengruppe mit einem MMRD lediglich ein Patient von vier reaktivierte, sodass diese Gruppe aus der Berechnung ausgeschlossen wurde. Verhältnismäßig kam es tendenziell am häufigsten in der Gruppe der Empfänger mit MMUD zu einer zweiten CMV-Reaktivierung. Hier reaktivierten 11 von 51 Patienten (21.6%). Es folgen die Patienten mit MRD, wobei 11 von 44 Patienten reaktivierte (25%). Verhältnismäßig reaktivierten Patienten mit MUD am wenigsten ein zweites Mal, wobei 17 von 148 Patienten (11.5%) reaktivierten (Abbildung 3). Genauer betrachtet gab es hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten MMUD und MUD ( $p = 0.026$ ), (Tabelle 18).

		N	%
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>MRD</b>	Nein	40	78.4
	Ja	11	21.6
	Gesamt	51	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>MMRD</b>	Nein	3	75
	Ja	1	2
	Gesamt	4	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>MUD</b>	Nein	131	88.5
	Ja	17	11.5
	Gesamt	148	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>MMUD</b>	Nein	33	75
	Ja	11	25
	Gesamt	44	100

Tabelle 18: Zweite CMV-Reaktivierung – Häufigkeit in verschiedenen Spendertypen. MRD = HLA-kompatibler Familienspender. MMRD = HLA-inkompatibler Familienspender. MUD = HLA-kompatibler Fremdspender. MMUD = HLA-inkompatibler Fremdspender.

### 3.5.3 CMV Serostatus

Vergleicht man nun die Gruppen der verschiedenen Empfänger/Spender-Sero-Konstellationen, so waren es zu 60% (N=24) CMV-positive Empfänger mit CMV-positiven Empfänger (P+/D+), die ein zweites Mal eine CMV-Reaktivierung erlitten. 32,5% (N = 13) wiederum waren CMV-positiv mit einem CMV-negativen Spender (P+/D-) und 7,5% (N = 3) waren CMV-negativ mit einem positiven Spender (P-/D+). Verhältnismäßig betrachtet kam es am häufigsten zu einer zweiten CMV-Reaktivierung in der Gruppe der P+/D- mit 13 von 39 Patienten (33.3%). Bei den P+/D+ waren es 24 von 182 Patienten (13.2%) und bei den P-/D+ waren es 3 von 26 Patienten (11.5%). Zwischen den drei Patientengruppen gab es hierbei einen signifikanten Unterschied in der Reaktivierungshäufigkeit ( $p = 0.008$ ), (Tabelle 21). Genauer gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der P+/D+ und P+/D- ( $p = 0.004$ ) sowie der Gruppe der P+/D- sowie der P-/D+ ( $p = 0.046$ ), (Tabelle 19).

		N	%
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>P+/D+</b>	Nein	158	86.8
	Ja	24	13.2
	Gesamt	182	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>P+/D-</b>	Nein	26	66.7
	Ja	13	33.3
	Gesamt	39	100
<b>CMV-Reaktivierung</b> <b>P-/D+</b>	Nein	23	88.5
	Ja	3	11.5
	Gesamt	26	100

Tabelle 19: Zweite CMV-Reaktivierung – Häufigkeit in verschiedenen CMV-Serokonstellationen. P+/D+ = CMV-positiver Patient/CMV-positiver Spender (Donor). P+/D- = CMV-positiver Patient/CMV-negativer Spender (Donor). P-/D+ = CMV-negativer Patient/CMV-positiver Spender (Donor)

### 3.5.4 GvHD und immunsuppressive Therapie

Im Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne aGvHD gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.006$ ) in der Häufigkeit des Auftretens einer zweiten CMV-Reaktivierung. Insgesamt reaktivierten in jeder Gruppe 20 Patienten, verhältnismäßig reaktivierten aber bei den Patienten mit aGvHD mit 20 von 78 (25.6%) mehr Patienten als in der Gruppe ohne aGvHD mit 20 von 169 Patienten (11.8%). Hierbei ist anzumerken, dass die aGvHD dieser 20 Patienten auch zeitlich vor der zweiten CMV-Reaktivierung auftrat.

Weiterhin gab es zwischen Patienten mit Steroidtherapie aufgrund einer GvHD und Patienten ohne Steroidtherapie einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer zweiten CMV-Reaktivierung ( $p = 0.001$ ). Hierbei reaktivierten 14 von 143 Patienten (9.7%) ohne Steroidtherapie. Vergleichend dazu waren es 26 (7.8%) von 104 Patienten mit Steroidtherapie. Verhältnismäßig reaktivierten in dieser Patientengruppe folglich mehr Personen ein zweites Mal.

Wird weiterhin die Reaktivierungshäufigkeit zwischen Patientengruppen betrachtet, die aufgrund der Schwere ihrer GvHD auf eine Therapie mit AK/TKI eskaliert wurden und Patienten, die lediglich eine Steroidtherapie erhielten, so gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.410$ ). Es reaktivierten hierbei 19 von 80 Patienten (23.8%) ein zweites Mal, die nur eine Steroidtherapie erhielten. Bei Patienten mit Therapieeskalation auf AK/TKI waren es im Verhältnis mehr mit 8 von 25 Patienten (32%).

Zusammenfassend konnte beobachtet werden, dass es bei Patienten mit unterschiedlichen Spendertypen, CMV-Spender/Empfänger-Konstellationen, aGvHD sowie Steoidtherapie bei GvHD signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einer zweiten CMV-Reaktivierung gab. Hierbei zeigte sich im Verhältnis

häufiger eine zweite CMV-Reaktivierung bei Patienten mit MMUD, gefolgt von MRD und schließlich MUD. In Bezug auf die CMV-Serokonstellation gab es in der Patientengruppe der P+/D- im Vergleich zu den Gruppen der P+/D+ sowie P-/D+ die häufigsten zweiten CMV-Reaktivierungen. Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit aGvHD häufiger eine zweite CMV-Reaktivierung im Vergleich zu Patienten ohne aGvHD. Auch Patienten mit Steroidtherapie bei einer GvHD hatten häufiger eine zweite CMV-Reaktivierung als Patienten ohne Steroidtherapie.

### 3.6 Zweite CMV-Reaktivierung – Charakteristika

Durchschnittlich betrug die Dauer einer zweiten Reaktivierung 33.7 Tage (95%-KI[4;140]) mit einem Median von 29 Tagen. Die zu Beginn erfasste Viruslast war im Mittel bei 141 Kopien/μg DNS (95%-KI[2;2350]), der Median lag hierbei bei 38 Kopien/μg DNS. Im Durchschnitt lag die maximale Viruslast während der zweiten Episode bei 252 Kopien/μg DNS (95%-KI[20;21.800]), (Tabelle 20).

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	33.7	29	4	140
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast</b>	141	38	2	2350
<b>Maximale Höhe der Viruslast innerhalb der ersten Episode in Kopien/μg DNS</b>	1538	252	20	21800

Tabelle 20: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung. Angegeben ist die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast innerhalb der CMV-Reaktivierung.

Zu dem Zeitpunkt der Reaktivierung waren 38 (11.3%) der 40 Patienten (95%) medikamentös immunsupprimiert. 40% (N = 16) erhielten eine GvHD-Prophylaxe mit einem CNI. Weitere 40% (N = 16) wurden aufgrund einer gleichzeitigen GvHD mit Steroiden behandelt und bei 15% (N = 6) wurde die Therapie auf Antikörper eskaliert.

#### 3.6.1 Geschlecht

Betrachtet man die mediane Dauer zwischen allo-HSCT und der zweiten CMV-Reaktivierung, so betrug sie 114,5 Tage (95%-KI[58;1.167]) bei weiblichen Patienten und 131,5 Tage (95%-KI[27;531]) bei männlichen Patienten. Die mediane Dauer der zweiten CMV-Episode betrug bei dem weiblichen Kollektiv 31 Tage (95%-KI[4;140]), bei dem männlichen Kollektiv waren es 28,5 Tage (95%-KI[7;128]). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen in beiden Zeiten ( $p = 0.740$ ). Der Median der zuerst gemessenen Viruslast lag bei den weiblichen Patienten bei 38 Kopien/μg DNS (95%-KI[2;682]) und bei den männlichen Patienten bei 33,5 Kopien/μg DNS (95%-KI[2;2350]). Die mediane maximal gemessene Viruslast lag bei 354 Kopien/μg DNS (95%-KI[26;4410]) bei den weiblichen Patienten und bei 230,5 Kopien (95%-KI[20;21800]) bei den männlichen Patienten. Ein signifikanter

Unterschied konnte zwischen beiden Geschlechtergruppen auch hier nicht gezeigt werden ( $p = 0.740$ ).

### 3.6.2 Spendertypus

Die Patientengruppe mit einem Fremdspender hatte im Median eine Länge von 121 Tagen (95%-KI[58;1167]) zwischen allo-HSCT und der zweiten CMV-Reaktivierung. Patienten mit einem Familienspender hatten im Vergleich eine etwas kürzere Länge mit einem Median von 180 Tagen (95%-KI[27;531]). Die Dauer der zweiten CMV-Reaktivierung betrug bei Patienten mit Fremdspender im Median 28 Tage (95%-KI[4;140]). Bei den Patienten mit Familienspender betrug die Dauer der CMV-Reaktivierung im Median Tage 35 (95%-KI[6;128]). Es gab hierbei keinen signifikanten Unterschied in der Dauer zwischen allo-HSCT und Reaktivierung sowie der Dauer der CMV-Reaktivierung zwischen beiden Patientengruppen ( $p = 1.000$ ,  $p = 0.500$ ). Der mediane Wert der zuerst gemessenen Viruslast lag bei der Patientengruppe mit Fremdspendern bei 47 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;2350]), bei der Patientengruppe mit Familienspendern betrug der Median 21 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;122]). Der Median der maximal gemessene Viruslast betrug bei Patienten mit Fremdspendern 253 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[20;8500]) und bei Patienten mit Familienspendern 250 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[35;21800]). Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden zwischen beiden Patientengruppen ( $p = 1.000$ ).

Die mediane Zeit zwischen allo-HSCT und zweiter CMV-Reaktivierung bei der Patientengruppe mit HLA-kompatiblen Spendern lag bei 126 Tagen (95%-KI[58;1167]), während sie bei Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern bei 145 (95%-KI[27;362]) lag. Im Median betrug die Dauer der zweiten CMV-Reaktivierungsepisode 31,5 Tage (95%-KI[4;128]) bei Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern, bei der anderen Patientengruppe waren es hingegen 28 Tage (95%-KI[7;140]). Der Unterschied in beiden Zeiten war hierbei nicht signifikant zwischen beiden Patientengruppen ( $p = 0.730$ ). Patienten mit HLA-vollkompatiblen Spendern hatten weiterhin eine durchschnittlich zuerst gemessene Viruslast von 44 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;2350]) und eine maximal gemessene Viruslast von 204 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[20;21800]). Bei den Patienten mit einem HLA-inkompatiblen Spender betrug der Durchschnitt der zuerst gemessenen Viruslast 20,5 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[3;682]) und die maximal gemessene Viruslast 363 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[113;1420]). Es gab zwischen beiden Gruppen auch hierbei keinen signifikanten Unterschied in der medianen Höhe der Viruslasten ( $p = 0.301$  und  $p = 0.730$ ).

Da bei der Patientengruppe mit MMRD lediglich ein Patient eine zweite CMV-Reaktivierung hatte, wird diese Person aus den Berechnungen rausgenommen. Bei den Patienten mit MRD betrug die mediane Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung am längsten mit 211 Tagen (95%-KI[93;531]), gefolgt von Patienten mit MMUD mit 179 Tagen (95%-KI[69;362]) und schließlich Patienten mit MUD mit 110 Tagen (95%-KI[58;1167]). Im Median lag die Reaktivierungsdauer bei Patienten mit MRD bei 35 Tagen (95%-KI[6;128]) während bei Patienten mit MUD die CMV-Reaktivierung kürzer war mit 29 Tagen (95%-KI[4;59]). Die mediane Dauer der CMV-Reaktivierung war am kürzesten bei Patienten mit MMUD mit 28 Tagen (95%-KI[7;149]). Es gab zwischen den Gruppen in beiden Punkten keinen signifikanten

Unterschied ( $p = 0.308$ ;  $p = 0.214$ ). Die Höhe der zuerst gemessenen Viruslast war am höchsten in der Patientengruppe mit MUD mit 111 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;2350]). Die Viruslast war gleich hoch bei Patienten mit MRD mit 20 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;122]) und bei Patienten mit MMUD, ebenfalls mit 20 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[3;682]). Die im Median maximal gemessene Viruslast zeigte sich am höchsten bei der Patientengruppe mit MMUD mit 335 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[113;1420]), gefolgt von Patienten mit MRD mit 250 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[35;21800]). Bei Patienten mit MUD war die maximal gemessene Viruslast am niedrigsten mit einem Median von 191 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[20;8500]). In den gemessenen Viruslasten zeigte sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ( $p = 0.493$ ;  $p = 0.898$ ), (Tabelle 21).

		N	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
<b>Tage zwischen TX und Reaktivierung</b>	MRD	11	211	93	531	$p = 0.308$ ( $p = 0.487$ )
	(MMRD)	1	27	-	-	
	MUD	17	110	58	1.167	
	MMUD	11	179	69	362	
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	MRD	11	35	6	128	$p = 0.214$ ( $p = 0.250$ )
	(MMRD)	1	28	-	-	
	MUD	17	29	4	59	
	MMUD	11	28	7	149	
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu\text{g}</math> DNS)</b>	MRD	11	20	2	122	$p = 0.493$ ( $p = 0.487$ )
	(MMRD)	1	85	.	-	
	MUD	17	111	2	2350	
	MMUD	11	20	3	682	
<b>Maximale Höhe der Viruslast (Kopien/<math>\mu\text{g}</math> DNS)</b>	MRD	11	250	35	21800	$p = 0.898$ ( $p = 0.743$ )
	(MMRD)	1	391	-	-	
	MUD	17	191	20	8500	
	MMUD	11	335	113	1420	

Tabelle 21: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung nach Spendertypus. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast in Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS innerhalb der CMV-Reaktivierung. MRD = HLA-kompatibler Familienspender. MMRD = HLA-inkompatibler Familienspender. MUD = HLA-kompatibler Fremdspender. MMUD = HLA-inkompatibler Fremdspender. W = weiblich. M = männlich. Rechts wurde die Signifikanz angegeben mit allen vier Gruppen und in Klammern ohne MMRD.

### 3.6.3 CMV Serostatus

Vergleicht man zwischen Patienten und Spendern mit unterschiedlichen CMV-Sero-Konstellationen, so zeigte sich die kürzeste mediane Dauer zwischen allo-HSCT und zweiter CMV-Reaktivierung bei der Gruppe mit P+/D- mit einer medianen Zeit von 110 Tagen (95%-KI[69;351]). Bei der Gruppe der P+/D+ betrug die Dauer von allo-HSCT bis zur zweiten CMV-Reaktivierung im Median 150 Tage (95%-KI[27;1167]) und bei der Gruppe der P-/D+ war die mediane Dauer am kürzesten mit 211 Tagen (95%-KI[132;263]). Die Dauer der zweiten CMV-Reaktivierung war am längsten bei der Gruppe der P+/D- und betrug im Median 42 Tage (95%-KI[7;140]), gefolgt von der Gruppe der P+/D+ mit 31 Tagen (95%-KI[4;128]). Am kürzesten war die mediane Reaktivierungszeit bei der Gruppe der P-/D+ mit 21 Tagen (95%-KI[7;29]). Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen ( $p = 0.158$ ;  $p = 0.749$ ). Vergleicht man weiterhin zwischen den zuerst gemessenen Viruslasten zwischen beiden Patientengruppen, so zeigte sich die höchste mediane Viruslast bei der Gruppe der P-/D+ mit einem Wert von 112 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[3;191]), gefolgt von der Gruppe der P+/D- mit einem Wert von 98 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[3;2350]). In der Gruppe der P+/D+ wurde im Median die niedrigste zuerst gemessene Viruslast verzeichnet mit einem Wert von 33,5 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[2;494]). Die höchste maximal gemessene Viruslast zeigte sich bei der Gruppe der P+/D- mit einem Median von 409 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[33;4410]), gefolgt von der Gruppe der P+/D+ mit einem Median von 251,5 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[20;3180]). Die maximal gemessene Viruslast war am niedrigsten in der Gruppe der P-/D+ mit einem Median von 191 Kopien/ $\mu\text{g}$  DNS (95%-KI[182;8500]). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ( $p = 0.815$ ;  $p = 0.815$ ), (Tabelle 22).

		N	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
<b>Tage zwischen TX und Reaktivierung</b>	P+/D+	24	150	27	1.167	$p = 0.158$
	P+/D-	13	110	69	351	
	P-/D+	3	211	132	263	
<b>Länge der Episode in Tagen</b>	P+/D+	24	31	4	128	$p = 0.749$
	P+/D-	13	42	7	140	
	P-/D+	3	21	7	29	
<b>Höhe der zuerst gemessenen Viruslast (Kopien/<math>\mu\text{g}</math> DNS)</b>	P+/D+	24	33,5	2	494	$p = 0.815$
	P+/D-	13	98	3	2.350	
	P-/D+	3	112	3	191	
<b>Maximale Höhe der Viruslast (Kopien/<math>\mu\text{g}</math> DNS)</b>	P+/D+	24	251,5	20	3180	$p = 0.815$
	P+/D-	13	409	33	4410	
	P-/D+	3	191	182	8500	

Tabelle 22: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung nach Empfänger/Spender-Serostatus. Angegeben ist die Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und CMV-Reaktivierung in Tagen, die Dauer der Episode in Tagen sowie die zuerst und maximal gemessene Viruslast in Kopien/ $\mu$ g DNS innerhalb der CMV-Reaktivierung. P+/D+ = CMV-positiver Patient und CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Patient und CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Patient und CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Patient und CMV-positiver Spender.

#### 3.6.4 GvHD und immunsuppressive Therapie

Es wurde weiterhin beobachtet, dass Patienten ohne aGvHD im Median 118 Tage (95%-KI[27;1122]) und Patienten mit aGvHD einen längeren Abstand mit 180 Tagen (95%-KI[83;1167]) zwischen allo-HSCT und zweiter CMV-Reaktivierung hatten. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0.500$ ). Bei der Patientengruppe mit aGvHD war die zweite CMV-Reaktivierung länger als bei Patienten ohne aGvHD mit einem Median von 42 Tagen (95%-KI[10;128]). Bei Patienten ohne aGvHD dauerte die zweite CMV-Reaktivierung im Median 26 Tage (95%-KI[4;140]). Hierbei gab es einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.043$ ). In der Gruppe der Patienten ohne aGvHD betrug die zuerst gemessene Viruslast im Median 41 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[2;2350]) und die maximale Viruslast 253 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[33;4410]). Bei den Patienten mit aGvHD betrug die mediane zuerst gemessene Viruslast 26 Kopien (95%-KI[2;494]) und die maximale Viruslast 250 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[20;21800]). Es gab zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 1.000$  und  $p = 1.000$ ).

In der Patientengruppe ohne immunsuppressive Steroidtherapie aufgrund einer GvHD konnte zum Zeitpunkt der zweiten CMV-Reaktivierung ein medianer Zeitabstand von 105 Tagen (95%-KI[58;531]) zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung beobachtet werden. Im Vergleich dazu war der Zeitabstand bei Patienten mit Steroiden länger mit 191 Tagen (95%-KI[27;1167]) im Median. Der Unterschied war hierbei signifikant ( $p = 0.003$ ). Bei Patienten ohne Steroidtherapie bei GvHD war die mediane Reaktivierungsdauer ebenfalls länger mit 33 Tagen (95%-KI[4;140]), während die Reaktivierungsdauer bei Patienten mit Steroidtherapie 28,5 Tage (95%-KI[7;128]) betrug. Zwischen beiden Gruppen gab es jedoch diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.740$ ). Bei der Patientengruppe mit Steroidtherapie lag die durchschnittlich zuerst gemessene Viruslast bei 29 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[2;2350]) und die maximale Viruslast bei 354 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[20;21.800]). Bei den Patienten ohne Steroidtherapie betrug die mediane zuerst gemessene Viruslast 45,5 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[3;682]) und die maximal gemessene Viruslast 179,5 Kopien/ $\mu$ g DNS (95%-KI[35;4410]). Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.740$  und  $p = 0.320$ ). Aufgrund der geringen Gruppengröße ist ein weiterer Vergleich zwischen Patienten mit Steroidtherapie und Patienten mit Therapieeskalation auf AK/TKI bei GvHD nicht weiterführend.

#### 3.6.5 Therapie

Während der zweiten CMV-Reaktivierung wurden 95% (N=38) der reaktivierten Patienten mit Immunglobulinen behandelt, davon 87,5% (N=35) mit Cytotect und 7,5% (N=3) mit unspezifischen Immunglobulinen. Die initiale aktive antivirale Therapie war

bei 33 Patienten (82.5%) Valganciclovir und bei 3 Patienten Ganciclovir (7,5%). Ein Patient erhielt Foscarnet als Initialtherapie. Innerhalb dieser Patientengruppe erfolgte bei 7 Patienten (17.5%) ein Therapiewechsel auf ein anderes Medikament (Tabelle 23).

		N	%
<b>Immunglobuline</b>	Cytotect	35	87.5
	Andere IG	3	7.5
	Keine IG	2	5
	Gesamt	40	100
<b>Initiale Virostatika</b>	Keine	1	2.5
	Valganciclovir	33	82.5
	Foscarnet	1	2.5
	Ganciclovir	3	7.5
	Cidofovir	0	0
	Fehlend	2	5
	Gesamt	40	100
<b>Wechsel der antiviralen Therapie</b>	Nein	31	77.5
	Ja	7	17.5
	Fehlend	2	5
	Gesamt	40	100

Tabelle 23: Antivirale Therapie bei der zweiten CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation. IG = Immunglobuline. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Zusammenfassend zeigten sich ebenfalls bei der zweiten CMV-Reaktivierung keine wesentlichen Unterschiede zwischen bestimmten Patientengruppen in den Charakteristika. Lediglich im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne aGvHD zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dauer zwischen der allo-HSCT bis zur CMV-Reaktivierung ( $p = 0.003$ ), wobei es bei Patienten ohne aGvHD frühzeitiger zu einer CMV-Reaktivierung nach allo-HSCT kam als bei Patienten mit aGvHD.

### 3.6.6 Toxizität

Auch in der zweiten Reaktivierung wurden die laborchemischen Veränderungen im Verlauf der Reaktivierung erfasst. Hierbei zeigte sich eine vergleichbare Tendenz zu der ersten CMV-Reaktivierung mit einer allgemein gesteigerten Toxizität im Verlauf der

Episode in diesem Patientenkollektiv. Im Verlauf konnte eine Zunahme an Patienten mit laborchemisch höheren CTCAE-Schweregrade beobachtet werden (Tabelle 24).

		Tag 1			Maximum	
		N	%		N	%
<b>CTCAE °I-II</b>	GFR	12	30	↗	33	82,5
	Kreatinin	38	95	↘	33	82,5
	Leukozyten	34	85	↘	28	70
	ANC	35	87,5	↘	31	77,5
	Hämoglobin	30	75	↘	18	45
	Thrombozyten	30	75	↘	21	52,5
<b>CTCAE °III-IV</b>	GFR	26	65	↗	28	70
	Kreatinin	2	5	↗	7	17,5
	Leukozyten	6	15	↗	12	30
	ANC	3	7,5	↗	8	20
	Hämoglobin	10	25	↗	22	55
	Thrombozyten	10	25	↗	19	47,5

Tabelle 24: Laborwerte im Trend, während der zweiten CMV-Reaktivierung, klassifiziert nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kreatininangabe in mg/dl. WBC = Leukozyten, Angabe in n x 10<sup>9</sup>/l. ANC = Absolute Neutrophilenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl. Hb = Hämoglobin. PLT = Thrombozytenzahl, Angabe in n x 10<sup>3</sup>/µl.

Bei der zweiten CMV-Reaktivierung erhielten vier Patienten (1.2%) Foscarnet oder Cidofovir und 32 Patienten (9.6%) (Val-)Ganciclovir. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist kein sinnvoller Vergleich zwischen beiden Gruppen durchführbar.

Werden die Therapietoxizitäten zwischen Patienten mit einer CMV-Reaktivierung und Patienten mit zwei CMV-Reaktivierungen verglichen, so zeigt sich tendenziell eine vergleichbare Entwicklung während der jeweiligen CMV-Reaktivierungen mit Zunahme der Therapietoxizität beziehungsweise der Hämatotoxizität im Verlauf.

### 3.7 CMV-Erkrankung

Im Folgenden betrachten wir lediglich die Patientenpopulation, in der es zu mindestens einer CMV-Reaktivierung gekommen ist. In dem Beobachtungszeitraum entwickelten insgesamt 9 der Patienten mit CMV-Reaktivierung eine CMV-Erkrankung. Hierbei trat am häufigsten eine CMV-Colitis auf (N = 7). In zwei Einzelfällen kam es jeweils zu einer Lungen- und einer Magenbeteiligung. Fünf der Patienten mit intestinaler CMV-Erkrankung hatten zudem eine schwere intestinale GvHD, bei den anderen zwei lag eine intestinale GvHD Grad 1-2 vor (Tabelle 25).

		N	%
<b>CMV- Organerkrankung</b>	CMV-Pneumonie	1	0,5
	CMV-Gastritis	1	0,5
	CMV-Colitis	7	5
	Keine CMV- Erkrankung	134	94
	Gesamt	143	100

Tabelle 25: Erkrankung durch das Zytomegalievirus (CMV) bei Patienten mit CMV-Reaktivierung. Die Ergebnisse werden in absoluten (N) und relativen (%) Zahlen angegeben.

Im Folgenden wird das Auftreten einer CMV-Erkrankung innerhalb der Gruppe von Patienten mit mindestens einer CMV-Reaktivierung sowie mindestens einem CMV-positiven Empfänger oder Spender betrachtet.

### 3.7.1 Geschlecht

Im Vergleich zwischen den Patientengeschlechtern erlitten 6 der 66 weiblichen Patienten (9%) und 3 der 77 männlichen Patienten (3.9%) eine CMV-Erkrankung. Der Unterschied in der Häufigkeit des Ereignisses war hierbei zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0.302$ ).

### 3.7.2 Spendertypus

Bei dem Patientenkollektiv mit Fremdspendern kam es in 7 von 114 Fällen (6%) zu einer CMV-Erkrankung. Im Vergleich dazu waren es bei den Patienten mit einem Fremdspender 2 von 27 (7%). Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei ebenfalls nicht ( $p = 0.682$ ). In der Patientengruppe mit HLA-kompatiblen Spendern hatten 6 von 108 Patienten (5.5%) eine CMV-Erkrankung, von den Patienten mit HLA-inkompatiblen Patienten waren es 3 von 35 (8.6%). Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ( $p = 0.689$ ).

Bei Patienten mit unterschiedlichen Spendertypen zeigte sich bei Patienten mit MRD bei 2 von 24 Patienten (8.3%) eine CMV-Erkrankung. Bei der Patientengruppe mit MMRD waren es 4 (1.2%) von 84 (4.8%) und bei den Patienten mit MMUD waren es 3 von 31 (9.7%). In der Patientengruppe mit MUD gab es keine Patienten mit einer CMV-Erkrankung. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0.650$ ). Auch zwischen den unterschiedlichen CMV-Serokonstellationen konnte hinsichtlich der Häufigkeit des Ereignisses trotz eines tendenziell häufigerem Auftreten einer CMV-Erkrankungen bei Patienten mit Mismatch-Spender kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p = 0.059$ ). Hierbei kam es in der Gruppe der P+/D+ bei 5 von 111 Patienten (4.5%) zu einer CMV-Erkrankung, bei der Gruppe der P+/D- waren es 2 von 25 Patienten (8%) und bei der Gruppe der P-/D+ waren es 2 von 7 (28.6%).

### 3.7.3 GvHD und immunsuppressive Therapie

Einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer CMV-Erkrankung gab es jedoch zwischen Patientengruppen mit und ohne aGvHD ( $p = 0.014$ ). Das Ereignis trat

bei 2 von 87 Patienten (2.3%) ohne aGvHD auf und bei 7 von 56 Patienten (12.5%) mit aGvHD. Verhältnismäßig kam es folglich bei Patienten mit CMV-Reaktivierung und zeitgleicher aGvHD signifikant häufiger zu einer CMV-Erkrankung. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass 7 von 73 Patienten (9.6%), die aufgrund einer akuten oder chronischen GvHD eine Steroidtherapie erhielten, eine CMV-Erkrankung entwickelten. Bei den Patienten mit GvHD und ohne Steroidtherapie waren es 2 von 70 (2.9%), verhältnismäßig weniger. Der Unterschied hierbei war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.167$ ). Vergleichen wir weiterhin zwischen Patienten mit GvHD, die eine Therapieeskalation auf AK oder TKI erhielten, so konnte gesehen werden, dass 4 von 61 Patienten (6.6%) mit einer alleinigen Steroidtherapie eine CMV-Erkrankung entwickelten. Bei der Patientengruppe, die auf AK oder TKI eskaliert wurden, waren es 3 von 13 Patienten (23%). Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.099$ ).

Eine CMV-Erkrankung wurde schließlich bei keinem der Patienten als Todesursache identifiziert.

### 3.8 Überlebenszeitanalyse

In dem Patientenkollektiv verstarben im Beobachtungszeitraum 136 der 334 Patienten (40.7%). Im Folgenden werden das Gesamtüberleben (Englisch: Overall survival = OS) zwischen verschiedenen Patientengruppen innerhalb des Gesamtkollektivs während des Beobachtungszeitraums verglichen. Um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen bestehen, wurden der Log-Rank-Test sowie der Tarone-Ware-Test durchgeführt. Bei Patientengruppen, in denen kein Median ermittelt werden konnte, wurden zum Vergleich die arithmetischen Mittel hinzugezogen.

#### 3.8.1 Alter und Komorbiditäten

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aber in der medianen OS zwischen Patienten, die vor allo-HSCT einen HCT-CI Score = 0 oder  $\geq 1$  hatten,  $\chi^2(2) = 10.96$ ,  $p < 0.001$ . Das mediane OS in der Patientengruppe ohne Komorbiditäten vor allo-HSCT lag bei 2038 Tagen (95%-KI[1703.12;2372.88]). Vergleichend dazu war die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem HCT-CI Score von  $\geq 1$  kürzer mit 1935 Tagen (95%-KI[1715.56;2154.46]). Vergleicht man ferner zwischen unterschiedlich hohen HCT-CI Scores von Patienten, so zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied im OS ( $\chi^2(2) = 0,701$ ,  $p = 0.402$ ), auch wenn sich tendenziell ein Trend zu einem kürzeren OS bei einem höheren HCT-CI verzeichnen lässt (Abbildung 1).

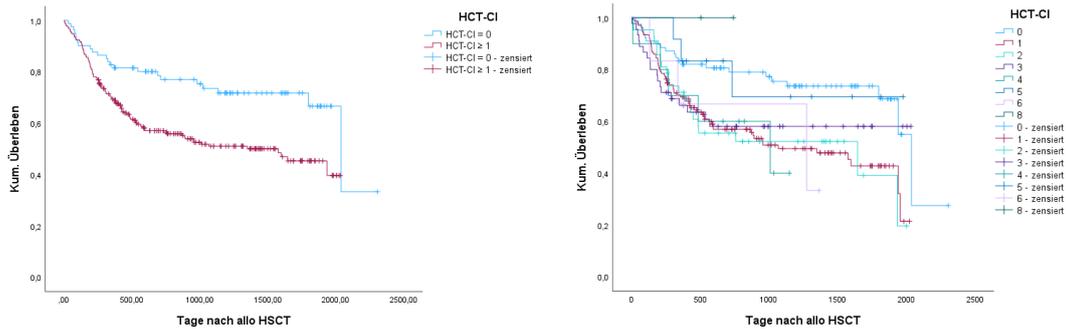


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Hematopoietic-Cell-Transplantation-specific Comorbidity-Index (HCT-CI). Dargestellt ist links das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit HCT-CI = 0 und HCT-CI  $\geq 1$  ( $p < 0.001$ ) und rechts das OS von Patienten mit einem HCT-CI von 0-8 ( $p = 0.402$ ).

Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied bezogen auf das Patientenalter hinsichtlich des OS nach allo-HSCT gezeigt werden,  $\chi^2(2) = 11.4$ ,  $p < 0.001$ . Das mediane OS von Patienten mit einem Alter  $\geq 50$  Jahren zum Zeitpunkt der allo-HSCT lag bei 1068 Tagen (95%-KI[477.3;1658.7]). Patienten mit einem Alter von unter 50 Jahren hingegen hatten ein längeres medianes OS von 2038 Tagen (95%-KI[1890.93;2185.07]), (Abbildung 2).

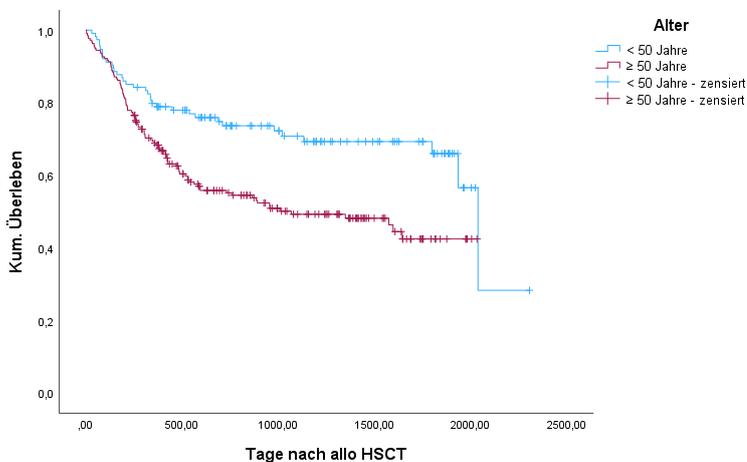


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Patientenalter. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von Patienten  $< 50$  und  $\geq 50$  Jahren zum Zeitpunkt der allo-HSCT ( $p < 0.001$ ).

### 3.8.2 Spendertypus

Zunächst wird das OS zwischen Patientengruppen mit Familienspendern und Fremdspender verglichen. Bei Patientengruppen mit Fremdspender zeigte sich eine mediane OS von 1935 Tagen (95%-KI[1796.92;2074.09]). Bei der anderen Patientengruppe konnte kein Median berechnet werden, weshalb im Folgenden die

Mittelwerte verglichen werden. Im Durchschnitt zeigte sich eine mittlere OS von 1272 Tagen (95%-KI[1162.9;1380.81]) bei Patienten mit Fremd Spendern, bei den Patienten mit Familienspender war die durchschnittliche OS länger mit 1436 Tagen (95%-KI[1190.6;1681.9]). Der Unterschied war hierbei jedoch nicht signifikant,  $\chi^2(2) = 0.102$ ,  $p = 0.749$ .

Im Vergleich zwischen Patienten mit HLA-kompatiblen und -inkompatiblen Spendern konnte bei der ersten Gruppe ein längeres medianes OS mit 1935 Tagen (95%-KI[1760.03;2109.97]). Im Gegenzug dazu hatten Patienten mit einem HLA-inkompatiblen Spender ein medianes OS von 866 Tagen (95%-KI[0;1864.3]). Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen wies keine statistische Signifikanz auf,  $\chi^2(2) = 1.33$ ,  $p = 0.249$  (Abbildung 3).

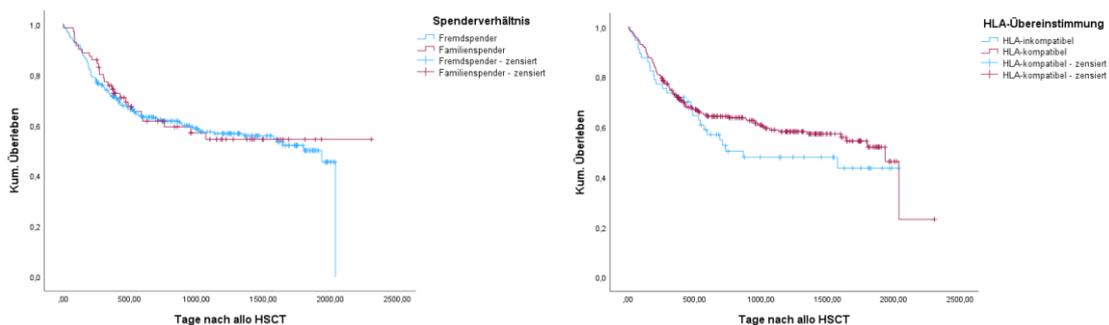


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Spenderverhältnis und HLA-Kompatibilität. Dargestellt ist links das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von Patienten mit Fremd- und Familienspendern ( $p = 0.749$ ). Rechts ist das OS in Tagen nach allo-HSCT von Patienten mit HLA-kompatiblen und -inkompatiblen Spendern dargestellt ( $p = 0.249$ ).

Zwischen den vier Patientengruppen verschiedener Spendertypen zeigte sich das längste mediane OS bei Patienten mit einem MUD mit 1935 Tagen (95%-KI[1821.71;2048.29]). Da bei Patienten mit MRD kein Median ermittelt werden konnte, wird hier der Mittelwert des OS mit 1456 Tagen erwähnt. Durchschnittlich war das OS bei dieser Patientengruppe am höchsten. Im Vergleich dazu betrug das durchschnittliche OS bei Patienten mit MUD 1301 Tage, bei Patienten mit MMUD 1138 Tage und bei Patienten mit MMRD 1012 Tage. Das mediane OS bei Patienten mit MMUD betrug 866 Tage (95%-KI[0;1847.73]), das mediane OS war auch hier bei Patienten mit MMRD am kürzesten mit 471 Tagen. Ein signifikanter Unterschied im OS zwischen den Patientengruppen zeigte sich hierbei nicht,  $\chi^2(2) = 1.39$ ,  $p = 0.707$  (Abbildung 4).

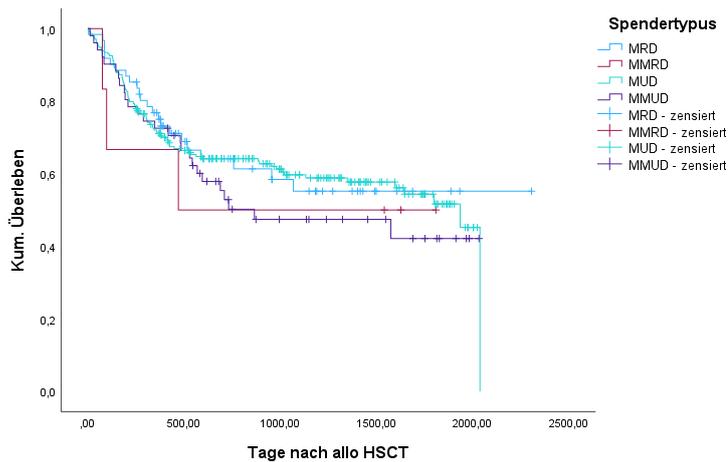


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Spendertypus. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit HLA-kompatiblen Familienspendern (MRD), HLA-inkompatiblen Familienspendern (MMRD), HLA-kompatiblen Fremdspendern (MUD) und HLA-inkompatiblen Fremdspendern (MMUD), ( $p = 0.707$ ).

### 3.8.3 CMV Serostatus und CMV-Reaktivierung

Im Folgenden wird das OS zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung verglichen. Hierbei wird wieder die Patientengruppe mit CMV-negativen Empfängern und CMV-negativen Spendern ausgeschlossen. Da bei der Patientengruppe mit CMV-Reaktivierung keine Angabe zum Median gemacht werden kann, wird hier Bezug auf das arithmetische Mittel genommen. Bei der Patientengruppe ohne CMV-Reaktivierung konnte ein durchschnittliches OS von 1049,25 Tagen (95%-KI[873,39;1225,11]). Das durchschnittliche OS bei Patienten mit CMV-Reaktivierung war länger mit 1423 Tagen (95%-KI[1249,3;1596,79]) im Vergleich zu Patienten ohne CMV-Reaktivierung mit einem durchschnittlichen OS von 1268 Tagen (95%-KI[1141,44;1395,46]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hierbei signifikant,  $\chi^2(2) = 4.013$ ,  $p = 0.045$  (Abbildung 5).

Im Vergleich zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen CMV-Serologie-Konstellationen zeigt sich das längste mediane OS bei P-/D- mit 1935 Tagen. Bei der Patientengruppe mit P+/D+ lag das mediane OS bei 1799 Tagen (95%-KI[1452,92;2145,07]) und bei der Patientengruppe mit P-/D+ bei 587 Tagen (95%-KI[414,26;759,74]). In der Patientengruppe der P+/D- war die Angabe des medianen OS hierbei nicht möglich. Es sei hier erwähnt, dass das durchschnittliche OS in der P+/D- Gruppe bei 1507 Tagen lag. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied im OS der vier Patientengruppen,  $\chi^2(2) = 12.02$ ,  $p = 0.007$  (Abbildung 8). Betrachtet man nun genauer zwischen welchen Gruppen dieser Unterschied bestand, so zeigte sich im Vergleich zwischen der Patientengruppe der P-/D- und allen restlichen Gruppen ein signifikanter Unterschied. Innerhalb der drei verbleibenden Gruppen gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied im OS. Die genauen Angaben hierzu sind in der unten aufgeführten Tabelle aufgelistet (Tabelle 26).

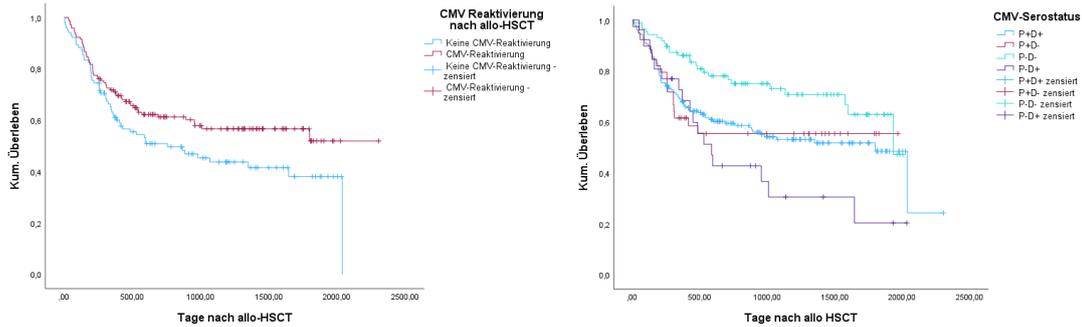


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach CMV-Reaktivierung und CMV-Serostatus. Dargestellt ist links das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung ( $p = 0.045$ ) und rechts das OS von Patienten mit unterschiedlichen Empfänger/Spender-Serokonstellationen ( $p = 0.007$ ). P+/D+ = CMV-positiver Empfänger und CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Empfänger und CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Empfänger und CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Empfänger und CMV-positiver Spender.

CMV-Status	P+/D+	P+/D+		P+/D-		P-/D-		P-/D+	
		$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
<b>Log-Rank</b>	P+/D+			<0.01	0.993	6.96	0.008	2.51	0.113
	P+/D-	<0.01	0.993			4.08	0.043	1.3	0.253
	P-/D-	6.96	0.008	4.08	0.043			12.71	<0.001
	P-/D+	2.51	0.113	1.3	0.253	12.71	<0.001		

Tabelle 26: Signifikanzen im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit unterschiedlichen Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen. P+/D+ = CMV-positiver Patient/CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Patient/CMV-negativer Spender. P-/D- = CMV-negativer Patient/CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Patient/CMV-positiver Spender.

### 3.8.4 GvHD und immunsuppressive Therapie

Vergleicht man das OS zwischen Patienten mit und ohne aGvHD so zeigt sich auch hier ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit,  $\chi^2(2) = 3.84$ ,  $p = 0.05$ . Das mediane OS der Patienten mit aGvHD betrug 2038 Tage (95%-KI[1460.31;2615.69]) und bei der Patientengruppe ohne GvHD 437 (95%-KI[152.2;1865.8]). Betrachtet man nun das mediane OS zwischen Patienten ohne Steroidtherapie und Patienten mit Steroidtherapie im Rahmen einer GvHD, so zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied,  $\chi^2(2) = 0.046$ ,  $p = 0.831$ . Es konnte weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit AK- oder TKI-Therapie aufgrund einer GvHD sowie Patienten ohne entsprechende Therapie gezeigt werden,  $\chi^2(2) = 2.08$ ,  $p = 0.149$ . Die mediane Überlebenszeit betrug hierbei bei Patienten mit AK oder TKI-Therapie 710 Tage (95%-KI[0;1539.8]). Da bei den Patienten ohne AK oder TKI-Therapie kein Median ermittelt werden konnte, werden die Mittelwerte erwähnt. Das durchschnittliche OS bei Patienten ohne Therapie betrug 1295.49 Tage (95%-KI[1131.85;1459.13]), bei

Patienten mit AK oder TKI aufgrund einer GvHD war der Mittelwert der Überlebenszeit kürzer bei 965 Tagen (95%-KI[745.59;1185.34]), (Abbildung 6).

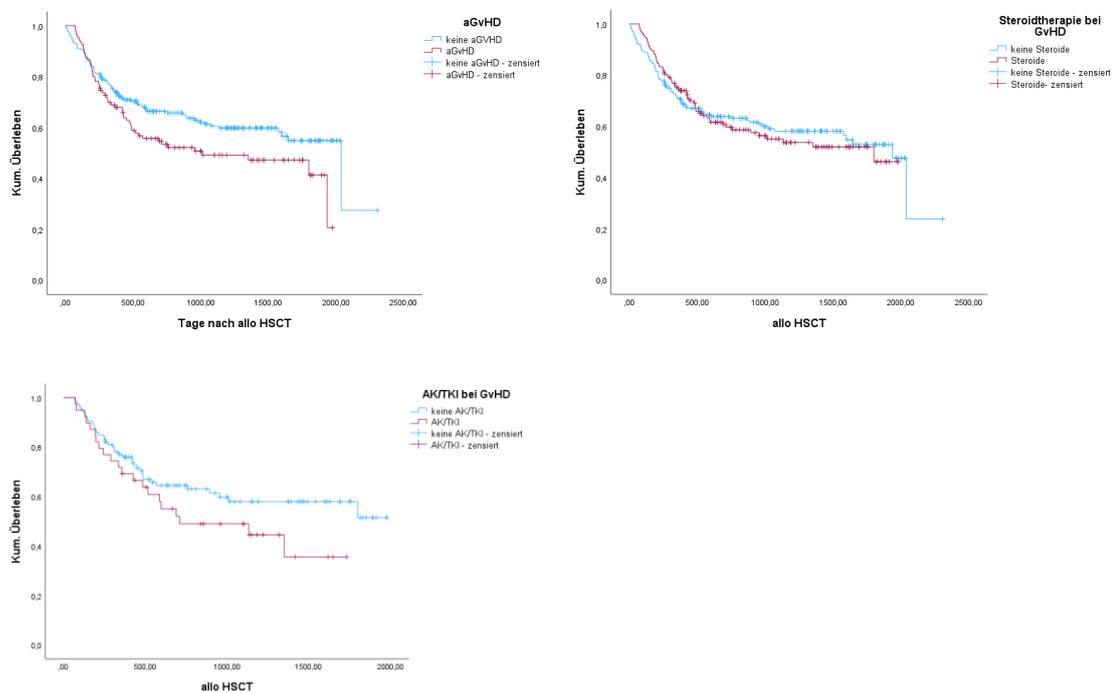


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD), Steroidtherapie bei GvHD und Therapie mit Antikörpern (AK) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei GvHD. Dargestellt ist links oben das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) zwischen Patienten mit und ohne aGvHD ( $p = 0.050$ ). Rechts oben ist das OS von Patienten mit und ohne Steroidtherapie dargestellt ( $p = 0.831$ ). Links unten ist das OS in Tagen nach allo-HSCT von Patienten ohne und mit AK oder TKI bei GvHD dargestellt ( $p = 0.149$ ).

Patienten im Gesamtkollektiv mit einer cGvHD hatten im Durchschnitt ein längeres OS von 1552 Tagen (95%-KI[1379.7;1724.64]) im Vergleich zu Patienten ohne eine cGvHD mit durchschnittlich 1253 Tagen (95%-KI [1120.7;1384.46]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant,  $\chi^2(2) = 9.538$ ,  $p < 0.001$ . Betrachtet man die Überlebenskurven zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen cGvHD Schweregraden, so scheint das Überleben bei Patienten mit einer milden cGvHD besser zu sein als bei höheren Graden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant,  $\chi^2(2) = 1.243$ ,  $p = 0.265$  (Abbildung 7).

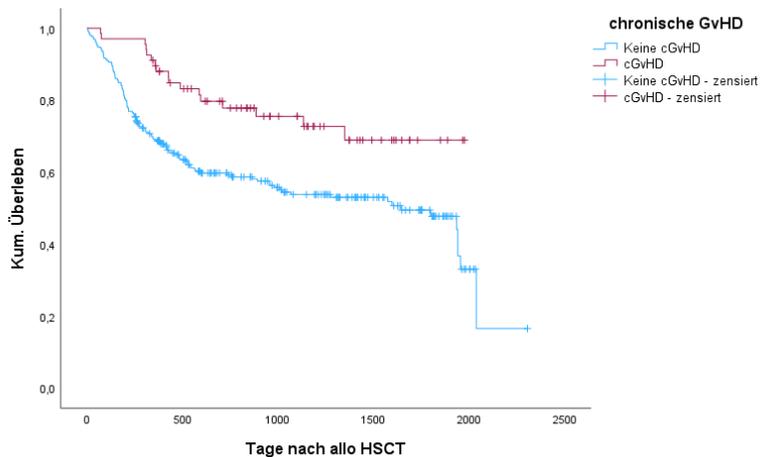


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach chronischer Graft-versus-Host-Disease (cGvHD). Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit und ohne cGvHD ( $p = 0.265$ ).

### 3.8.5 Antivirale Therapie

In der Patientengruppe, die eine antivirale CMV-Therapie mit (Val-) Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir erhalten hat, betrug das mediane OS 1941 Tage (95%-KI[1032.9;2849.1]). Vergleichend dazu war das mediane OS bei Patienten ohne antivirale CMV-Therapie kürzer mit 1645 Tagen (95%-KI[998;2292]). Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es nicht,  $\chi^2(2) = 0.612$ ,  $p = 0.434$  (Abbildung 8).

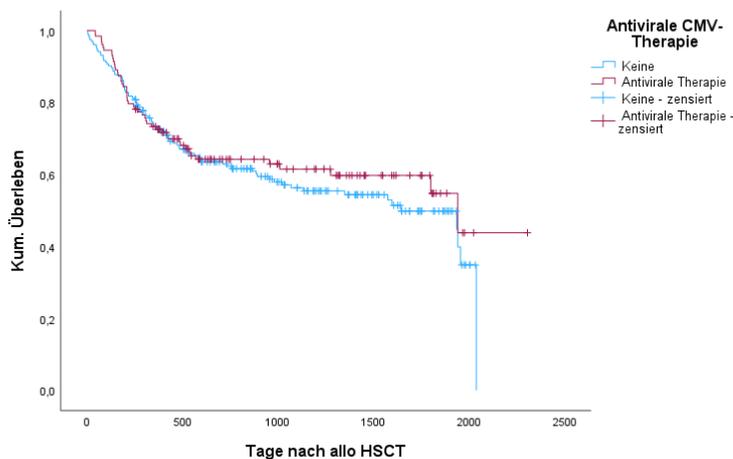


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach antiviraler Therapie der Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV). Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit und ohne antivirale CMV-Therapie ( $p = 0.434$ ).

### 3.8.6 Rezidivierende CMV-Reaktivierungen

Wird im Folgenden zwischen Patienten verglichen, die lediglich eine CMV-Reaktivierung und Patienten, die mehr als eine CMV-Reaktivierung hatten verglichen,

so zeigt sich bei den Patienten mit einer CMV-Reaktivierung ein durchschnittlich längeres OS von 1403.56 Tagen (95%-KI[1193.06;1614.06]). Bei Patienten mit mehr als einer CMV-Reaktivierung betrug das durchschnittliche OS 1297.5 Tage (95%-KI[1049.37;1596.79]). Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es nicht,  $\chi^2(2) = 0.120$ ,  $p = 0.729$ . Wird weiterhin das OS zwischen Patienten ohne CMV-Reaktivierung sowie Patienten mit mehr als einer CMV-Reaktivierung verglichen, so zeigt sich bei Patienten mit mehr als einer CMV-Reaktivierung ein durchschnittlich längeres OS mit 1282 Tagen (95%-KI[1021.48;1542.16]). Bei Patienten ohne CMV-Reaktivierungen betrug das durchschnittliche OS 1049.25 Tage (95%-KI[837.39;1225.11]). Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei nicht,  $\chi^2(2) = 2.352$ ,  $p = 0.125$  (Abbildung 9).

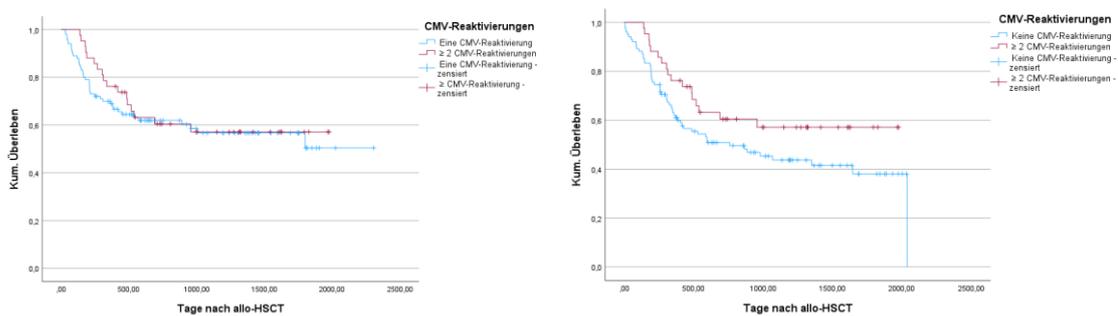


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Anzahl der CMV-Reaktivierungen. Links: Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit einer und  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen ( $p = 0.729$ ). Rechts: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Anzahl der CMV-Reaktivierungen. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit keiner und  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen ( $p = 0.125$ ).

### 3.8.7 CMV-Serostatus

Um weiterhin Unterschiede im OS zwischen Patienten mit unterschiedlichen CMV-Serokonstellationen auszumachen, wird im Folgenden zwischen CMV-negativen Empfänger mit CMV-negativem Spender sowie Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person verglichen, die keine CMV-Reaktivierung erlitten. Hierbei zeigt sich ein durchschnittlich längeres OS bei der Patientengruppe der P-/D- mit 1506.63 Tagen (95%-KI[1343.68;1669.57]) und ein durchschnittliches OS von 1049.25 Tagen (95%-KI[873.39;1225.11]) bei der anderen Patientengruppe. Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war hierbei signifikant,  $\chi^2(2) = 13.561$ ,  $p < 0.001$ . Vergleicht man weiterhin zwischen Patienten der Gruppe P-/D- sowie Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person sowie einer CMV-Reaktivierung, so zeigt sich ebenfalls bei der Gruppe der P-/D- ein durchschnittlich längeres OS mit 1506.63 Tagen (95%-KI[1343.68;1669.57]). Bei der anderen Patientengruppe betrug das durchschnittliche OS 1423,05 Tage (95%-KI[1249.3;1596.79]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auch hier signifikant,  $\chi^2(2) = 4.394$ ,  $p = 0.036$  (Abbildung 10).

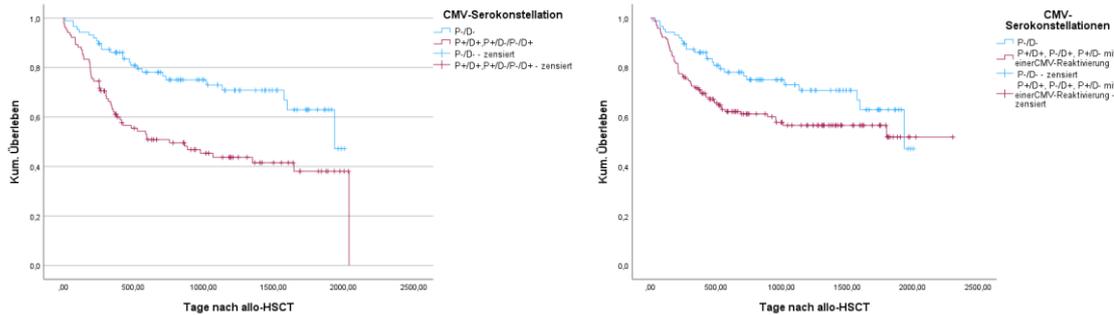


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der CMV-Serokonstellation sowie einer CMV-Reaktivierung. Links: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der CMV-Serokonstellation. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von CMV-negativen Empfängern mit CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person (P+/D+, P-/D+, P+/D-), ( $p < 0.001$ ). Rechts: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der CMV-Serokonstellation ( $p = 0.036$ ). Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von CMV-negativen Empfängern mit CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person (P+/D+, P-/D+, P+/D-) und einer CMV-Reaktivierung.

Im Vergleich zwischen Patienten der Gruppe P-/D- sowie Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person und mehr als einer CMV-Reaktivierung, so zeigt sich bei P-/D- ein durchschnittlich längeres OS mit 1506,63 Tagen (95%-KI[1343,68;1669,57]) und bei der anderen Patientengruppe ein durchschnittliches OS von 1281,81 Tagen (95%-KI[1300,72;1582,08]). Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen beiden Gruppen jedoch nicht,  $\chi^2(2) = 2.552$ ,  $p = 0.110$  (Abbildung 11).

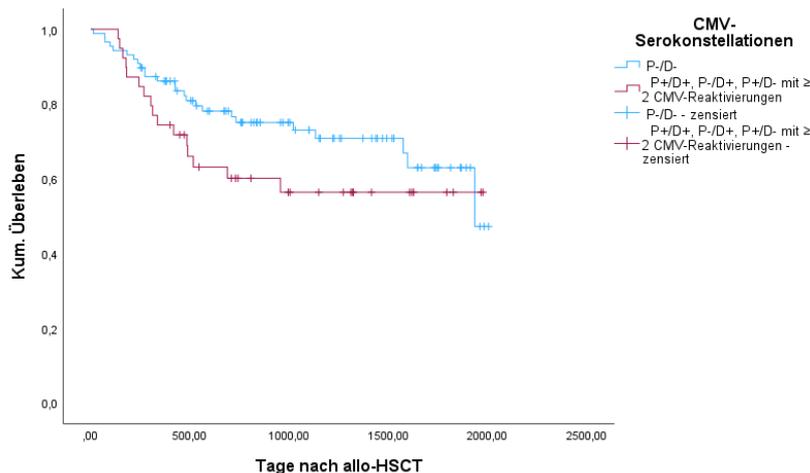


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei unterschiedlichen CMV-Serokonstellationen und  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von CMV-negativen Empfängern mit CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person (P+/D+, P-/D+, P+/D-) und  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen ( $p = 0.110$ ).

Nachfolgend wird der Einfluss einer CMV-Reaktivierung innerhalb der verschiedenen CMV-Serokonstellationen auf das Gesamtüberleben untersucht. Zunächst wird die Patientengruppe der P+/D+ betrachtet. Hierbei zeigt sich ein durchschnittlich kürzeres OS von 1136 Tagen (95%-KI[920;1352,81]) bei Patienten ohne und ein durchschnittliches OS von 1413 Tagen (95%-KI[1212,92;1612,33]) bei Patienten mit CMV-Reaktivierung. Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei nicht,  $\chi^2(2) = 1.104$ ,  $p = 0.293$  (Abbildung 12).

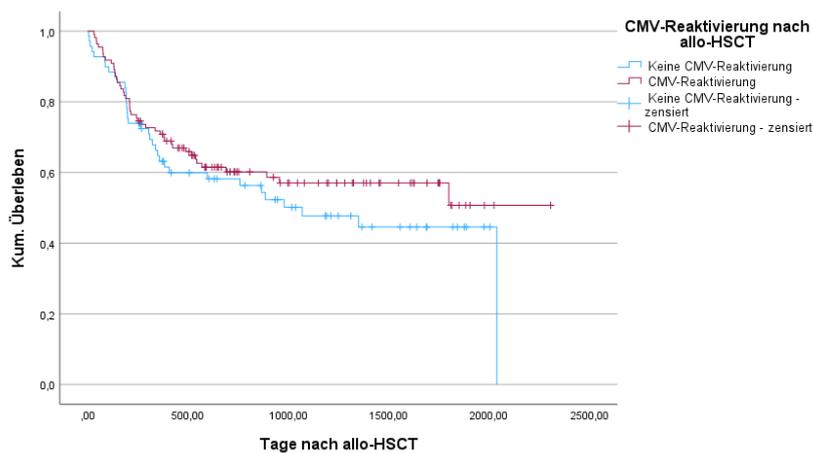


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT), ( $p = 0.293$ ).

Werden weiterhin innerhalb der Gruppe der P+/D+ nur Patienten betrachtet, die einen HLA-kompatiblen Spender hatten, so zeigt sich auch hier bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung ein durchschnittlich kürzeres OS mit 1239 Tagen (95%-KI[1010.7;1467.21]) im Vergleich zu Patienten mit CMV-Reaktivierung. Hier betrug das durchschnittliche OS 1410 Tage (95%-KI[1183.05;1637.8]). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht,  $\chi^2(2) = 0.017$ ,  $p = 0.895$ . Betrachtet man weiterhin Patienten der Gruppe P+/D+ mit HLA-inkompatiblen Spendern, so zeigt sich ein durchschnittlich längeres OS bei Patienten mit CMV-Reaktivierung mit 1159 Tagen (95%-KI[849.20;1467.86]) im Vergleich zu Patienten ohne CMV-Reaktivierung mit durchschnittlich 319 Tagen (95%-KI[88;550.88]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant,  $\chi^2(2) = 8.785$ ,  $p = 0.003$  (Abbildung 13).

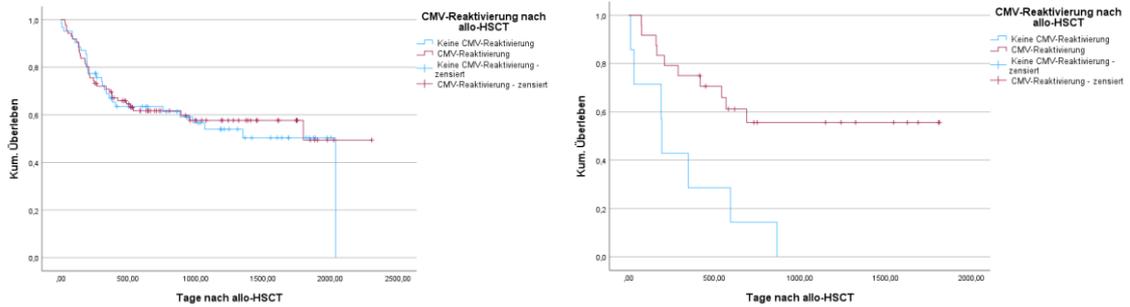


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern bezogen auf HLA-Kompatibilität und CMV-Reaktivierung. Links: Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) ( $p = 0.895$ ). Rechts: Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allo-HSCT ( $p = 0.003$ ).

Im Folgenden wird innerhalb der Patientengruppen der P+/D- sowie P-/D+ verglichen zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung. Aufgrund der Gruppengrößen erfolgt hierbei keine weitere Auftrennung nach HLA-Kompatibilität. Vergleicht man das OS innerhalb der Gruppe der P+/D-, so war dies durchschnittlich länger bei Patienten mit CMV-Reaktivierung mit 1407 Tagen (95%-KI[1086.33;1727]) im Vergleich zu Patienten ohne CMV-Reaktivierung mit 644 Tagen (95%-KI[1086.33;1727]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant,  $\chi^2(2) = 4.877$ ,  $p = 0.027$ . Innerhalb der Gruppe der P-/D+ zeigte sich ebenfalls ein längeres OS bei Patienten mit CMV-Reaktivierung mit einem Median von 956 Tagen (95%-KI[0;1995.96]). Im Vergleich hierzu betrug der Median bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung 587 Tage (95%-KI[320.58;737.42]). Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei nicht,  $\chi^2(2) = 0.012$ ,  $p = 0.913$  (Abbildung 14).

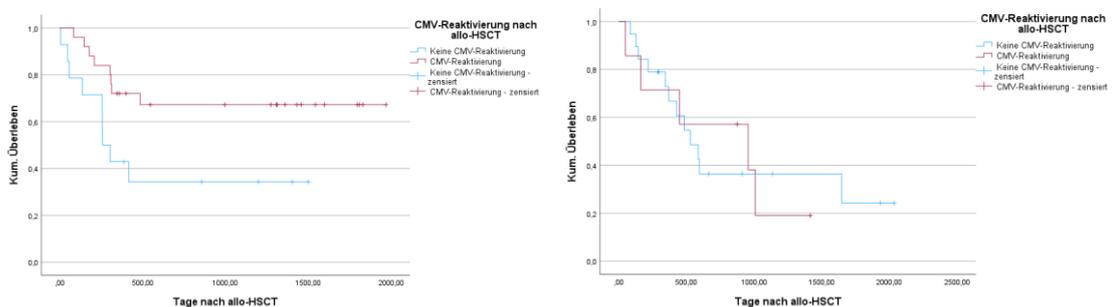


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung bezogen auf CMV-positive Patienten mit CMV-negativen Spendern sowie CMV-negative Patienten mit CMV-positiven Spendern. Links: Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von CMV-positiven Patienten mit CMV-negativen Spendern ( $p = 0.027$ ). Rechts: Dargestellt ist das OS in Tagen von CMV-negativen Patienten mit CMV-positiven Spendern ( $p = 0.913$ ).

### 3.8.8 OS bei Patienten mit CMV-Reaktivierung

Im Folgenden wird lediglich das Patientenkollektiv betrachtet, das eine CMV-Reaktivierung hatte. Das mediane OS der Patientengruppe mit aGvHD betrug 956 Tage (95%-KI[363.55;1548.45]). Da bei der anderen Patientengruppe kein Median ermittelt werden konnte, werden wieder die Mittelwerte herangezogen. Auch hier zeigte sich wie im Gesamtkollektiv ein durchschnittlich längeres OS bei Patienten ohne aGvHD mit 1596 Tagen (95%-KI[1381.9;1812.38]) im Vergleich zu Patienten mit aGvHD mit 1017 Tagen (95%-KI[814.51;1219.33]). Der Unterschied war hierbei signifikant,  $\chi^2(2) = 4$ ,  $p = 0.046$ . Zwischen den einzelnen aGvHD-Schweregraden ließ sich ein Trend beobachten, dass mit steigender Schwere ein schlechteres Gesamtüberleben vorherrschte. Der Unterschied war zudem signifikant,  $\chi^2(2) = 7.135$ ,  $p = 0.008$ . Genauer betrachtet zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einer aGvHD Grad I und Grad III ( $\chi^2(2) = 9.503$ ,  $p = 0.002$ ) sowie zwischen Patienten mit einer aGvHD Grad II und Grad III ( $\chi^2(2) = 3.948$ ,  $p = 0.047$ ), (Abbildung 15).

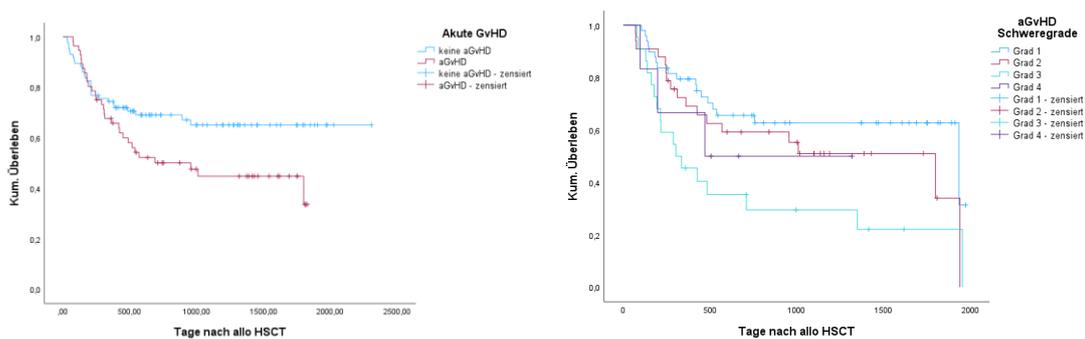


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) und aGvHD Schweregraden 1 – 4 bei Patienten mit CMV-Reaktivierung. Dargestellt ist links das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von Patienten mit und ohne aGvHD ( $p = 0.046$ ). Rechts ist das OS von Patienten mit unterschiedlichen aGvHD Schweregraden 1 – 4 dargestellt ( $p = 0.008$ ).

Patienten mit CMV-Reaktivierung und ohne Steroidtherapie aufgrund einer GvHD hatten im Durchschnitt ein längeres OS mit 1523 Tagen (95%-KI[1278.83;1768.55]) im Vergleich zu den Patienten mit Steroidtherapie mit 1185 Tagen (95%-KI[989.18;1380.6]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war aber nicht signifikant,  $\chi^2(2) = 0.461$ ,  $p = 0.497$ . Zudem wurde ein längeres medianes OS bei Patienten ohne Therapieeskalation auf AK/TKI bei GvHD beobachtet mit 1799 Tagen (95%-KI[195.89;3402.11]). Bei den Patienten mit Therapieeskalation betrug das mediane OS nach allo HSCT 517 Tage (95%-KI[61.45;972.55]). Dies hatte jedoch ebenfalls keine Signifikanz,  $\chi^2(2) = 3.07$ ,  $p = 0.08$  (Abbildung 13).

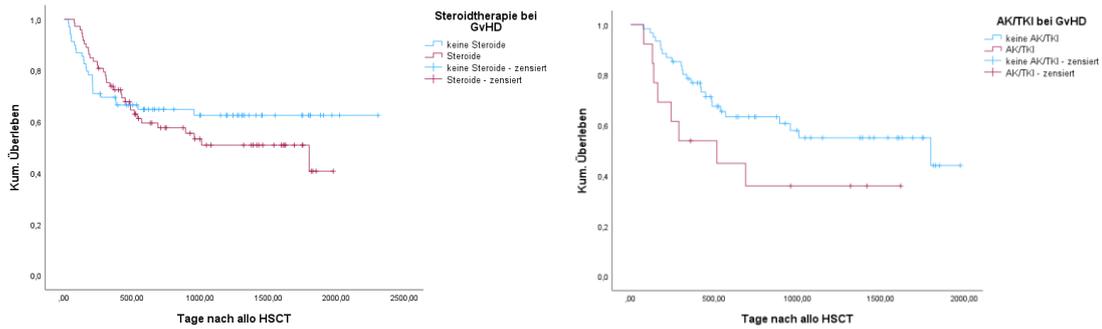


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Steroidtherapie bei Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und Therapie mit Antikörpern (AK) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei GvHD bei Patienten mit CMV-Reaktivierung. Dargestellt ist links das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei GvHD dargestellt ( $p = 0.497$ ). Rechts ist das OS in Tagen nach allo-HSCT von Patienten ohne und mit AK oder TKI bei GvHD dargestellt ( $p = 0.080$ ).

Vergleicht man die Patientengruppe mit CMV-Reaktivierung, die eine aktive antivirale Therapie erhalten hat mit Patienten ohne entsprechende Therapie, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied,  $\chi^2(2) = 3.07$ ,  $p = 0.008$ . Die erstgenannte Gruppe hatte im Durchschnitt ein längeres OS von 1476.43 Tagen (95%-KI[1295.65;1658.2]) im Vergleich zu Patienten ohne aktive antivirale CMV-Therapie mit 853 Tagen (95%-KI[427.6;1278.16]), (Abbildung 17).

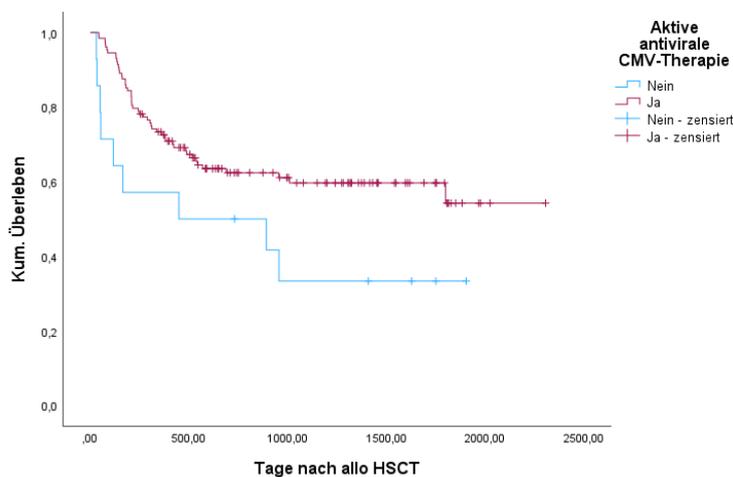


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach antiviraler Therapie der Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV) bei Patienten mit CMV-Reaktivierung. Dargestellt ist das OS in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) von Patienten mit und ohne antivirale CMV-Therapie mit (Val-) Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir ( $p = 0.008$ ).

### 3.9 Therapie- und Krankheitsassoziierte Mortalität

Im Gesamtkollektiv verstarben 96 Patienten (28.7%) an einem Progress oder einem Rezidiv der Erkrankung, 36 Patienten verstarben an therapieassoziierten Ereignissen,

wie etwa einer Infektion während der Kompromittierung des Immunsystems durch die Therapie bei allo-HSCT und ihren Nebenwirkungen. Bei 4 Patienten (1.2%) konnte die Todesursache nicht genauer identifiziert werden. Im Folgenden wird die therapieassoziierte Mortalität (TRM) und krankheitsassoziierte Mortalität (DRM) zwischen unterschiedlichen Patientengruppen verglichen.

### 3.9.1 Alter und Komorbiditäten

Zwischen Patienten mit einem HCT-CI von 0 und einem Score von mindestens 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der TRM,  $\chi^2(2) = 3.118$ ,  $p = 0.077$ , wobei tendenziell die Mortalität bei Patienten ohne Komorbiditäten niedriger war. Betrachtet man die Kurve der DRM, so zeigt sich hier im Kurvenverlauf ebenfalls eine höhere Mortalität bei den Patienten mit einem HCT-CI Score  $\geq 1$ . Der Unterschied war signifikant,  $\chi^2(2) = 6.242$ ,  $p = 0.012$  (Abbildung 18).

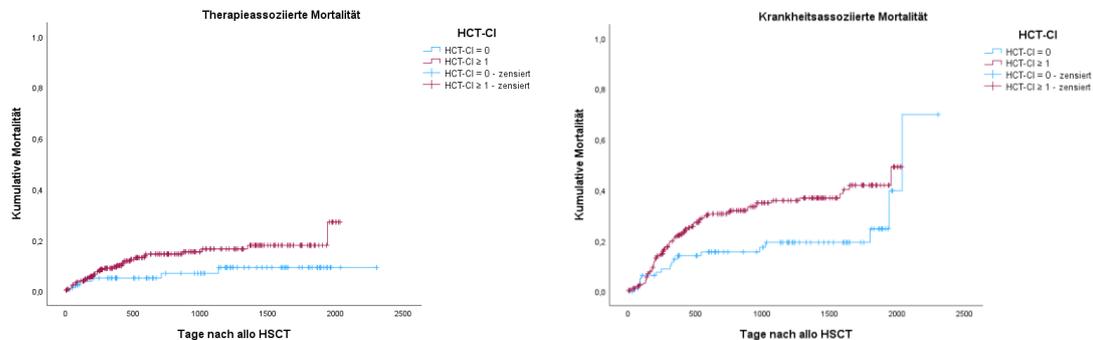


Abbildung 18: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Hematopoietic- Cell-Transplantation-specific-Comorbidity-Index (HCT-CI). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten mit einem HCT-CI = 0 und einem HCT-CI  $\geq 1$  in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation dargestellt ( $p = 0.077$ ;  $p = 0.012$ ).

Im Vergleich zwischen Patienten, die  $< 50$  Jahre und  $\geq 50$  Jahre alt waren zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der TRM,  $\chi^2(2) = 1.676$ ,  $p = 0.195$ , wenngleich die Mortalität bei der älteren Patientengruppe tendenziell höher zu sein scheint. Einen signifikanten Unterschied gab es jedoch bei der DRM,  $\chi^2(2) = 9.625$ ,  $p = 0.002$ . Hier zeigte sich an den Kurvenverläufe bei der älteren Patientengruppe eine deutlich erhöhte Mortalität (Abbildung 19).

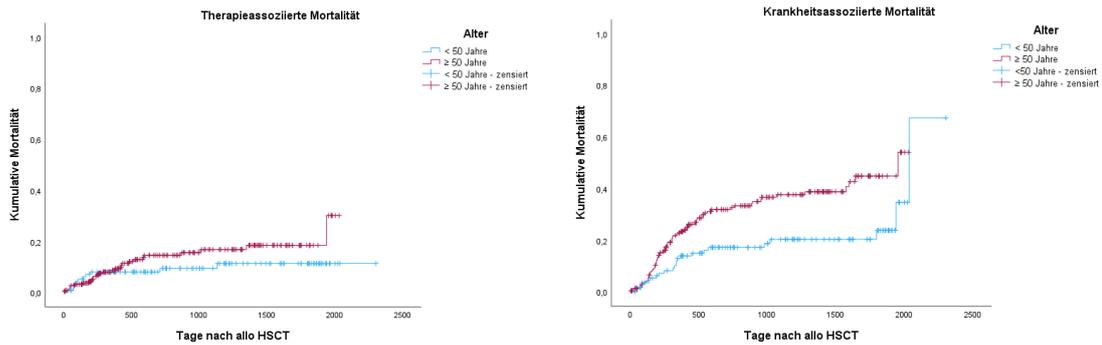


Abbildung 19: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Patientenalter zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten < 50 oder ≥ 50 Jahren in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.196$ ;  $p = 0.002$ ).

### 3.9.2 Spendertypus

Im Vergleich zwischen Patienten mit Fremd- oder Familienspender konnte beobachtet werden, dass sich die Kurven der krankheits- und therapieassoziierten Mortalität kaum unterscheiden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zudem nicht signifikant ( $\chi^2(2) = 0.484$ ,  $p = 0.487$ ;  $\chi^2(2) = 0.012$ ,  $p = 0.912$ ), (Abbildung 20).

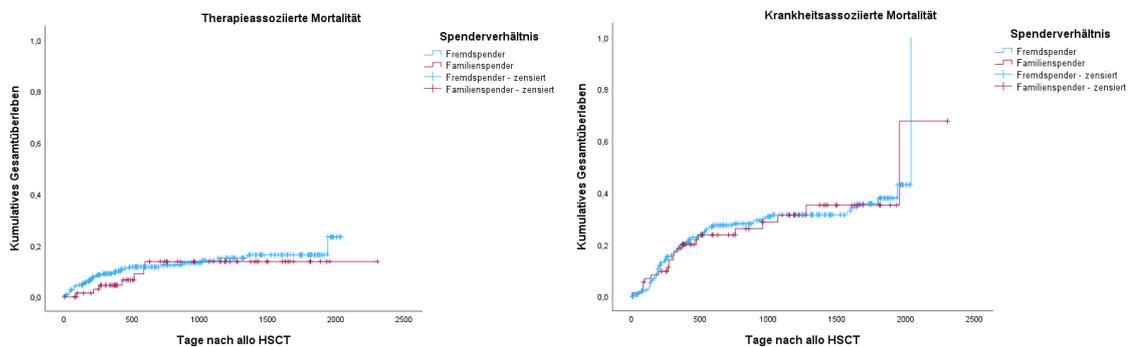


Abbildung 20: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Spenderverhältnis. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten mit Fremd- oder Familienspendern in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation dargestellt ( $p = 0.487$ ;  $p = 0.912$ ).

Die TRM zeigte sich bei der Patientengruppe mit HLA-inkompatiblen Spendern im Vergleich zu Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern höher. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hierbei signifikant,  $\chi^2(2) = 4.260$ ,  $p = 0.039$ . Im Hinblick auf die DRM zeigte sich kein deutlicher Unterschied in den Kurven beider Patientengruppen. Ein signifikanter Unterschied bestand hier nicht,  $\chi^2(2) = 0.001$ ,  $p = 0.976$  (Abbildung 21).

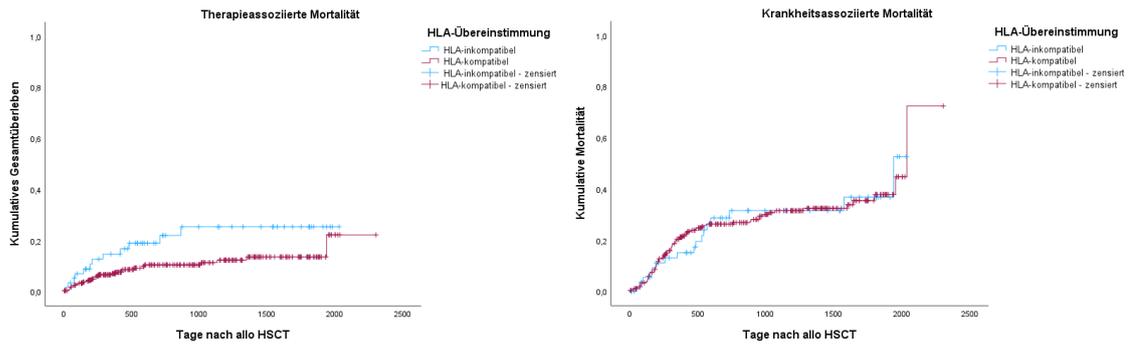


Abbildung 21: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach HLA-Kompatibilität. Links ist das Auftreten therapieassoziiertes- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität von Patienten mit HLA-kompatiblen oder -inkompatiblen Spendern in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation dargestellt ( $p = 0.039$ ;  $p = 0.976$ ).

Zwischen den Patientengruppen mit verschiedenen Spendertypen zeigte sich weder in der TRM noch bei der DRM ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2(2) = 6.847$ ,  $p = 0.077$ ;  $\chi^2(2) = 2.023$ ,  $p = 0.568$ ), (Abbildung 22).

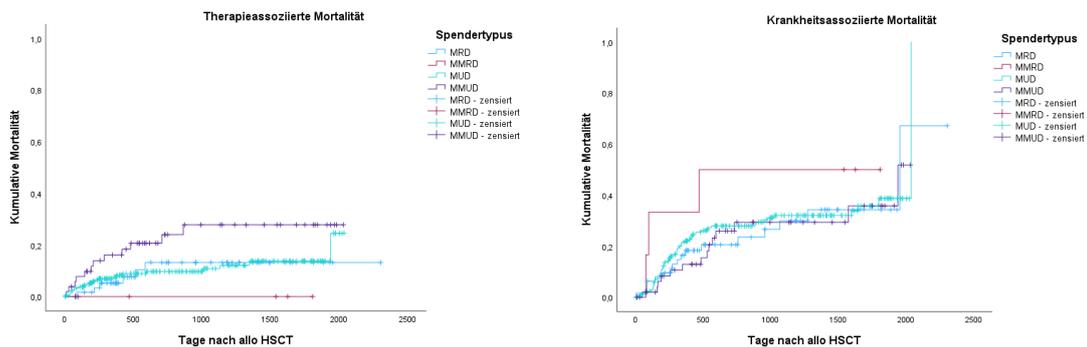


Abbildung 22: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Spendertypus. Links ist das Auftreten therapieassoziiertes- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität von Patienten mit HLA-kompatiblen Familienspender (MRD), HLA-inkompatiblen Familienspender (MMRD), HLA-kompatiblen Fremdspender (MUD) sowie HLA-inkompatiblen Fremdspender (MMUD) in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation dargestellt ( $p = 0.077$ ;  $p = 0.568$ ).

### 3.9.3 CMV Serostatus

Werden die Kurvenverläufe der verschiedenen CMV-Serokonstellationen betrachtet, so zeigt sich tendenziell eine niedrigere Mortalität in der Gruppe der P-/D-, insbesondere im Hinblick auf eine TRM. Die Gruppe der P-/D+ scheint hierbei am schlechtesten abzuschneiden mit der sowohl höchsten TRM als auch DRM. Signifikante Unterschiede bezüglich der TRM oder DRM gab es zwischen den Gruppen jedoch nicht, ( $\chi^2(2) = 0.471$ ,  $p = 0.493$ ;  $\chi^2(2) = 0.001$ ,  $p = 0.981$ ), (Abbildung 23).

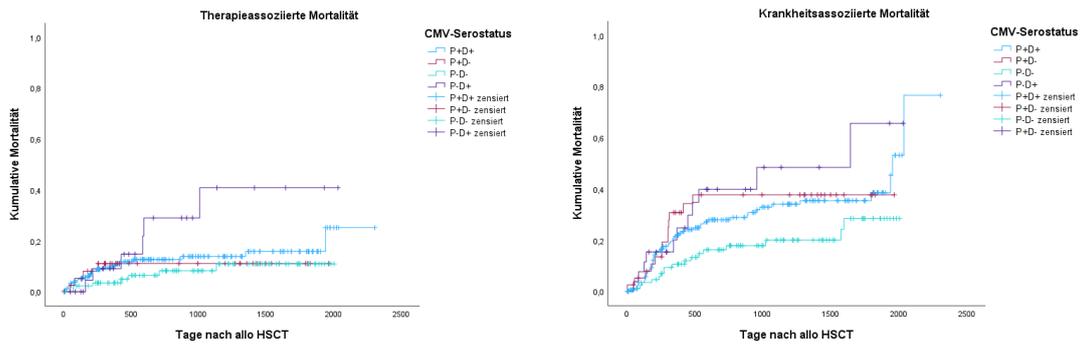


Abbildung 23: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern (P+/D+), CMV-positiven Patienten mit CMV-negativen Spendern (P+/D-), CMV-negativen Patienten mit CMV-negativen Spendern (P-/D-) und CMV-negativen Patienten mit CMV-positiven Spendern (P-/D+) in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt ( $p = 0.493$ ;  $p = 0.981$ ).

Im Vergleich zwischen der Patientengruppe mit P-/D- sowie Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person sowie einer CMV-Reaktivierung lässt sich bei der Gruppe der P-/D- sowohl eine niedrigere therapieassoziierte sowie krankheitsassoziierte Mortalität verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier nicht bei der therapieassoziierten Mortalität, ( $\chi^2(2) = 1.998$ ,  $p = 0.157$ ), jedoch bei der krankheitsassoziierten Mortalität, ( $\chi^2(2) = 5.114$ ,  $p = 0.024$ ), (Abbildung 24).

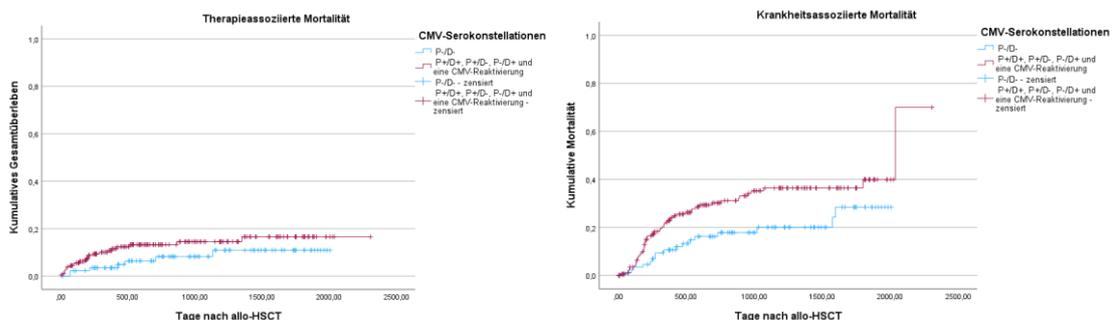


Abbildung 24: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person (P+/D+, P+/D+, P-/D+) und einer CMV-Reaktivierung. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt ( $p = 0.157$ ;  $p = 0.024$ ).

Werden weiterhin die Patientengruppe mit P-/D- sowie Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person sowie  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen betrachtet, so zeigt sich tendenziell auch hier eine höhere krankheits- sowie therapieassoziierte Mortalität. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gab es aber nicht, ( $\chi^2(2) = 3.059$ ,  $p = 0.080$ ) und ( $\chi^2(2) = 0.371$ ,  $p = 0.543$ ), (Abbildung 25).

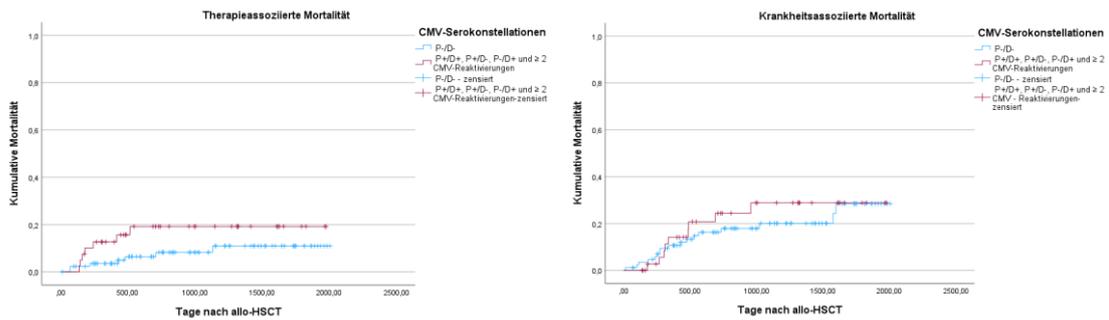


Abbildung 25: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-negativen Person (P+/D+, P+/D+, P-/D+) und  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo- HSCT) dargestellt ( $p = 0.080$ ;  $p = 0.543$ ).

Innerhalb der Patientengruppe der P+/D+ zeigte sich zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung ein ähnlicher Verlauf in der therapieassoziierten Mortalität. Die krankheitsassoziierte Mortalität war bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung jedoch etwas höher. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es aber weder in der TRM noch in der DRM, ( $\chi^2(2) = 0.214$ ,  $p = 0.644$ ) und ( $\chi^2(2) = 1.081$ ,  $p = 0.298$ ), (Abbildung 26).

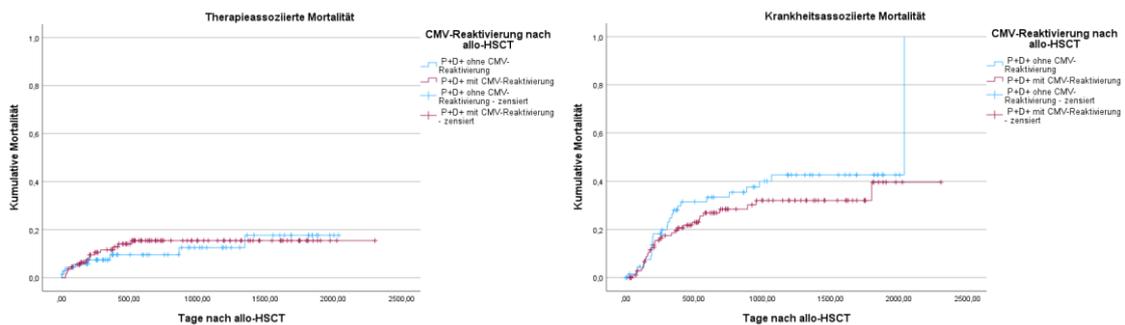


Abbildung 26: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D+) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.644$ ;  $p = 0.298$ ).

Zwischen Patienten der Gruppe P+/D+ mit HLA-kompatiblen Spender zeigte sich tendenziell bei Patienten mit CMV-Reaktivierung eine höhere TRM, jedoch eine tendenziell niedrigere DRM. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es jedoch nicht, ( $\chi^2(2) = 1.805$ ,  $p = 0.179$ ) und ( $\chi^2(2) = 0.540$ ,  $p = 0.462$ ), (Abbildung 27).

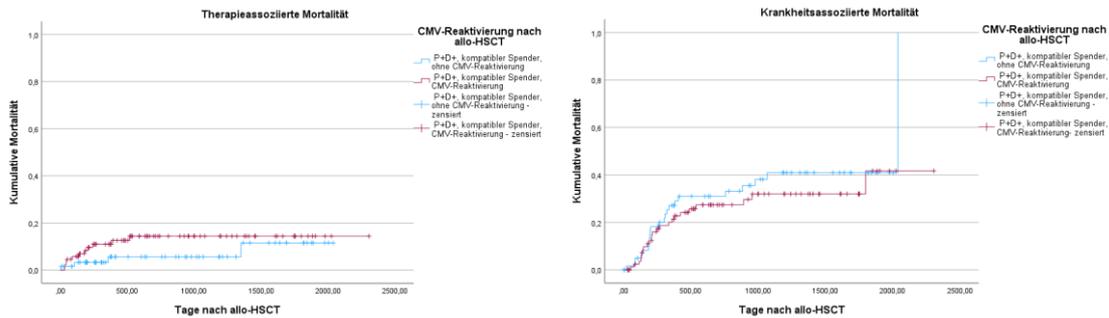


Abbildung 27: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D+) und HLA-kompatiblen Spendern mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.179$ ;  $p = 0.462$ ).

Zwischen Patienten der Gruppe P+/D+ mit HLA-incompatiblen Spender zeigte sich tendenziell bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung sowohl eine höhere TRM als auch eine höhere DRM. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es im Hinblick auf die TRM, ( $\chi^2(2) = 4.729$ ,  $p = 0.030$ ), jedoch nicht im Hinblick auf die DRM, ( $\chi^2(2) = 1.106$ ,  $p = 0.293$ ), (Abbildung 28).

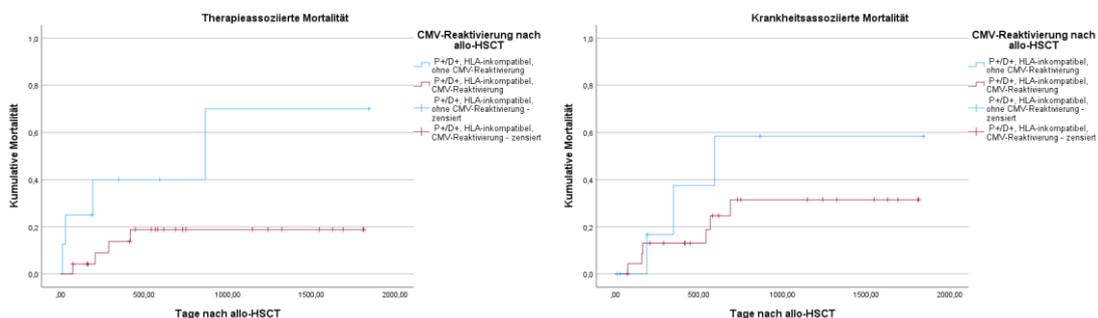


Abbildung 28: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D-) und HLA-incompatiblen Spender mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.030$ ;  $p = 0.293$ ).

Zwischen Patienten der Gruppe P+/D- zeigt sich in beiden Kurven eine höhere therapieassoziierte sowie krankheitsassoziierte Mortalität bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung im Vergleich zu Patienten ohne. Der Unterschied in der TRM war nicht signifikant, ( $\chi^2(2) = 0.610$ ,  $p = 0.435$ ), es gab jedoch einen signifikanten Unterschied in der DRM, ( $\chi^2(2) = 4.380$ ,  $p = 0.036$ ), (Abbildung 29).

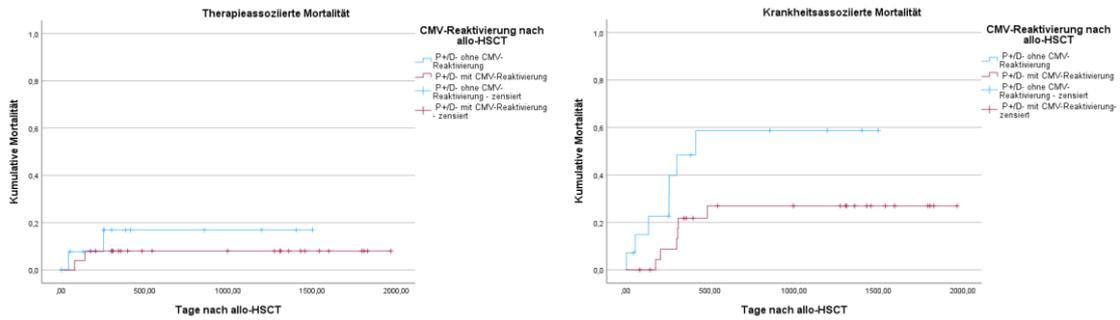


Abbildung 29: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-positiven Empfängern und CMV-negativen Spendern (P+/D-) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiertes- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.435$ ;  $p = 0.036$ ).

Im Vergleich der DRM und TRM zwischen Patienten der Gruppe P-/D+ kann kein klarer Trend abgegrenzt werden. Weiterhin gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikante Unterschiede ( $\chi^2(2) = 0.006$ ,  $p = 0.936$ ); ( $\chi^2(2) = 0.005$ ,  $p = 0.944$ ), (Abbildung 30).

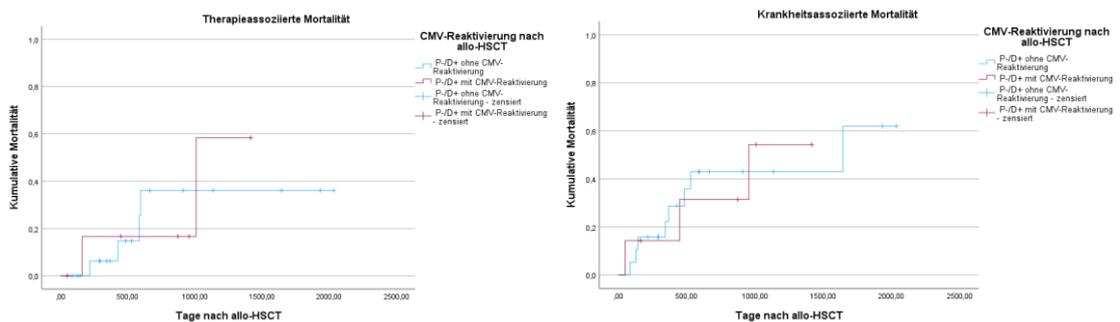


Abbildung 30: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P-/D+) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Links ist das Auftreten therapieassoziiertes- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität beider Gruppen in Tagen nach allo-HSCT dargestellt ( $p = 0.936$ ;  $p = 0.944$ ).

Im Folgenden werden wieder Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person untersucht. Anhand der Kurvenverläufe zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung kann kein großer Unterschied in der TRM verzeichnet werden,  $\chi^2(2) = 0.846$ ,  $p = 0.358$ . Vergleicht man jedoch die DRM zwischen beiden Patientengruppen, so zeigt sich bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung eine signifikant höhere DRM,  $\chi^2(2) = 3.869$ ,  $p = 0.049$  (Abbildung 31).

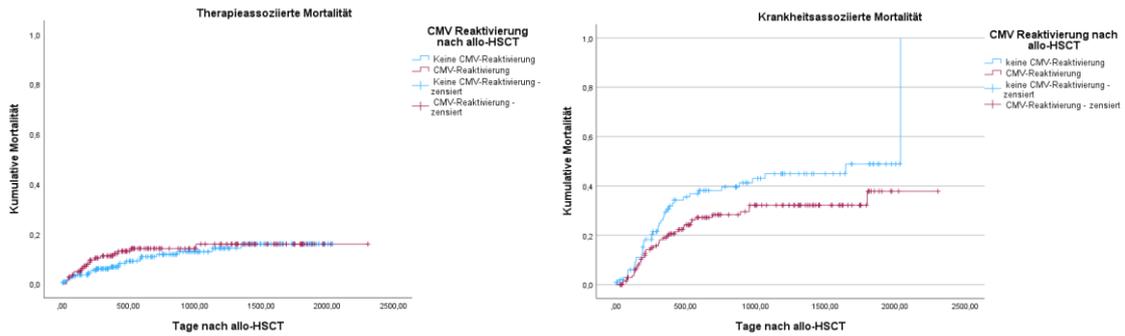


Abbildung 31: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach CMV-Reaktivierung. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt. Betrachtet werden nur Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person ( $p = 0.358$ ;  $p = 0.049$ ).

Werden weiterhin die TRM und DRM zwischen Patienten mit  $\geq 2$  CMV-Reaktivierung und Patienten ohne CMV-Reaktivierung verglichen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der TRM, wobei beide Kurven nahezu identisch verlaufen, ( $\chi^2(2) = 0.069$ ,  $p = 0.793$ ). Patienten ohne CMV-Reaktivierung hatten jedoch im Vergleich zu Patienten mit  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen eine höhere krankheitsassoziierte Mortalität. Auch hier gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied, ( $\chi^2(2) = 3.775$ ,  $p = 0.520$ ) (Abbildung 32).

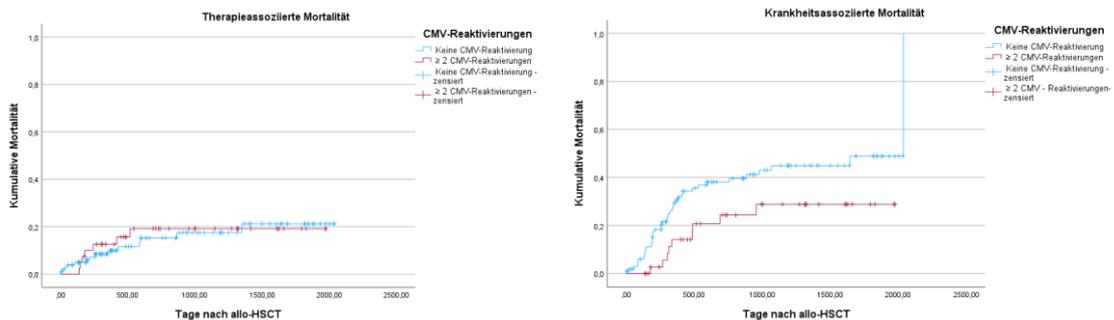


Abbildung 32: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach CMV-Reaktivierungen. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten mit  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen sowie Patienten ohne CMV-Reaktivierung. Betrachtet werden lediglich Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person ( $p = 0.793$ ;  $p = 0.520$ ).

Zwischen Patienten mit einer CMV-Reaktivierung und Patienten mit  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen kann bei der ersten Patientengruppe tendenziell eine geringere TRM, aber eine höhere DRM anhand der Kurvenverläufe beobachtet werden. Die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen waren jedoch nicht signifikant, ( $\chi^2(2) = 0.321$ ,  $p = 0.571$  und ( $\chi^2(2) = 1.012$ ,  $p = 0.314$ ) (Abbildung 33).

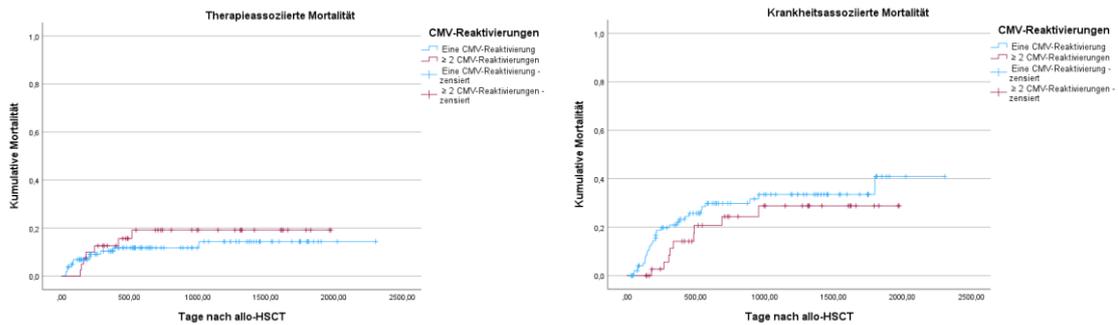
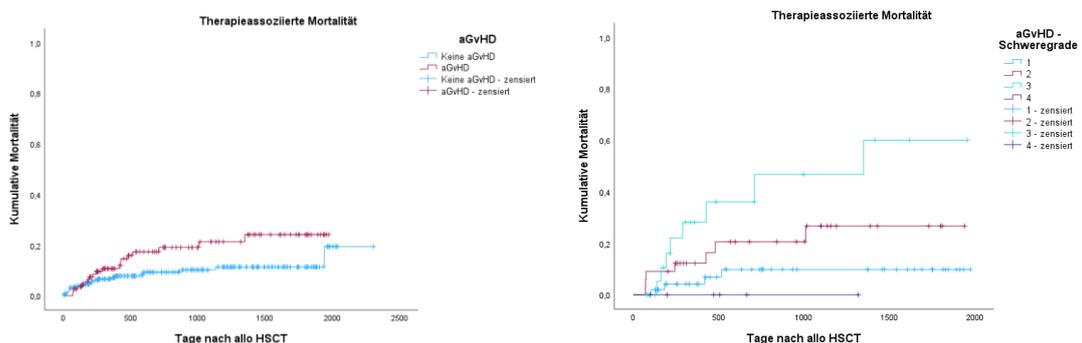


Abbildung 33: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach einer und mehrerer CMV-Reaktivierungen. Links ist das Auftreten therapieassoziiierter- und rechts das Auftreten krankheitsassoziiierter Mortalität von Patienten mit  $\geq 2$  CMV-Reaktivierungen sowie Patienten mit einer CMV-Reaktivierung. Betrachtet werden lediglich Empfänger/Spender-Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person ( $p = 0.571$ ;  $p = 0.314$ ).

Im Hinblick auf das Vorliegen einer aGvHD, zeigt sich eine erhöhte TRM bei der Patientengruppe mit aGvHD. Dieser Unterschied war zudem signifikant,  $\chi^2(2) = 4.23$ ,  $p = 0.040$ . Ferner zeigte sich auch innerhalb der Schweregrade der aGvHD ein signifikanter Unterschied in der TRM,  $\chi^2(2) = 5.136$ ,  $p = 0.023$ . Tendenziell wurde bei Patienten mit einem höheren Schweregrad auch eine höhere TRM beobachtet, wobei der Schweregrad drei die höchste TRM aufwies. In der DRM hingegen zeigt sich ein ähnlicher Kurvenverlauf zwischen Patienten mit und ohne aGvHD. Einen signifikanter Unterschied konnte zwischen beiden Gruppen nicht gezeigt werden,  $\chi^2(2) = 0.926$ ,  $p = 0.336$ . Vergleicht man die Kurvenverläufe in der DRM innerhalb der unterschiedlichen aGvHD Schweregrade, so zeigt sich im Trend eine höhere DRM bei Patienten mit einer GvHD Grad drei oder vier. Dies war jedoch statistisch lediglich fast grenzwertig signifikant mit einem Wert von  $\chi^2(2) = 3.749$ ,  $p = 0.053$  (Abbildung 34).



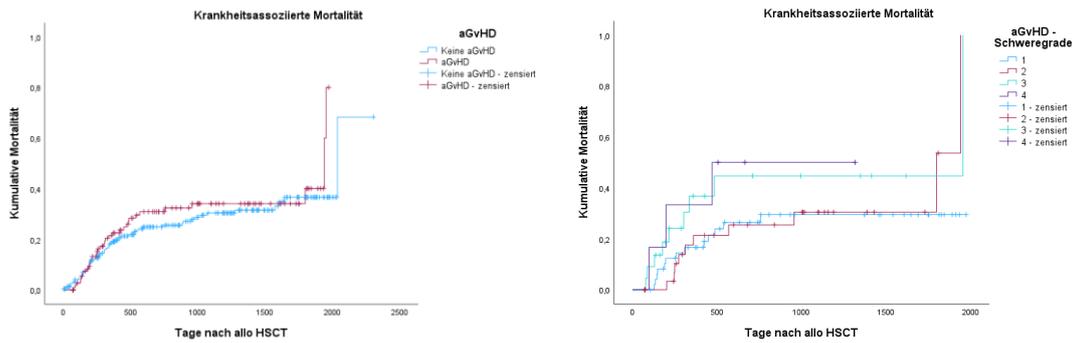


Abbildung 34: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) und aGvHD Schweregraden. Links oben ist das Auftreten therapieassoziiertes- und links unten das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität von Patienten mit und ohne aGvHD in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt. Rechts oben ist das Auftreten therapieassoziiertes und rechts unten das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität von Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der aGvHD (1–4) in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt.

Bei der Patientengruppe, die eine Steroidtherapie wegen GvHD erhalten hat, zeichnet sich im Kurvenverlauf eine höhere TRM ab. Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war nicht signifikant,  $\chi^2(2) = 2.259$ ,  $p = 0.133$ . Auch bei der DRM gab es zwischen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied,  $\chi^2(2) = 0.822$ ,  $p = 0.364$  (Abbildung 35).

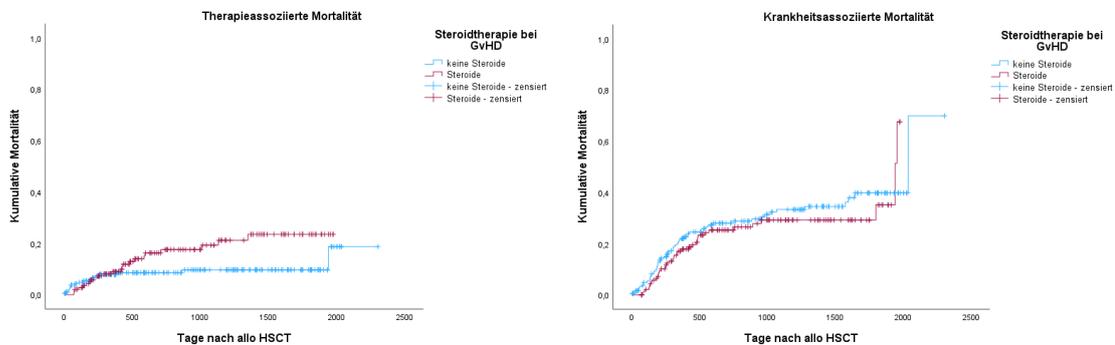


Abbildung 35: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Steroidtherapie wegen akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD). Links ist das Auftreten therapieassoziiertes und rechts das Auftreten krankheitsassoziiertes Mortalität von Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei aGvHD in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo HSCT) dargestellt ( $p = 0.133$ ;  $p = 0.364$ ).

Patienten mit einer Therapieeskalation auf TKI oder AK wegen eines Nichtansprechens auf Steroide aufgrund einer GvHD zeigten im Verlauf eine höhere TRM als Patienten ohne entsprechende Therapie. Der Unterschied war hierbei signifikant,  $\chi^2(2) = 17.839$ ,  $p < 0.001$ . Bei der DRM zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen,  $\chi^2(2) = 1.802$ ,  $p = 0.180$  (Abbildung 36).

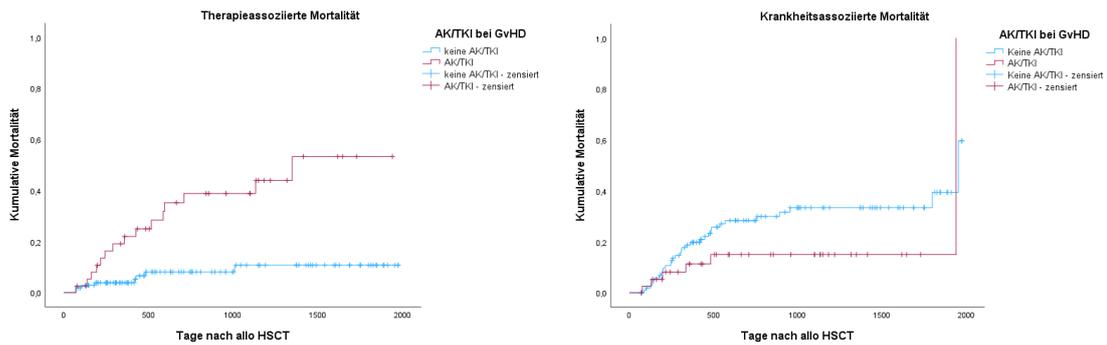


Abbildung 36: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Therapie mit oder ohne Antikörper (AK) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Therapie der akuten Graft-versus-Host-Disease (aGvHD). Links ist das Auftreten therapieassoziiierter und rechts das Auftreten krankheitsassoziierter Mortalität von Patienten mit und ohne AK oder TKI bei aGvHD in Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT) dargestellt ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.180$ ).

### 3.10 Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung

In diesem Abschnitt wird die Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Reaktivierung analysiert in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren. Patienten mit einem Fremdspender hatten eine kürzere mediane Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung von 32 Tagen (95%-KI[27.25;36.75]). Vergleichend dazu betrug diese Zeit 47 Tage (95%-KI[31.4;62.6]) bei Patienten mit Familienspender. Dieser Unterschied war signifikant,  $\chi^2(2) = 5.592$ ,  $p = 0.018$ . Weiterhin hatten Patienten mit einem HLA-inkompatiblen Spender eine mediane Zeit bis zur CMV-Reaktivierung von 33 Tagen (95%-KI[23.3;42.7]). Der Zeitraum war hierbei identisch zu Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern mit 33 Tagen (95%-KI[30.67;35-33]). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen,  $\chi^2(2) = 0.006$ ,  $p = 0.941$  (Abbildung 37).

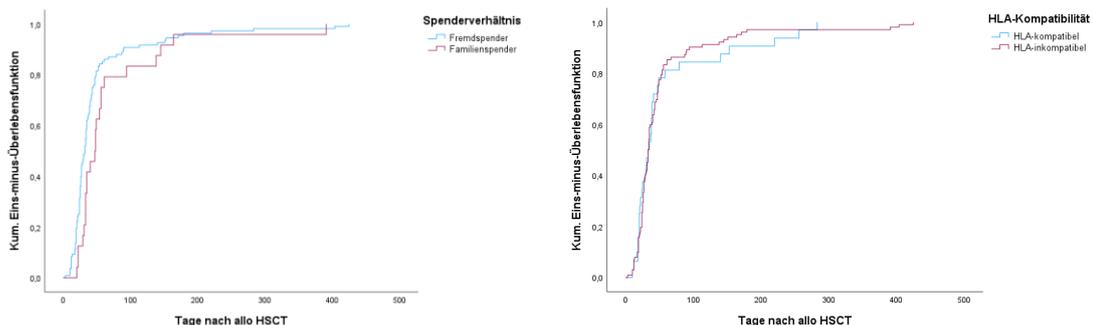


Abbildung 37: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen. Links werden Patienten mit Fremd- oder Familienspendern verglichen. Rechts werden Patienten mit HLA-Kompatiblen oder HLA-inkompatiblen Spendern verglichen ( $p = 0.018$ ;  $p = 0.941$ ).

Vergleicht man zwischen Patienten mit unterschiedlichen Spendertypen, so zeigt sich bei Patienten mit MRD die längste mediane Zeit nach allo-HSCT bis zur CMV-Reaktivierung mit 48 Tagen (95%-KI[35.57;60.43]), gefolgt von Patienten mit MMRD mit 38 Tagen (95%-KI[9.19;66.81]). Bei der Patientengruppe mit MMUD betrug die Zeit bis zur CMV-Reaktivierung nach allo HSCT 33 Tage (95%-KI[24.21;41.79]) und

bei Patienten mit MUD 32 Tage (95%-KI[26.93;37.07]). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Patientengruppen gezeigt werden,  $\chi^2(2) = 4.988$ ,  $p = 0.026$  (Abbildung 38).

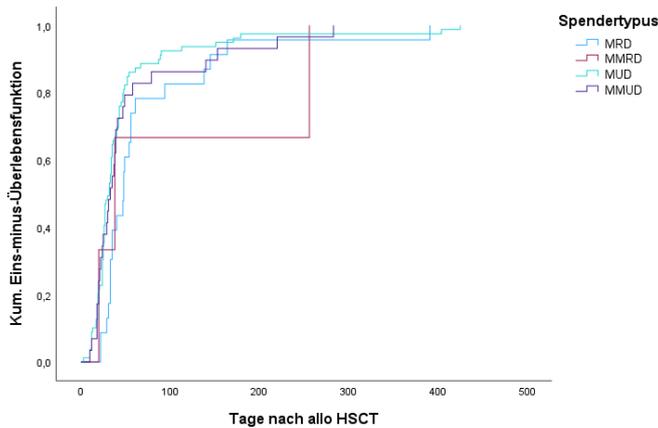


Abbildung 38: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen von Patienten mit unterschiedlichen Spendertypen ( $p = 0.026$ ). MRD = HLA-kompatibler Familienspender (Englisch: Matched related donor). MMRD = HLA-inkompatibler Familienspender (Englisch: Mismatched related donor). MUD = HLA-kompatibler Fremdspender (Englisch: Mismatched unrelated donor). MMUD = HLA-inkompatibler Fremdspender (Englisch: Mismatched unrelated donor).

Betrachtet man die verschiedenen Empfänger/Spender-CMV-Sero-Konstellationen, so zeigt sich bei der Gruppe der P+/D- die kürzeste mediane Zeit zwischen allo HSCT und CMV-Reaktivierung mit 27 Tagen (95%-KI[32.14;35.861]). Es folgt die Gruppe der P+/D+ mit einer medianen Zeit bis zur CMV-Reaktivierung von 34 Tagen (95%-KI[32.14;35.86]) und schließlich die Gruppe der P-/D+ mit 47 Tagen (95%-KI[8.51;85.49]). Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant,  $\chi^2(2) = 2.27$ ,  $p = 0.132$  (Abbildung 39).

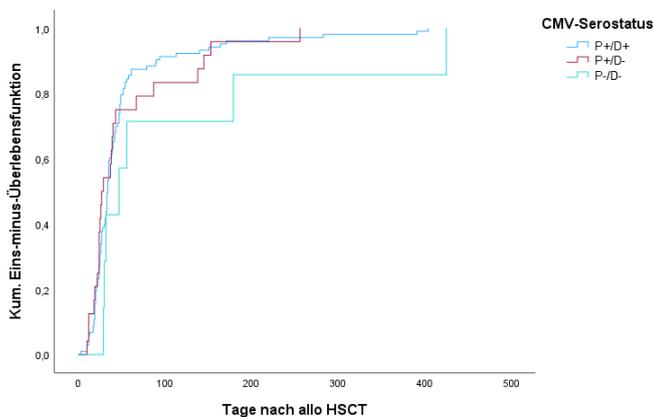


Abbildung 39: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen von Patienten mit unterschiedlichen Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen ( $p = 0.132$ ). P+/D+ = CMV-positiver Empfänger/CMV-positiver Spender. P+/D- = CMV-positiver Empfänger/CMV-negativer Spender. P-/D+ = CMV-negativer Empfänger/CMV-positiver Spender

Vergleicht man zwischen Patienten mit und ohne aGvHD, so zeigt sich eine kürzere mediane Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne aGvHD von 29 Tagen (95%-KI[24.34;33.66]) im Vergleich zu Patienten mit aGvHD mit einem Median von 43 Tagen (95%-KI[30.46;55.54]). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant,  $\chi^2(2) = 11.27$ ,  $p < 0.001$ . Betrachtet man die Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung zwischen Patienten ohne und mit Steroidtherapie bei GvHD so zeigt sich bei der ersten Patientengruppe ein Median von 27 Tagen (95%-KI[22.1;31.9]) und bei Patienten mit Steroidtherapie eine längere Zeit mit einem Median von 40 Tagen (95%-KI[32.71;47.288]). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied,  $\chi^2(2) = 14.312$ ,  $p < 0.001$  (Abbildung 40).

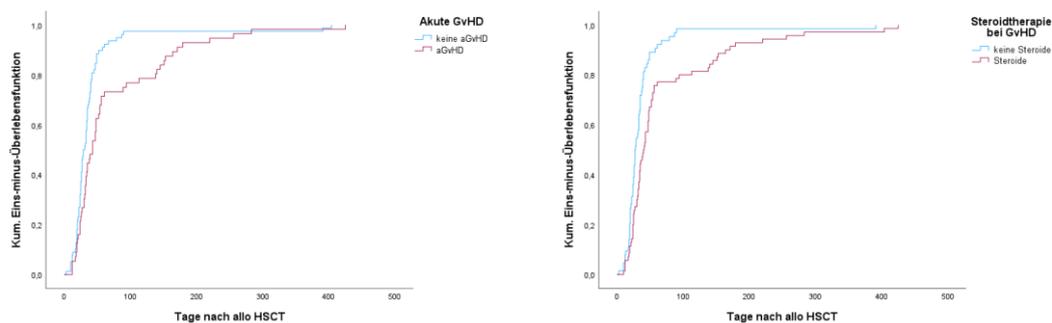


Abbildung 40: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen. Links werden Patienten mit und ohne akute Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) verglichen. Rechts werden Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei GvHD verglichen ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren und daraus folgenden Konsequenzen für zukünftige prophylaktische, präemptive und therapeutische Behandlungsansätze analysiert. Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten von erwachsenen Patienten durchgeführt, die von Anfang August 2013 bis Ende 2017 an dem Uniklinikum Düsseldorf eine allogene Stammzelltransplantation erhielten und mit bereits vorausgegangenen Registerarbeiten verglichen. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens acht Monate. Die Größe der Kohorte mit 335 Patienten erlaubte einen großen Informationsgewinn, wobei die Qualität der Daten unter anderem von der Dokumentation abhängig war. Die Datensammlung erfolgte mithilfe sowohl handschriftlicher als auch elektronischer Patientenakten. Bei ambulanten Verlaufskontrollen wurde ein digitaler Verlaufsbogen benutzt, sodass die Dokumentation hier regelmäßiger und detaillierter erfolgte als bei stationären Aufenthalten. Erschwerend kam hinzu, dass sich über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren die Informations- und Dokumentationsstruktur am Uniklinikum wandelte und die Datenerfassung nicht immer einheitlich war.

Eine weitere Inhomogenität gab es in Bezug auf die Indikation zur antiviralen Therapie bei CMV-Reaktivierung. Bei einigen Patienten wurden bei initial detektierten Kopienzahlen von unter 10 Kopien/ $\mu$ g DNS bereits eine antivirale Therapie gestartet. Im Gegenzug dazu gab es Patienten, die spontan ohne antivirale Therapie ausheilten. Es gab folglich keine feste Grenze der Viruslast zur Definition eines Therapiestarts. In dieser Arbeit wurde daher bei Patienten, die mindestens zwei positive CMV-Viruslast-Nachweise hatten oder bei denen eine antivirale Therapie gestartet wurde, unabhängig von der Kopienzahl, eine CMV-Reaktivierung definiert.

Da es sich bei dieser Analyse um eine retrospektive Arbeit handelt, ist ein Nachweis kausaler Zusammenhänge nicht möglich, beispielsweise aufgrund nicht auszuschließender Störgrößen. Es wurden weiterhin zu Beginn Ergebnisse in dieser Arbeit dargestellt, die im späteren Verlauf nicht mehr aufgefasst wurden, wie z.B. der Zeitpunkt der Leukozyten- und Thrombozytenrekonstitution nach allogener HSCT, die nicht auf Ihren möglichen Einfluss für eine CMV-Reaktivierung geprüft wurden, aber für weitere mögliche Arbeiten interessant sein könnten. Merkmale, deren Ereignisrate außerdem zu gering waren für eine zufriedenstellende Berechnung, wie etwa eine chronische GvHD, wurden bei detaillierteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass bei der Überlebenszeitanalyse in einigen Fällen auf das arithmetische Mittel zurückgegriffen werden musste, da eine mediane Überlebenszeit nur ermittelt werden kann, wenn während der Beobachtungszeit bei 50% der Patienten ein Ereignis aufgetreten ist.

#### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die CMV-Reaktivierung bleibt eine häufig auftretende Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation (41, 42). In diesem Patientenkollektiv reaktivierten nahezu die Hälfte der Patienten ( $N = 143$ ; 42.7%) wobei 12 Prozent ( $N = 40$ ) sogar mindestens ein zweites Mal reaktivierten.

##### Risikofaktoren einer CMV-Reaktivierung

In dieser Arbeit konnten folgende Risikofaktoren mit einer häufigeren CMV-Reaktivierung assoziiert werden:

- HLA-inkompatibler Spender
- CMV-positiver Empfänger und CMV-negativer Spender
- aGvHD
- Immunsuppression mit Steroiden bei GvHD

Dass eine HLA-kompatible Spende einen Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung darstellt, wurde in der Metaanalyse von Giménez et al. ebenfalls beschrieben (43). Auch in dieser Analyse gab es in der Reaktivierungshäufigkeit einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.003$ ) zwischen Patienten, die eine HLA-kompatible oder -inkompatible Spende erhielten, wobei letztere Gruppe häufiger reaktivierte (60.3% vs. 39%). In einer multivariaten Analyse von Yokoyama et al. wurde ebenfalls der Einfluss der HLA-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender auf CMV-Reaktivierungen nach allo-HSCT untersucht. Es wurde ein Patientenkollektiv von 1390 Patienten untersucht, die in einem Zeitraum zwischen 2005 und 2013 eine allo-HSCT aus

Nabelschnurblut erhielten. Um Störfaktoren zu minimieren, wurden Patienten, die im Verlauf eine aGvHD mit und ohne Steroidbedarf entwickelten, ausgeschlossen. Die Arbeit suggeriert ähnlich zu dieser Analyse einen Einfluss HLA-inkompatibler Spenden auf erhöhte Anfälligkeit der Patienten für eine CMV-Reaktivierung nach allo-HSCT (44).

In mehreren Arbeiten wurde eine GvHD und die daraus resultierende immunsupprimierende Therapie bereits als Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung beschrieben (45, 46). In einer retrospektiven Studie von George et al. wurden Daten zu 315 Patienten gesammelt, die zwischen Januar 2001 und Juni 2008 eine allo-HSCT erhielten. Die Ergebnisse stellten unter anderem heraus, dass eine aGvHD einen signifikanten Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung darstellt (47). Dies konnte in unserer Analyse ebenfalls bestätigt werden. Auch in der vorliegenden Arbeit kam es signifikant häufiger ( $p = 0.002$ ) zu einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer aGvHD (56 von 78 Patienten; 71.8%) im Vergleich zu Patienten ohne aGvHD (87 von 169 Patienten; 51.5%). Innerhalb der Schweregrade 1 - 4 der aGvHD zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.090$ ). Wie durch Melenez-Mundoz et al. beschrieben, erhöht die immunsupprimierende Therapie der akuten oder chronischen GvHD, zumeist bestehend aus Kortikosteroiden, das Risiko für virale, bakterielle oder mykotische Infektionen und dementsprechend auch für CMV-Reaktivierungen (48). Neben der aGvHD selbst konnte in dieser Arbeit auch beobachtet werden, dass bei Patientengruppen mit Steroidtherapie im Rahmen einer GvHD (73 von 104 Patienten; 70.2%) häufiger eine CMV-Reaktivierung auftrat als bei der Patientengruppe ohne Steroidtherapie (70 von 143 Patienten; 49%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0.011$ ).

Wenn die GvHD nicht auf eine Kortikosteroid-Therapie ansprach, wurden Medikamente wie der monoklonale Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab oder der Januskinase-Inhibitor Ruxolitinib angewendet. Alemtuzumab führt zu einer Depletion immunkompetenter T-Zellen durch Makrophagen-, Komplement- und Natürliche-Killerzellen-vermittelte Mechanismen, die zu einer Lyse der B- und T-Lymphozyten führen (49). Ruxolitinib verhindert wiederum die Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , was wiederum die T-Zell-Proliferation verhindert (19). Da eine adäquate T-Zell-Immunität Voraussetzung für eine effektive Kontrolle einer CMV-Reaktivierung ist, erhöht dies das Risiko für CMV-Reaktivierungen und deren Komplikationen (50, 51). Es zeigte sich auch im untersuchten Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.027$ ) in der Reaktivierungshäufigkeit zwischen Patienten mit Steroidtherapie bei GvHD und Patienten, die auf AK oder TKI eskaliert wurden bei Steroidrefraktärität. In der ersten Patientengruppe kam es bei 60 von 79 Patienten (76%) zu einer CMV-Reaktivierung und in der zweiten Gruppe bei 13 von 25 Patienten (52%). Es kam somit entgegen der Erwartung, dass steroidrefraktäre Patienten mit einer stärkeren immunsupprimierenden Therapie häufiger reaktivieren würden, bei Patienten, die lediglich eine Steroidtherapie erhielten, häufiger zu Reaktivierungen. Hierbei ist zu erwähnen, dass eine deutlich kleinere Patientengruppe nicht auf eine alleinige Steroidtherapie angesprochen hatte und zudem bereits mit Steroiden vorbehandelt wurde, weshalb dieser Punkt in größeren Patientenpopulationen in zukünftigen Arbeiten reevaluiert werden sollte.

Keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.073$ ) gab es weiterhin zwischen Patienten mit Familien- und Fremdspender. Betrachtet man aber die genauere Unterteilung in die vier Spendergruppen MUD, MRD, MMUD und MMRD, so konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Reaktivierungshäufigkeit gesehen werden ( $p = 0.071$ ). Die genaue Reihenfolge der tendenziellen Reaktivierungshäufigkeit war hierbei  $MMRD > MMUD > MUD > MRD$ . Es sei hierbei erwähnt, dass die Gruppe der MMRD sehr klein war mit 4 Patienten, wovon alle reaktivierten, weshalb diese Gruppe aus der Berechnung ausgeschlossen wurde. Auch hier ist eine Re-Evaluation in zukünftigen Arbeiten erstrebenswert ist.

Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.003$ ) zwischen den vier verschiedenen Empfänger/Spender CMV-Sero-Konstellationen gesehen werden, wobei verhältnismäßig die Gruppe der P+/D- am häufigsten reaktivierten. Dass CMV-negative Empfänger und CMV-positive Spender eine Risikokonstellation für eine CMV-Reaktivierung darstellt, wurde beispielsweise ebenfalls im Review durch Styczynski et al beschrieben (21).

Im Gesamtkollektiv kam es bei 40 Patienten (12%) zu einer zweiten CMV-Reaktivierung. Es konnten nicht alle Risikofaktoren, die bei der ersten CMV-Reaktivierung beobachtet wurden, bei der zweiten Reaktivierung bestätigt werden. So kam es zwar tendenziell zu einem häufigeren Auftreten einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern (12 von 48 Patienten; 25%), dies war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.065$ ). Bei Patienten mit HLA-kompatiblen Spendern kam es vergleichend bei 28 von 199 Patienten (14.1%) zu einer CMV-Reaktivierung ( $p = 0.065$ ). Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Patientengruppen mit unterschiedlichen Spendertypen ( $p = 0.048$ ), wobei es bei den Patienten mit MMUD zu den häufigsten Zweitreaktivierungen kam (11 von 51 Patienten; 21.6%), bei den Patienten mit MUD kam es zu den wenigstens Zweitreaktivierungen (17 von 148 Patienten; 11.5%). Genauer betrachtet war der signifikante Unterschied zwischen Patienten mit MMUD und MUD ( $p = 0.026$ ). Hier ist jedoch fraglich, ob die HLA-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender einen stärkeren Einfluss als das Verwandtschaftsverhältnis hat, da es zwischen Patienten mit Familien- und Fremdspendern keinen signifikanten Unterschied zwischen der Reaktivierungshäufigkeit gab ( $p = 0.112$ ). Zwischen den vier verschiedenen CMV-Serokonstellationen gab es auch bei der zweiten CMV-Reaktivierung einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.008$ ), wobei auch hier die Gruppe der P+/D- verhältnismäßig am häufigsten und die Gruppe der P-/D+ am wenigsten reaktivierte. Genauer betrachtet konnten signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der P+/D+ und P+/D- ( $p = 0.004$ ) sowie der Gruppe der P+/D- und P-/D+ ( $p = 0.046$ ) aufgezeigt werden. Bei der Patientengruppe mit aGvHD (20 von 78 Patienten; 25.6%) kam es verhältnismäßig häufiger zu einer zweiten Reaktivierung als bei Patienten ohne aGvHD (20 von 169 Patienten; 11.8%). Dieser Unterschied war auch hier signifikant ( $p = 0.006$ ). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei GvHD ( $p = 0.001$ ). In der Patientengruppe mit Steroidtherapie kam es bei 26 von 104 Patienten (7.8%) zu einer CMV-Reaktivierung. Bei Patienten ohne Steroidtherapie waren es hingegen 14 von 143 Patienten (4.2%).

Mittlerweile gibt es bereits viele Studien, in denen versucht wird, eine Optimierung prophylaktischer Therapiekonzepte anzugehen auf der Grundlage der erarbeiteten Risikofaktoren. In einer retrospektiven Studie von Derigs et al. erhielten beispielsweise 80 Patienten mit positivem CMV-Serostatus unabhängig vom CMV-Status des Spenders eine Prophylaxe mit Letemovir, ein antivirales Medikament, das an die Untereinheiten U51, UL56 oder beide Untereinheiten des Terminase-Komplexes des CMV bindet und damit die CMV-Replikation unterbindet. Darunter zeigte sich eine geringere kumulative Inzidenz einer CMV-Reaktivierung 100 Tage nach allo HSCT (52). In einer Studie von Douglas et al. wiederum wurde bei Risikopatienten für eine CMV-Reaktivierung (CMV-positiver Spender, T-Zell-Depletion) eine prophylaktische hochdosierte Valaciclovir-Therapie im Vergleich zu einer standardisierten Therapie untersucht (53). Es stellt sich die Frage, ob neben einer Prophylaxe bei mindestens einem CMV-positiven Empfänger oder Spender, ebenfalls eine prophylaktische antivirale CMV-Medikation bei Patienten mit aGvHD und entsprechender immunsupprimierender Therapie gestartet werden sollte. Hierbei müsste zwischen Nutzen und Risiko abgewogen werden, da eine antivirale Therapie ebenfalls mit Nebenwirkungen vergesellschaftet ist. Hierbei ist erwähnenswert, dass bei einer GvHD ohnehin Zytopenien häufig und immunologisch bedingt auftreten können (54). Eine entsprechende Therapie der GvHD mit Medikamenten wie MMF oder Janus-Kinasen-Inhibitoren können ebenfalls eine Zytopenie auslösen oder aggravieren (55).

#### Reaktivierungscharakteristika

In anderen Arbeiten wurde häufig eine CMV-Reaktivierung innerhalb von zwei Monaten nach allo-HSCT beobachtet (56-59), welches sich mit der Beobachtungszeit dieser Arbeit deckt. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten CMV-Reaktivierung betrug in dem Gesamtkollektiv 51 Tage mit einem Median von 33 Tagen. Die Dauer der Reaktivierung selbst betrug im Mittel 42 Tage mit einem Median von 29 Tagen. Die Höhe der zuerst gemessenen Viruslast betrug durchschnittlich 1.120 Kopien/ $\mu$ g DNS mit einem Median von 22 Kopien/ $\mu$ g DNS. Die maximal gemessene Viruslast während der ersten CMV-Reaktivierung betrug 15.497 Kopien/ $\mu$ g DNS mit einem Median von 221 Kopien/ $\mu$ g DNS. Auch wenn sich unterschiedliche Tendenzen in verschiedenen Gruppen zeigten, so konnten letzten Endes kaum signifikante Unterschiede verzeichnet werden.

Die mediane Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung war bei der Risikogruppe der P+/D- am kürzesten (27 Tage), gefolgt von der Gruppe der P+/D+ (33 Tage) und schließlich P-/D+ (47 Tage). Der Unterschied zwischen den Zeiträumen war hierbei nicht signifikant ( $p = 0.827$ ). Die Dauer der CMV-Reaktivierung selbst war ebenfalls bei der Gruppe der P+/D- am längsten mit 47 Tagen im Median, gefolgt von der Gruppe der P+/D+ mit 28 Tagen und schließlich der P-/D+ mit 17 Tagen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.110$ ). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Zeit zwischen allo-HSCT und CMV-Reaktivierung zwischen Patienten mit und ohne aGvHD ( $p = 0.013$ ). Hierbei reaktivierten Patienten mit aGvHD entgegen den Erwartungen im Median später als Patienten ohne (43 vs. 29 Tage). Weiterhin reaktivierten Patienten ohne Steroidtherapie signifikant früher mit einem Median von 28.5 Tagen als Patienten mit Steroidtherapie mit 36 Tagen ( $p = 0.048$ ). Ein ähnlicher Trend zeichnete sich bei der zweiten CMV-Reaktivierung ab, der Unterschied

war jedoch nur zwischen Patientengruppen mit und ohne aGvHD sowie mit und ohne Steroidtherapie bei GvHD signifikant. Obwohl wie bereits erwähnt in unterschiedlichen Arbeiten sowohl die GvHD als auch die darauffolgende immunsupprimierende Therapie als Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung beschrieben wurden, gibt es kaum Daten zum Einfluss einer GvHD und deren Therapie auf den Reaktivierungszeitpunkt sowie die Dauer der Episode.

In der CMV-Viruslast der Episoden zeigte sich lediglich bei der ersten Reaktivierung ein signifikanter Unterschied und hier auch nur in der initial gemessenen Viruslast zwischen den CMV-Serokonstellationen ( $p = 0.048$ ). Am höchsten war die gemessene Viruslast bei der Gruppe der P+/D-, gefolgt von P+/D+ und schließlich P-/D+. In vorausgegangenen Arbeiten wurde bis zu einem Jahr nach allo-HSCT eine verzögerte Rekonstitution multifunktionaler CD8+ T-Zellen, die antivirale Zytokine exprimieren, beschrieben in CMV-positiven Patienten mit CMV-negativen Spendern im Vergleich zu CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern (60). Weiterhin ist die Anzahl CMV-spezifischer T-Zellen in dieser Patientengruppe ebenfalls niedriger als in Patienten, die eine Stammzellspende CMV-positiver Patienten erhalten (61). Es ist denkbar, dass diese verzögerte T-Zell Rekonstitution bei der Gruppe der P+/D- zu einer initial höheren Viruslast führen könnte. Da bereits auch bei niedriger Viruslast eine antivirale Therapie eingeleitet wurde, ist schwer nachzuvollziehen, ob sich die Dynamik der Viruslast in verschiedenen Patientengruppen ohne eine zügige Therapie stark unterschieden hätte.

#### Therapietoxizität der CMV-Reaktivierung

Die CMV-Therapie mit Medikamenten wie Valganciclovir, Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir kann Nebenwirkungen wie Knochenmarks- oder Nephrotoxizität hervorrufen (52, 62, 63). Innerhalb beider Reaktivierungsepisoden zeigte sich im Allgemeinen eine Verschlechterung der Nierenwerte und des Blutbildes im Verlauf. Mithilfe der Einteilung der laborchemischen Parameter nach den CTCAE-Kriterien konnte beobachtet werden, dass im Verlauf der CMV-Reaktivierung die Anzahl an Patienten mit höheren Toxizitätsgraden zunahm. Zwar spiegelt sich somit insgesamt ein Trend ab, dass es sowohl innerhalb der ersten als auch der zweiten CMV-Reaktivierung zu einer Verschlechterung der Nierenwerte und des Blutbildes kommt, jedoch kann retrospektiv nur schwer eine Kausalität ausgemacht werden.

In der Analyse zeigte sich bei Patientengruppen mit antiviraler Therapie ((Val-)Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) tendenziell ein schlechterer laborchemischer Verlauf im Vergleich zu Patienten ohne antivirale Therapie. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei jedoch nur bezogen auf die minimal gemessene GFR während der Reaktivierung ( $p = 0.023$ ). Vergleicht man ferner zwischen Patienten mit einer erweiterten antiviralen Therapie mit Foscarnet oder Cidofovir, so zeigt sich hier im Vergleich zu Patienten mit einer Therapie mit (Val-)Ganciclovir ebenfalls ein schlechterer Trend der Laborwerte. Einen signifikanten Unterschied gab es hierbei in Bezug auf die minimal gemessene Leukozytenzahl ( $p = 0.030$ ) sowie den minimal gemessenen Hämoglobinwert ( $p = 0.017$ ). Auch in der zweiten Reaktivierung zeigte sich zwischen Patienten mit einer stärkeren antiviralen Therapie mit Foscarnet oder Cidofovir ein tendenziell schlechterer laborchemischer Verlauf im Vergleich zu

Patienten mit (Val-)Ganciclovir. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei in der minimal gemessenen Thrombozytenzahl ( $p = 0.019$ ). Hierbei ist zu beachten, dass es unter den Patienten mit Foscarnet und Cidofovir Patienten gibt, die bereits eine Therapie mit (Val-)Ganciclovir erhielten, sodass eine kumulative Toxizität nicht auszuschließen ist. Zudem ist keine klare Aussage bezüglich Cidofovir zu treffen, da nur ein einziger Patient das Medikament erhalten hat.

### Überlebenszeiten

Mithilfe des HCT-CI Scores werden Komorbiditäten vor allo-HSCT erfasst, um eine prognostische Aussage zur therapieassoziierten Mortalität tätigen zu können. Ein höherer HCT-CI ist dabei mit einem schlechteren Therapieergebnis assoziiert (64). Im OS konnten signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen mit einem HCT-CI = 0 oder  $\geq 1$  vor allogener Stammzelltransplantation gesehen werden ( $p < 0.001$ ). Innerhalb der verschiedenen HCT-CI Punkte gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied auf das Überleben der Population. In einer Studie von Backhaus et al. wurde beobachtet, dass der HCT-CI möglicherweise keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome älterer AML- Patienten nach nicht-myeloablativer Therapie mit anschließender allo-HSCT ausübte und daher kein optimales Scoring-System darstellt. Es stellt sich daher die Frage, ob erst höhere HCT-CI Punkte in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten und wie der Score weiter optimiert werden sollte, damit vor allem ältere Patienten nicht frühzeitig aus einer intensivierten Therapie ausgeschlossen werden (65).

Patienten, die zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation unter 50 Jahren waren, hatten im Vergleich zu Patienten  $\geq 50$  Jahren ein signifikant besseres OS ( $p < 0.001$ ). Ein höheres Patientenalter wurde ebenfalls in anderen Arbeiten mit einem schlechteren OS assoziiert (64, 66). Aoki et al. konnten Ergebnisse hervorbringen, dass das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf eine allo-HSCT mit reduzierter Konditionierung hatte (67). Da in dieser Arbeit keine Unterscheidung zwischen den Konditionierungsregimen vor allo-HSCT erarbeitet wurde, sollte dieser Aspekt in anderen Arbeiten weiter untersucht werden. Eine plausible Erklärung für unsere Ergebnisse ist die Annahme, dass sowohl ältere als auch komorbide Patienten weniger intensiv behandelt wurden als jüngere Patienten ohne Komorbiditäten. Dies führte zu einer höheren Rezidivrate und erklärt auch, dass die therapieassoziierte Mortalität nicht unterschiedlich war. Die allo-HSCT bleibt bei vielen Erkrankungen die einzige kurative Therapieoption, weshalb das Patientenalter sowie der HCT-CI Score kein alleiniges Kriterium für einen Ausschluss darstellen sollte, auch wenn in den ungünstigen Gruppen etwas schlechtere Langzeitergebnisse erzielt werden.

Das Gesamtüberleben (OS) war bei Patienten ohne aGvHD im Vergleich zu Patienten mit aGvHD signifikant länger ( $p = 0.050$ ). Innerhalb der unterschiedlichen Schweregrade der aGvHD gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied im OS, auch wenn sich ein Trend abzeichnete, dass das OS bei einer milden aGvHD höher sein könnte. Wurde zudem nur die Patientengruppe mit CMV-Reaktivierung betrachtet, so zeigte sich hier ein signifikant längeres OS bei Patienten ohne aGvHD im Vergleich zu Patienten mit aGvHD ( $p = 0.046$ ). Hierbei zeigte sich zudem ein signifikant kürzeres OS bei Patienten mit höheren GvHD-Schweregraden ( $p = 0.008$ ). Insbesondere war der

Unterschied signifikant zwischen Patienten mit Schweregrad eins sowie Patienten mit Schweregrad zwei ( $p = 0.002$ ) sowie Patienten mit Schweregrad eins und Patienten mit Schweregrad drei ( $p = 0.047$ ). Im Hinblick auf die immunsupprimierende Therapie bei GvHD gab es keine signifikanten Unterschiede im OS zwischen Patientengruppen mit und ohne Therapie. In einer Arbeit von Hsin-Chen Lin et al. erfolgte bereits ein Vorschlag, dass bei Patientengruppen mit einer GvHD  $\geq$  Grad 3 eine antivirale CMV-Prophylaxe erfolgen sollte, da in diesem Fall ein potenzielles Therapieversagen der CMV-Reaktivierung begünstigt werden könnte (68). Auf die CMV-Konstellation zwischen Empfänger und Spender wurde hierbei jedoch nicht weiter eingegangen.

Interessant war weiterhin, dass es einen signifikanten Unterschied gab zwischen Patienten mit und ohne cGvHD ( $p < 0.001$ ). Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied innerhalb der unterschiedlichen Schweregrade, auch wenn sich tendenziell ein besseres OS bei geringerem Schweregrad zeigt. In der Arbeit von Tecchio et al. konnte ebenfalls bei Patienten mit einer cGvHD ein signifikant besseres 10-Jahres Überleben als bei Patienten ohne cGvHD beobachtet werden (69). In der Arbeit von Itonaga et al. zeigte sich dies zusätzlich vor allem bei Patienten, die nicht in einer kompletten Remission waren (70). In der Arbeit von Grube et al. wird, wie in vorausgegangenen Arbeiten, beschrieben, dass Patienten mit einer cGvHD möglicherweise auch von einem stärkeren GvL-Effekt profitieren könnten (71). Da der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Arbeit mit mindestens einem Jahr keine längerfristigen Aussagen zulässt, sollte dieser Aspekt zukünftig weiter untersucht werden, da eine cGvHD dennoch aufgrund der damit verbundenen Therapie und Komplikationen mit einer erhöhten Langzeit-Mortalität und Morbidität verbunden sein könnte (14, 72).

Im Vergleich des OS wird die Gruppe der P-/D- ausgeschlossen, da hier eine CMV-Reaktivierung ausgeschlossen ist. Bei Patienten mit einer CMV-Reaktivierung wurde im Durchschnitt ein längeres OS beobachtet im Vergleich zu Patienten ohne CMV-Reaktivierung. Der Unterschied war hierbei signifikant ( $p = 0.045$ ). Die Daten hierzu sind in vorausgegangenen Arbeiten uneinheitlich. Dass eine CMV-Infektion/-Reaktivierung keinen signifikanten Einfluss auf das OS, das Rezidivrisiko oder das Rezidiv-freie Überleben hat wurde beispielsweise auch in der retrospektiven Single-Center Studie durch Gilioli et Al. (73) oder durch Lin et Al. (68) beschrieben. Gleichzeitig stehen dem Arbeiten gegenüber, in denen ein niedrigeres OS mit CMV-Reaktivierungen assoziiert wurde (74, 75). Was in dem Datensatz dieser Arbeit weiterhin auffiel, war ein signifikant besseres OS in Patientengruppen mit CMV-negativem Empfänger und CMV-negative Spender im Gegensatz zu anderen CMV-Serokonstellationen ( $p = 0.007$ ). Spezifiziert man die Gruppen nun weiter, so konnte beobachtet werden, dass die Gruppe der P-/D- im Vergleich zu Empfänger/Spender mit mindestens einer CMV-positiven Person ohne oder mit CMV-Reaktivierung in beiden Fällen ein längeres durchschnittliches OS mit statistischer Signifikanz aufwies ( $p < 0.001$  sowie  $p = 0.036$ ). Wurde weiterhin zwischen Patienten der Gruppe P+/D+ sowie einem HLA-inkompatiblen Spender zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung verglichen, so hatten die Patienten mit CMV-Reaktivierung ein signifikant längeres OS ( $p = 0.003$ ). Einen signifikanten Unterschied im OS gab es ebenfalls innerhalb der Gruppe der P+/D- zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung, wobei Patienten mit Reaktivierung ein längeres OS hatten ( $p = 0.027$ ).

Hierbei ist fraglich, wie das Ergebnis zu interpretieren ist und ob gruppenspezifische Eigenschaften sowie eine CMV-Reaktivierung tatsächlich einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS ( $p = 0.008$ ) zwischen Patienten mit CMV-Reaktivierung mit und ohne aktive antivirale Therapie ((Val-)Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir). Patienten mit antiviraler Therapie hatten hierbei ein längeres OS. Insgesamt wirkt es zunächst überraschend, dass in Konstellationen, bei denen entweder Spender oder Empfänger, oder beide vor der Transplantation CMV-positiv sind, diejenigen Patienten ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten, bei denen nach der Transplantation eine CMV-Reaktivierung stattfand. Dies ergab sich durch eine geringere DRM während die TRM in dieser Gruppe unabhängig von der CMV-Reaktivierung war (siehe folgenden Abschnitt). Dies spricht einerseits für eine sehr effektive Diagnose und Therapie der CMV-Reaktivierung, andererseits macht es immunologische Effekte zur besseren Beherrschung der Erkrankung nach der Transplantation wahrscheinlich. Ähnliche Effekte wurden bereits in einer Arbeit von El Turki et al. beschrieben (76), in der eine CMV-Reaktivierung mit einer signifikanten Reduktion von Rezidiven für AML assoziiert war. In einer Arbeit von Akahoshi et al. wurde ebenfalls eine signifikant geringere Rate an Rezidiven in Patienten mit CMV-Reaktivierung und AML oder ALL beschrieben (77). Eine zufriedenstellende Begründung gibt es unter anderem aufgrund der Studiengröße nicht. Es wurde die Hypothese von Yeh et al. gestellt, dass expandierende  $CD57^+/CD27^- CD4^+$  Zellen während einer Exposition mit CMV in der Eradikation CMV-infizierter Antigen-präsentierender Zellen involviert seien. Da CMV ebenfalls AML- und ALL-Zellen infiziert ist es möglich, dass diese Immunzellen ebenfalls zur Elimination der Tumorzellen beitragen könnten. Diese Beobachtungen konnten aber in anderen Kollektiven zu Teilen nicht nachvollzogen werden.

Eine Schwäche dieser Arbeit ist, dass die Kollektive nicht hinsichtlich der Verteilung der Krankheitsbiologie in den verschiedenen Gruppen untersucht bzw. korrigiert wurden. So könnten z.B. dadurch Verzerrungen entstanden sein. Da die beobachteten Unterschiede jedoch klinisch relevant zu sein scheinen ist es sicherlich lohnend hier in zukünftigen Arbeiten tiefer ins Detail zu gehen. Dies ist insbesondere unter dem Aspekt wichtig, dass die beobachteten, günstigen immunologischen Effekte hinsichtlich der Krankheitskontrolle möglicherweise in Zukunft durch eine Letemovir-Prophylaxe beeinflusst werden können (78, 79).

### TRM und DRM

Im Patientenkollektiv kam es bei 96 Patienten (28.7%) zu einer krankheitsassoziierten Todesursache und bei 36 Patienten (10.7%) zu therapieassoziierten Todesfällen. Wird die TRM und DRM zwischen verschiedenen Patientengruppen betrachtet, so zeigte sich im beobachteten Kollektiv kein signifikanter Unterschied in der TRM oder DRM zwischen Patienten mit Fremdspendern oder Familienspendern. Es zeigte sich aber eine signifikant höhere TRM bei Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern ( $p = 0.039$ ). In einer retrospektiven Analyse von Nowak wurde beschrieben, dass das OS und die transplantationsassoziierte Mortalität zwischen HLA-kompatiblen verwandten Spendern nahezu gleich ist mit HLA-kompatiblen Fremdspendern und dass es eher keinen

Einfluss auf das OS und das erkrankungsfreie Überleben durch die HLA-Kompatibilität gibt (80). In einer Studie von Petersdorf et al. zeigte sich eine erhöhte Inzidenz an GvHD und eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität bei Patienten mit HLA-inkompatiblen Spendern (81). Wichtig ist hierbei zu bemerken, dass in dieser Arbeit keine Unterscheidung gemacht wird, in welchem HLA-Lokus eine Inkompatibilität vorherrscht, da dies in verschiedenen Arbeiten einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatte (81, 82). Weiterhin ist erwähnenswert, dass bei Fehlen eines HLA-kompatiblen Fremd- oder Familienspender mittlerweile, wenn möglich, auch die haploidente Spende eine häufig verwendete Therapieoption darstellt. Insbesondere nach der Einführung einer Hochdosis-Cyclophosphamid-Therapie nach Transplantation, wurde eine Annäherung der Ergebnisse an die HLA-kompatibler Stammzelltransplantationen beobachtet, wie durch McCurdy et al. beschrieben (83, 84). Da in diesem Kollektiv lediglich 6 Patienten eine haploidente Spende erhielten ist diesbezüglich kein relevanter Einfluss auf das Gesamtkollektiv zu erwarten.

Zwischen Patienten mit aGvHD und Patienten ohne zeigte sich eine signifikant höhere TRM ( $p = 0.040$ ) bei Patienten mit aGvHD, wobei diese Patientengruppe eine höhere TRM aufwies. Auch wenn sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden zeigte, so spiegelte sich ein Trend wider, dass Patienten mit höheren Schweregraden eine höhere TRM haben könnten. Auch in der Analyse von Tanaka et al. wurde eine erhöhte Assoziation einer TRM mit einer GvHD beobachtet. Es wurde vermutet, dass es durch die daraus resultierenden Steroidtherapien zu vermehrten Infektkomplikationen kam (85). In einer multizentrischen Studie von Holtan et al. konnte ebenfalls eine erhöhte Mortalität in Patienten mit akuter GvHD verzeichnet werden, insbesondere bei höheren Schweregraden (86). Auch wenn es Arbeiten gibt, die eine signifikant erhöhte therapieassoziierte Mortalität in Patientengruppen mit Steroidtherapie in Verbindung brachten (87), so konnte in dem hier analysierten Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied in der TRM oder DRM zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie gesehen werden. Um bessere Ergebnisse im Hinblick auf den Einfluss von GvHD und ihre Therapie zu erzielen, sollten in zukünftigen Arbeiten die Medikamentendosierungen und die Applikationsdauer miteinbezogen werden.

Patienten ohne cGvHD wiesen in dieser Analyse eine tendenziell erhöhte DRM auf. Wie bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt wurde, kann eine mögliche cGvHD mit einem zugleich stärkeren GvL-Effekt auftreten (71), was eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung sein könnte. Auch in einer Analyse von Mifflin et al. konnte bei Patienten nach allo-HSCT bei der Gruppe mit cGvHD eine signifikant niedrigere Rezidivrate sowie DRM beobachtet werden im Vergleich zur Gruppe ohne cGvHD (88).

Auch wenn die CMV-Reaktivierung in vorangegangenen Studien mit Komplikationen nach allo-HSCT und mit einem Anstieg in der Morbidität und Mortalität in Verbindung steht (75), so zeigt sich in diesem Patientenkollektiv in den restlichen Patientengruppen kein signifikanter Unterschied in der TRM zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung. Dass eine CMV-Reaktivierung nicht mit einer erhöhten TRM assoziiert war, wurde ebenfalls durch Gimenez et al. beschrieben (43). Weiterhin wurde in derselben Arbeit ebenfalls bei niedriger CMV-Virämie ein höheres Risiko für die

Gesamtmortalität sowie TRM beobachtet ein Jahr nach allo-HSCT, weshalb eine Empfehlung für eine frühzeitige antivirale Therapie bereits bei dem Nachweis geringer Viruslast ausgesprochen wurde. An der Uniklinik Düsseldorf erfolgte bereits bei initialem Nachweis geringer DNS-Kopien im EDTA-Blut eine antivirale Therapie, und zwar in einer Kombination aus einer Virostatikum und CMV-spezifischen Immunglobulinen. Ob der frühe Therapiestart oder auch die Kombinationstherapie einen positiven Einfluss auf die TRM hatten, lässt sich retrospektiv nur schwer nachvollziehen. Betrachtet man die DRM, so zeigte sich wie im vorangegangenen Abschnitt bereits beschrieben ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.045$ ) zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung. Patienten mit CMV-Reaktivierung wiesen hierbei eine niedrigere DRM auf als Patienten ohne CMV-Reaktivierung.

In dieser Analyse wurde weiterhin der Zeitpunkt zwischen allo-HSCT und dem Auftreten einer CMV-Reaktivierung untersucht. Zwar zeigte sich tendenziell eine kürzere Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Reaktivierung bei der Gruppe der P+/D-, gefolgt von P+/D+ und schließlich P-/D+, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied konnte aber zwischen Patienten mit aGvHD und ohne aGvHD ( $p < 0.001$ ) sowie zwischen Patienten mit Steroidtherapie und ohne Steroidtherapie gesehen werden ( $p < 0.001$ ). Patienten mit aGvHD und/oder Steroidtherapie reaktivierten hierbei entgegen den Erwartungen später als Patienten ohne aGvHD und/oder Steroidtherapie. Hierbei ist als Schwachstelle der Arbeit zu nennen, dass eine aGvHD und die dazugehörige Steroidtherapie unabhängig vom Zeitpunkt, folglich auch unabhängig vom zeitlichen Zusammenhang mit der CMV-Reaktivierung erfasst wurde.

### CMV-Erkrankung

Im Gesamtkollektiv kam es lediglich bei 9 Patienten zu einer CMV-Erkrankung mit Organbeteiligung, wobei am häufigsten eine CMV-Kolitis ( $N = 7$ ) auftrat. Hierbei zeigte sich eine signifikante Assoziation der Häufigkeit mit einer aGvHD ( $p = 0.014$ ). Fünf der Patienten mit Darmbefall durch CMV hatten zudem eine schwere intestinale GvHD, während die anderen zwei Patienten ebenfalls eine intestinale GvHD, aber in milder bis moderater Ausprägung aufwiesen.

Es verstarb kein Patient direkt an einer CMV-Erkrankung, obwohl insgesamt 5 der 9 Patienten verstarben. Vordringliche Todesursachen waren andere Infektionen und eine nicht beherrschbare GvHD. Dies unterstreicht die Beobachtung, dass die CMV-Erkrankung mit Organbefall vor allem bei Patienten auftritt, die eine schwere, in den meisten Fällen nicht kontrollierbare GvHD entwickelten. Die insgesamt geringe Rate an CMV-Erkrankungen lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass in der Regel bereits frühzeitig mit einer kombinierten präemptiven Therapie gestartet wurde, sobald aus dem EDTA-Blut eine Viruslast nachgewiesen werden konnte.

## Zukünftige Aussicht

In dieser Arbeit wurden relevante Risikofaktoren einer CMV-Reaktivierung beleuchtet und die Befunde im Kontext mit der vorbestehenden Literatur diskutiert. Risikofaktoren wie HLA-Kompatibilität und CMV-Serostatus zwischen Patienten und Empfänger zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Reaktivierung und sollten, sofern dies möglich sein sollte, bei der Spenderauswahl berücksichtigt werden. CMV-negative Patienten mit CMV-negativen Spendern erzielten das beste Gesamtüberleben und sollten daher, wenn möglich die bevorzugten Empfänger/Spender-Konstellationen sein.

CMV-positive Patienten mit CMV-negativen Spendern wiesen hingegen ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Reaktivierung auf und bedürfen daher besonderer Aufmerksamkeit und frühzeitiger Kontrollen, um schnellstmöglich eine präemptive Therapie beginnen zu können. Insbesondere im Hinblick darauf, dass eine antivirale CMV-Therapie auch mit Nebenwirkungen verbunden ist, ist es notwendig, eine Risikogruppe zu definieren, die von einer adäquaten Prophylaxe profitieren würde. Offen ist hier, ob alle CMV-positiven Patienten gemäß Zulassung mit Letemovir behandelt werden müssen, oder ob die von uns definierten Risikogruppen besonders von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren. Weitere Faktoren, die den weiteren Verlauf nach einer allo-HSCT negativ beeinflussen sind eine GvHD und die miteinhergehende immunsuppressive Therapie. Auch dieses Patientengruppe bedarf einer frühzeitigen und regelmäßigen Kontrolle einer möglichen CMV-Reaktivierung und eine entsprechende antivirale Therapie. Die Optimierung prophylaktischer und therapeutischer Behandlungskonzepte hinsichtlich Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation wie CMV-Reaktivierung und ihre Risikofaktoren wird bereits an vielen Transplantationszentren erforscht und stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204914.
2. Hemmati PG. Allogenic stem cell transplantation - Clinical practice and perspectives. SpringerLink.
3. Zulu S, Kenyon M. Principles of Conditioning Therapy and Cell Infusion. In: Kenyon M, Babic A, editors. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. Cham (CH): Springer

Copyright 2018, EBMT and the Author(s). 2018. p. 89-96.

4. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018;107(5):513-8.
5. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):126-36.
6. Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Strategies for Enhancing and Preserving Anti-leukemia Effects Without Aggravating Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2018;9:3041.
7. Zhao L, Chen S, Yang P, Cao H, Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):182.
8. Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):604-11.
9. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
10. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer

Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019. p. 323-30.

11. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft Versus Host Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

12. Salomao M, Dorritie K, Mapara MY, Sepulveda A. Histopathology of Graft-vs-Host Disease of Gastrointestinal Tract and Liver: An Update. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(5):591-603.
13. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2565-79.
14. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.
15. Michonneau D, Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer

Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019. p. 177-82.

16. Huang Z, Yan H, Teng Y, Shi W, Xia L. Lower dose of ATG combined with basiliximab for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation is associated with effective control of GVHD and less CMV viremia. *Front Immunol.* 2022;13:1017850.
  17. Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol.* 2018;9(1):21-46.
  18. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, del Carmen Tarín-Arzaga L, González-Llano O, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez O, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1):10-5.
  19. Ferreira AM, Szor RS, Molla VC, Seiwald MC, de Moraes PA, da Fonseca A, et al. Long-Term Follow-Up of Ruxolitinib in the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):777.e1-.e6.
  20. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press
- Copyright © Cambridge University Press 2007.; 2007.
21. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018;7(1):1-16.
  22. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol.* 2019;10:1186.
  23. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx029.
  24. Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, Galassi G, Cavallaro F, Grifoni F, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Front Immunol.* 2020;11:569381.
  25. Wang H, Liu H, Zhou L, Wang D, Wang S, Liu Q, et al. Cytomegalovirus-specific neutralizing antibodies effectively prevent uncontrolled infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *iScience.* 2022;25(10):105065.
  26. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(16):2159-75.
  27. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87-91.
  28. Yong MK, Lewin SR, Manuel O. Immune Monitoring for CMV in Transplantation. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20(4):4.
  29. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz
  30. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
  31. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, et al. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(3).
  32. Gérard L, Salmon-Céron D. Pharmacology and clinical use of foscarnet. *Int J Antimicrob Agents.* 1995;5(4):209-17.
  33. Zabawski EJ, Jr., Cockerell CJ. Topical and intralesional cidofovir: a review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(5 Pt 1):741-5.

34. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016;100(10):e74-80.
35. Alsuliman T, Kitel C, Dulery R, Guillaume T, Larosa F, Cornillon J, et al. Cytotect®CP as salvage therapy in patients with CMV infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1328-35.
36. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
37. Phoompoung P, Ferreira VH, Tikkanen J, Husain S, Viswabandya A, Kumar D, et al. Letermovir as Salvage Therapy for Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *Transplantation*. 2020;104(2):404-9.
38. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs*. 2018;78(11):1085-103.
39. Krawczyk A, Ackermann J, Goitowski B, Trenschele R, Ditschkowski M, Timm J, et al. Assessing the risk of CMV reactivation and reconstitution of antiviral immune response post bone marrow transplantation by the QuantiFERON-CMV-assay and real time PCR. *J Clin Virol*. 2018;99-100:61-6.
40. Huntley D, Giménez E, Pascual MJ, Remigia MJ, Amat P, Vázquez L, et al. Reconstitution of cytomegalovirus-specific T-cell immunity following unmanipulated haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1347-56.
41. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020;135(19):1619-29.
42. Serio B, Giudice V, Guariglia R, Fontana R, Pezzullo L, Martorelli MC, et al. Prophylactic letermovir decreases cytomegalovirus reactivation after stem cell transplantation: a single-center real-world evidence study. *Infez Med*. 2021;29(1):102-13.
43. Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2479-94.
44. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, et al. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1004-12.
45. Dziejdz M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6551-6.
46. Ueda Oshima M, Xie H, Zamora D, Flowers ME, Hill GR, Mielcarek M, et al. Impact of GVHD prophylaxis on CMV reactivation and disease after HLA-matched peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2023.
47. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(4):322-9.
48. Melendez-Munoz R, Marchalik R, Jerussi T, Dimitrova D, Nussenblatt V, Beri A, et al. Cytomegalovirus Infection Incidence and Risk Factors Across Diverse Hematopoietic Cell Transplantation Platforms Using a Standardized Monitoring and Treatment Approach: A Comprehensive Evaluation from a Single Institution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):577-86.
49. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic

- transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood*. 2003;102(1):404-6.
50. Resende CB, Rezende BM, Bernardes PT, Teixeira GM, Teixeira MM, Pinho V, et al. Alemtuzumab as graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis strategy in a developing country: lower rate of acute GVHD, increased risk of cytomegalovirus reactivation. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(2):e5566.
51. van der Heiden P, Marijt E, Falkenburg F, Jedema I. Control of Cytomegalovirus Viremia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review on CMV-Specific T Cell Reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1776-82.
52. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol*. 2021;100(8):2087-93.
53. Douglas G, Yong MK, Tio SY, Chau M, Prabahan A, Sasadeusz J, et al. Effective CMV prophylaxis with high-dose valaciclovir in allogeneic hematopoietic stem-cell recipients at a high risk of CMV infection. *Transpl Infect Dis*. 2022:e13994.
54. Müskens KF, Lindemans CA, Belderbos ME. Hematopoietic Dysfunction during Graft-Versus-Host Disease: A Self-Destructive Process? *Cells*. 2021;10(8).
55. Khalil MAM, Khalil MAU, Khan TFT, Tan J. Drug-Induced Hematological Cytopenia in Kidney Transplantation and the Challenges It Poses for Kidney Transplant Physicians. *J Transplant*. 2018;2018:9429265.
56. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):2008-16.
57. Li Y, Gao L, Wang LL, Ding Y, Xu YY, Li HH, et al. Surveillance of CMV infection in allo-HSCT recipients and guidance on preemptive therapy by RQ-PCR. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;21(1):161-8.
58. Camacho-Bydume C, Mauguen A, Rodriguez-Sanchez MI, Klein E, Kernan NA, Prockop S, et al. Time to initiation of pre-emptive therapy for cytomegalovirus impacts overall survival in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cytotherapy*. 2022;24(4):428-36.
59. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, et al. 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. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(2):141-8.
60. Zhou W, Longmate J, Lacey SF, Palmer JM, Gallez-Hawkins G, Thao L, et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood*. 2009;113(25):6465-76.
61. Ganepola S, Gentilini C, Hilbers U, Lange T, Rieger K, Hofmann J, et al. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8+ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(5):293-9.
62. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99(4):1159-64.
63. Karami S, Roshandel E, Ghaffari Nazari H, Hajifathali A, Tavakoli F, Parkhideh S. In-depth summary over cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Virusdisease*. 2021;32(3):422-34.
64. Keller JW, Andreadis C, Damon LE, Kaplan LD, Martin TG, Wolf JL, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(3):238-44.

65. Backhaus D, Brauer D, Pointner R, Bischof L, Vucinic V, Franke GN, et al. A high hematopoietic cell transplantation comorbidity Index (HCT-CI) does not impair outcomes after non-meloablative allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients 60 years or older. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(1):30-8.
66. Sophie S, Yves B, Frédéric B. Current Status and Perspectives of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(5):461-77.
67. Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, et al. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2016;91(3):302-7.
68. Lin HC, Han SM, Hwang WL, Chou CW, Chang KH, Shi ZY, et al. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turk J Haematol.* 2017;34(2):159-66.
69. Tecchio C, Mosna F, Andreini A, Paoli L, Di Bella R, de Sabata D, et al. The National Institutes of Health criteria for classification and scoring of chronic graft versus host disease: long-term follow-up of a single center series. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(5):1020-7.
70. Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, Aoki J, Ishiyama K, Ishikawa T, et al. Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study. *Leuk Res.* 2016;41:48-55.
71. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1781-91.
72. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:134-41.
73. Gilioli A, Messerotti A, Bresciani P, Cuoghi A, Pioli V, Colasante C, et al. Cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplant with CMV-IG prophylaxis: A monocentric retrospective analysis. *J Med Virol.* 2021;93(11):6292-300.
74. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-38.
75. Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev.* 2017;31(3):173-83.
76. Turki AT, Tsachakis-Mück N, Leserer S, Crivello P, Liebrechts T, Betke L, et al. Impact of CMV reactivation on relapse of acute myeloid leukemia after HCT is dependent on disease stage and ATG. *Blood Adv.* 2022;6(1):28-36.
77. Akahoshi Y, Nakasone H, Takenaka K, Yamasaki S, Nakamura M, Doki N, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT is associated with a reduced risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2023;7(12):2699-708.
78. Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Lawrence SJ, Uy GL, et al. Cytomegalovirus viremia, disease, and impact on relapse in T-cell replete peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Haematologica.* 2016;101(11):e465-e8.
79. Katayama Y, Iwato K. [Cytomegalovirus infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prophylaxis and treatment]. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(6):635-45.
80. Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 2:S71-6.
81. Petersdorf EW, Malkki M. Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol.* 2005;42(2):76-84.
82. Tiercy JM. HLA-C Incompatibilities in Allogeneic Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2014;5:216.

83. Khan MA, Bashir Q, Chaudhry QU, Ahmed P, Satti TM, Mahmood SK. Review of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-13.
84. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood*. 2019;134(21):1802-10.
85. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, et al. Analysis of non-relapse mortality and causes of death over 15 years following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):553-9.
86. Holtan SG, Yu J, Choe HK, Paranagama D, Tang J, Naim A, et al. Disease progression, treatments, hospitalization, and clinical outcomes in acute GVHD: a multicenter chart review. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(10):1581-5.
87. Imahashi N, Inamoto Y, Seto A, Watanabe K, Nishiwaki S, Yanagisawa M, et al. Impact on relapse of corticosteroid therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Clin Transplant*. 2010;24(6):772-7.
88. Mifflin G, Russell NH, Franklin I, Cook G, Milligan DW, Hutchinson RM, et al. An analysis of the effect of chronic GvHD on relapse and survival following allogeneic PBSC transplantation. *Cytotherapy*. 2000;2(6):423-8.

## 6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämatologische Grunderkrankungen im Patientenkollektiv .....	18
Tabelle 2: HCT-CI Score im Patientenkollektiv .....	18
Tabelle 3: Zeitpunkt der Leukozyten- und Thrombozytenrekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation in Tagen.....	19
Tabelle 4: Spender/Empfängerkonstellationen im Patientenkollektiv .....	20
Tabelle 5: Auftreten von akuter und chronischer GvHD .....	20
Tabelle 6: Auftreten der akuten GvHD , eingeteilt nach Schweregrad und Therapieansprechen auf eine Steroidtherapie .....	21
Tabelle 7: Erste CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation .....	21
Tabelle 8: Patienten- und Donorkonstellationen nach CMV-Serostatus.....	22
Tabelle 9: Erste CMV-Reaktivierung innerhalb der Empfänger/Spender CMV-Serogruppen ....	23
Tabelle 10: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung.....	27
Tabelle 11: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach Empfänger/Spender-Serostatus .....	28
Tabelle 12: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach Spendertypus.....	30
Tabelle 13: Charakteristika der ersten CMV-Reaktivierung nach akuter GvHD vor CMV-Reaktivierung .....	31
Tabelle 14: Antivirale Therapie bei der ersten CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation.....	32
Tabelle 15: Laborwerte im Trend während der ersten CMV-Reaktivierung klassifiziert nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	34
Tabelle 16: Laborwerte während der ersten CMV-Reaktivierung nach antiviraler CMV-Therapie .....	34
Tabelle 17: Laborwerte während der ersten CMV-Reaktivierung nach unterschiedlicher antiviraler CMV-Therapie.....	35
Tabelle 18: Zweite CMV-Reaktivierung – Häufigkeit in verschiedenen Spendertypen .....	37
Tabelle 19: Zweite CMV-Reaktivierung – Häufigkeit in verschiedenen CMV-Serokonstellationen .....	38
Tabelle 20: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung .....	39
Tabelle 21: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung nach Spendertypus .....	41
Tabelle 22: Charakteristika der zweiten CMV-Reaktivierung nach Empfänger/Spender-Serostatus .....	43
Tabelle 23: Antivirale Therapie bei der zweiten CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation.....	44
Tabelle 24: Laborwerte im Trend, während der zweiten CMV-Reaktivierung, klassifiziert nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	45
Tabelle 25: Erkrankung durch das Zytomegalievirus bei Patienten mit CMV-Reaktivierung.....	46
Tabelle 26: Signifikanzen im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit unterschiedlichen Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen .....	51

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Hematopoietic-Cell- Transplantation-specific Comorbidity-Index (HCT-CI) .....	48
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Patientenalter .....	48
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Spenderverhältnis und HLA-Kompatibilität .....	49
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Spendertypus .....	50
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach CMV-Reaktivierung und CMV-Serostatus .....	51
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD), Steroidtherapie bei GvHD und Therapie mit Antikörpern (AK) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei GvHD .....	52
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach chronischer Graft-versus-Host-Disease (cGvHD) .....	53
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach antiviraler Therapie der Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV) .....	53
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Anzahl der CMV-Reaktivierungen .....	54
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der CMV-Serokonstellation sowie einer CMV-Reaktivierung .....	55
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei unterschiedlichen CMV-Serokonstellationen und $\geq 2$ CMV-Reaktivierungen .....	55
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern .....	56
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von CMV-positiven Patienten mit CMV-positiven Spendern nach HLA-Kompatibilität und CMV-Reaktivierung .....	57
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung bezogen auf CMV-positive Patienten mit CMV-negativen Spendern sowie CMV-negative Patienten mit CMV-positiven Spendern .....	57
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) und aGvHD Schweregraden 1 – 4 bei Patienten mit CMV-Reaktivierung .....	58
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach Steroidtherapie bei Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und Therapie mit Antikörpern (AK) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei GvHD bei Patienten mit CMV-Reaktivierung .....	59
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach antiviraler Therapie der Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV) bei Patienten mit CMV-Reaktivierung .....	59
Abbildung 18: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Hematopoietic-Cell-Transplantation-specific-Comorbidity-Index (HCT-CI) .....	60
Abbildung 19: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Patientenalter zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) .....	61
Abbildung 20: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Spenderverhältnis .....	61

Abbildung 21: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach HLA-Kompatibilität.....	62
Abbildung 22: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Spendertypus.	62
Abbildung 23: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen. ....	63
Abbildung 24: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-positiven Person (P+/D+, P+/D+, P-/D+) und einer CMV-Reaktivierung.....	63
Abbildung 25: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-negativen Spendern (P-/D-) sowie Konstellationen mit mindestens einer CMV-negativen Person (P+/D+, P+/D+, P-/D+) und $\geq 2$ CMV-Reaktivierungen. ....	64
Abbildung 26: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D+) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT).....	64
Abbildung 27: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D+) und HLA-kompatiblen Spendern mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT).....	65
Abbildung 28: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P+/D+) und HLA-inkompatiblen Spender mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT).....	65
Abbildung 29: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-positiven Empfängern und CMV-negativen Spendern (P+/D-) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT).....	66
Abbildung 30: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität von CMV-negativen Empfängern und CMV-positiven Spendern (P-/D+) mit und ohne CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (allo-HSCT).....	66
Abbildung 31: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach CMV-Reaktivierung.....	67
Abbildung 32: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach CMV-Reaktivierungen.....	67
Abbildung 33: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach einer und mehrerer CMV-Reaktivierungen.....	68
Abbildung 34: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) und aGvHD Schweregraden.....	69
Abbildung 35: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Steroidtherapie wegen akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD).....	69
Abbildung 36: Therapieassoziierte- und Krankheitsassoziierte Mortalität nach Therapie mit oder ohne Antikörper (AK) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Therapie der akuten Graft-versus-Host-Disease (aGvHD).....	70
Abbildung 37: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen von Patienten mit Fremd- oder Familienspendern und Patienten mit HLA-Kompatiblen oder HLA-inkompatiblen Spendern.....	70
Abbildung 38: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen von Patienten mit unterschiedlichen Spendertypen.....	71
Abbildung 39: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen von Patienten mit unterschiedlichen Empfänger/Spender-CMV-Serokonstellationen.	71
Abbildung 40: Zeitpunkt zwischen CMV-Reaktivierung und allogener Stammzelltransplantation in Tagen.....	72

## 7 Danksagung

An diesem Ende möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Guido Kobbe, für die Ermöglichung dieser Dissertation, für seine geschätzte Unterstützung und seine Geduld über die Zeit meiner Promotion bedanken. Darüber hinaus möchte ich meinem ehemaligen Co-Betreuer Prof. Dr. med. Ortwin Adams bedanken, der mich ebenfalls herzlich betreut hatte. Bedauerlicherweise ist er frühzeitig von uns geschieden. Seinen Angehörigen und Freunden möchte ich mein herzliches Beileid ausdrücken und alles Gute und viel Kraft für die Zukunft wünschen.

Meinen Eltern, Thi Phuong Chi und Quoc Hiep Nguyen sowie meinem Bruder Quoc Viet Nguyen, möchte ich einen ganz besonderen Dank aussprechen. Ihre bedingungslose und liebevolle Unterstützung hat mich in meinem Leben stark geprägt und so weit gebracht. Mein besonderer Dank gilt ebenfalls meinem besten Freund, Herr Stefan Kloecker und seiner Familie.

Weiterhin möchte ich mich vielmals bei meinen Freunden Frau Dr. med. Isabela Niculae, Dr. med. Evgenia Gundlach und Frau Dr. med. Julia Zurmahr bedanken für Ihre geschätzte Unterstützung bei meiner Dissertation. Ebenfalls möchte ich Herrn Christian Kohl hervorheben, der mir bei den statistischen Berechnungen mit Rat und Humor zur Seite stand. Vielen Dank an Frau Elsa Hein, die mich seit Beginn dieser Arbeit unterstützt hat. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen liebevollen Freunden und ehemaligen Kollegen aus dem Universitätsklinikum Heidelberg bedanken, die mir sowohl fachlich als auch emotional zur Seite standen: Einen ganz besonderen Dank möchte ich dem lieben Herrn Dr. med. Kiavasch M. N. Farid aussprechen. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. Mario Bonillo und Herrn Dr. med. Jan Frenking für ihre Unterstützung danken.