

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss einer Cytomegalovirus-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz bei
Akuter Myeloischer Leukämie nach pädiatrischer Stammzelltransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Christin Isabelle Sparkuhl

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Kurzzusammenfassung	7
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 AML im Kindesalter.....	10
1.2 SZT als Therapieoption bei Rezidiv einer AML im Kindesalter	14
1.3 CMV im Rahmen von pädiatrischer SZT.....	17
1.4 Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung nach SZT mit der Rezidivinzidenz bei Akuten Leukämien	21
1.5 Zielsetzung der Arbeit	23
2 Methodik	24
2.1 Erfassung der Studienpopulation.....	24
2.2 Definitionen.....	24
2.3 Endpunkte.....	29
2.4 Statistische Analyse.....	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Baseline- und Transplantatcharakteristika.....	31
3.1.1 <i>Baselinecharakteristika in der Gesamtpopulation und in Bezug auf den Ort der SZT</i>	<i>32</i>
3.1.2 <i>Transplantatcharakteristika in der Gesamtpopulation und in Bezug auf den Ort der SZT</i>	<i>35</i>
3.1.3 <i>Baselinecharakteristika in Bezug auf eine CMV-Reaktivierung</i>	<i>38</i>
3.1.4 <i>Transplantatcharakteristika in Bezug auf eine CMV-Reaktivierung.....</i>	<i>39</i>
3.2 Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das OS	42
3.3 Einflussfaktoren nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS	51
3.4 Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf die Rezidivinzidenz.....	57
3.4.1 <i>Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS in Abhängigkeit vom Ort der SZT.....</i>	<i>62</i>
3.5 Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS.....	71
4 Diskussion	75
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	75
4.2 Vergleich mit anderen Studien	79
4.3 Limitationen	83
4.4 Schlussfolgerungen.....	85

Literaturverzeichnis	92
Appendix.....	99
Eidesstattliche Versicherung	143
Lebenslauf	145
Danksagung	147

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der CMV-Reaktivierungen in Zusammenhang mit der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger (E) und Spender (S).....	42
Abbildung 2: OS in der Gesamtpopulation	43
Abbildung 3: OS in Abhängigkeit von der CMV-Serostatus-Paarung des Empfängers (E) und Spenders (S)	44
Abbildung 4: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung	45
Abbildung 5: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“	47
Abbildung 6: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	47
Abbildung 7: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ bei „Berliner Patienten“	49
Abbildung 8: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ bei „PRST Patienten“	49
Abbildung 9: OS in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten eines Rezidivs	50
Abbildung 10: RFS in der Gesamtpopulation	51
Abbildung 11: RFS in Abhängigkeit des Erkrankungsstatus bei SZT	52
Abbildung 12: RFS in Abhängigkeit der Konditionierung.....	53
Abbildung 13: RFS in Abhängigkeit einer cGvHD.....	56
Abbildung 14: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung	57
Abbildung 15: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“	63
Abbildung 16: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	63
Abbildung 17: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“	64
Abbildung 18: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	65
Abbildung 19: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seropositiven Patienten	68
Abbildung 20: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M0/4/5“	68
Abbildung 21: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit ATG-Gabe	69
Abbildung 22: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten.....	69
Abbildung 23: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten > 9 Jahre.....	70
Abbildung 24: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit PB als SZ-Quelle	70
Abbildung 25: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne cGvHD	71
Abbildung 26: EFS in der Gesamtpopulation.....	72
Abbildung 27: Einfluss des Zeitpunktes einer CMV-Reaktivierung auf das EFS in der Gesamtpopulation.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühere Risikostratifizierung der AML im Kindesalter	12
Tabelle 2: Übersicht der Studien über den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung nach SZT mit der Rezidivinzidenz bei akuten Leukämien.....	22
Tabelle 3: Definitionen des Krankheitsstatus	26
Tabelle 4: Verteilung der AML-Subgruppen in der gesamten Studienpopulation (n = 145).....	32
Tabelle 5: Baselinecharakteristika in Zusammenhang mit dem Ort der SZT	34
Tabelle 6: Transplantatcharakteristika in Zusammenhang mit dem Ort der SZT	37
Tabelle 7: Baselinecharakteristika in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung.....	39
Tabelle 8: Transplantatcharakteristika in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung.....	41
Tabelle 9: Risikofaktoren einer CMV-Reaktivierung/Erkrankung	89

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie, Acute Myeloid Leukemia
AML-BFM	AML Berlin-Frankfurt-Münster Studiengruppe
ATG	Antithymozyten-Globulin
CMV	Cytomegalovirus
CR(1/2)	(First/Second) Complete Remission, (Erste/Zweite) Komplette Remission
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
EFS	Event Free Survival, Ereignisfreies Überleben
FAB	French-American-British Cooperative-Group, Französisch-Amerikanisch-Britisch Kooperations-Gruppe
FLAMSA (DXN)-FLA(G)	Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin (Kombinationstherapie) (liposomales Daunorubicin), Fludarabin, Cytarabin, (Granulozyten-Kolonie- stimulierender Faktor)
a/c GvHD	acute/chronic Graft-versus-Host-Disease, akute/chronische Spender-gegen-Empfänger- Reaktion
GvL	Graft-versus-Leukemia (-Effect), Transplantat-gegen-Leukämie (-Effekt)
HHV-5	Humanes Herpesvirus 5
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
KM	Knochenmark
MAC	Myeloablative Conditioning Regime, Myeloablative Konditionierung
MMRD	Mismatched Related Donor, Nicht Passender Familienspender
MMUD	Mismatched Unrelated Donor, Nicht Passender Fremdspender
MRD	Matched Related Donor, Passender Familienspender
MUD	Matched Unrelated Donor, Nicht Passender Fremdspender
NRM	Non Relapse Mortality, Nicht Rezidiv-bedingte Mortalität
NSB	Nabelschnurblut
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PB	Peripheres Blut
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Ketten-Reaktion
pp65	Phosphoprotein, 65 kDa
PR	Partial Remission, Partielle Remission
PRST	Pädiatrisches Stammzellregister, Pediatric Stem Cell Registry
RFS	Relapse Free Survival, Rezidivfreies-Überleben
RTC	Reduced Toxicity Conditioning, Konditionierung mit reduzierter Toxizität
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SZ	Stammzellen
SZT/ SCT	(allogene) Stammzelltransplantation/ (allogeneic) Stem Cell Transplantation
TOS	Therapieoptimierungsstudie

Kurzzusammenfassung

Hintergrund:

Eine CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation (SZT¹) bei akuten Leukämien gilt als eine bedeutende Komplikation. Bei immunsupprimierten Patienten² kann sich eine CMV-Pneumonitis mit hoher Letalität entwickeln. Trotz dieser hohen Letalität und des damit einhergehenden negativen Einflusses auf den Verlauf wurde in mehreren Studien ein protektiver Effekt der CMV-Reaktivierung nach SZT bei akuten Leukämien auf die Rezidivinzidenz nachgewiesen, dieser zeigte sich am deutlichsten bei akuter myeloischer Leukämie (AML) im Erwachsenenalter. Da nur wenige Studien mit rein pädiatrischer Studienpopulation existieren, sollte untersucht werden, ob ein protektiver Effekt auch bei Kindern³ nachweisbar ist.

Methodik:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Studie mit 145 AML-Patienten im Alter von 0 – 21 Jahren. Alle erhielten zwischen 1997 und 2016 eine SZT in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité oder in anderen Krankenhäusern Deutschlands, die die Durchführung der SZT an das Pädiatrische Stammzellregister (PRST) meldeten (Berlin: n = 42, PRST: n = 103). Die benötigten Informationen wurden aus elektronischen Krankenakten der Charité sowie aus einer vom PRST bereitgestellten Excel-Datei zusammengeführt. Mithilfe der Statistiksoftware SPSS wurden die vorhandenen Daten analysiert und durch den Chi-Quadrat Test bzw. den exakten Test nach Fisher auf statistische Signifikanz überprüft.

Ergebnisse:

In der Gesamtpopulation konnte kein Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei Kindern mit AML auf das Gesamtüberleben (OS), das Rezidivfreie Überleben (RFS) und das Ereignisfreie Überleben (EFS) gezeigt werden. Bei vergleichender Analyse des Effektes einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ und bei „PRST Patienten“ war ein gegenteiliger Effekt auf das OS, RFS und EFS in beiden Gruppen zu beobachten. Patienten, die ihre SZT an der Charité erhielten, zeigten den Trend eines verbesserten RFS bei Kindern mit CMV-Reaktivierung.

¹ Im Folgenden wird zur besseren Lesbarkeit von einer SZT gesprochen. Damit sind in dieser Arbeit ausschließlich allogene SZT gemeint.

² Bei allen Bezeichnungen, die auf Personen bezogen sind, meinen die gewählten Formulierungen beide Geschlechter, auch wenn aus Platzgründen die männliche Form verwendet wird.

³ Im Folgenden wird zur besseren Lesbarkeit von Kindern bzw. einer AML im Kindesalter gesprochen. Damit sind auch Jugendliche im Alter bis 18 Jahre gemeint.

Schlussfolgerungen:

Aufgrund einiger Limitationen wie Heterogenität der Studienpopulation durch unterschiedliches Vorgehen beim CMV-Monitoring und bei den Konditionierungsschemata, häufiger „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarungen (E/S) sowie geringerer Patientenzahl der Studienpopulation ist das Ergebnis – kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz nach SZT bei AML im Kindesalter – zu hinterfragen. Eine weitere, prospektive Studie, mit homogenerer Studienpopulation und standardisiertem Vorgehen bei CMV-Monitoring und -Therapie wäre wünschenswert.

Abstract

Introduction:

Cytomegalovirus (CMV) reactivation after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) is still an important complication. Reactivation of CMV can cause severe Pneumonitis which is associated with high mortality rates in immunosuppressed patients. Despite high mortality rates and a negative impact of CMV reactivation on the patient's outcome, recent studies showed a significant protective effect of CMV reactivation following allogenic SCT as treatment for acute leukemia. In particular, adults with acute myeloid leukemia (AML) showed less relapse rates after CMV reactivation following allogenic SCT. Most of the studies included adult or mixed age study populations but few had an exclusive pediatric study population. The aim of this study was to analyze the protective effect of CMV reactivation on relapse incidence after allogenic SCT in an exclusively pediatric study population.

Methods:

This study is a multicenter retrospective study including 145 AML patients aged 0 – 21. All patients received an allogenic SCT between 1997 and 2016 in the Department of Pediatrics, Division of Oncology and Hematology of the Charité or at various transplantation centers in Germany who reported patients receiving an allogeneic SCT in their center to the pediatric stem cell registry (PRST; Berlin: n = 42, PRST: n = 103). All information was generated from electronic patient records of the Charité and an Excel File which was provided by the PRST on request. The data were analyzed with SPSS using the chi-square test and the exact Fisher test.

Results:

Statistical analysis did not show any protective or negative effect of CMV reactivation after allogenic SCT for pediatric AML on relapse incidence in the whole study population. Comparison of patients from Berlin and the PRST showed opposed effects of CMV reactivation. A trend of a protective effect was shown in patients receiving a SCT at Charité.

Conclusions:

No significant effect of CMV reactivation on relapse incidence after allogenic SCT for pediatric AML could be identified between Berlin and PRST patients due to study limitations including different methods of CMV monitoring, alternate conditioning regimens, frequent “neg/neg” CMV-pairing and an overall small number of patients. Therefore, this effect might have been missed and should be investigated in a more homogeneous study population.

1 Einleitung

1.1 AML im Kindesalter

Obwohl Krebserkrankungen in Industrienationen die zweithäufigste Todesursache im Kindesalter darstellen, sind es insgesamt seltene Erkrankungen. Die häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter sind Leukämien (ca. 30%), 15-20% dieser Patienten erkranken an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) (1–3). In Deutschland erhalten pro Jahr 130 Kinder jünger als fünfzehn Jahre die Neudiagnose AML (4). Bei einem medianen Erkrankungsalter von 7,9 Jahren gibt es einen ersten deutlichen Häufigkeitsgipfel innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, danach steigt die Inzidenz kontinuierlich an, mit einer leichten weiteren Häufung innerhalb der Jugendjahre (1,2). Jungen sind mit einem Verhältnis von 1,2:1 häufiger betroffen als Mädchen (1).

Die AML ist eine klonale Erkrankung mit einer malignen Transformation einer multipotenten Stammzelle (SZ) oder Progenitorzelle (1). Durch leukämiespezifische genetische Aberrationen – häufig spezifische Translokationen oder Inversionen – kommt es zu einer Veränderung des Erbguts einer hämatopoetischen SZ, in deren Folge Fusionsgene (z.B. RUNX1-RUNX1T1 oder PML/RARA, vgl. auch Tabellen 1A und 2A⁴) entstehen, die in Summe zu einem veränderten Proliferations- und Differenzierungsprogramm der Zelle führen (1,5,6). Aufgrund der Seltenheit sowie der Heterogenität einer AML im Kindesalter ist die Ursachenforschung zur Entstehung der Erkrankung schwierig. Durch internationale Zusammenarbeit und moderne molekulargenetische Untersuchungen konnten nur in der Pädiatrie vorkommende, erkrankungstypische Fusionsgene, fokale Deletionen und rekurrente Mutationen identifiziert werden (1,7). Die Ausprägung und Häufigkeit der erkrankungsspezifischen Mutationen einer AML unterscheiden sich bei Kindern und Erwachsenen, was die unterschiedliche Biologie der Erkrankungen begründen kann (6). Genetische Assoziationen sind in der Krankheitsentstehung insgesamt selten, bei Kindern ist eine AML aber häufiger mit kongenitalen Syndromen oder genetischen Erkrankungen wie dem Down Syndrom assoziiert als bei Erwachsenen. Umweltfaktoren wie die intrauterine Exposition zu ionisierender Strahlung oder Pestiziden oder eine vorherige chemotherapeutische Behandlung der Kinder sind Risikofaktoren für eine AML im Kindesalter (1).

⁴ Alle Tabellen und Abbildungen mit der Bezeichnung „A“ sind im Appendix zu finden.

Unspezifische Allgemeinsymptome wie erhöhte Infektanfälligkeit, Fieber, vermehrte Blutungszeichen, Spielunlust und allgemeine Schwäche sind direkte Folgen der Verdrängung der normalen Hämatopoese aus dem Knochenmark (KM) durch leukämische Blasten, woraus Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie resultieren. 5 – 10% der Kinder haben bei Neudiagnose einen Befall des Zentralen Nervensystems, sodass neurologische Symptome möglich sind (1,5,8).

Bei passender Anamnese und typischen Veränderungen des Blutbildes sollte umgehend eine gezielte Leukämie-Diagnostik erfolgen, um Verzögerungen des Therapiebeginns zu verhindern (1,9). Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss auf Zeichen einer Sepsis, von Blutungen oder extramedullären Manifestationen geachtet werden. Neben dem Blutbild gehören die Gerinnung sowie Infektionsserologie zur Leukämie-Diagnostik. Entscheidend ist, lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Hyperleukozytose (> 100.000 Leukozyten/ μl) oder Leukostase frühzeitig zu entdecken und zu behandeln. Die Diagnosesicherung einer pädiatrischen AML erfolgt durch eine KM-Aspiration mit Zytologie, Immunphänotypisierung sowie Zyto- und Molekulargenetik. Des Weiteren erfolgt bei jedem Kind mit AML eine Liquoruntersuchung, um einen Befall des Zentralen Nervensystems auszuschließen. Ergänzt wird die initiale Leukämie-Diagnostik durch die Bildgebung, um einen extramedullären Befall zu detektieren und Differentialdiagnosen zu prüfen (1,8).

Die zytomorphologischen Eigenschaften der Blasten entsprechen ihrer Herkunft und ihrem Entwicklungsstadium (5). Anhand dieser Eigenschaften erfolgte bis Anfang 2000 die Klassifikation der AML sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter ausschließlich nach der 1976 von der French-American-British (FAB) cooperative group vorgeschlagenen FAB-Klassifikation (vgl. Tabelle 1A) (1,3,10). Da die verschiedenen Blasten unterschiedlich gut auf die jeweilige Chemotherapie ansprechen, ist diese erste Klassifikation auch heute noch bei initialer Diagnostik für eine schnelle Einordnung der Erkrankung, eine erste Prognoseeinschätzung sowie für die initiale Wahl des Therapieschemas wichtig. Vor allem im Fall einer akuten Promyelozytenleukämie (FAB M3) können durch die sofortige morphologische Diagnose und schnelle Therapie schwere Blutungskomplikationen verhindert werden (1,5).

Auf Grundlage verbesserter diagnostischer Methoden und des besseren Verständnisses der molekularen Pathogenese der AML entwickelte die Weltgesundheitsorganisation Ende der 1990er eine Klassifikation, die neben den morphologischen und immunologischen Kriterien der FAB-Klassifikation auch zytogenetische, molekulargenetische und ätiologische Aspekte beachtet (1,3,11). Die heute gültige Aktualisierung der Klassifikation unterscheidet Subtypen

mit rekurrenten genetischen Aberrationen, Leukämien mit myelodysplastischen Veränderungen, sekundäre myeloische Neoplasien sowie AML bei Down-Syndrom. Für danach nicht einzuordnende Leukämien erfolgt eine weitgehend der früheren FAB-Klassifikation entsprechende morphologische und immunologische Einteilung (vgl. Tabelle 1A) (1,12).

Eine individuelle Risikostratifizierung und somit die Prognoseeinschätzung der Kinder mit AML erfolgte vor Entwicklung neuer molekulargenetischer Untersuchungen vor allem anhand von Morphologie, Zytogenetik und Molekulargenetik. Nach Beginn des initialen Therapieschemas resultierte hieraus zusammen mit dem morphologisch beurteilten Therapieansprechen an Tag 15 die Wahl der optimalen Therapieintensität (6,13). Anhand dieser Kriterien wurden die Patienten einer Standard- oder Hochrisiko-Gruppe für ein Therapieversagen zugeteilt (vgl. Tabelle 1). Kinder mit prognostisch günstigeren Veränderungen und gutem initialen Therapieansprechen fielen in die Gruppe mit einem Standard-Risiko für ein Therapieversagen und erhielten eine weniger intensive Therapie als Kinder in der Gruppe mit hohem Risiko (3,6,13).

Tabelle 1: Frühere Risikostratifizierung der AML im Kindesalter⁵

Risikogruppe	Charakteristika
Standard Risiko	FAB M1/2 mit Auerstäbchen FAB M4 mit atypischen Eosinophilen FAB M3 <i>und/oder:</i> t(8;21), t(15;17), inv(16) <i>und:</i> keine Blasten > 5% an Tag 15 nach SZT keine FLT3-ITD-Positivität (gilt nicht für M3)
Hohes Risiko	alle anderen FAB Subtypen als Standard Risiko <i>und/oder:</i> FLT3-ITD-Positivität Blasten > 5% an Tag 15 nach SZT

Seit Mitte der 2000er erfolgt anhand neu identifizierter zytogenetischer Veränderungen die Risikostratifizierung der Kinder nicht mehr in zwei, sondern drei Gruppen (Standard, Mittleres und Hohes Risiko, vgl. Tabelle 2A). Mit Hilfe dieser zytogenetischen Untergruppen wird auch hier zusammen mit dem Therapieansprechen an Tag 15 die beste individuelle

⁵ Modifiziert nach (3,6,13). Diese Risikostratifizierung wurde bis zur AML-BFM 2004 Studie mit minimalen Veränderungen verwendet (3).

Therapieintensität bestimmt (6). Auf diesem Weg wird beispielsweise die Indikation für eine SZT (vgl. Abschnitt 1.2) in der ersten kompletten Remission (First Complete Remission, CR1) oder die Identifikation bestimmter therapeutischer Angriffspunkte hergeleitet (7,8,14). Durch diese risikoadaptierte Therapie können spezielle Patientengruppen identifiziert und die beste individuelle Therapie ausgewählt werden (8). Bei Neudiagnose einer AML muss die Therapie zeitnah initiiert werden, denn unbehandelt ist die Erkrankung durch die aus der raschen Ausbreitung der Leukämiezellen im Körper entstehende Knochenmarkinsuffizienz sowie die Organschädigungen letal (4,5).

Im Rahmen der von der AML-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Studiengruppe durchgeführten multizentrischen Therapieoptimierungsstudien (TOS) zur Standardisierung und Verbesserung der Ergebnisse der AML-Therapie bei Kindern in Deutschland konnten die Heilungschancen der pädiatrischen AML je nach AML-Subgruppe, initialem Risikoprofil sowie Therapieansprechen von unter 10% auf 70-90% gesteigert werden (1,3,5,6,8,15–17). Dieses ist einer Intensivierung der Therapie, einer verbesserten Rezidiv- und Supportivtherapie, der veränderten, vor allem auf genetischen Faktoren basierenden Risikostratifizierung (s.o.) sowie dem konsekutiven Erfahrungsgewinn der Experten zu verdanken (3,15,16,18,19).

Initial wird bei Kindern immer mit kurativer Zielsetzung therapiert, da im Vergleich zu Erwachsenen eine bessere Prognose zu erwarten ist (5). Die sogenannte Induktionstherapie beinhaltet vier oder fünf Zyklen einer myelosuppressiven Polychemotherapie – basierend auf den bei AML wirksamen Anthrazyklinen und Cytarabin – mit dem Ziel einer kompletten Remission (Complete Remission, CR), der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese (1,16). Je nach prognostischen Faktoren kann bei frühem Therapiebeginn bei 80 – 90% der Kinder eine CR erreicht werden (1,5,8). Es folgt eine Postremissionstherapie, je nach Risikostratifizierung als Konsolidierung und/oder Intensivierung, mit mehr als einem Block hochdosiertem Cytarabin sowie einer intrathekalen Therapie zur Prophylaxe eines Rezidivs des Zentralen Nervensystems (zumeist Tripletherapie mit Cytarabin, Methotrexat und Hydrocortison) (1–3,8). Durch die Konsolidierungstherapie soll die vollständige Vernichtung residualer Leukämiezellen erreicht werden (5). Als weitere Intensivierung der Therapie kommt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) zur Verwendung (vgl. Abschnitt 1.2) (2). Die folgende Erhaltungstherapie beinhaltet eine milde Chemotherapie (5). Zur Vermeidung kritischer Nebenwirkungen, bzw. zum Abmildern der Folgen dieser, gehören zur Leukämietherapie im weiteren Sinne auch Supportiva. Hierzu zählen u.a. Bluttransfusionen sowie eine antiinfektiöse Prophylaxe (8). Die antiinfektiöse Prophylaxe ist notwendig, da

durch die intensiven Chemotherapieregime im Rahmen von akuten Leukämien besonders während oder nach der Postremissionstherapie das Risiko für virale Infektionen steigt. Insbesondere Herpesviren spielen bei einer AML eine wichtige Rolle. Dabei können Neuinfektionen oder Reaktivierungen der latenten Viren wie das humane Herpesvirus 6 (HHV-6) sowie das Cytomegalovirus (CMV) auftreten. Letztere können sich untereinander aktivieren, sodass es zu Co-Infektionen kommt. CMV als häufigste virale Mono-Infektion im Rahmen der Leukämie-Therapie ist hier meist asymptomatisch. Durch indirekte Effekte wie Zytokinproduktion sind die viralen Infektionen dennoch wichtige Ursachen für weitere mögliche Komplikationen im Rahmen der Therapie (20–22).

Trotz der verbesserten Therapie ist eine AML im Kindesalter weiterhin eine lebensbedrohliche und schwer zu heilende Erkrankung (8,23). Die Entwicklung neuer Therapiestrategien ist notwendig, da die höchstmöglichen Chemotherapiedosen inzwischen erreicht sind. Therapieverbesserungen durch weitere Dosissteigerungen werden durch dann erhöhte Therapiesterblichkeit zunichte gemacht (7,23). Vor allem Kardiotoxizität als Langzeit-Folge der Anthrazykline ist ein limitierender Faktor bei der Therapie, da Kinder wesentlich sensitiver auf die Toxizität reagieren und eine deutlich längere Überlebenszeit zu erwarten ist als bei Erwachsenen (3,9). Zielgerichtete Therapien wie beispielsweise Getuzumab Ozagamicin, ein Calicheamicin-konjugierter CD33-Antikörper, zeigten bei Kindern mit einer schlechten Prognose bei AML versprechende Ergebnisse (7,8). Weitere Ansätze, die in klinischen Studien der AML-BFM-Studiengruppe überprüft werden, sind epigenetisch wirksame Substanzen wie Azacytidin oder FLT3-ITD-Inhibitoren (Sorafenib) (3,7,8,14).

1.2 SZT als Therapieoption bei Rezidiv einer AML im Kindesalter

Das Ziel der AML-Therapie sollte das Verhindern eines Rezidivs und damit das Langzeitüberleben der Kinder mit dieser Erkrankung sein. Trotz der stetigen Verbesserung der Therapieergebnisse in den letzten Jahrzehnten tritt bei bis zu 30% der Kinder die Erkrankung erneut auf. In diesem Fall liegt das Gesamtüberleben (OS) bei 40 – 55% (23,24). Die einzige Heilungschance für Kinder mit AML-Rezidiv ist eine SZT, sodass das Rezidiv einer pädiatrischen AML heutzutage immer eine Indikation für eine SZT darstellt (1,24). Entscheidend ist das Abwägen der individuellen, vor allem zytogenetischen Risikofaktoren mit den Komplikationen und Spätfolgen einer SZT. In Deutschland erhalten heutzutage nur Kinder, die bereits ein Rezidiv erlitten haben oder durch Risikofaktoren eine ungünstige Prognose (vgl. Tabelle 2A) aufweisen, eine SZT (1,25).

2001 startete die AML-BFM Studiengruppe eine TOS für Kinder mit rezidivierter AML mit dem Ziel der Etablierung eines systematischen Vorgehens bei Rezidiv (16). In den Anfängen der pädiatrischen SZT im Rahmen der AML-Therapie wurden nur Kinder, die über einen im Humanen Leukozyten-Antigen (HLA) passenden Geschwisterspender verfügten, transplantiert. Sowohl Kinder in CR1, als auch Kinder nach Rezidiv in zweiter kompletter Remission (Second Complete Remission, CR2), erhielten eine SZT, im Prinzip erfolgte so eine „biologische Randomisierung“ (1,6,25). Da im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie zwar ein verbessertes Krankheitsfreies Überleben, aber nicht OS der Kinder in CR1 gesehen werden konnte und mit der Verbesserung der Methoden der HLA-Typisierung zunehmend auch Fremdspender ausgewählt werden konnten, erhielten im Rahmen einer AML-BFM Studie mit dem Ziel der Standardisierung der pädiatrischen SZT bei AML (AML SCT-BFM 2007) nur Kinder mit Rezidiv und solche, die bei erster Induktion ein schlechtes Therapieansprechen zeigten, eine SZT (25). Die Reinduktion zum Erreichen einer CR2 beinhaltet damals wie heute das sogenannte (DXN)-FLA(G)-Schema (Fludarabin, Cytarabin mit oder ohne Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor und liposomalem Daunorubicin). Bei fehlendem Ansprechen kann zusätzlich Getuzumab Ozagamicin gegeben werden (16,23).

Die SZT im Rahmen einer rezidivierten AML entspricht einer Intensivierung der Konsolidierungstherapie (14). Durch Transplantation gesunder Stammzellen (SZ) eines Spenders kann die vorausgehende Therapie – die Konditionierung – soweit intensiviert werden, dass die Hämatopoese des Patienten – und damit auch die letzten Leukämiezellen – vollständig vernichtet und so eine langfristige Remission der Erkrankung erreicht wird (26). Dadurch ist eine Heilung auch im Falle eines Rezidivs möglich (24). Darüber hinaus können die Immunzellen des Spenders eine Immunreaktion gegen die Leukämiezellen, den sogenannten Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (Graft-versus-Leukemia-Effekt, GvL-Effekt), hervorrufen, sodass der antileukämische Effekt einer SZT nicht nur durch die myeloablative Konditionierung zustande kommt (1,5,14).

Als SZ-Quelle dienen Knochenmark (KM), peripheres Blut (PB) oder Nabelschnurblut (NSB). Ein Vorteil von SZ, die aus KM gewonnen wurden, ist das seltenere Auftreten einer chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) (26). SZ aus PB wachsen dagegen schneller an (26). Der Grad der Übereinstimmung der Merkmale der Humanen Leukozyten Antigene (HLA) für die Loci HLA-A, -B, -C, -DR und -DQ beeinflusst den Verlauf einer SZT, denn der Unterschied dieser ist der Hauptrisikofaktor für eine a/c GvHD. Der optimal passende Spender ist ein HLA-identischer, verwandter Spender

mit einer Übereinstimmung in 10/10 Allelen (1,9,24,25). Ein gewisser Unterschied der HLA-Merkmale bei einer SZT ist jedoch aufgrund des antileukämischen GvL-Effekt erwünscht (19,26). Kann kein HLA-passender Fremdspender gefunden werden, wird bevorzugt ein Familienspender, bei Fehlen eines solchen auch ein passender Fremdspender, mit nur teilweise übereinstimmenden Merkmalen ausgewählt. Bei einer haploidenten SZT stimmen die HLA-Merkmale nur zu 50% überein (1,25,26). Sie wird nur bei initial hohem Risiko, frühem Rezidiv (< 1 Jahr) oder refraktärer Erkrankung durchgeführt (25). Neben der Übereinstimmung der HLA-Antigene sind bei der Spenderauswahl weitere Kriterien wie der CMV-Serostatus sowie das Geschlecht und Alter des Spenders zu beachten (1). Nur durch verbesserte (vor allem genetische) Methoden zur Charakterisierung dieser transplantationsrelevanten HLA-Merkmale und neue Strategien für die Aufreinigung der SZ konnten auch Fremdspender sowie nicht passende und haploidente Spender gewählt werden, sodass das Prinzip der „biologischen Randomisierung“ in den Anfängen der pädiatrischen SZT verlassen werden konnte (1).

Als Voraussetzung für die eigentliche Transplantation wird die sogenannte Konditionierung durchgeführt, durch die die komplette Myeloablation, Immunablation und Elimination residueller Leukämiezellen erreicht werden soll (1,26,27). Je nach Intensität unterscheidet man myeloablative Konditionierungsschemata (Myeloablative Conditioning Regimen, MAC) von Konditionierungsschemata mit reduzierter Toxizität (Reduced Toxicity Conditioning, RTC). Letztere werden bei Kindern unter zwölf Jahren nicht standardmäßig angewandt. In den letzten Jahren konnten aber bereits Vorteile der RTC bei pädiatrischen Patienten gesehen werden (24,25,28). Die MAC im Rahmen der Therapie einer pädiatrischen rezidivierten AML beinhalten nach dem Therapieprotokoll der AML-BFM-Studiengruppe eine intensive Chemotherapie mit Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid, teilweise ergänzt durch Melphalan (24). Stammen die SZ von einem Fremdspender, wird durch Antithymozyten-Globulin (ATG) das Risiko einer GvHD verringert (1,25). Aufgrund einer erhöhten Toxizität von Busulfan und Cyclophosphamid bei Kindern über 12 Jahre erhalten diese je nach Therapiezentrum heterogene Konditionierungsschemata, vor allem basierend auf Fludarabin, Treosulfan und Thiotepa (25). Im Rahmen der RTC, bei denen zur Verringerung der Toxizität vor allem Busulfan in niedrigeren Dosen verwendet wird, entsteht der antileukämische Effekt hauptsächlich durch den GvL-Effekt (24,27). Bei schlechtem Therapieansprechen der Grunderkrankung oder des Rezidivs erhalten die pädiatrischen Patienten ein FLAMSA (Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin) basiertes zyto-reduktives Schema, gefolgt von einer RTC

mit Busulfan in Kombination mit Fludarabin oder Fludarabin in Kombination mit Melphalan, sowie eine Donor-Leukozyten-Infusion nach der SZT (25).

Trotz der Fortschritte in der Transplantationsmedizin ist eine SZT im Kindesalter auch heute noch mit potentiell lebensgefährlichen Komplikationen und Spätfolgen verbunden (9,26). Durch ein Nicht-Anwachsen der Spender-SZ oder eine Immunreaktion residualer Empfänger-Immunezellen gegen die fremden Spender-Zellen kommt es zu einem Transplantatversagen (5). Ohne entsprechende Prophylaxe (Ciclosporin und bei nicht HLA-passendem Spender oder SZ aus PB zusätzlich Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil) kommt es bei fast jedem Patienten durch eine übermäßige Immunreaktion der Spender T-Zellen gegen Empfänger-Gewebe zu einer GvHD, wobei eine akute GvHD (< 100 Tage, aGvHD) von einer chronischen GvHD (> 100 Tage, cGvHD) unterschieden wird (5,24,26,27,29). Die häufigsten Todesursachen im Rahmen von SZT beruhen auf einer cGvHD, Infektion, Rezidiv der Grunderkrankung oder nach Jahren auftretendem Zweitmalignom (1,3,27). Die Therapie-bedingte Mortalität korreliert dabei mit dem Alter. Kinder unter 12 Jahre haben mit ca. 10% eine geringere Therapie-bedingte Mortalität als Kinder über 12 Jahre (ca. 30%) (25). Insgesamt konnte die Therapie-bedingte Mortalität durch die oben beschriebenen Verbesserungen in der Transplantationsmedizin sowie der Supportivtherapie und damit das Ergebnis einer pädiatrischen SZT gesteigert werden. Eine SZT ist daher für fast alle Kinder mit Rezidiv einer AML eine Therapieoption (1,24,25).

1.3 CMV im Rahmen von pädiatrischer SZT

Bis neue Spender-SZ im KM angewachsen sind und mit der neuen Blutbildung beginnen, kommt es im Rahmen einer SZT durch die Konditionierung zu einer Knochenmarkaplasie (vgl. Abschnitt 1.2). Während die daraus folgende Anämie und Thrombozytopenie durch entsprechende Infusionen ausgeglichen werden können, besteht bis zur vollständigen Funktionsfähigkeit des Immunsystems weiterhin eine Leukopenie und damit einhergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die bei jedem Patienten durchgeführte GvHD-Prophylaxe verstärkt dieses Risiko zusätzlich (26). Im Rahmen der pädiatrischen AML-Therapie erkranken bis zu 80% aller Kinder an mindestens einer bakteriellen Infektion (18). Die Rekonstruktion des Immunsystems lässt sich in drei Phasen unterteilen, in denen jeweils Infektionen mit typischen Erregern auftreten können. In der frühen Phase, bis ca. 30 Tage nach SZT, begründet die Knochenmarkaplasie die vermehrten Infekte. Durch den Mangel der Leukozyten, vor allem der Granulozyten, kommt es zu bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen. Mit Anwachsen der SZ nach 3 – 6 Wochen beginnt die Regenerationsphase.

Während sich die Granulozytenzahlen wieder normalisieren, benötigt die Regeneration der T-Lymphozyten länger, sodass weiterhin eine Gefahr für Virus-, Pilz- und Parasiteninfektionen besteht. Opportunistische Infektionen und Reaktivierungen persistierender Viren sind häufig, insbesondere von CMV (1,5,26). Eine CMV-Infektion ist sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter eine relevante infektiologische Komplikation nach SZT (1,30).

CMV (Humanes Herpesvirus 5, HHV-5) gehört zu den Betaherpesvirinae (31,32). Neben einer langsamen Replikationszeit ist eine der charakteristischen Eigenschaften die hohe Wirtsspezifität (33,34). Die Übertragung erfolgt unter anderem über Blut und Speichel, aber auch iatrogen über Leukozyten, beispielsweise im Rahmen einer SZT (33). Die Prävalenz ist abhängig vom sozioökonomischen Status, in Deutschland liegt sie im Erwachsenenalter bei 50 – 60%, im Kindesalter ist die Durchseuchung variabel und steigt mit höherem Lebensalter (33,35).

Wie alle Herpesviren persistiert CMV durch Mechanismen der Immunevasion lebenslang im menschlichen Körper und zeigt dabei eine hohe Zellassoziation. Während der aktiven Infektion repliziert das Virus unter anderem in Endothelzellen oder mononukleären Zellen des Blutes. Im Rahmen einer latenten Infektion verbleibt es ohne nachweisbare Replikation in hämatopoetischen SZ und Monozyten sowie ausgereiften Leukozyten im Blut, KM und extramedullären Organen (36–38,33,32). Eine aktive Infektion wird durch ein Gleichgewicht zwischen CMV und der zellulären Immunantwort des Wirtes verhindert. Bei einer Immunschwäche ist dieses Gleichgewicht verschoben und die lebenslange Latenz kann durchbrochen werden (30,32,37). Die im Rahmen einer SZT immunsupprimierten Kinder gehören daher zu den Risikopatienten für eine CMV-Infektion. Je nach Grad und Dauer der Immunsuppression variiert ihr Risiko zu erkranken. Zusätzlich beeinflussen die Art der Transplantation, die T-Zelldefizienz, das Auftreten einer a/c GvHD sowie der CMV-Serostatus von Empfänger und Spender der SZT den Verlauf einer Infektion (32,37).

Die Manifestation einer CMV-Infektion ist klinisch sehr variabel (34). Eine Primärinfektion ist bei immunkompetenten Personen selbstlimitierend und verursacht nur unspezifische oder gar keine Symptome (32,33,39). Im Laufe des Lebens kann es bei physiologischer transientser Immunsuppression bei seropositiven Menschen zu CMV-Reaktivierungen kommen, die ebenfalls selbstlimitierend sind. Bei den durch die SZT immunsupprimierten Kindern dagegen ist es möglich, dass sowohl eine Primärinfektion (bei seronegativen Patienten) als auch eine CMV-Reaktivierung (bei seropositiven Patienten) zu einer klinisch signifikanten CMV-Infektion führt (30,38,40). Zu unterscheiden sind dabei die CMV-Infektion mit

CMV-DNämie, die einer präemptiven Therapie bedarf, von einer manifesten CMV-Erkrankung, die bei fehlender Therapie aus der CMV-DNämie resultiert (30,40). Die Diagnose einer manifesten CMV-Erkrankung ist bei Direktnachweis von CMV aus betroffenem Gewebe durch eine Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) gesichert (1,39,40). Der Schweregrad der CMV-Erkrankung korreliert dabei mit dem Grad der Immunsuppression (32,41). Zeichen einer Organinfektion wie Enzephalitis, Pneumonie, Retinitis oder Hepatitis treten häufig erst im Spätstadium der CMV-Erkrankung auf (1,32,38,40,41). Bei Stammzelltransplantierten ist die typische Komplikation der CMV-Erkrankung eine CMV-Pneumonie mit hoher Letalität (33). Zusätzlich steigert die CMV-bedingte Inhibition von T-Zellen das Risiko von bakteriellen, anderen opportunistischen und Pilz-Infektionen, ebenso wie das einer GvHD (32,40,41).

Die optimale Therapie einer CMV-Infektion im Rahmen einer pädiatrischen SZT kann nur durch eine frühe Diagnose erreicht werden, da bei einer manifesten CMV-Erkrankung kein gutes Therapieansprechen zu erwarten ist (37). Daher wird heutzutage nach einer SZT routinemäßig wöchentlich eine quantitative PCR zum Nachweis der Virus-DNA im Blut durchgeführt (1,37,39). Der PCR-Nachweis ersetzt den früher verwendeten pp65-Antigenämie Test, der durch die Leukopenie nach SZT häufig falsch negativ oder zu spät positiv war (34). Wird ein vorher festgelegter Grenzwert der Virus-DNA im Blut erreicht, beginnt frühzeitig die antivirale Therapie, um so eine manifeste CMV-Erkrankung zu verhindern. Dieses Vorgehen beschreibt eine sogenannte präemptive Therapie, durch die eine deutliche Reduktion der Mortalität und Morbidität von CMV-Erkrankungen nach pädiatrischer SZT erreicht werden konnte (1,30,34). Bei Nachweis einer CMV-DNämie kann mit Ganciclovir oder Cidofovir, alternativ mit Foscarnet, einer weiteren Virus-Replikation vorgebeugt werden (1,30,34,41,42). Eine antivirale Prophylaxe mit Ganciclovir wird heutzutage aufgrund toxischer Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen (34). Mit Letemovir wurde 2017 ein neues, weniger toxisches und resistentes antivirales Medikament zur Prophylaxe der CMV-Infektionen bei SZT für Erwachsene zugelassen, das nun vermehrt auch „off-label“ bei pädiatrischen Patienten eingesetzt wird (30,39,42). Bei der Behandlung einer CMV-Erkrankung ist neben der antiviralen Therapie ein multidisziplinärer Therapieansatz von Bedeutung, abhängig von den betroffenen Organen und einer Primär- oder Sekundärinfektion wird eine individuelle Therapie geplant (34). Da durch die antiviralen Medikamente nur die Virusreplikation gehemmt, aber nicht die Elimination des Virus erreicht werden kann, werden zur Vermeidung von Primärinfektionen im Rahmen von pädiatrischen SZT neben der präemptiven Therapie prophylaktische Maßnahmen vorgenommen. Dazu

gehören generelle Hygiene, Leukozytendepletion bei Verwendung von Blutkomponenten und die Paarung eines CMV- seronegativen Empfängers mit einem CMV-seronegativen Spender (1,32,34,41).

1.4 Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung nach SZT mit der Rezidivinzidenz bei Akuten Leukämien

Lange Zeit galt eine CMV-Infektion aufgrund fehlender verlässlicher Nachweismethoden sowie mangelnder präemptiver bzw. prophylaktischer Therapien als bedeutsame Komplikation im Rahmen einer SZT in allen Altersstufen. Vor Einführung der antiviralen präemptiven Therapie nach einer SZT kam es in 10-40% der Fälle zu einer CMV-Pneumonie als Manifestation einer CMV-Erkrankung. Die Mortalität lag hier bei bis zu 50% (1). In der Zeit der Etablierung der SZT zur Behandlung verschiedener hämatologischer Malignitäten untersuchten Lönnqvist et al. den Therapieerfolg bei Patienten nach einer SZT in ihrem Transplantationszentrum daher vor allem auch in Bezug auf eine CMV-Infektion. Im Gegensatz zu den damaligen negativen Assoziationen mit einer CMV-Infektion postulierten sie erstmals einen möglichen Zusammenhang zwischen einer CMV-Reaktivierung und einem verringerten Rezidivrisiko bei akuten Leukämien (43). Da zu diesem Zeitpunkt weder eine etablierte Nachweismethode noch eine präventive, antivirale Therapie der CMV-Infektion zur Verfügung stand, war die Sterblichkeit an der CMV-Erkrankung zu hoch, als dass es eine positive Assoziation zwischen einer CMV-Reaktivierung und dem OS gab.

Seit der Jahrtausendwende hat sich mit Hilfe der quantitativen PCR ein gutes Monitoring-Verfahren und mit Hilfe von antiviralen Medikamenten – anfänglich dem präemptiv eingesetzten, myelotoxischen Ganciclovir, heutzutage mit dem prophylaktisch eingesetzten, weniger toxischen Letemovir – eine wirksame präventive Behandlung einer CMV-Infektion und manifesten CMV-Erkrankung in der Erwachsenenmedizin etabliert (30). Dadurch konnte die CMV-Infektion als ehemals führende Todesursache nach einer SZT auf weniger als 10% begrenzt werden (44). Mit der Entwicklung verlässlicher Testmethoden sowie antiviraler Therapien wurden aufgrund der Beobachtung von Lönnqvist et al. im neuen Jahrtausend weitere Studien durchgeführt, um die biologische Relevanz einer CMV-Infektion nach einer SZT bei hämatologischen Erkrankungen neu zu evaluieren (vgl. Tabelle 2) (41,43–63). Einige Studien untersuchten zusätzlich mögliche Einflussfaktoren. Dazu zählen der CMV-Serostatus von Empfänger und Spender (41,46,48), die Intensität des Konditionierungsschemas und die ATG-Gabe (51,59), die SZ-Quelle (57), das Auftreten einer a/c GvHD (52,54,55,58), der frühe Tod nach SZT (< 100 Tage nach SZT) (44) sowie die antivirale Therapie (58). Auch ein möglicher Zusammenhang mit dem GvL-Effekt der SZT wurde analysiert (47). Des Weiteren folgten in späteren Jahren Studien mit dem Ziel, den Mechanismus hinter einem möglichen protektiven Effekt einer CMV-Reaktivierung zu verstehen, um die Erkenntnisse für die Entwicklung neuer alternativer Therapieansätze bei der

Rezidivtherapie von akuten Leukämien zu nutzen. In den durchgeführten Studien konnte insgesamt ein protektiver Effekt einer CMV-Reaktivierung vor allem bei Patienten mit einer AML im Erwachsenenalter beobachtet werden (41,55,56).

Tabelle 2: Übersicht der Studien über den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung nach SZT mit der Rezidivinzidenz bei akuten Leukämien

Studie	Patientenalter	Faktor ⁶	RFS	OS	NRM	AML	ALL	other
<i>Lönnqvist et al. (1986)</i>	Kinder, Erwachsene	R	↑			+ ⁷	+	+
<i>Kröger et al. (2001)</i>	1 – 56	S		↓		- ⁸	-	-
<i>Nakamura et al. (2004)</i>	10 – 56	R	↓			-	-	-
<i>Behrendt et al. (2009)</i>	0 – 18	S			↑	-	-	-
<i>Elmaagacli et al. (2010)</i>	18 – 73	R	↑	↑	-	+		
<i>Green et al. (2013)</i>	0 – 74	R	↑	-	↑	+	-	-
<i>Schmidt-Hieber et al. (2013)</i>	> 18	S + R	↑	↓	↓	+	+	
<i>Manjappa et al. (2014)</i>	Erwachsene	R	↑ ⁹	-	↑	+		
<i>Jang et al. (2014)</i>	15 – 59	R	↑	↑		+		
<i>Jeljeli et al. (2014)</i>	Kinder	R	↓	↓		-	-	-
<i>Bao et al. (2015)</i>	2 – 63	R	↑ ¹⁰	↑ ¹¹		+		
<i>Busca et al. (2015)</i>	Erwachsene	R	-	-		-		
<i>Inagaki et al. (2015)</i>	0 – 24	R	↑	↓	↑	+	+	
<i>Takenaka et al. (2015)</i>	16 – 74	R	↑	↓	↑	+	-	-
<i>Guenounou et al. (2016)</i>	18 – 70	V	↑	↑	↑	+		
<i>Verduyn-Lunel et al. (2016)</i>	> 17	R	-	-	-	-	-	-
<i>Ramanathan et al. (2016)</i>	1 – 79	S + R	↑		↑	+	-	
<i>Teira et al. (2016)</i>	0 – 83	S + R	↓ ¹²	↓	↑	-	-	-
<i>Yoon et al. (2016)</i>	15 – 65	R	↑ ¹³	↑ ¹⁴	↓	+	+	
<i>Hilal et al. (2017)</i>	> 18	R	↑	-	↑	+	+	
<i>Vaezi et al. (2017)</i>	Erwachsene	R	-, ↑ ¹⁵	↓	↑	+	+	
<i>Peric et al. (2018)</i>	Erwachsene	R	↑	↑	-	+	-	+

⁶ Es ist der zu untersuchende Einflussfaktor auf die Endgrößen gemeint: R = CMV-Reaktivierung, S = CMV-Serostatus, V = Virale Replikation.

⁷ „+“ Einfluss festgestellt

⁸ „-“, = kein Einfluss

⁹ nur bei myeloablativem Konditionierungsschema

¹⁰ nur bei fehlender ATG-Gabe

¹¹ nur bei fehlender ATG-Gabe

¹² nur bei AML-Erkrankungen

¹³ nur bei fehlender antiviraler Therapie

¹⁴ nur bei fehlender antiviraler Therapie

¹⁵ bei CMV-positivem Spender

Die Biologie der AML-Erkrankung im Erwachsenenalter weist diagnostisch sowie therapeutisch bedeutsame Unterschiede zu der im Kindesalter auf (3). Generell haben Kinder mit einer AML mit einem OS von bis zu 90% (vgl. Abschnitt 1.1) einen besser zu erwartenden Krankheitsverlauf als Erwachsene, deren OS bei 30-40% liegt (8). Dieses ist unter anderem dadurch begründet, dass bei Kindern häufiger zytogenetische Veränderungen mit einer guten Prognose auftreten (2). Eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen tritt dagegen häufiger bei Erwachsenen auf (8). Des Weiteren haben Kinder eine kürzere Erholungszeit, seltener CMV-Infektionen und eine größere regenerative Kapazität des Thymus – somit auch ein größeres Potential, eine CMV-spezifische Immunantwort aufzubauen. Auch in Bezug auf die Therapie einer AML gibt es Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern. Generell wird eine SZT bei Kindern viel restriktiver als bei Erwachsenen eingesetzt, in einer CR1 erhalten mit 15-30% seltener Kinder als Erwachsene (60%) eine SZT (2,8). Diese Unterschiede zwischen der Erwachsenen- und Kinder-AML können potentiell einen Einfluss auf den bei Erwachsenen mit einer AML gesehenen protektiven Effekt einer CMV-Reaktivierung darstellen (41,56).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Seit Lönnqvist et al. 1986 zum ersten Mal über einen protektiven Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei akuten Leukämien berichteten (43), folgten, wie bereits in Abschnitt 1.4 in Tabelle 2 dargestellt, zahlreiche Studien zur biologischen Relevanz einer CMV-Reaktivierung nach SZT. Hierbei konnte der protektive Effekt einer CMV-Reaktivierung hauptsächlich bei erwachsenen AML-Patienten beobachtet werden. Bis heute existieren nur wenige Studien mit einer rein pädiatrischen Studienpopulation (41,55,56). Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in der Biologie der AML-Erkrankung im Erwachsenen- und Kindesalter schien es sinnvoll, die Auswirkung einer CMV-Reaktivierung in einem rein pädiatrischen SZT-Kollektiv zu analysieren (41,56). Mithilfe der in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorliegenden sowie der von dem Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantationen (PRST) zur Verfügung gestellten Daten zu AML-Patienten, die eine SZT erhalten hatten, wurde untersucht, ob auch eine Senkung des Rezidivrisikos bei AML und CMV-Reaktivierung nach SZT im Kindesalter beobachtet werden kann.

2 Methodik

2.1 Erfassung der Studienpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie. Die zur Bearbeitung der Fragestellung herangezogenen Daten stammen zum einen aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité und zum anderen aus dem pädiatrischen Register für Stammzelltransplantationen (PRST), das an der Medizinischen Hochschule Hannover angesiedelt ist. Die Eltern der Patienten bzw. geschäftsfähige Kinder selbst stimmten der Aufnahme und Bearbeitung ihrer Daten im Rahmen von Studien zu. Das Studienende war der 01.01.2017, ab diesem Zeitpunkt wurden alle Daten eingefroren.

Der Datensatz aus der Kinderklinik der Charité enthält Informationen über Patienten, die in den Jahren von 1997 bis 2016 an der Charité eine SZT erhalten haben. Alle relevanten Daten wurden aus Patientenakten und der krankenhausinternen elektronischen Datenbank SAP in Microsoft Excel übertragen und entsprechend dokumentiert. Der Datensatz des PRST enthält Informationen über Patienten, die in den Jahren 2011 bis 2016 eine SZT in verschiedenen Transplantationszentren in Deutschland erhalten haben und an die AML SCT-BFM 2007 Studienzentrale gemeldet, aber nicht in die Studie AML SCT-BFM 2007 mit einbezogen wurden. Der Datensatz wurde mit Hilfe von Microsoft Excel so an den der Charité angepasst, dass beide Datensätze vergleichbar waren.

145 Patienten im Alter von 0 bis 21 Jahren, die an primärer AML erkrankt waren und zum ersten Mal eine SZT erhalten haben, wurden in die Auswertung einbezogen. Patienten, die an einer sekundären AML oder anderen Malignitäten erkrankt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Als SZ-Quelle für die SZT dienten SZ aus PB, KM und NSB.

Bei Erstellung der Arbeit wurde die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis beachtet.

2.2 Definitionen

Neben einer Analyse der Gesamtpopulation erfolgte ein Vergleich von vier verschiedenen Subgruppen. Als erster Schritt wurden die Patienten nach dem Ort, an dem ihre SZT stattfand, in „Berliner Patienten“ (alle Patienten, die an der Charité ihre SZT erhalten haben) und „PRST Patienten“ (alle Patienten, die im PRST registriert wurden) eingeteilt. Nachfolgend wurden „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ vergleichend betrachtet.

In den jeweiligen Subgruppen wurden die Patienten in weitere Untergruppen eingeteilt, die im Folgenden beschrieben werden.

Das Alter aller Patienten wurde definiert als das Alter bei SZT. Dabei gilt zu beachten, dass eine Studienpopulation als rein pädiatrisch gilt, wenn das Patientenalter nicht über 18 Jahre hinausgeht. Aufgrund der Weiterbehandlung von bekannten Patienten umfasst die vorliegende Studie eine Altersverteilung von 0 – 21 Jahren. Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT neun Jahre und jünger waren, wurden mit denen verglichen, die zum Zeitpunkt der SZT älter als neun Jahre waren.

Anhand des Geschlechts wurden weibliche und männliche Patienten getrennt betrachtet.

Des Weiteren erfolgte die Einteilung aller Patienten nach der FAB-Klassifikation in Subtypen mit jeweils unterschiedlichen Risikoprofilen (vgl. Tabelle 1A). Aufgrund ähnlicher Prognosen der einzelnen Subtypen wurden diese weiter zusammengefasst in drei Untergruppen: „M1/M2“ sowie „M0/4/5“ und „andere“ FAB-Subtypen. Zu letzterer Gruppe zählen neben den FAB-Subtypen M6 und M7 auch nicht durch die FAB-Klassifikation klassifizierbare Subtypen. Aufgrund der späteren Zeitpunkte der SZT, die in dem PRST registriert wurden, wurde dort für die AML vermehrt die Klassifikation der der Weltgesundheitsorganisation (vgl. Abschnitt 1.1) verwendet, sodass in der vorliegenden Analyse einige Subtypen nicht durch die in Berlin verwendete FAB-Klassifikation klassifizierbar waren. Diese zählten in die Gruppe „andere“.

Anhand des Status ihrer zugrundeliegenden Erkrankung zum Zeitpunkt der SZT wurden Patienten mit einer Kompletten Remission (CR) im Vergleich zu Patienten ohne Therapieansprechen betrachtet. Zu letzterer Gruppe zählen Patienten mit einer partiellen Remission (PR), einer refraktären Erkrankung oder Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT einen Progress bzw. ein Rezidiv hatten. Durch Knochenmarkpunktionen zu festgelegten Zeitpunkten sowie bei Verdacht auf einen Krankheitsrückfall wurde das Therapieansprechen überwacht und so der Krankheitsstatus ermittelt. Die Definitionen des Krankheitsstatus bei SZT erfolgten anhand durch Creutzig et al. modifizierter Kriterien des National Cancer Institutes sowie der Empfehlungen von Döhner et al. (vgl. Tabelle 3) (8,64,65).

Tabelle 3: Definitionen des Krankheitsstatus¹⁶

Krankheitsstatus	Definition
CR	Blasten im KM < 5%; keine Blasten mit Auerstäbchen; kein extramedullärer Befall; Neutrophile > 1000/ μ l; Thrombozyten > 80.000/ μ l ¹⁷ ; kein Bedarf von Bluttransfusionen
Rezidiv	Blasten im KM \geq 5% <i>oder</i> Wiederauftreten von Blasten im Blut <i>oder</i> Entwicklung eines extramedullären Befalls
PR	alle hämatologischen Kriterien von CR; Reduktion der Blasten im Knochenmark auf 5 – 25% und Reduktion der Blastenzahl im KM vor Therapie um > 50%
Nichtansprechen	kein Erreichen einer CR oder PR; nur Patienten, die \geq 7 Tage nach Therapieabschluss überleben; mit Nachweis von persistierender Leukämie über Blut und/oder KM Untersuchung

Das Rezidiv ist eine zeitabhängige Variable, sodass bei der Überlebenszeitanalyse eine Landmark-Analyse durchgeführt werden muss. Dafür wurden die Patienten drei Gruppen zugeteilt: Patienten, die ein Rezidiv in den ersten sechs Monaten nach SZT erlitten, definiert als „Patienten mit frühem Rezidiv“, Patienten, die nach sechs Monaten bis zu einem Jahr an einem Rezidiv erkrankten, definiert als „Patienten mit spätem Rezidiv“ sowie Patienten mit einem Rezidiv nach mehr als einem Jahr nach SZT oder ohne Rezidiv, definiert als „Patienten ohne Rezidiv“.

Verstorbene Patienten wurden unabhängig von der Todesursache gruppiert und mit überlebenden Patienten verglichen. Die Todesursache war entweder durch ein Rezidiv oder durch einen nicht mit dem Rezidiv in Verbindung stehenden Grund (Nicht Rezidiv-bedingte Mortalität, Non-Relapse-Mortality, NRM) bedingt. Hinsichtlich des Dreimonatsüberleben wurden Patienten, die in den ersten drei Monaten nach SZT verstarben, getrennt betrachtet von Patienten, die drei Monaten oder später nach SZT verstarben.

Die Definitionen der Überlebenszeiten erfolgten nach allgemein akzeptierten Standards (vgl. Döhner et al. 2010) (64). Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde definiert als die Zeit vom Tag der SZT bis zum Tod durch jede Ursache. Patienten, die in der Studienzeit nicht verstarben, wurden an dem Tag, an dem zuletzt bekannt war, dass sie leben, zensiert. Das Rezidiv-freie Überleben (Relapse Free Survival, RFS) wurde definiert als die

¹⁶ Modifiziert nach (8,65).

¹⁷ Bei pädiatrischen Patienten sollten die Chemotherapie-Blöcke mit sehr wenig Verzögerung durchgeführt werden, sodass die Therapie fortgesetzt wird, auch wenn noch keine komplette Erholung der Plättchen vorliegt. Aus diesem Grund liegt der Grenzwert, der eine komplette Remission (Complete Remission, CR) definiert, bei pädiatrischen Patienten bereits bei > 80.000 / μ l (8).

Zeit vom Tag der SZT bis zum Tag des Rezidivs. Patienten, die während der Studienzeit kein Rezidiv erlitten, wurden an dem Tag, an dem zuletzt bekannt war, dass sie kein Rezidiv erlitten hatten, zensiert. Das Ereignisfreie Überleben (Event Free Survival, EFS) wurde definiert als der Zeitraum vom Tag der SZT bis zu einem Event oder dem Ende der Beobachtung. Als Event galt ein Transplantatversagen – in der vorliegenden Studie definiert durch das Erhalten einer weiteren SZT – Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache.

Eine GvHD ist definiert als ein durch die Immunantwort von transplantierten allogenen Zellen auf die vom Empfänger-Gewebe exprimierte Histokompatibilitäts-Antigene entstehendes Syndrom. Eine akute GvHD (aGvHD) beschreibt eine allogene inflammatorische Antwort in der Haut, Leber und im Gastrointestinaltrakt. Als chronische GvHD (cGvHD) wurde jede GvHD bezeichnet, die länger als Tag 100 nach SZT anhielt oder sich erst danach neu entwickelte (29). Diese klassische Definition wurde verwendet, da die älteren Daten keine präzisere Einteilung zuließen. In einer ersten Analyse wurden zunächst Patienten mit einer aGvHD, Patienten mit einer cGvHD und Patienten ohne GvHD untereinander verglichen. In einer zweiten Analyse wurden aufgrund der geringen Fallzahlen Patienten mit einer GvHD (unabhängig davon, ob akut oder chronisch) und Patienten ohne GvHD miteinander verglichen.

Da die GvHD eine zeitabhängige Variable ist, muss bei der Überlebenszeitanalyse eine Landmark-Analyse durchgeführt werden. Es wurden drei Patientengruppen definiert: „Patienten ohne GvHD“ waren alle Patienten, die nach SZT keine GvHD entwickelt haben, „Patienten mit früher GvHD“ beinhaltete alle Patienten, die in den ersten 21 Tagen nach SZT an einer GvHD erkrankten und „Patienten mit später GvHD“ waren alle Patienten, die nach 21 Tagen nach SZT eine GvHD entwickelten. Bei den Patienten mit einer GvHD wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht zwischen einer aGvHD und cGvHD differenziert.

Für die Definition der SZT-Paarung wurden die HLA-Kompatibilität sowie der Verwandtschaftsgrad von Empfänger und Spender der SZT herangezogen. Die HLA-Kompatibilität für die SZT galt als passend, wenn 10/10 oder 9/10 der HLA-Antigene des Empfängers und Spenders übereinstimmten. Alle anderen Kombinationen wurden als nicht passend klassifiziert (1,25). Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Studie keine genauere Einteilung der HLA-Kompatibilität vorgenommen werden konnte, da aufgrund des Alters der Daten die HLA-Typisierung initial nicht immer hochauflösend war und dementsprechend genauere Daten fehlen. In Bezug auf den Verwandtschaftsgrad wurden mit den Kindern verwandte Spender („Familienspender“) von mit den Kindern nicht verwandten Spendern („Fremdspender“) unterschieden. Daraus ergeben sich folgende vier Definitionen

für die SZT-Paarung: Ein verwandter Spender mit passenden HLA-Merkmalen wurde definiert als passender Familienspender (Matched Related Donor, MRD), einer mit nicht passenden HLA-Merkmalen als nicht passender Familienspender (Mismatched Related Donor, MMRD). Waren die Empfänger nicht verwandt mit dem Spender, die HLA-Merkmale aber passend, galten sie als passender Fremdspender (Matched Unrelated Donor, MUD). Bei nicht passenden HLA-Merkmalen wurde ein nicht verwandter Spender als nicht passender Fremdspender (Mismatched Unrelated Donor, MMUD) definiert.

Als SZ-Quelle wurden KM, PB oder NSB verwendet.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lagen keine Daten zu den Dosierungen der verwendeten Medikamente vor. Da eine RTC vor allem mit Reduzierung der Dosierung des Busulfans erreicht wird, war die Unterscheidung der Konditionierungsschemata in MAC und RTC in der vorliegenden Studie nicht möglich. Ein Beispiel ist Busulfan in Kombination mit Fludarabin, das sowohl in hoher Dosierung als MAC als auch in niedrigerer Dosierung als RIC verabreicht werden kann (24). Aus diesem Grund wurden zur besseren Vergleichbarkeit die in der vorliegenden Studie sehr heterogenen Konditionierungsschemata in folgende Gruppen zusammengefasst: Busulfan + Cyclophosphamid +/- Melphalan („Bu+Cyclo+/-Mel“), Fludarabin + Treosulfan +/- weitere Substanzen („Flu+Treo“), Fludarabin + Thiotepa + Melphalan („Flu+TT+Mel“), FLAMSA¹⁸ +/- weitere Substanzen („FLAMSA“) und andere Konditionierungsschemata („andere“). Dabei ist davon auszugehen, dass Bu+Cyclo (+/- weitere Substanzen) sowie Flu+TT (+/- weitere Substanzen) eher im Rahmen eines MAC und FLAMSA im Rahmen eines RIC gegeben wurden.

Des Weiteren wurden Patienten, die im Rahmen ihrer Konditionierung zusätzlich ATG erhalten haben, verglichen mit denjenigen, die kein ATG erhalten haben.

Um die CMV-Last zu quantifizieren und eine CMV-Reaktivierung zu detektieren, wurde an der Charité vor 2006 eine CMV-Virämie mit Hilfe einer qualitativen PCR festgestellt. Ab 2006 wurde eine quantitative PCR-Methode verwendet. Waren mehr als 750 Viruskopien im Plasma nachweisbar, ging man von einer CMV-Reaktivierung aus. Der CMV-Nachweis wurde ab 2000 wöchentlich durchgeführt, in den Jahren davor nur bei Indikation. In Bezug auf alle SZT, die in dem PRST registriert wurden, lagen keine Informationen zur Bestimmung der Viruslast vor.

Von einem positiven CMV-Serostatus der Spender (S) und Empfänger (E) ging man aus, wenn die serologische Immunglobulin G-Bestimmung positiv ausfiel. Ein positiver

¹⁸ FLAMSA = Fludarabin, Amsacrin und Cytarabin

Immunglobulin M – Serostatus in Verbindung mit einem negativen Immunglobulin G – Serostatus wurde als CMV-Neuinfektion definiert.

In Bezug auf die CMV-Serostatus-Paarungen von Empfänger und Spender bei der SZT („CMV Serostatus-Paarung (E/S)“) wurden folgende vier Ausprägungen definiert: „neg/neg“ bei seronegativem Empfänger und Spender, „pos/neg“ bei seropositivem Empfänger und seronegativem Spender, „neg/pos“ bei seronegativem Empfänger und seropositivem Spender und „pos/pos“ bei seropositivem Empfänger und Spender.

Die CMV-Reaktivierung ist eine zeitabhängige Variable, sodass bei der Überlebenszeitanalyse eine Landmark-Analyse durchgeführt werden muss. Dafür wurden die Patienten drei Gruppen zugeteilt: Patienten, die keine CMV-Reaktivierung erlitten, definiert als „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“, Patienten, die eine CMV-Reaktivierung innerhalb der ersten 30 Tage nach SZT erlitten, definiert als „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ sowie „Patienten mit einer später CMV-Reaktivierung“, definiert als Patienten mit einer CMV-Reaktivierung nach 30, aber vor 91 Tagen.

2.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das RFS nach SZT in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung. Sekundäre Endpunkte waren das OS sowie das EFS nach SZT. Als mögliche Einflussfaktoren auf diese Endpunkte zählten der Ort der Durchführung der SZT, das Alter und Geschlecht der Patienten, der FAB-Subtyp der AML-Erkrankung und Erkrankungsstatus bei SZT, die SZT-Paarung und -Quelle, die Konditionierungsschemata und ATG-Gabe, der CMV-Serostatus bzw. die CMV-Serostatus-Paarung der Empfänger und Spender der SZT sowie eine eventuell aufgetretene akute oder chronische GvHD der Patienten.

2.4 Statistische Analyse

Die Datenauswertung und statistische Überprüfung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS® Statistic 25. Für die Gesamtpopulation wurden zunächst die Häufigkeiten der Grundvariablen – die Baselinecharakteristika Alter, Geschlecht, FAB-Subtyp, Krankheitsstatus bei SZT, Rezidiv, Letalität, Todesursache, Dreimonatsüberleben, Event, a/c GvHD sowie die Transplantatcharakteristika Verwandtschaft der Spender und Empfänger, HLA-Kompatibilität, SZ-Quelle, Konditionierungsschemata, ATG-Gabe, CMV-Serostatus bzw. CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender der SZT sowie CMV-Reaktivierung – bestimmt. Im Folgenden wurden diese Grundvariablen in den

Subpopulationen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ in einer univariaten Analyse getrennt betrachtet, um danach statistische Abhängigkeiten zu schaffen. Die statistische Überprüfung der Ergebnisse erfolgte zur Bestimmung des Signifikanzniveaus bei dichotomen Variablen mit Hilfe des exakten Fisher Test, bei allen anderen Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests.

Als zweiter Schritt wurde die Verteilung der CMV-Reaktivierung in den einzelnen Ausprägungen der Grundvariablen untersucht. Auch hier wurden zunächst die Häufigkeiten der CMV-Reaktivierungen in den einzelnen Ausprägungen der Grundvariablen bestimmt, um danach statistische Abhängigkeiten zu schaffen. Die statistische Überprüfung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher bzw. mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests.

Die Überlebenszeiten OS, RFS und EFS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Die statistische Überprüfung der Ergebnisse erfolgte mit dem Log-Rank Test. Aufgrund der zeitlichen Abhängigkeit der Variablen Rezidiv, CMV-Reaktivierung sowie a/c GvHD wurden jeweils Landmark-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode graphisch dargestellt und mit Hilfe des Log-Rank Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Bei der Bestimmung des Signifikanzniveaus galt bei allen Analysen $p\text{-Wert} \leq 0,05$ als statistisch signifikant. Der Trend eines Unterschieds wurde für alle $p\text{-Werte} \leq 0,2$ angenommen. Alle Tests waren zweiseitig.

Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline- und Transplantatcharakteristika

Zu Beginn der Auswertung lagen zwei Datensätze vor, die für die Analyse zusammengeführt wurden. Der erste Datensatz enthält Daten aus Patientenakten der Charité (n = 42), der zweite stammt aus dem PRST (n = 142). Da dem PRST SZT-Daten verschiedener Transplantationszentren gemeldet wurden, handelt es sich in der vorliegenden Studie um eine multizentrische Studie. Aus dem Datensatz der Charité konnten alle Patienten in die Studie einbezogen werden, aus dem des PRST mussten 39 Patienten ausgeschlossen werden. 27 Patienten aus dem Datensatz des PRST hatten ihre SZT nach dem festgesetzten Studienende am 01.01.2017 erhalten. Nach Zusammenführen der Daten waren neun Patienten mehrfach im PRST Datensatz vorhanden. Sechs dieser Patienten haben zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite SZT erhalten, ein Patient drei weitere. Für diese Patienten wurden jeweils die erste SZT in die Analyse mit einbezogen, alle folgenden SZT wurden als Therapieversagen gewertet. Von einem Patienten lagen zwei identische Datenreihen vor. Des Weiteren war für einen Patienten keine Spezifizierung der Grunderkrankung vorhanden und einer war an einem Myeloischen Sarkom erkrankt, sodass diese ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei drei Patienten in dem Datensatz des PRST waren zum Zeitpunkt der Analyse Informationen zum CMV-Serostatus des Spenders unvollständig, bei zwei fehlten Informationen zum Krankheitsstatus bei SZT und bei einem zum Auftreten einer a/c GvHD. Letztere Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen und bei jeweiligen Subgruppenanalysen ausgeschlossen. Im Folgenden wird daher von einer Gesamtpopulation mit 145 Patienten (n = 145) ausgegangen. Von diesen Patienten erhielten 42 Patienten in Berlin und 103 Patienten in verschiedenen Transplantationszentren in Deutschland ihre erste SZT. Als Grundlage für die Analyse wurden die Baseline- und Transplantatcharakteristika für die Gesamtpopulation (n = 145), aber auch für einzelne Subgruppen berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Vorgehensweisen in Bezug auf CMV-Monitoring und -Therapie sowie Durchführung der SZT wurden die Subgruppen „Berliner Patienten“ (n = 42) und „PRST Patienten“ (n = 103) gebildet und die Verteilung der Baseline- und Transplantatcharakteristika in diesen Gruppen analysiert, um Unterschiede zwischen beiden Datensätzen aufzudecken.

Für jede Ausprägung der Baseline- und Transplantatcharakteristika wurde das Auftreten einer CMV-Reaktivierung analysiert, um Einflussfaktoren auf eine CMV-Reaktivierung festzustellen.

3.1.1 Baselinecharakteristika in der Gesamtpopulation und in Bezug auf den Ort der SZT

Mit zwei verschiedenen Häufigkeitsgipfeln – der erste zwischen ein und zwei Jahren und der zweite bei 17 Jahren – betrug das mediane Alter aller Patienten neun Jahre, wobei das Alter bei Patienten aus Berlin von 0 – 19 und bei im PRST registrierten Patienten von 0 – 21 Jahren reichte (vgl. Abb. 1A).

Männliche und weibliche Patienten erhielten in beiden Untergruppen etwa gleich häufig eine SZT im Rahmen einer AML ($p = 0,585$). 64,3% ($n = 27$) aller Transplantierten in Berlin und 53,4% ($n = 55$) der im PRST registrierten Patienten waren männlich.

Mit 25,5% ($n = 37$) der Gesamtpopulation waren die Patienten am häufigsten an einer akuten myelomonozytären Leukämie (FAB M4) erkrankt. Es folgten die akute myeloische Leukämie mit Ausreifung (FAB M2; 19,3%) und die akute Monozyten Leukämie (FAB M5; 17,2%). 13,1% ($n = 19$) der Patienten waren an einer akuten Megakaryoblasten-Leukämie (FAB M7) erkrankt. Die akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung (FAB M0; 4,8%), akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung (FAB M1; 7,6%) und die akute Erythroleukämie (2,1%) waren jeweils mit weniger als 10% in der Gesamtpopulation vertreten. Einige AML-Subtypen konnten nicht nach der FAB-Klassifikation definiert werden, sodass 10,3% ($n = 15$) in die Untergruppe „andere AML-Formen“ fielen (vgl. Tabelle 4). Bei Letzteren handelt es sich ausschließlich um Patienten, die im PRST registriert wurden.

Tabelle 4: Verteilung der AML-Subgruppen in der gesamten Studienpopulation ($n = 145$)

AML-Subgruppe	n (%)
FAB M0	7 (4,8)
FAB M1	11 (7,6)
FAB M2	28 (19,3)
FAB M4	37 (25,5)
FAB M5	25 (17,2)
FAB M7	19 (13,1)
Akute Erythroleukämie	3 (2,1)
Andere AML-Formen ¹⁹	15 (10,3)

80,4% ($n = 115$) aller Patienten hatten vor der SZT eine CR erreicht. Dies unterschied sich in den beiden Untergruppen nicht, 85,7% ($n = 36$) der „Berliner Patienten“ und 78,2% ($n = 79$)

¹⁹ Hierunter fallen folgende Erkrankungen: nicht anderweitig kategorisierte/spezifizierte AML ($n = 6$); AML mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO); AML mit 11q23, (MLL) Anomalien ($n = 3$); unbekannte AML ($n = 4$); AML mit abnormal KM Eosinophilen und inv(16) (p13;q22) ($n = 1$).

der „PRST Patienten“ hatten bei SZT eine CR ($p = 0,361$). Für zwei Patienten lagen die Information zum Erkrankungsstatus bei SZT zum Zeitpunkt der Analyse nicht vor.

Insgesamt erlitten 35 Patienten ein Rezidiv. Die Inzidenz der Rezidive unterschied sich in beiden Subpopulationen nicht, 26,2% ($n = 11$) der „Berliner Patienten“ und 23,3% ($n = 24$) der „PRST Patienten“ erlitten ein Rezidiv ($p = 0,813$).

In der Gesamtpopulation verstarben 32,4% aller Patienten ($n = 47$). Die Mortalitätsraten der „Berliner Patienten“ und der „PRST Patienten“ unterschieden sich nicht (35,7% in Berlin, 31,1% im PRST, $p = 0,696$). In der Gesamtpopulation überlebten 13,1% der Kinder ($n = 19$) die ersten drei Monate nicht. 59,6% ($n = 28$) aller verstorbenen Patienten verstarben drei oder mehr Monate nach der SZT. Die Todesursache war bei 63,8% ($n = 30$) das Rezidiv und bei 36,2% ($n = 17$) eine NRM. Obwohl das Rezidiv bei „Berliner Patienten“ mit 73,3% ($n = 11$) häufiger als bei Patienten, die im PRST registriert wurden (59,4% $n = 19$) die Todesursache zu sein schien, konnte dieser Unterschied nicht bestätigt werden ($p = 0,517$). Gründe für die NRM waren bei „PRST Patienten“ Infektionen, thrombotische Mikroangiopathie, Blutung unter einer extrakorporalen Membranoxygenierung, venöse okklusive Leberkrankheit, pulmonale und kardiologische Toxizität, lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation, Sepsis und Adenovirusinfektion. In Berlin waren pulmonale Aspergillose und Bronchiolitis obliterans Gründe für die NRM. Insgesamt trat in der Gesamtpopulation bei 36,5% ($n = 53$) ein Event – Transplantatversagen, Rezidiv oder Tod – auf. Die Verteilung der Events unterschied sich dabei in beiden Untergruppen nicht ($p = 0,712$).

Bei 53,5% ($n = 77$) der Gesamtpopulation trat eine GvHD auf, unabhängig davon, ob akut oder chronisch. In der Gruppe der „PRST Patienten“ war dies mit 47,1% ($n = 48$) seltener der Fall als bei den „Berliner Patienten“, von denen 69% ($n = 29$) eine GvHD erlitten ($p = 0,018$). 51,7% ($n = 75$) aller Kinder hatten eine aGvHD. „Berliner Patienten“ schienen mit 64,3% ($n = 27$) etwas häufiger eine aGvHD zu haben als „PRST Patienten“ (47,1%, $n = 48$; $p = 0,068$). Eine cGvHD trat bei den „PRST Patienten“ seltener auf (7,8% vs. 26,2%, $p = 0,006$). Sowohl in der Gruppe der „Berliner Patienten“ als auch der „PRST Patienten“ hatten Kinder häufiger eine aGvHD als cGvHD (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Baselinecharakteristika in Zusammenhang mit dem Ort der SZT

	Berlin n (%) ²⁰	PRST n (%)	Gesamt n (%)	p-Wert ²¹
n	42	103	145	
Alter (Median;Range)	8,5; 0 - 19	9; 0 - 21	9; 0-21	
Alter				0,585
≤ 9	24 (57,1)	53 (51,5)	77 (53,1)	
> 9	18 (42,9)	50 (48,5)	68 (46,9)	
Geschlecht				0,27
weiblich	15 (35,7)	48 (46,6)	63 (43,4)	
männlich	27 (64,3)	55 (53,4)	82 (56,6)	
FAB-Subtyp				0,284
M1/M2	12 (28,6)	27 (26,2)	39 (26,9)	
M0/4/5	23 (54,8)	46 (44,7)	69 (47,6)	
andere	7 (16,7)	30 (29,1)	37 (25,5)	
Krankheitsstatus bei Transplantation				0,361
CR	36 (85,7)	79 (78,2)	115 (80,4)	
kein Therapieansprechen	6 (14,3)	22 (21,8)	28 (19,6)	
fehlend	0	2	2	
Rezidiv				0,831
nein	31 (73,8)	79 (76,7)	110 (75,9)	
ja	11 (26,2)	24 (23,3)	35 (24,1)	
Letalität				0,696
nein	27 (64,3)	71 (68,9)	98 (67,6)	
ja	15 (35,7)	32 (31,1)	47 (32,4)	
Todesursache				0,517
NRM	4 (26,7)	13 (40,6)	17 (36,2)	
Rezidiv	11 (73,3)	19 (59,4)	30 (63,8)	
Dreimonatsüberleben				0,790
nein	6 (14,3)	13 (12,6)	19 (13,1)	
ja	36 (85,7)	90 (87,4)	126 (86,9)	
Event				0,712
nein	27 (64,3)	65 (63,1)	92 (63,4)	
Transplantatversagen	0	3 (2,9)	3 (2,1)	
Rezidiv	11 (26,2)	24 (23,3)	35 (24,1)	
Tod	4 (9,5)	11 (10,7)	15 (10,3)	
GvHD				0,018
nein	13 (31,0)	54 (52,9)	67 (46,5)	
ja	29 (69,0)	48 (47,1)	77 (53,5)	
fehlend	0	1	1	
aGvHD				0,068
nein	15 (35,7)	54 (52,9)	69 (47,9)	
ja	27 (64,3)	48 (47,1)	75 (52,1)	
fehlend	0	1	1	
cGvHD				0,006
nein	31 (73,8)	94 (92,2%)	125 (86,8)	
ja	11 (26,2)	8 (7,8)	19 (13,2)	
fehlend	0	1	1	

²⁰ Alle Prozentangaben in dieser Tabelle und in Tabelle 7 ergeben für jede Ausprägung der Baselinecharakteristika addiert 100%.

²¹ In der gesamten Arbeit wurde der p-Wert bei dichotomen Variablen mit Hilfe des exakten Fisher Tests, bei allen anderen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet.

3.1.2 Transplantatcharakteristika in der Gesamtpopulation und in Bezug auf den Ort der SZT

Die SZT wurden in den Jahren 1997 – 2016 entweder an der Charité – Universitätsmedizin Berlin oder an anderen Transplantationszentren in Deutschland durchgeführt. Es ist anzumerken, dass nur 30 der in diese Studie einbezogenen SZT vor 2011 durchgeführt wurden, wobei keine der SZT, die in dem PRST registriert wurde, vor 2011 stattfand.

Spender der SZT waren entweder Familien- oder Fremdspender mit passenden HLA-Merkmalen (9 oder 10/10 Merkmale stimmen überein) oder nicht passenden Merkmalen. Mehr als die Hälfte der Spender für die SZT waren sowohl bei den „Berliner Patienten“ als auch bei den „PRST Patienten“ Fremdspender (64,3% (n = 27) in Berlin, 56% (n = 56) im PRST; p = 0,456).

Die HLA-Antigene von Spender und Empfänger stimmten bei 63,4% (n = 90) der Patienten in der Gesamtpopulation überein, wobei der Anteil dieser bei den „Berliner Patienten“ höher lag. 83,3% (n = 35) aller „Berliner Patienten“ erhielten eine SZT von einem Spender, der in 9 oder 10/10 HLA-Merkmalen übereinstimmte, wohingegen von den Patienten, die im PRST registriert wurden, nur 55% (n = 55) eine SZT mit HLA-passenden Merkmalen erhielten (p = 0,001).

Als SZ-Quelle wurde in der Gruppe der „Berliner Patienten“ ausschließlich KM (73,8%) oder PB (26,2%) verwendet. In der Gruppe der „PRST Patienten“ erhielten zwei Patienten SZ aus NSB (2,1%). Insgesamt wurde bei den Patienten aus letzterer Untergruppe im Vergleich zu den „Berliner Patienten“ seltener KM (45,6%) als SZ-Quelle verwendet (p = 0,007).

44,1% (n = 64) aller Kinder erhielten Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid mit oder ohne Melphalan als Konditionierungsschema. Es ist sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ das am häufigsten verabreichte Konditionierungsschema, allerdings gab es deutliche Unterschiede in der Verteilung der Schemata (p < 0,001). In Berlin erfolgte die Konditionierung in 81% der Fälle (n = 34) mit Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid. „PRST Patienten“ wurden heterogener behandelt. Obwohl diese ebenfalls am häufigsten Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid erhalten hatten, entspricht dies in dieser Subgruppe nur 29,1% (n = 30). Bei je 20,4% (n = 21) enthielt das Konditionierungsschema Fludarabin in Kombination mit Treosulfan (+/- weitere Substanzen) oder Fludarabin in Kombination mit Thiotepa und Melphalan. In der Gruppe der „Berliner Patienten“ wurde bei einem Patienten (2,4%) letztere Kombination verwendet. 19,4% der „PRST Patienten“ erhielten „andere“ Konditionierungsschemata, bei den „Berliner Patienten“ war dies in 7,1% der Fall. In beiden

Untergruppen basierte bei ca. 10% der Patienten das Konditionierungsschema auf FLAMSA („Berliner Patienten“: 9,5%, „PRST Patienten“: 10,7%).

Die Gabe von ATG erfolgte bei 71,4% der Patienten in der Gesamtpopulation. In den beiden Untergruppen unterschied sich der Anteil der Patienten, die ATG im Rahmen ihrer Konditionierung erhalten hatten, nicht (71,4% vs. 68,9%, $p = 0,844$). ATG wird im Allgemeinen bei Fremdspendern im Rahmen der SZT verabreicht. In der Gesamtpopulation wurde bei 89,2% ($n = 74$) der Patienten mit Fremdspender und bei 42,4% ($n = 25$) der Patienten mit einem Familienspender ATG verabreicht. In der Gruppe der „Berliner Patienten“ erhielten alle Patienten mit einem Fremdspender ($n = 27$) und 20% ($n = 3$) der Familienspender ATG. In der Gruppe der „PRST Patienten“ wurde dagegen bei 83,9%

($n = 47$) der Patienten mit einem Fremdspender und bei 50% ($n = 22$) der Familienspender ATG gegeben (Daten nicht gezeigt).

In Hinsicht auf den CMV-Serostatus von Empfänger und Spender fiel kein Unterschied zwischen beiden Untergruppen auf (CMV-Serostatus Empfänger: $p = 0,358$, CMV-Serostatus Spender: $p = 0,714$, CMV-Serostatus-Paarung (E/S): $p = 0,482$). 55,3% ($n = 57$) der SZT-Empfänger, die im PRST registriert wurden, und 64,3% ($n = 27$) der „Berliner Patienten“ hatten vor Durchführung der SZT einen positiven CMV-Status. Die Spender der SZT wiesen in beiden Datensätzen häufiger einen negativen CMV-Serostatus auf (57,1% in Berlin vs. 53% im PRST). Daraus ergeben sich folgende vier CMV-Serostatus-Paarungen der Empfänger und Spender: Die „Berliner Patienten“ hatten am häufigsten eine „pos/neg“ Paarung (38,1%, $n = 16$), gefolgt von einer „pos/pos“ (26,2%, $n = 11$) und „neg/neg“ (19%, $n = 8$). Am seltensten kam die „neg/pos“ Paarung vor (16,7%, $n = 7$). Bei den „PRST Patienten“ war die häufigste Kombination „pos/pos“ (31%, $n = 31$), gefolgt von „neg/neg“ (27%, $n = 27$) und „pos/neg“ (26, $n = 26$). Die seltenste Paarung war mit 16% ($n = 16$) wie in Berlin „neg/pos“ (vgl. Abb. 2A).

Eine CMV-Reaktivierung war bei 18,6% der Patienten in der Gesamtpopulation ($n = 27$) detektierbar. Mit einem Anteil von 21,4% ($n = 9$) bei „Berliner Patienten“ war dies nicht signifikant häufiger der Fall als bei Kindern, die im PRST registriert wurden (17,5%, $p = 0,640$, vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Transplantatcharakteristika in Zusammenhang mit dem Ort der SZT

	Berlin n (%) ²²	Andere KH n (%)	Gesamt n (%)	p-Wert
Spender				0,456
Familienspender	15 (35,7)	44 (44)	59 (41,5)	
Fremdspender	27 (64,3)	56 (56)	83 (58,5)	
fehlend	0	3	3	
HLA - Kompatibilität				0,001
passend	35 (83,3)	55 (55)	90 (63,4)	
nicht passend	7 (16,7)	45 (45)	52 (36,3)	
SZ-Quelle				0,007
KM	31 (73,8)	47 (45,6)	78 (53,8)	
PB	11 (26,2)	53 (51,5)	64 (44,1)	
NSB	0	3 (2,9)	3 (2,1)	
Konditionierungsschema				< 0,001
Bu + Cyclo +/- Mel	34 (81,0)	30 (29,1)	64 (44,1)	
Flu + Treo	0 (0,0)	21 (20,4)	21 (14,5)	
(+/- weitere Substanzen)				
Flu + TT + Mel	1 (2,4)	21 (20,4)	22 (15,2)	
FLAMSA	4 (9,5)	11 (10,7)	15 (10,3)	
(+/- weitere Substanzen)				
andere	3 (7,1)	20 (19,4)	23 (15,9)	
ATG-Gabe				0,844
nein	12 (28,6)	32 (31,1)	44 (30,3)	
ja	30 (71,4)	71 (68,9)	101 (69,7)	
CMV-Serostatus (Empfänger)				0,358
positiv	27 (64,3)	57 (55,3)	84 (57,9)	
negativ	15 (35,7)	46 (44,7)	61 (42,1)	
(Spender)				0,714
positiv	18 (42,9)	47 (47)	65 (45,8)	
negativ	24 (57,1)	53 (53)	77 (54,2)	
(Empfänger/Spender)				0,482
pos/pos	11 (26,2)	31 (31,0)	42 (30,2)	
neg/neg	8 (19,0)	27 (27)	35 (24,6)	
pos/neg	16 (38,1)	26 (26)	42 (29,6)	
neg/pos	7 (16,7)	16 (16)	23 (16,2)	
fehlend	0	3	3	
CMV – Reaktivierung				0,640
nein	33 (78,6)	85 (82,5)	118 (81,4)	
ja	9 (21,4)	18 (17,5)	27 (18,6)	

Nach Analyse der Baseline- sowie Transplantatcharakteristika in der Gesamtpopulation und in den beiden Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ konnten wenige Unterschiede in Bezug auf diese Charakteristika zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden. Bei „Berliner Patienten“ trat eine GvHD häufiger auf ($p = 0,018$). Bei den „PRST Patienten“ wurden dagegen häufiger SZT mit einer nicht passenden HLA- Kompatibilität ($p < 0,001$) sowie KM als SZT-Quelle ($p = 0,007$) als in Berlin verwendet.

²² Alle Prozentangaben in dieser Tabelle sowie in Tabelle 8 ergeben jeweils pro Charakteristikum für den Ort der SZT addiert 100%.

3.1.3 Baselinecharakteristika in Bezug auf eine CMV-Reaktivierung

Um mögliche Einflussfaktoren auf eine CMV-Reaktivierung zu untersuchen, wurde die Verteilung der Ausprägung „CMV-Reaktivierung“ (n= 27) und „keine CMV-Reaktivierung“ (n= 118) für alle Baseline- und Transplantatcharakteristika untersucht und mit Hilfe des exakten Fisher Tests bei dichotomen Variablen bzw. mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests auf statistische Signifikanz geprüft.

Mit einem medianen Alter von acht Jahren waren die Patienten, die keine CMV-Reaktivierung aufwiesen, jünger als Patienten, bei denen CMV reaktivierte, deren medianes Alter lag bei 11 Jahren. Mit 85,7% (n = 66) schienen Patienten, die bei SZT neun Jahre oder jünger waren, im Vergleich zu Patienten, die bei SZT älter als neun Jahre waren, häufiger keine CMV-Reaktivierung zu haben (> 9 Jahre: 76,5%, n = 52; p = 0,2).

Die Inzidenz der CMV-Reaktivierungen unterschied sich zwischen den „Berliner Patienten“ und den „PRST Patienten“ nicht (Berlin: 21,4% vs. PRST: 17,5%; p = 0,64).

In Bezug auf das Geschlechterverhältnis lag der Trend eines Unterschieds zwischen beiden Subgruppen vor (p = 0,085). Mit 25,4% (n = 16) waren weibliche Patienten häufiger von einer CMV-Reaktivierung betroffen als männliche (13,4%, n = 11).

In den Gruppen der verschiedenen FAB-Subtypen zeigte sich ein Unterschied im Auftreten einer CMV-Reaktivierung (p = 0,032). Die meisten Reaktivierungen traten in der Gruppe der FAB-Subtypen „M0/M4/M5“ auf (27,5%). In der Gruppe der FAB-Subtypen „M1/M2“ und „andere“ kam es zu einer ähnlichen Anzahl von Reaktivierungen („M1/2“ = 10,3%; „andere“ = 10,8%).

In Bezug auf den Krankheitsstatus bei SZT schienen Patienten, die vor der SZT kein Therapieansprechen zeigten, häufiger eine CMV-Reaktivierung aufzuweisen (p = 0,169). Von den Kindern, die zum Zeitpunkt der SZT kein Therapieansprechen hatten, reaktivierten 28,6% (n = 6) im Vergleich zu 15,7% (n = 18) der Patienten mit einer CR.

Bei Patienten mit und ohne Rezidiv war die Verteilung der CMV-Reaktivierungen gleich (p = 1,0). In beiden Untergruppen hatten über 80% der Patienten keine CMV-Reaktivierung.

Das Auftreten einer GvHD hatte unabhängig davon, ob die Patienten an einer aGvHD oder cGvHD litten, keinen Einfluss auf eine CMV-Reaktivierung (p(GvHD) = 0,392, p(aGvHD) = 0,401; p(cGvHD) = 0,355, vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Baselinecharakteristika in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung

	Keine CMV-Reaktivierung n (%)	CMV-Reaktivierung n (%)	p-Wert
n	118 (81,4)	27 (18,6)	
SZT Ort			0,64
Berlin	33 (78,6)	9 (21,4)	
Andere KH	85 (82,5)	18 (17,5)	
Alter (Median;Range)	8; 0-21	11; 0-19	
Alter			0,2
≤ 9	66 (85,7)	11 (14,3)	
> 9	52 (76,5)	16 (23,5)	
Geschlecht			0,085
weiblich	47 (74,6)	16 (25,4)	
männlich	71 (86,6)	11 (13,4)	
FAB-Subtyp			0,032
M1/M2	35 (89,7)	4 (10,3)	
M0/4/5	50 (72,5)	19 (27,5)	
andere	33 (89,2)	4 (10,8)	
Krankheitsstatus bei Transplantation			0,169
CR	97 (84,3)	18 (15,7)	
kein Therapieansprechen	20 (71,4)	8 (28,6)	
fehlend	1	1	
Rezidiv			1,00
nein	89 (80,9)	21 (19,1)	
ja	29 (82,9)	6 (17,1)	
GvHD			0,392
nein	52 (77,6)	15 (22,4)	
ja	65 (84,4)	12 (15,6)	
fehlend	1	1	
aGvHD			0,401
nein	54 (78,3)	15 (21,7)	
ja	63 (84,0)	12 (16,0)	
fehlend	1	1	
cGvHD			0,355
nein	103 (82,4)	22 (17,6)	
ja	14 (73,7)	5 (26,3)	
fehlend	1	1	

3.1.4 Transplantatcharakteristika in Bezug auf eine CMV-Reaktivierung

Der Verwandtschaftsgrad von Spender und Empfänger der SZT hatte keinen Einfluss auf eine CMV-Reaktivierung ($p = 0,390$). Sowohl bei Familien- als auch bei Fremdspendern trat bei ca. 80% der Kinder keine CMV-Reaktivierung auf (Fremdspender: 78,3%; Familienspender: 84,7%; $p = 0,390$).

Patienten mit HLA-passendem Transplantat und Patienten mit einem nicht HLA-passenden Transplantat erlitten gleich häufig eine CMV-Reaktivierung (HLA-passend: 16,7%, nicht HLA-passend: 23,1%, $n = 12$; $p = 0,38$).

Die verwendete SZ-Quelle zeigte einen dezenten Einfluss auf eine CMV-Reaktivierung. Patienten mit KM als SZ-Quelle hatten sowohl seltener als Patienten mit PB als auch Patienten mit NSB als SZ-Quelle eine Reaktivierung (12,8% vs. 25% vs. 33,3%; $p = 0,144$).

Das Konditionierungsschema hatte keinen Einfluss auf eine CMV-Reaktivierung ($p = 0,964$).

In allen Untergruppen reaktivierte CMV bei ca. 80% der Kinder nicht (vgl. Tabelle 8).

Wurde einem Kind im Rahmen seiner Konditionierung ATG verabreicht, schien es häufiger eine CMV-Reaktivierung zu haben (21,8% vs. 11,4%; $p = 0,168$).

In Bezug auf den CMV-Serostatus des SZT-Empfängers gab es einen Unterschied zwischen CMV-seropositiven und CMV-seronegativen Kindern ($p < 0,001$). Seropositive Patienten hatten in 29,3% der Fälle eine CMV-Reaktivierung, von den seronegativen nur 3,3%. Der CMV-Serostatus des Spenders hatte keinen Einfluss auf eine CMV-Reaktivierung ($p = 1,0$). Sowohl bei CMV-seronegativen, als auch bei CMV-seropositiven Spendern kam es bei knapp 20% der Patienten zu einer CMV-Reaktivierung (19,5% und 18,5%, vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Transplantatcharakteristika in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung

	Keine CMV-Reaktivierung n (%)	CMV-Reaktivierung n (%)	p-Wert
Spender			0,390
Familienspender	50 (84,7)	9 (15,3)	
Fremdspender	65 (78,3)	18 (21,7)	
fehlend	3	0	
HLA - Kompatibilität			0,380
passend	75 (83,3)	15 (16,7)	
nicht passend	40 (76,9)	12 (23,1)	
fehlend	3	0	
Stammzellenquelle			0,144
KM	68 (87,2)	10 (12,8)	
PB	48 (75)	16 (25)	
NSB	2 (66,7)	1 (33,3)	
Konditionierungsschema			0,921
Bu + Cyclo +/- Mel	51 (79,7)	13 (20,3)	
Flu + Treo	18 (85,7)	3 (14,3)	
(+/- weitere Substanzen)			
Flu + TT + Mel	17 (77,3)	5 (22,7)	
FLAMSA	13 (86,7)	2 (13,3)	
(+/- weitere Substanzen)			
andere	19 (82,6)	4 (17,4)	
ATG-Gabe			0,168
nein	39 (88,6)	5 (11,4)	
ja	79 (78,2)	22 (21,8)	
CMV-Serostatus (Empfänger)			< 0,001
positiv	59 (70,2)	25 (29,8)	
negativ	59 (96,7)	2 (3,3)	
(Spender)			1,0
positiv	53 (81,5)	12 (18,5)	
negativ	62 (80,5)	15 (19,5)	
fehlend	3	0	
(Empfänger/Spender)			< 0,001
pos/pos	30 (71,4)	12 (28,6)	
neg/neg	34 (97,1)	1 (2,9)	
pos/neg	28 (66,7)	14 (33,3)	
neg/pos	23 (100)	0	
fehlend	3	0	

Abschließend wurde die Verteilung der CMV-Reaktivierungen in den verschiedenen CMV-Serostatus-Paarungen von Empfänger und Spender analysiert. Wies ein Patient einen positiven CMV-Serostatus auf, kam es häufiger zu einer Virus-Replikation als bei Patienten mit negativem CMV-Serostatus (28,6% bei seropositiven vs. 2,9% bei seronegativen Spendern, $p < 0,001$). Bei seropositiven Patienten fand die Reaktivierung unabhängig vom CMV-Serostatus des Spenders statt, bei 28,6% ($n = 12$) der seropositiven Patienten mit CMV-seropositivem Spender reaktivierte CMV im Vergleich zu 33,3% ($n = 14$) der CMV-seropositiven Patienten, die einen CMV-seronegativen Spender hatten (vgl. Abb. 1).

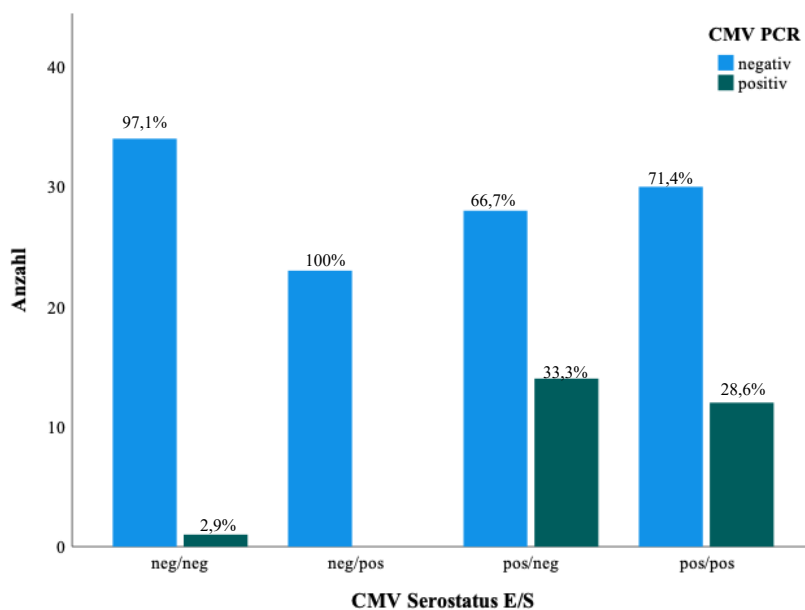


Abbildung 1: Verteilung der CMV-Reaktivierungen in Zusammenhang mit der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger (E) und Spender (S) (n = 142), p < 0,001

Insgesamt kann man aus der vergleichenden Analyse der Verteilung der Kinder mit CMV-Reaktivierungen in den verschiedenen Ausprägungen der Baseline- und Transplantatcharakteristika schließen, dass es Einflussfaktoren auf eine CMV-Reaktivierung gab, die in der folgenden Überlebensanalyse beachtet werden müssen. Ein deutlicher Unterschied der Verteilung der CMV-Reaktivierungen war in Bezug auf den CMV-Serostatus des Empfängers (und daraus folgend auf die CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender, $p < 0,001$) sowie die FAB-Subgruppen ($p = 0,032$) zu beobachten. Weitere Einflussfaktoren, bei denen nur der Trend eines Unterschieds in der Verteilung der CMV-Reaktivierungen zu sehen war, waren das weibliche Geschlecht ($p = 0,085$), älteres Patientenalter (> 9 Jahre, $p = 0,2$), eine fehlende CR bei SZT ($p = 0,169$), die SZ-Quelle ($p = 0,144$) sowie die ATG Gabe ($p = 0,168$).

3.2 Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das OS

Als Grundlage für die Fragestellung dieser Studie wurde analysiert, ob das OS in der Studienpopulation von einer CMV-Reaktivierung nach SZT, aber auch von dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger ebenso wie von dem Auftreten eines Rezidivs abhängig ist.

Das OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode zunächst in der Gesamtpopulation und anschließend jeweils für die einzelnen Untergruppen „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und

„Patienten ohne CMV-Reaktivierung“, CMV-Serostatus-Paarung (E/S) „neg/neg“, „neg/pos“, „pos/neg“ und „pos/pos“ sowie „Patienten mit Rezidiv“ und „Patienten ohne Rezidiv“ analysiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Die mediane Beobachtungszeit – die Zeit vom Zeitpunkt der SZT bis zum Tod bzw. dem Studienende – umfasste in der Gesamtpopulation 21,45 Monate (0,07 – 232,35 Monate). Das mittlere geschätzte OS lag bei 152,9 Monaten. Nach einem Jahr betrug die geschätzte Überlebensrate 73,8%, nach 2 Jahren 65,7%. Insgesamt verstarben im Zeitraum der Analyse 32,4% (n = 47) aller Kinder (vgl. Abb. 2). Gründe für das Versterben waren in 63,8% (n = 30) der Fälle ein Rezidiv und in 36,2% (n = 17) eine andere Ursache (NRM). 4 Patienten, die an einem Rezidiv erkrankt waren, überlebten.

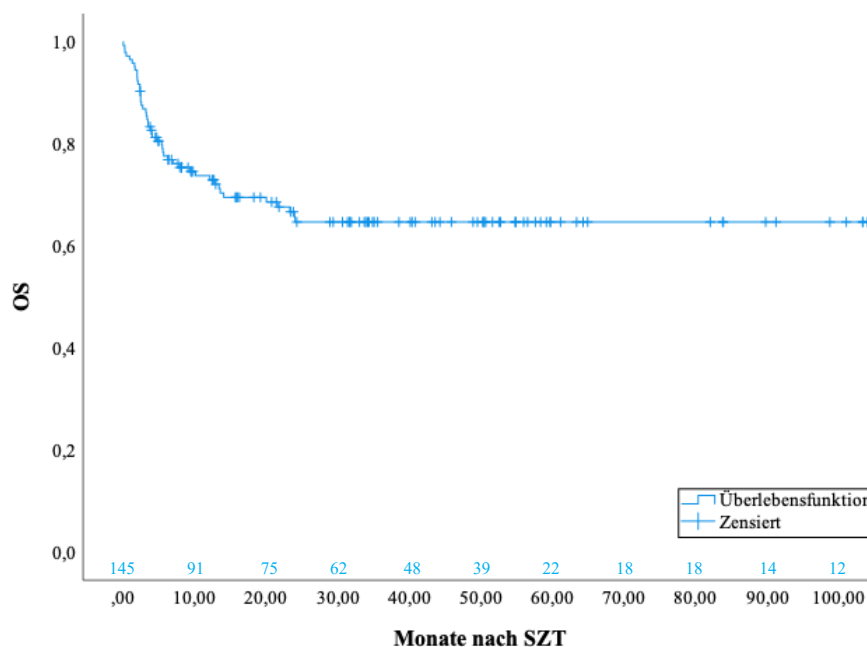


Abbildung 2: OS in der Gesamtpopulation (n = 145)²³

Da es sich bei der Studienpopulation durch die verschiedenen Transplantationszentren mit unterschiedlichen Vorgehensweisen in Bezug auf die SZT – mit daraus folgenden signifikanten Unterschieden bei den Transplantatcharakteristika (vgl. Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2) – um eine heterogene Studienpopulation handelt, wurde untersucht, ob sich das OS der beiden Populationen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ unterscheidet. Bei der Survival-Analyse mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode konnte kein Unterschied in der Überlebensverteilung festgestellt werden ($p = 0,797$, OS nach 2 Jahren: Berlin = 66,1%;

²³ Entsprechend der Kaplan-Meier Kurve sind die Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt nach der SZT noch unter Risiko sind, zu versterben (OS) bzw. ein Rezidiv (RFS) oder Event (EFS) zu erleiden, angegeben und farblich gekennzeichnet. Dies gilt für alle folgenden Abbildungen.

PRST = 65,2%; vgl. Abb. 3A). Im Folgenden wird daher die Survival-Analyse in Bezug auf die möglichen Einflussfaktoren auf das OS für die gesamte Studienpopulation vorgenommen. Da eine CMV-Reaktivierung nur stattfinden und somit ihren Effekt auf die Rezidivinzidenz oder Letalität ausüben kann, wenn entweder der Spender oder Empfänger einen positiven Serostatus aufweisen, wurde im Folgenden der Einfluss der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender auf das OS der Gesamtpopulation untersucht. In der Gesamtanalyse konnte der Trend eines Unterschieds des OS in den vier Subgruppen gesehen werden ($p = 0,158$). Das beste Überleben zeigten Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) „neg/neg“. Erhielten CMV-seronegative Patienten die SZT von einem CMV-seronegativen Spender, lag das geschätzte 1-Jahres-Überleben bei 85,1%. Das OS von CMV-seronegativen Patienten, die die SZT von einem CMV-seropositiven Spender erhielten, lag nach einem Jahr bei 73,9%. Nach zwei Jahren sank das OS dieser Patienten auf 62,9%, wohingegen es bei den „neg/neg“ Patienten bei 80,3% lag. Patienten mit einer „pos/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) hatten mit einem 2-Jahres-Überleben von 56,2% ein schlechteres Überleben als Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S). In der paarweisen Analyse des OS von Patienten mit einer „neg/neg“ und „pos/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) konnte der Unterschied nachgewiesen werden (vgl. Abb. 3, p („neg/neg“, „pos/neg“) = 0,029).

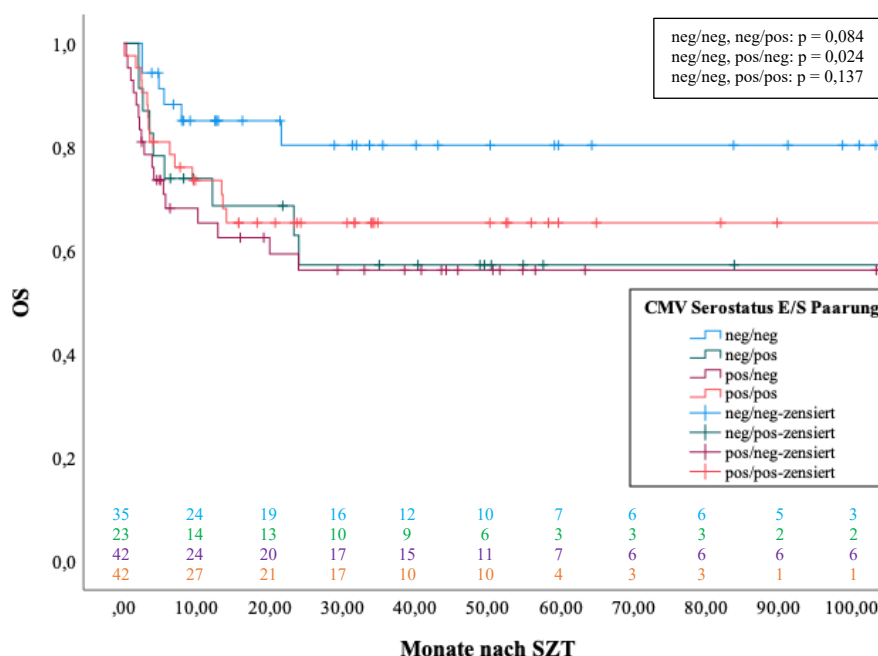


Abbildung 3: OS in Abhängigkeit von der CMV-Serostatus-Paarung des Empfängers (E) und Spenders (S) (n = 142), $p = 0,178$

Betrachtet man das OS von „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ im Vergleich zu dem der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“, fällt kein Unterschied zwischen beiden auf ($p = 0,39$).

Reaktivierte CMV bei einem Kind, lag das OS nach einem Jahr bei 69,1%. Das geschätzte OS eines Patienten, bei dem es zu keiner CMV-Reaktivierung kam, betrug nach einem Jahr 74,9%. Nach zwei Jahren schienen „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ mit einem OS von 57,4% im Vergleich zu „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ mit einem OS von 67,4% ein etwas schlechteres OS zu haben. Dieser Unterschied konnte in der Analyse nicht bestätigt werden ($p = 0,39$; vgl. Abb. 4).

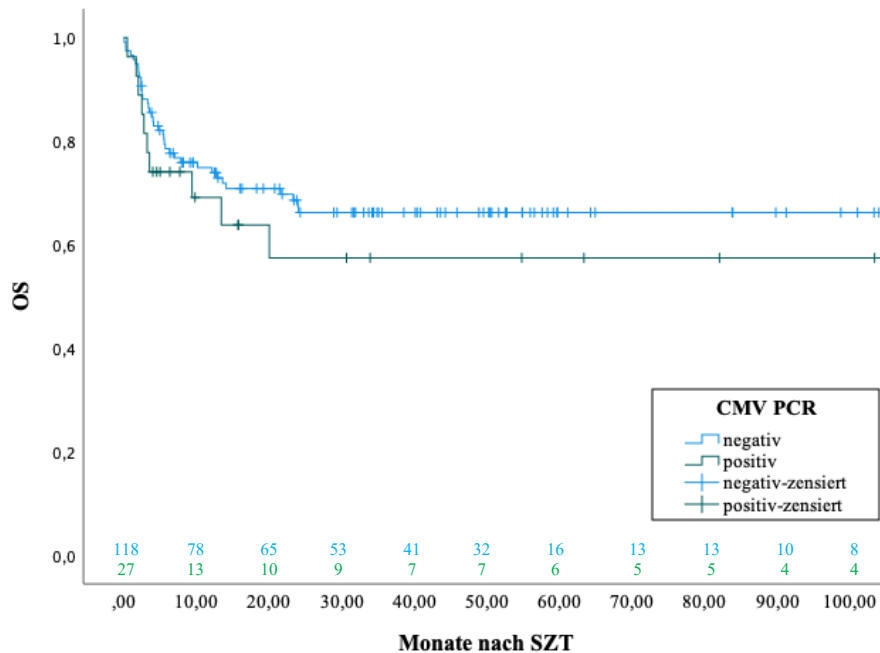


Abbildung 4: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung (n = 145), $p = 0,39$

Aufgrund des statistisch signifikant verbesserten OS der Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) und dem Fakt, dass diese Patienten nur in sehr seltenen Fällen eine CMV-Reaktivierung aufweisen können, wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das OS im Folgenden für alle Patienten außer denjenigen, die eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) aufwiesen, analysiert. Hier war zu sehen, dass sich das OS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und das der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ weiter angeglichen hatte ($p = 0,976$). Der Unterschied des OS in beiden Gruppen betrug sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren weniger als 2% („Patienten mit CMV-Reaktivierung“: 1-Jahr-OS = 71,8%, 2-Jahres-OS = 61,3% vs. „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“: 1-Jahr-OS = 69,9%, 2-Jahres-OS = 59,6%; $p = 0,976$, vgl. Abb. 4A).

Die Inzidenzen der CMV-Reaktivierung bei den „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ unterschieden sich nicht, sodass man davon ausgehen kann, dass eine CMV-Reaktivierung unabhängig vom Ort der SZT auftrat (CMV-PCR positiv Berlin = 21,4%, CMV-PCR positiv

PRST = 17,5%, $p = 0,64$). Da in den verschiedenen Transplantationszentren, in denen die SZT durchgeführt wurden, unterschiedliche Standards des CMV-Monitorings und der Therapie einer CMV-Reaktivierung angenommen werden können, besteht das Risiko, dass der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das OS durch beispielsweise frühere Therapie beeinflusst wurde. Aus diesem Grund wurde der Einfluss der CMV-Reaktivierung nach SZT auf das OS jeweils in den Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ analysiert.

Bei Patienten, die in Berlin ihre SZT erhielten, konnte, obwohl das OS der Kinder mit einer CMV-Reaktivierung dezent über dem der Kinder ohne lag, kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das OS bestätigt werden ($p = 0,42$). „Patienten mit einer CMV-Reaktivierung“ zeigten nach einem Jahr ein OS von 76,2%. Das 1-Jahres-OS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag bei 69,7% (vgl. Abb. 5).

Im Gegensatz dazu schien eine CMV-Reaktivierung bei den „PRST Patienten“ einen negativen Effekt auf das OS der Kinder zu haben ($p = 0,076$). Nach einem Jahr lag das geschätzte OS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ bei 66,7% und das der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ bei 76,9%. Nach zwei Jahren war das OS bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ auf 42,9% gesunken, während es bei den „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ noch bei 68,9% lag (vgl. Abb. 6).

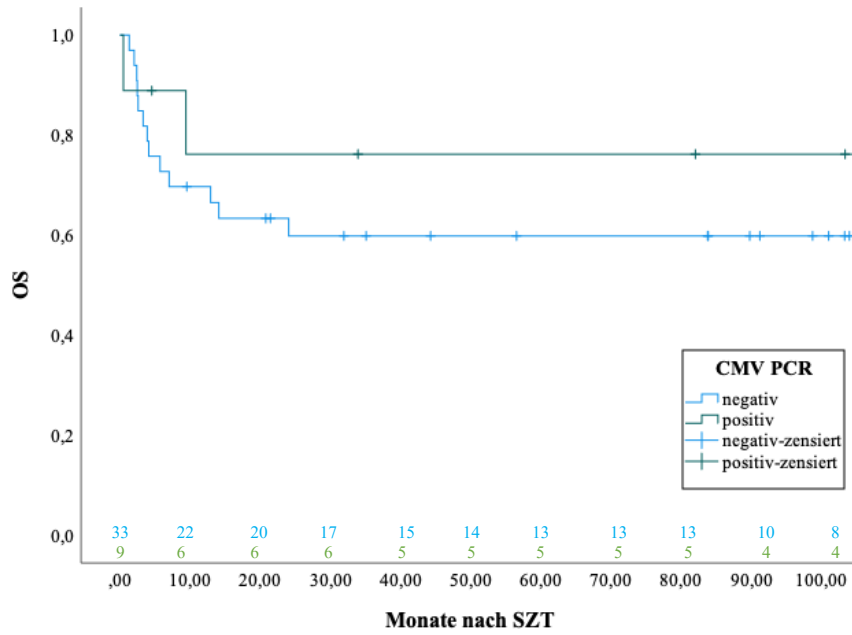


Abbildung 5: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ (n = 42), p = 0,42

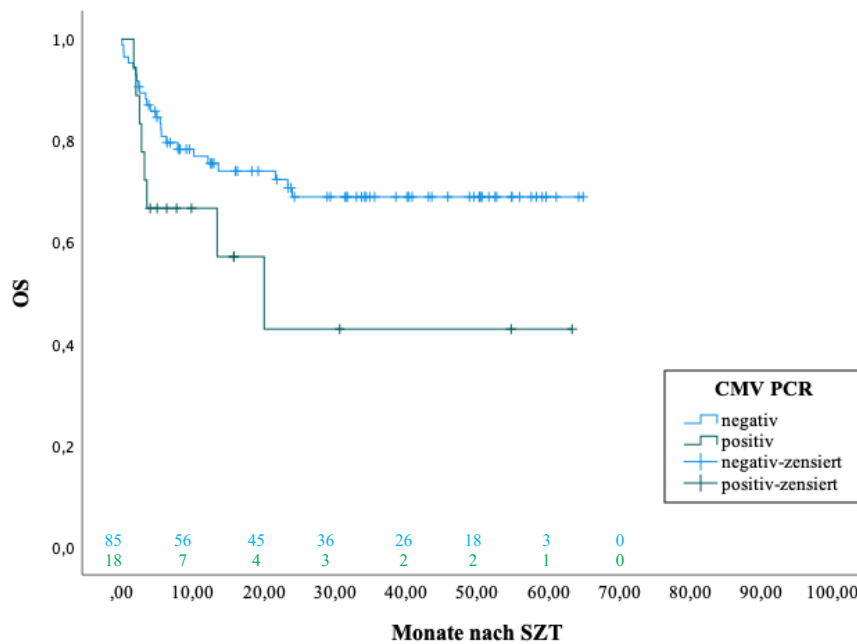


Abbildung 6: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,076

Da es sich bei einer CMV-Reaktivierung um eine zeitabhängige Variable handelt, von der man nicht weiß, ob und wann sie auftritt, kann an dieser Stelle eine Immortal Time Bias vorliegen, sodass der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das OS über- oder unterschätzt wird (66). Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine Landmark-Analyse vorgenommen. Bei zwei Patienten lagen zum Zeitpunkt der Analyse keine Daten zum zeitlichen Auftreten der CMV-Reaktivierung vor, sodass diese nicht in die Landmark-Analyse einbezogen werden

konnten. Die mediane Zeit bis zu einer CMV-Reaktivierung lag bei 19 Tagen (1 Tag – 478 Tage) nach der SZT. Es wurden die drei Subpopulationen „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“, „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ und „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ gebildet. Aufgrund des veränderten Einflusses einer CMV-Reaktivierung auf das OS in der Analyse aller Patienten ohne diejenigen mit einer „neg/neg“-CMV-Serostatus-Paarung (E/S) wurde die Landmark-Analyse nur bei Patienten ohne diese Serostatus-Paarung analysiert. In der Gesamtanalyse war der Trend eines Unterschieds des OS der drei Untergruppen zu beobachten ($p = 0,163$). Die „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ schienen ein besseres OS als „Patienten mit früher Reaktivierung“ zu haben (paarweise Analyse: $p = 0,073$). Keiner der „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ verstarb (OS = 100%), wohingegen das OS der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ nach einem Jahr bei 62,5% und nach zwei Jahren bei 52,1% lag. Das OS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ betrug nach einem Jahr 70,6% und nach zwei Jahren 60,8% (vgl. Abb. 5A).

Auch bei dieser Analyse wurden aufgrund der bereits beschriebenen Gründe die beiden Subpopulationen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ getrennt betrachtet. In beiden Subgruppen hatten „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ das beste OS, nach einem Jahr war keiner dieser Patienten verstorben (OS = 100%; vgl. Abb. 7 und 8). Zu beachten ist, dass nur zwei der „Berliner Patienten“ eine späte CMV-Reaktivierung aufwiesen. Betrachtet man das OS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ jeweils in den beiden Subpopulationen, fällt ein Unterschied auf. Das OS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag mit 60% unter dem der Patienten, bei denen CMV früh reaktivierte (Ein-Jahr-OS = 80%). Bei Analyse konnte dieser Unterschied nicht bestätigt werden ($p = 0,321$). Bei den „PRST Patienten“ schien eine frühe CMV-Reaktivierung dagegen einen negativen Einfluss auf das OS zu haben ($p = 0,066$). Nach einem Jahr betrug das OS für „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ 54,5% im Vergleich zu 75,3% der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“.

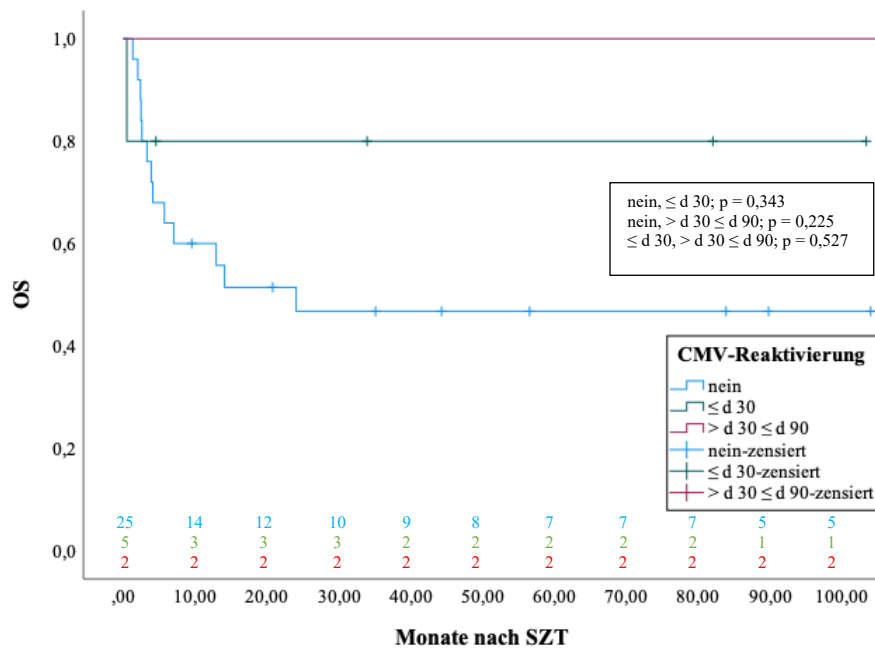


Abbildung 7: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ bei „Berliner Patienten“ (n = 32), p = 0,321

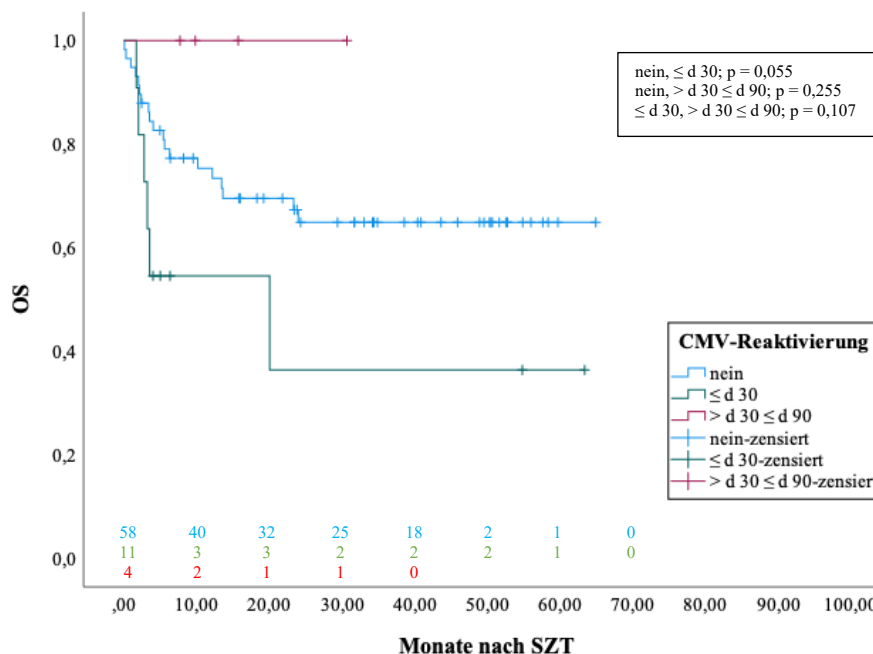


Abbildung 8: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ bei „PRST Patienten“ (n = 73), p = 0,066

Als letzter Schritt wurde der Einfluss eines Rezidivs auf das OS untersucht. Da es sich bei dem Rezidiv wie bei der CMV-Reaktivierung um eine zeitabhängige Variable handelt – das Auftreten des Rezidivs ist zum Zeitpunkt der SZT nicht bekannt und zeitlich variabel – wurde

erneut eine Landmark-Analyse durchgeführt. Dazu wurden drei Untergruppen gebildet – „Patienten mit frühem Rezidiv“ (16,6%; n = 24) und „Patienten mit spätem Rezidiv“ (4,8%; n = 7) wurden jeweils zusammen betrachtet. Kinder, die mehr als ein Jahr nach der SZT an einem Rezidiv erkrankten, wurden in dieser Analyse mit Kindern ohne Rezidiv zusammengefasst („Patienten ohne Rezidiv“, 78,6%; n = 114). Das Auftreten eines Rezidivs hatte in dieser Analyse einen deutlichen Einfluss auf das OS ($p < 0,001$, vgl. Abb. 9). „Patienten mit frühem Rezidiv“, hatten das schlechteste Überleben. Mit einer Ausnahme verstarben alle Patienten aus dieser Gruppe. Nach dreieinhalb Monaten lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Gruppe bei 50,5% und nach einem Jahr bei 9,4%. „Patienten mit spätem Rezidiv“ zeigten ein besseres OS als „Patienten mit frühem Rezidiv“. Nach einem Jahr lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bei 71,4%, nach zwei Jahren nur noch bei 21,4%. Patienten ohne Rezidiv bzw. mit einem Rezidiv nach einem Jahr wiesen ein deutlich besseres OS auf – nach einem Jahr betrug es noch 87,5%.

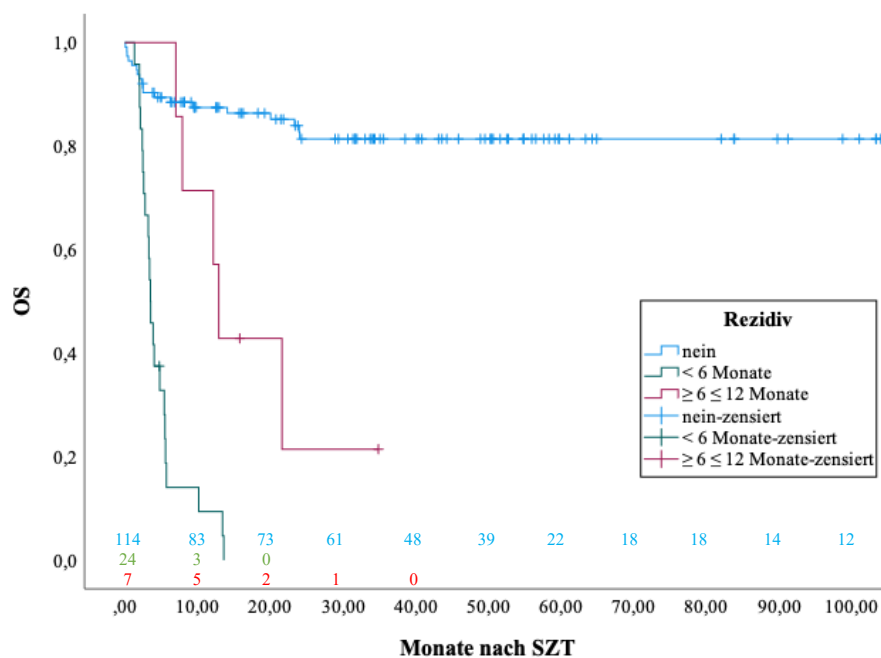


Abbildung 9: OS in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten eines Rezidivs (n = 145), $p < 0,001$

Insgesamt ist festzustellen, dass in der Gesamtpopulation nur das Rezidiv einen deutlichen Einfluss auf das OS hatte ($p < 0,001$). Der Trend eines verbesserten Überlebens war bei Kindern mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) zu beobachten ($p = 0,158$). Das OS in den zwei Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ unterschied sich nicht ($p = 0,797$). Bei Analyse der zwei Untergruppen in Bezug auf den Einfluss einer CMV-Reaktivierung bei Kindern ohne eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) schien

eine CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ einen negativen Einfluss auf das OS zu haben ($p = 0,066$). In der Gruppe der „Berliner Patienten“ war kein Einfluss zu sehen ($p = 0,321$).

3.3 Einflussfaktoren nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS

Als Grundlage für die Testung der Hypothese dieser Studie, dass eine CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML auch im Kindesalter einen positiven Einfluss auf die Rezidivinzidenz hat, wurde das RFS untersucht. Insgesamt erkrankten 24,1% ($n = 35$) der Gesamtpopulation in der Beobachtungszeit an einem Rezidiv. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 4,09 Monate (0,85 – 18,73 Monate). Nach einem Jahr lag das RFS der Patienten in der Gesamtpopulation bei 76,3%, nach zwei Jahren bei 72,3% (vgl. Abb. 10).

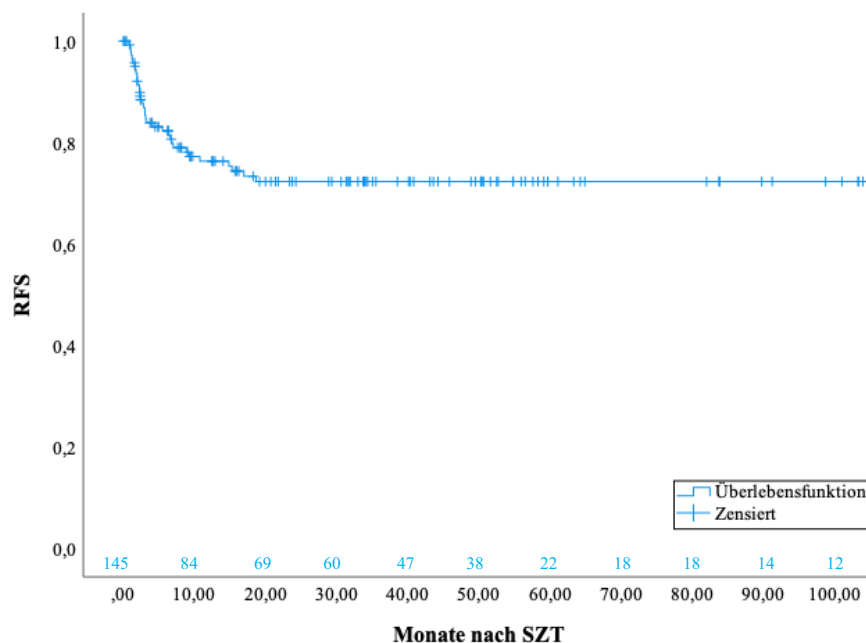


Abbildung 10: RFS in der Gesamtpopulation ($n = 145$)

Bei Vergleich des RFS der „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ konnte kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,893$). Das 1-Jahres-RFS betrug in beiden Subgruppen über 75% (Berlin: 75,1%, PRST: 76,8%, vgl. Abb. 6A). Die folgende Analyse bezieht sich daher auf die Gesamtpopulation.

Zunächst wurden Faktoren, die bereits zum Zeitpunkt der SZT bekannt waren, analysiert, um so mögliche Einflussfaktoren auf das RFS zu identifizieren. Zu diesen Faktoren gehören das Alter und Geschlecht des Empfängers, der FAB-Subtyp der AML-Erkrankung, der Krankheitsstatus bei SZT, die SZT-Art, Konditionierung und ATG-Gabe sowie der CMV-Serostatus bzw. die CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender der SZT.

Einen deutlichen Einfluss auf das RFS hatten der Krankheitsstatus der Kinder zum Zeitpunkt der SZT ($p < 0,001$) und das im Rahmen der SZT verwendete Konditionierungsschema ($p = 0,043$).

Patienten, die eine SZT in einer CR erhielten, hatten nach einem Jahr ein geschätztes RFS von 82,3%. Bei Erkrankten, die zum Zeitpunkt der SZT kein Therapieansprechen hatten, lag das RFS nach einem Jahr bei 50,6%. Nach zwei Jahren sank das RFS dieser Patienten auf 46%, während es in der Gruppe der Patienten mit einer CR bei 78,5% lag (vgl. Abb. 11).

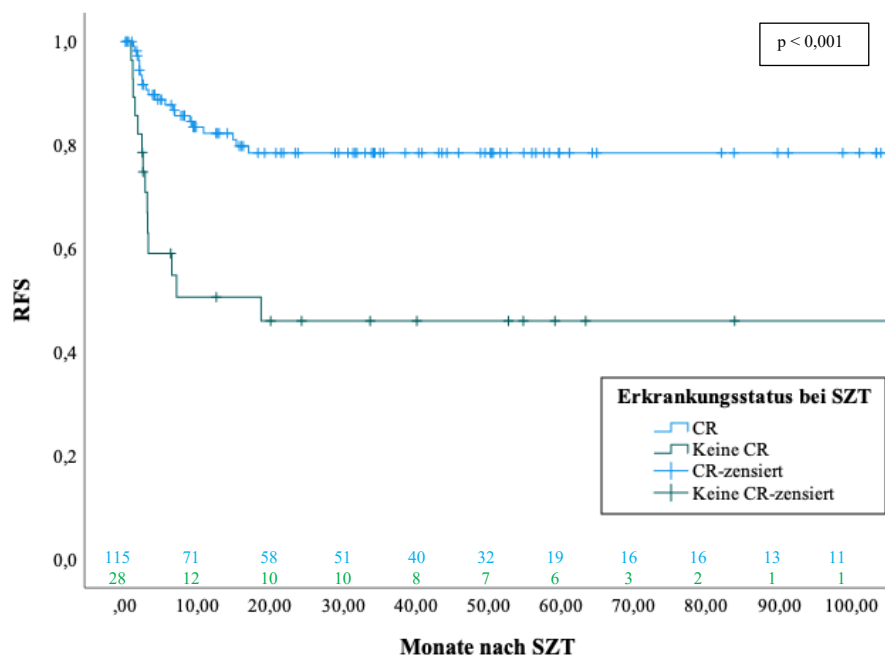


Abbildung 11: RFS in Abhängigkeit des Erkrankungsstatus bei SZT (n = 143), $p < 0,001$

In Bezug auf die Konditionierungsschemata, die im Rahmen der SZT verwendet wurden, wurden folgende Kombinationen vergleichend analysiert: Busulfan + Cyclophosphamid +/- Melphalan, Fludarabin + Treosulfan (+/- weitere Substanzen), Fludarabin + Thiotepa + Melphalan, FLAMSA (+/- weitere Substanzen) und andere Konditionierungsschemata. In der Gesamtanalyse beeinflussten die verschiedenen Schemata das RFS ($p = 0,043$). Das beste RFS zeigten Kinder, die Fludarabin in Kombination mit Treosulfan erhalten hatten. Nach einem sowie nach zwei Jahren lag ihr RFS bei 89,7%. Mit einem RFS von 55,6% nach einem sowie nach zwei Jahren hatten Patienten, bei denen FLAMSA als Konditionierungsschema verwendet wurde, das schlechteste RFS. In der paarweisen Analyse konnte ein Unterschied des RFS zwischen diesen beiden Gruppen bestätigt werden ($p = 0,029$). Das zweitbeste RFS zeigten Kinder mit Busulfan und Cyclophosphamid in ihrem Konditionierungsschema. In dieser Behandlungsgruppe lag das RFS nach einem Jahr bei 84,8% und nach zwei Jahren bei

80,5%. Kinder mit anderen Konditionierungsschemata (1- und 2-Jahres-RFS = 60,3%) oder Fludarabin, Thiotepa zusammen mit Melphalan (1-Jahres-RFS = 69,9%, 2-Jahres RFS = 57,7%) zeigten dagegen ein ähnlich schlechtes RFS wie Kinder, die FLAMSA erhalten hatten (vgl. Abb. 12).

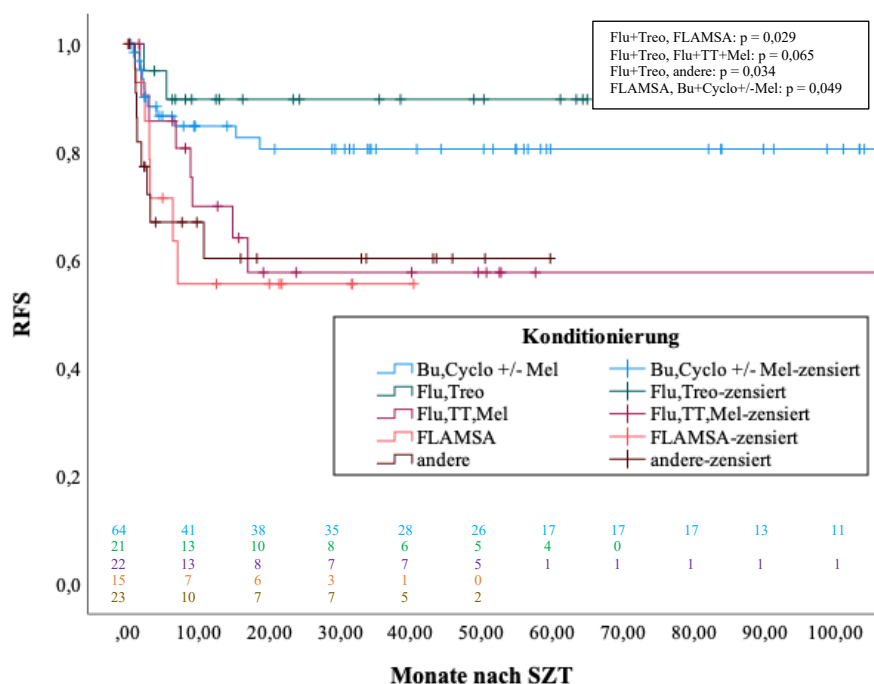


Abbildung 12: RFS in Abhängigkeit der Konditionierung (n = 145), p = 0,043

Für alle anderen möglichen Einflussfaktoren konnte kein deutlicher Unterschied in Bezug auf das RFS festgestellt werden. Allerdings konnten einige Trends eines verbesserten bzw. verschlechterten RFS beobachtet werden, die im Folgenden beschrieben werden.

Betrachtet man das RFS in Abhängigkeit von der SZ-Quelle, die bei der SZT verwendet wurde, schienen Kinder, die KM als SZ-Quelle erhalten hatten, ein vorteilhaftes RFS zu haben (p = 0,171). Nach einem Jahr lag ihr RFS bei 78,7%. Patienten, die SZ aus PB des Spenders erhielten, zeigten ein RFS von 74,4%. Nach zwei Jahren lag das RFS der Patienten mit PB als SZ-Quelle bei 66,4% im Vergleich zu 77% bei Patienten mit KM als SZ-Quelle. Von den Kindern, die eine SZT aus NSB erhielten (n = 3), erlitt eins während der Beobachtungszeit ein Rezidiv, sodass das RFS nach zwei Monaten bei 50% lag (vgl. Abb. 7A).

Ebenso konnte der Trend eines verbesserten RFS bei Kindern beobachtet werden, die im Rahmen der Konditionierung kein ATG erhalten hatten (p = 0,098). Das RFS nach einem sowie nach zwei Jahren dieser Patienten lag jeweils über 80% (1-Jahres-RFS = 85,9%,

2-Jahres-RFS = 82,7%). Im Vergleich dazu zeigten die Patienten, die ATG vor der SZT erhalten hatten, nach einem Jahr ein RFS von 72%. Nach zwei Jahren war ihr RFS auf 67,6% gefallen (vgl. Abb. 8A).

Als ein wichtiger Einflussfaktor in Bezug auf die Hypothese dieser Studie wurde des Weiteren untersucht, ob sich das RFS in den unterschiedlichen Gruppen der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender der SZT unterscheidet. Es wurden folgende vier Untergruppen der CMV-Serostatus-Paarungen (E/S) untereinander und jeweils paarweise analysiert: „neg/neg“, „neg/pos“, „pos/neg“, „pos/pos“. Hierbei konnte in der Gesamtanalyse kein Unterschied des RFS gesehen werden ($p = 0,296$). In der paarweisen Analyse schienen CMV-seronegative Kinder, die eine SZT von einem CMV-seropositiven Spender erhielten, im Vergleich zu Patienten mit einer „neg/neg“ Paarung ein verschlechtertes RFS zu haben ($p = 0,064$). Das geschätzte RFS der Patienten mit einer „neg/pos“ Paarung lag nach einem Jahr bei 73% im Vergleich zu 84,8% bei Patienten mit einer „neg/neg“ Paarung. Kinder mit einer „pos/pos“ Paarung sowie Kinder mit einer „pos/neg“ Paarung hatten jeweils nach einem Jahr ein RFS von über 70%. Trotzdem schienen in der paarweisen Analyse Kinder mit einer „pos/neg“ Paarung ein schlechteres RFS zu haben als solche mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) ($p = 0,121$), während beim RFS der Kinder mit einer „pos/pos“ Paarung kein Unterschied zu dem derjenigen mit einer „neg/neg“ Paarung zu sehen war ($p = 0,279$, vgl. Abb. 9A).

Bei allen anderen analysierten Faktoren, die zum Zeitpunkt der SZT bereits bekannt waren, konnte kein Unterschied des RFS beobachtet werden: Kinder, die bei der SZT neun Jahre oder jünger waren, hatten ein 1-Jahres-RFS von 78,1%. Bei Kindern, die zum Zeitpunkt der SZT älter als neun Jahre waren, lag es das 1-Jahres-RFS bei 74,3% ($p = 0,757$, vgl. Abb. 10A). In der Gesamtpopulation hatten männliche und weibliche Patienten ein vergleichbares RFS ($p = 0,863$). Nach einem Jahr betrug das RFS bei männlichen Patienten 76,1% und 76,5% bei weiblichen. Nach zwei Jahren war das RFS von weiblichen Patienten auf 69,2% im Vergleich zu 74,4% bei männlichen Patienten gesunken (vgl. Abb. 11A).

Vor Analyse der FAB-Subtypen als Einflussfaktoren auf das RFS wurden 3 Untergruppen gebildet. M1 und M2 („M1/M2“) sowie M0, M4 und M5 („M0/4/5“) wurden aufgrund ähnlicher Prognosen (vgl. Abschnitt 1.1) jeweils zusammen betrachtet im Vergleich zu M6, M7 und anderen nicht durch die FAB-Klassifikation klassifizierbare Subtypen („andere“) der AML. Bei der Gesamtanalyse konnte in dieser Studienpopulation kein Unterschied im RFS der beschriebenen Subgruppen gesehen werden ($p = 0,332$). Bei paarweiser Analyse gab es den Trend eines verbesserten RFS der Kinder in der „M1/M2“ Gruppe im Vergleich zu

Kindern in der „M0/4/5“ Gruppe ($p = 0,137$). Das 1-Jahres-RFS der Kinder der „M1/2“-Gruppe lag bei 85,9%, das 2-Jahres-RFS bei 82,3%. Patienten in der „M0/4/5“ - Gruppe sowie der Gruppe mit anderen AML Erkrankungen hatten ein 2-Jahres-RFS von unter 70% („M0/4/5“ = 67,4%, „andere“ = 69,9%, vgl. Abb. 12A).

In Bezug auf die SZT-Paarungen, wurden die vier Untergruppen „MRD“, „MUD“, „MMRD“ und „MMUD“ vergleichend analysiert. In der Gesamtanalyse konnte kein Unterschied des RFS dieser Gruppen gesehen werden ($p = 0,796$). Das RFS der Patienten mit einem MMRD lag unter dem der anderen Gruppen. Nach einem Jahr betrug ihr RFS 68,7%, nach zwei Jahren war es auf 63% gefallen. Patienten mit einem MRD und MUD zeigten nach einem sowie nach zwei Jahren ein RFS von über 75%, Patienten mit einem MMUD zeigten nach zwei Jahren ein RFS von über 70% (vgl. Abb. 13A).

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf das RFS, der zum Zeitpunkt der SZT allerdings noch nicht bekannt ist, ist das Auftreten einer GvHD nach SZT. Da diese Variable zeitabhängig ist, ist an dieser Stelle ebenfalls eine Landmark-Analyse erforderlich. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen für die Patienten aus Berlin keine Informationen über das Datum des erstmaligen Auftretens der GvHD vor, sodass die Landmark-Analyse nur für Patienten, die im PRST registriert wurden, durchgeführt wurde.

Für die Landmark-Analyse des Auftretens einer GvHD im Zusammenhang mit dem RFS wurden drei Patientengruppen gebildet: „Patienten ohne GvHD“, „Patienten mit früher GvHD“ und „Patienten mit später GvHD“. Bei den Patienten mit einer GvHD wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht zwischen einer aGvHD und cGvDH differenziert. Bei Analyse konnte kein Unterschied zwischen diesen Patientengruppen in Bezug auf ihr RFS gesehen werden ($p = 0,676$). Das RFS der „Patienten ohne GvHD“ lag nach einem Jahr bei 71,4% und nach zwei Jahren bei 68,1%. Die „Patienten mit früher GvHD“ und die „Patienten mit später GvDH“ hatten nach zwei Jahren jeweils ein RFS von über 75% ($\leq d 21 = 76\%$, $> d 21 = 77,6\%$, vgl. Abb. 14A).

Um einen Eindruck des Einflusses einer GvHD auf das RFS in der Gesamtpopulation zu gewinnen, wurde eine Analyse mit Hilfe der Kaplan Meier Methode durchgeführt. Hierbei konnte kein Einfluss einer GvHD auf das RFS gesehen werden ($p = 0,291$, vgl. Abb. 15A). Der Einfluss einer aGvHD und cGvHD wurde an dieser Stelle zusätzlich jeweils getrennt betrachtet. Eine aGvHD hatte keinen Einfluss auf das RFS ($p = 0,408$). Nach einem Jahr hatten Patienten mit einer aGvHD ein RFS von 80,5%, nach zwei Jahren von 75,2%. Bei Kindern, die keine aGvHD nach ihrer SZT entwickelten, lag das RFS nach einem Jahr bei 70,4% und nach zwei Jahren bei 68% (vgl. Abb. 16A). Entwickelte sich aus der aGvHD eine

cGvHD, zeigten diese Patienten ein besseres RFS als Patienten ohne eine cGvHD ($p = 0,007$). Kein Patient mit einer cGvHD erlitt in der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Kinder ohne cGvHD hatten ein 1-Jahres-RFS von 72,1% und ein 2-Jahres-RFS von 67,2% (vgl. Abb. 13).

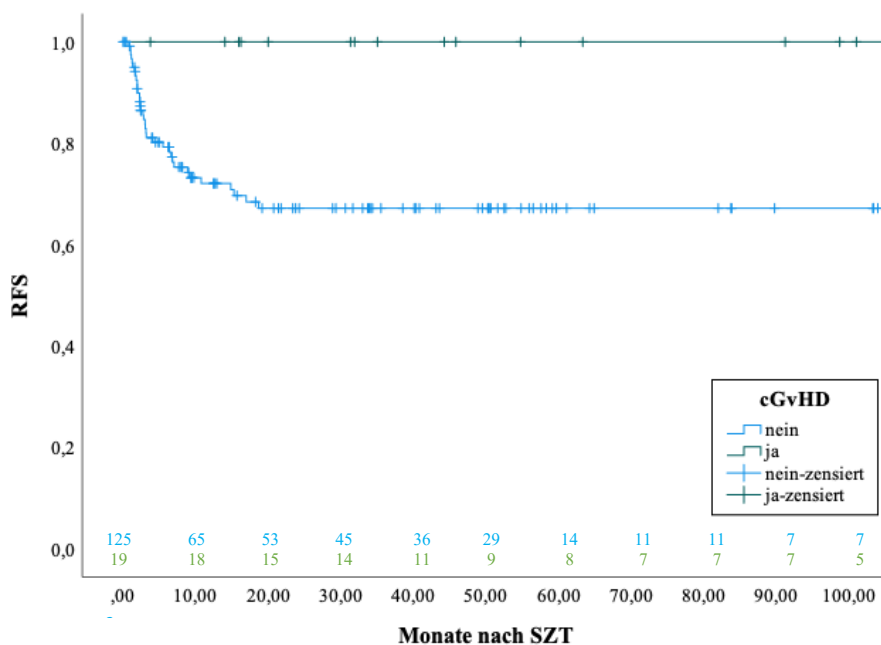


Abbildung 13: RFS in Abhängigkeit einer cGvHD (n = 144), $p = 0,007$

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf Grundlage der Analyse dieser möglichen Einflussfaktoren auf das RFS ein Rezidiv unabhängig von Alter, Geschlecht, FAB-Subtyp, SZT-Paarung und CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender auftrat. Der Krankheitsstatus bei SZT, das verwendete Konditionierungsschema sowie das Auftreten einer cGvHD hatten dagegen einen Einfluss auf das RFS. Patienten mit einer CR bei SZT hatten seltener ein Rezidiv als Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT kein Therapieansprechen gezeigt hatten ($p < 0,001$). Kinder, die im Rahmen ihrer Konditionierung Fludarabin und Treosulfan erhalten hatten, zeigten das beste RFS im Vergleich zu den anderen Konditionierungsschemata ($p = 0,043$). Ebenso war das RFS besser, wenn die Patienten nach der SZT eine cGvHD entwickelten ($p = 0,007$). Des Weiteren schienen die SZT-Quelle, die ATG-Gabe sowie eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) einen Einfluss auf das RFS zu haben. Bei Kindern, die KM als SZ-Quelle erhalten hatten, sowie bei Kindern, die kein ATG erhalten hatten, zeigte sich der Trend eines verbesserten RFS ($p = 0,171$ und $p = 0,098$). Ebenso schien eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) ein protektiver Faktor in Bezug auf das RFS zu sein („neg/neg“, „neg/pos“ $p = 0,064$).

3.4 Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf die Rezidivinzidenz

Um die Hypothese der vorliegenden Studie, dass eine CMV-Reaktivierung einen Einfluss auf die Rezidivinzidenz nach SZT bei AML auch im Kindesalter hat, zu untersuchen, wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT auf die Rezidivinzidenz zunächst in der gesamten Studienpopulation analysiert. Dafür wurden „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ (n = 27) und „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ (n = 118) getrennt betrachtet. In der Gesamtpopulation konnte kein protektiver Effekt einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz nach einer SZT gesehen werden (p = 1,0). 24,6% der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ und 22,2% der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ erlitten ein Rezidiv (vgl. Abb. 17A).

Auch in der Survivalanalyse mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode konnte kein Unterschied des RFS zwischen den beiden Gruppen „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ gesehen werden (p = 0,992). Das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ betrug nach einem Jahr 73,2% und das der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ 76,9%. Nach zwei Jahren war das RFS beider Untergruppen kaum gesunken (2-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 72,2%, 2-Jahres-RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ = 73,2%; vgl. Abb. 14).

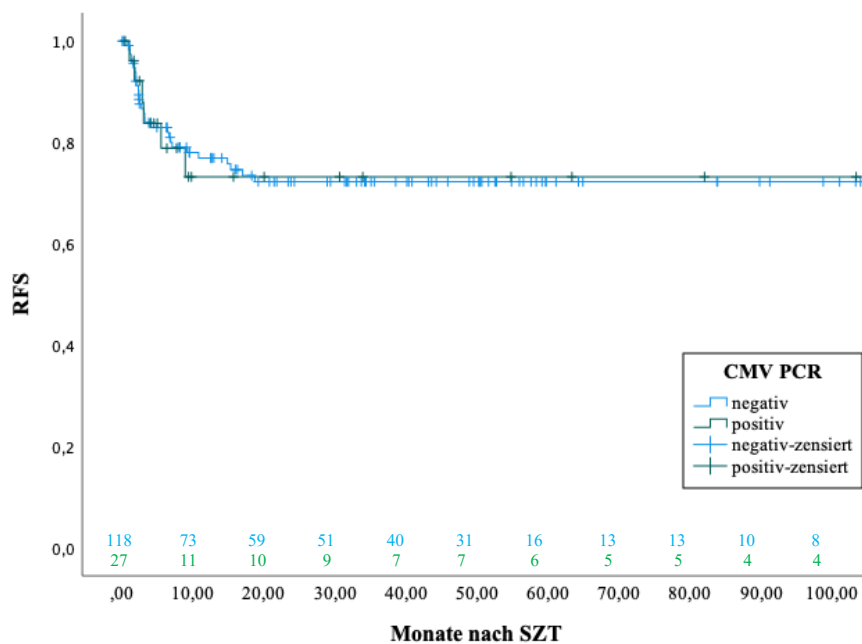


Abbildung 14: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung (n = 145), p = 0,992

Da es sich bei einer CMV-Reaktivierung um eine zeitabhängige Variable handelt, musste auch hier eine Landmark-Analyse durchgeführt werden, um eine Immortal Time Bias zu verhindern. In der Gesamtpopulation konnte kein Unterschied des RFS der drei Untergruppen „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“, „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ und „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ gesehen werden ($p = 0,335$). Keiner der „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ entwickelte in der Beobachtungszeit ein Rezidiv, das RFS lag daher bei 100%. Sowohl „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ als auch „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ hatten nach einem und zwei Jahren ein RFS von über 70% (vgl. Abb. 18A).

Bei Analyse der Inzidenz der CMV-Reaktivierung in den verschiedenen Ausprägungen der Baseline- sowie Transplantatcharakteristika war nur beim CMV-Serostatus sowie FAB-Subtyp ein Unterschied zu sehen (vgl. Abschnitt 3.1.3 und 3.1.4). Da sich die Inzidenz der Baseline- und Transplantatcharakteristika in den beiden Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ nicht unterschied, wurde im Folgenden der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS in der Gesamtpopulation für diese Faktoren im Einzelnen analysiert, um so Faktoren, die den Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS verändern können, zu identifizieren.²⁴

Der positive CMV-Serostatus des Empfängers hatte in der Gesamtpopulation einen Einfluss auf die CMV-Reaktivierung ($p < 0,001$). Dabei trat eine Reaktivierung unabhängig vom Serostatus des Spenders auf (vgl. Abschnitt 3.1.4). Ebenso war der Trend eines verbesserten RFS der Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) zu beobachten (vgl. Abschnitt 3.3). Von den CMV-seronegativen Patienten erlitten nur zwei Kinder eine CMV-Reaktivierung. Aus diesem Grund wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS im Folgenden nur für Patienten mit einem positiven CMV-Serostatus analysiert (vgl. Abb. 19A). Auch in diesem Patientenkollektiv hatte die CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf das RFS ($p = 0,657$). Nach zwei Jahren lag das RFS der CMV-seropositiven „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ bei 76,1% und das der CMV-seropositiven „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ bei 70,6%.

Aufgrund des statistisch signifikant verbesserten RFS der Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) und dem Fakt, dass es bei diesen Patienten nur sehr selten zu einer CMV-Reaktivierung kommen kann, wurde des Weiteren der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS für alle Patienten außer denjenigen mit einer

²⁴ Aufgrund der geringen Fallzahl der CMV-Reaktivierungen in der Gesamtpopulation ($n = 27$) wird in der folgenden Subgruppenanalyse auf eine Landmark-Analyse verzichtet, um eine Repräsentierbarkeit herstellen zu können.

„neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) analysiert. Auch in dieser Subgruppenanalyse konnte kein Unterschied des RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ festgestellt werden ($p = 0,729$). Im ersten Jahr nach SZT war das RFS der beiden Patientengruppen gleich (1-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ = 73%). Nach zwei Jahren sank das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ auf 68,1%, während das der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ unverändert blieb (vgl. Abb. 20A).

Aufgrund einer möglichen Immortal Time Bias wurde erneut eine Landmark-Analyse durchgeführt. Keiner der „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ erkrankte an einem Rezidiv, ihr RFS lag demnach bei 100%. Das RFS der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag nach einem Jahr bei über 70% (1-Jahres-RFS „negativ“ = 70,9% vs. „ $\leq d 30$ “ = 71,8%). Nach zwei Jahren war das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ auf 66,1% gesunken, während das RFS der „Patienten mit früher Reaktivierung“ unverändert blieb, sodass deren RFS nach zwei Jahren wie in der obigen Analyse über dem der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag. Sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der paarweisen Analyse konnte keine statistische Signifikanz für das unterschiedliche RFS nachgewiesen werden ($p = 0,333$, vgl. Abb. 21A).

Auch die FAB-Subgruppe hatte einen Einfluss auf die CMV-Reaktivierung ($p = 0,032$). Kinder in der FAB „M0/4/5“-Gruppe hatten am häufigsten eine CMV-Reaktivierung (vgl. Abschnitt 3.1.3). Bei diesen Patienten lag das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ mit 76,4% nach einem sowie nach zwei Jahren nicht deutlich über dem derjenigen ohne (1-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 73,9%; 2-Jahres-RFS = 64,2%; $p = 0,509$, vgl. Abb. 22A). Auch in der Gruppe der FAB-Subtypen „M1/2“ konnte kein Unterschied des RFS nachgewiesen werden ($p = 0,538$). Hier lag das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ mit 75% nach einem sowie nach zwei Jahren unter dem derjenigen ohne Reaktivierung (1-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 87,1%; 2-Jahres-RFS = 83,1%; vgl. Abb. 23A). Bei Kindern mit „anderen“ FAB-Subtypen und einer CMV-Reaktivierung betrug das RFS nach einem Jahr 0%. „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ hatten in der Subgruppe der „anderen“ FAB-Subtypen ein 1-Jahres-RFS von 71,1% (vgl. Abb. 24A). Auch dieser Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden, zu beachten ist hier aber die geringe Fallzahl der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ ($n = 4$; $p = 0,786$).

Weitere Faktoren, die den Trend eines häufigeren Auftretens einer CMV-Reaktivierung zeigten, waren das ältere Patientenalter (> 9 Jahre), das weibliche Geschlecht, der

Krankheitsstatus bei SZT, die SZ-Quelle sowie die ATG-Gabe (vgl. Abschnitt 3.1.3 und 3.1.4).

Ebenso waren für einige Untergruppen der Baseline- und Transplantatcharakteristika neben den signifikanten Einflussfaktoren Krankheitsstatus bei SZT und Konditionierung Trends eines verringerten bzw. erhöhten RFS zu beobachten. SZ-Quelle und ATG-Gabe schienen das RFS in der vorliegenden Studienpopulation zu beeinflussen (vgl. Abschnitt 3.3). Krankheitsstatus bei SZT, SZ-Quelle sowie die ATG-Gabe schienen daher sowohl eine CMV-Reaktivierung als auch das RFS zu beeinflussen. Aus diesem Grund wurden auch diese Gruppen im Einzelnen verglichen.

In der Gruppe der Patienten, die bei SZT älter als neun Jahre alt waren, konnte kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS der Patienten beobachtet werden ($p = 0,956$). Nach einem Jahr lag das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ bei 73,1%. Bei „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag das RFS nach einem Jahr bei 74,7% (vgl. Abb. 25A). Auch in der Subgruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT neun Jahre oder jünger waren, zeigte sich kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS ($p = 0,945$). Das 1-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag bei 78,6% im Vergleich zu einem 1-Jahres-RFS von 72,9% bei den „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ (vgl. Abb. 26A).

Das RFS der männlichen „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ (1-Jahres-RFS = 77,3%) lag 10% über dem der männlichen „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ (1-Jahres-RFS = 67,5%). Bei Analyse konnte dieser Unterschied des RFS nicht signifikant bestätigt werden ($p = 0,461$). In der Gruppe der weiblichen Patienten war das 1-Jahres-RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ gleich (76,5% und 76%; $p = 0,590$). Nach zwei Jahren sank das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ auf 67,7%, das 2-Jahres-RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ blieb unverändert zu dem 1-Jahres-RFS. Ein Effekt konnte bei beiden Geschlechtern nicht nachgewiesen werden (vgl. Abb. 27A und 28A).

Auch in der Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT in einer CR waren, zeigte eine CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf das RFS ($p = 0,972$). Nach einem Jahr lag das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ bei 82,9%, nach zwei Jahren bei 78,7%. Das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ betrug sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren 77,3% (vgl. Abb. 29A). Nur wenige Patienten hatten zum Zeitpunkt der SZT kein Therapieansprechen ($n = 28$). Diese zeigten das schlechteste RFS der gesamten Studienpopulation. Eine CMV-Reaktivierung hatte auch in dieser Untergruppe keinen

Einfluss auf das RFS ($p = 0,571$), obwohl „Patienten mit einer Reaktivierung“ nach einem Jahr ein RFS von 60% im Vergleich zu einem 1-Jahres-RFS von 46,9% der „Patienten ohne Reaktivierung“ aufwiesen. Nach zwei Jahren war das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ auf 40,2% gefallen (vgl. Abb. 30A).

Sowohl in der Gruppe der Patienten mit PB als SZ-Quelle, als auch in der Gruppe der Patienten mit KM als SZ-Quelle war das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ nicht verändert zu dem der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ ($p = 0,99$ und $p = 0,956$). Nach einem Jahr betrug das RFS in beiden Untergruppen sowohl von den Patienten mit als auch denjenigen ohne CMV-Reaktivierung 70% oder mehr. In der Gruppe der Kinder, die PB als SZ-Quelle erhalten hatten und bei denen keine CMV-Reaktivierung aufgetreten war, war das RFS nach zwei Jahren auf 66,4% gesunken (vgl. Abb. 31A und 32A).

Betrachtet man den Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS in den Subgruppen der verschiedenen Konditionierungsschemata (Bu+Cyclo, Flu+Treo, Flu+TT+Mel, FLAMSA, andere), scheint eine CMV-Reaktivierung in zwei Untergruppen einen negativen Effekt auf das RFS zu haben. So haben Erkrankte mit einer CMV-Reaktivierung, die Fudarabin und Treosulfan erhalten haben, nach einem Jahr ein RFS von 66,7% im Vergleich zu 94,1% der Patienten in dieser Gruppe ohne Reaktivierung ($p = 0,168$, vgl. Abb. 33A). Ähnlich verhält es sich in der Gruppe der Patienten mit Fludarabin, Thiotepa und Melphalan als Konditionierungsschema. Das RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ lag in dieser Gruppe nach einem Jahr bei 40% im Vergleich zu 79,8% der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ ($p = 0,147$, vgl. Abb. 34A). In allen anderen Untergruppen war kein Unterschied des RFS zu sehen (vgl. Abb. 35A, 36A und 37A). Zu beachten ist, dass die Fallzahlen in dieser Subgruppenanalyse sehr gering sind.

Von den fünf Patienten, die im Zusammenhang mit der SZT kein ATG erhalten hatten und eine CMV-Reaktivierung aufwiesen, entwickelte ein Patient ein Rezidiv. Nach einem Jahr betrug das geschätzte RFS der Patienten ohne ATG-Gabe und CMV-Reaktivierung 80%. Das RFS der Patienten, bei denen CMV nicht reaktivierte, lag nach einem Jahr bei 86,7%. Eine CMV-Reaktivierung hatte demnach auch in der Gruppe der Patienten ohne ATG Gabe keinen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs ($p = 0,671$, vgl. Abb. 38A). Ebenso war es in der Gruppe der Patienten mit ATG-Gabe zu beobachten ($p = 0,719$). So lag das RFS sowohl von den „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ als auch von den „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ nach einem Jahr bei über 70% (vgl. Abb. 39A).

Bei Analyse des Einflusses einer GvHD auf das RFS war ein signifikant verbessertes RFS der Patienten zu beobachten, die eine cGvHD entwickelt hatten (vgl. Abb. 13). Aus diesem Grund

wurde im Folgenden der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS für die Patienten mit einer aGvHD, einer cGvHD und ohne GvHD im Einzelnen untersucht. Es konnte kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS der Patienten nachgewiesen werden (keine GvHD: $p = 0,673$; aGvHD, $p = 0,603$). Auffällig war, dass keines der Kinder, die eine cGvHD entwickelt hatten, in der Beobachtungszeit an einem Rezidiv erkrankte. Für diese Patienten betrug das RFS demnach 100% ($n = 19$). Auch in der Gruppe der Patienten mit einer aGvHD war das RFS der Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung fast gleich (1-Jahres-RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ = 80,1%, 1-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 81,5%; vgl. Abb. 40A). Bei den „Patienten ohne GvHD“ lag das RFS nach zwei Jahren dagegen sowohl bei Kindern mit CMV-Reaktivierung als auch bei denen ohne bei ca. 65% (vgl. Abb. 41A).

Insgesamt zeigte eine CMV-Reaktivierung nur in den Gruppen der Patienten, die Fludarabin und Treosulfan oder Fludarabin, Thiotepa und Melphalan als Konditionierungsschema erhalten hatten, den Trend eines negativen Effektes auf das RFS ($p = 0,168$ und $p = 0,147$). In keiner der anderen Subgruppenanalysen konnte ein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS nachgewiesen werden.

3.4.1 Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS in Abhängigkeit vom Ort der SZT

Wie bereits beschrieben, kann aufgrund verschiedener Standards in Bezug auf CMV-Monitoring und Therapie einer CMV-Reaktivierung bzw. -Infektion in den unterschiedlichen Krankenhäusern, in denen die SZT durchgeführt wurden, der Einfluss einer CMV-Reaktivierung selbst durch beispielsweise frühere Therapie beeinflusst werden. Aus diesem Grund wurde als nächster Schritt die Rezidivinzidenz in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung in den Subgruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ analysiert. Es zeigte sich ein Unterschied des Einflusses einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz in beiden Subgruppen. In Berlin schien eine CMV-Reaktivierung einen protektiven Einfluss auf die Rezidivinzidenz zu haben ($p = 0,083$). Kein Patient, bei dem CMV reaktiviert, wies ein Rezidiv auf, wohingegen 33,3% ($n = 11$) aller Patienten ohne CMV-Reaktivierung einen Krankheitsrückfall erlitten. Bei den Kindern, die im PRST registriert wurden, war der Effekt einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz umgekehrt, es konnte allerdings kein Unterschied der Patienten mit und ohne CMV-Reaktivierung nachgewiesen werden ($p = 0,356$). „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ erlitten zu 33,3% ($n = 6$) ein Rezidiv, „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ dagegen in

21,2% (n = 18) der Fälle. Auf den ersten Blick schienen somit bei Patienten aus Berlin diejenigen mit einer CMV-Reaktivierung eine verringerte Rezidivinzidenz zu haben, bei Patienten des PRST schützte eine CMV-Reaktivierung dagegen nicht vor einem Rezidiv (vgl. Abb. 15 und Abb. 16).

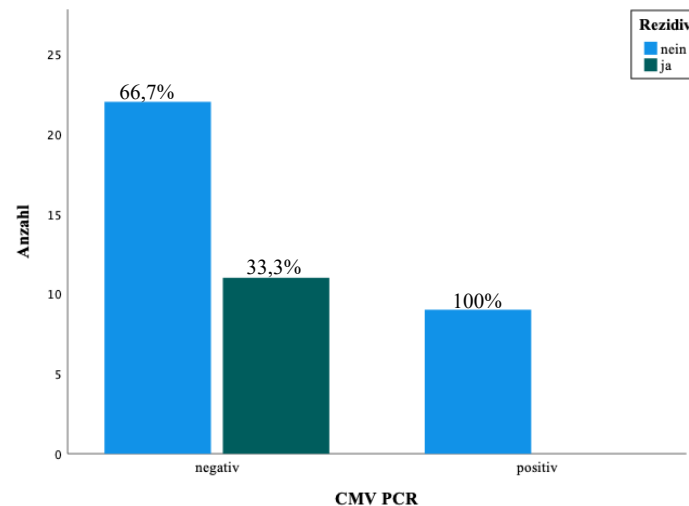


Abbildung 15: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ (n = 42), p = 0,083

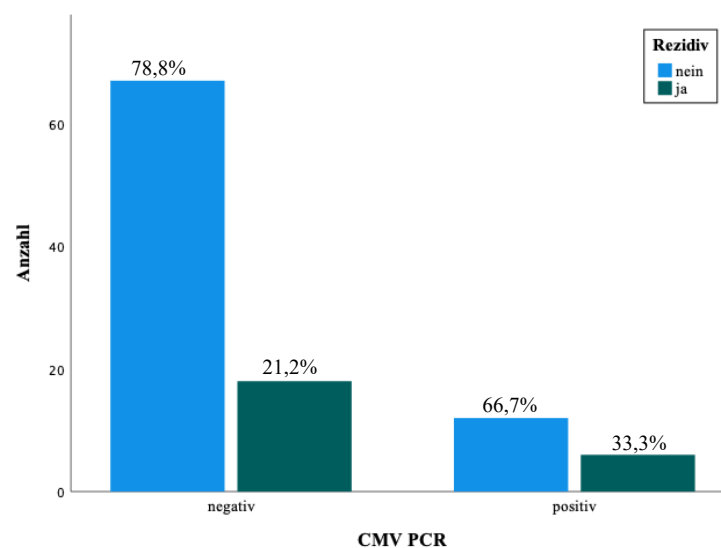


Abbildung 16: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,356

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse wurde im Folgenden auch der Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung und des RFS in den beiden Subgruppen analysiert. Betrachtet man nur die „Berliner Patienten“, ist der Trend eines verbesserten RFS bei Patienten mit einer CMV-Reaktivierung zu sehen (p = 0,081). Nach einem Jahr betrug das RFS der Patienten

ohne Reaktivierung 69,3% und nach zwei Jahren 65,8%. Alle Patienten mit einer Reaktivierung aus Berlin entwickelten kein Rezidiv in der Beobachtungszeit, sodass ihr RFS bei 100% lag (vgl. Abb. 17).

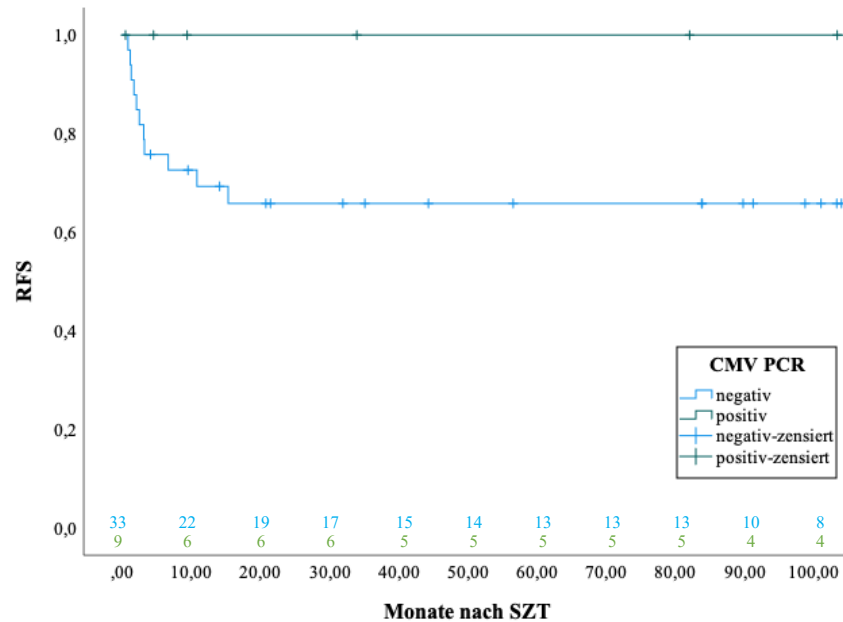


Abbildung 17: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ (n = 42), p = 0,081

In der Landmark-Analyse konnte kein Unterschied des RFS nachgewiesen werden ($p = 0,313$), obwohl das RFS der Patienten, die eine CMV-Reaktivierung nach der SZT entwickelten, unabhängig vom Zeitpunkt der Reaktivierung („Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ und „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“), über dem der Patienten, bei denen CMV nicht reaktivierte, lag. Keiner dieser Patienten entwickelte im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Das RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag nach einem Jahr bei 69,3% (vgl. Abb. 42A).

In der Subpopulation der „PRST Patienten“ war der Trend eines verschlechterten RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ zu beobachten ($p = 0,142$). Ihr 1-Jahres-RFS lag bei 80,2% im Vergleich zu einem RFS von 58,5% der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ (vgl. Abb. 18).

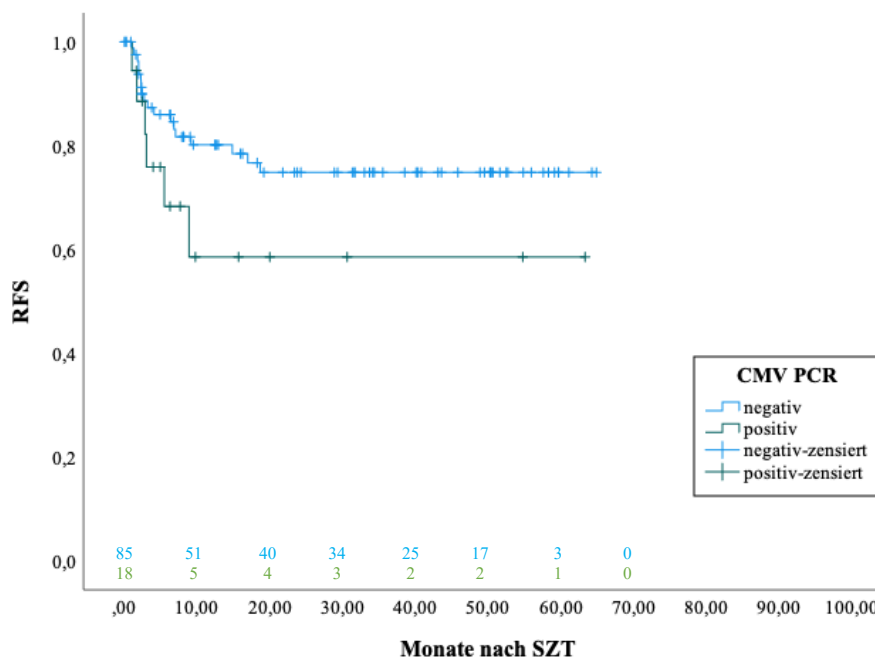


Abbildung 18: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,142

Auch in der Landmark-Analyse schien ein Unterschied des RFS je nach Stattfinden einer CMV-Reaktivierung vorzuliegen (p = 0,151). Wie bei den „Berliner Patienten“ entwickelte keiner der „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“, ein Rezidiv in der Beobachtungszeit. Bei den „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ schien es aber im Gegensatz zu den „Berliner Patienten“ häufiger zu einem Rezidiv zu kommen als bei „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ (p = 0,122). Dabei lag das 1-Jahres-RFS der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ bei 60,6% und das der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ bei 77,9%. Das 2-Jahres-RFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ fiel nach nach zwei Jahren auf 72,7% (vgl. Abb. 43A).

Aufgrund dieses Ergebnisses der Analyse, dass in beiden Subgruppen ein gegenteiliger Einfluss eine Rolle zu spielen scheint – der protektive Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML auf die Rezidivinzidenz in der Subgruppe „Berliner Patienten“ und der negative Effekt einer CMV-Reaktivierung nach AML auf die Rezidivinzidenz in der Subgruppe „PRST Patienten“ – , wurden im Folgenden die möglichen Einflussfaktoren auf den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung und des RFS für beide Subgruppen getrennt analysiert (vgl. Abb. 19 - 25 und 44A - 61A). Aufgrund des Umfangs der Analyse werden nur die wichtigsten Ergebnisse beschrieben.

In Bezug auf die „Berliner Patienten“ gab es drei Faktoren, die einen Einfluss auf den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung mit dem RFS zeigten. Bei Patienten, die einen

positiven CMV-Serostatus vor SZT aufwiesen ($p = 0,035^{25}$), Patienten der Subgruppe der FAB-Subtypen „M0/4/5“ ($p = 0,049$) oder die im Rahmen der SZT ATG erhalten hatten ($p = 0,049$), führte eine CMV-Reaktivierung in der paarweisen Analyse zu einem besseren RFS (vgl. Abb. 19 - 21). Jeweils der Trend eines verbesserten RFS durch eine CMV-Reaktivierung war zu sehen bei männlichen Kindern ($p = 0,163$), bei Kindern, die bei SZT älter als neun Jahre alt ($p = 0,058$) oder in einer CR ($p = 0,177$) waren, einen MUD als SZT-Spender ($p = 0,133$) oder PB als SZ-Quelle ($p = 0,072$) erhalten hatten, bei Kindern mit einer „pos/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) ($p = 0,074$) sowie bei solchen mit einer aGvHD ($p = 0,173$) oder ohne cGvHD ($p = 0,067$; vgl. Abb. 22 - 25 und 44A – 47A).

Zu beachten ist, dass das RFS eines „Berliner Patienten“ mit einer CMV-Reaktivierung in dieser Analyse immer 100% beträgt, da keines der Kinder, welches in Berlin seine SZT erhalten hatte und bei dem eine CMV-Reaktivierung auftrat, in der Beobachtungszeit ein Rezidiv entwickelte.

Das RFS der „Berliner Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung variierte in den Subgruppenanalysen stark. Bei denjenigen, die keine CMV-Reaktivierung hatten, reichte das 1-Jahres-RFS von 0% (Patienten mit einem MMRD) bis 100% (Patienten mit einer cGvHD).

Im Gegensatz zu dem positiven Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das RFS bei den „Berliner Patienten“ führte eine CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ zu einem schlechteren RFS. Diese Beobachtung konnte in einigen Subgruppen signifikant nachgewiesen werden. Demnach führte eine CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten ($p = 0,001$), sowie bei Patienten, die keine cGvHD entwickelt hatten ($p = 0,040$), zu einem schlechterem RFS (vgl. Abb. 22 und 25). Bei Patienten, die bei SZT älter als neun Jahre alt waren ($p = 0,142$), eine CR hatten ($p = 0,161$), PB als SZT-Quelle erhalten hatten ($p = 0,187$), CMV-seronegativ waren ($p = 0,134$) sowie mit einer „pos/pos“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) ($p = 0,056$) konnte der Trend eines verschlechterten RFS bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ gesehen werden (vgl. Abb. 23, 24, 44A, 48A und 49A).

Insgesamt wird deutlich, dass das RFS der „PRST Patienten“, die keine CMV-Reaktivierung aufwiesen, in den einzelnen Untergruppen im Gegensatz zu den „Berliner Patienten“ nicht stark variiert. Das 1-Jahres-RFS dieser Patienten lag bei allen Analysen – mit zwei Ausnahmen (kein Therapieansprechen: 56,6%; MRD: 68,4%) – bei über 70% (vgl. Abb. 54A und 55A). Das schlechteste RFS in dieser Untergruppe wiesen Patienten auf, die zum Zeitpunkt der SZT kein Therapieansprechen zeigten (1-Jahres-RFS = 56,6%, vgl. Abb. 54A).

²⁵ Die angegebenen p-Werte beziehen sich jeweils auf die paarweise Prüfung auf Signifikanz zwischen „Berliner Patienten“ bzw. „PRST Patienten“ mit einer CMV-Reaktivierung und „Berliner Patienten“ bzw. „PRST Patienten“ ohne eine CMV-Reaktivierung.

Das beste RFS hatten Patienten mit einem MMUD als SZT-Spender (90,9%, vgl. Abb. 57A). Bis auf eine Ausnahme lag das RFS der „PRST Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung in allen Fällen deutlich über dem der „PRST Patienten“ mit einer CMV-Reaktivierung. Bei Patienten, die keine CR bei SZT hatten, war der Unterschied mit 3% fast nicht vorhanden (1-Jahres-RFS: negativ = 56,6%; positiv = 53,6%).

Bei allen Subgruppenanalysen lag das RFS der „PRST Patienten“ mit CMV-Reaktivierung (abgesehen von vier Ausnahmen: Patienten mit einer „pos/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S), mit einem MMUD als SZT-Spender, ohne ATG-Gabe sowie mit einer cGvHD, 1-Jahres-RFS = 72,9% vs. 75% vs. 75% vs. 100%) bei 70% oder weniger. Bei einem Großteil der Patienten lag das RFS nach einem Jahr unter 60%.

Interessant war, dass das RFS der „Berliner Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung beim Großteil der Subgruppenanalysen unter dem der „PRST Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung lag. Bei seropositiven Patienten ($p = 0,047$), Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT älter als neun Jahre alt waren ($p = 0,010$) PB als SZ-Quelle erhalten ($p < 0,001$) oder einen MMRD als Spender der SZ ($p = < 0,001$) erhalten hatten sowie bei Patienten ohne cGvHD ($p = 0,040$) konnte in der paarweisen Analyse der „Berliner Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung und der „PRST Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung ein Unterschied in dem RFS festgestellt werden (vgl. Abb. 19, 23 - 25 und 56A). Bei Patienten mit einem negativen CMV-Serostatus bzw. einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S), Patienten, die bei SZT neun Jahre oder jünger waren, in der FAB-Subgruppe „M1/M2“, mit einem MRD oder KM als SZ-Quelle und bei Patienten ohne ATG-Gabe lag das RFS der „Berliner Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung über dem der „PRST Patienten“ ohne CMV-Reaktivierung, wobei in keinem dieser Fälle der Unterschied des RFS nachgewiesen werden konnte (vgl. Abb. 48A, 50A, 52A, 55A, 58A, 59A und 61A). Erlitten Patienten eine cGvHD, lag das RFS nach einem Jahr bei Patienten ohne eine CMV-Reaktivierung sowohl bei denjenigen aus Berlin als auch bei denen, die im PRST registriert wurden, bei 100%.

Das beste RFS der Patienten aus Berlin ohne eine CMV-Reaktivierung war bei den Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) zu sehen (1-Jahr RFS = 100%), gefolgt von Patienten, die kein ATG erhalten hatten (1-Jahr-RFS = 90,9%, vgl. Abb. 59A und 61A). Das schlechteste RFS zeigten Patienten, die PB als SZ-Quelle erhalten hatten (1-Jahres-RFS = 28,6%, vgl. Abb. 24).

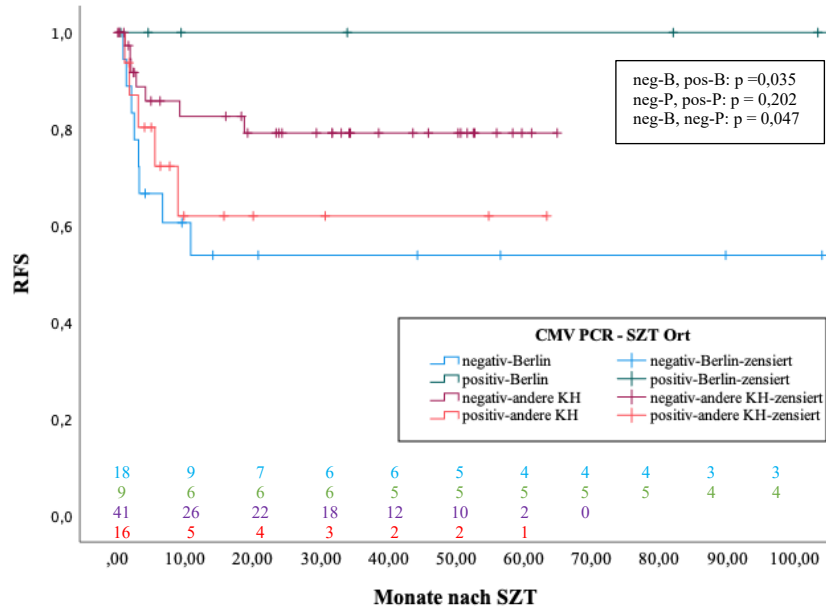


Abbildung 19: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seropositiven Patienten (n = 84), p = 0,061²⁶

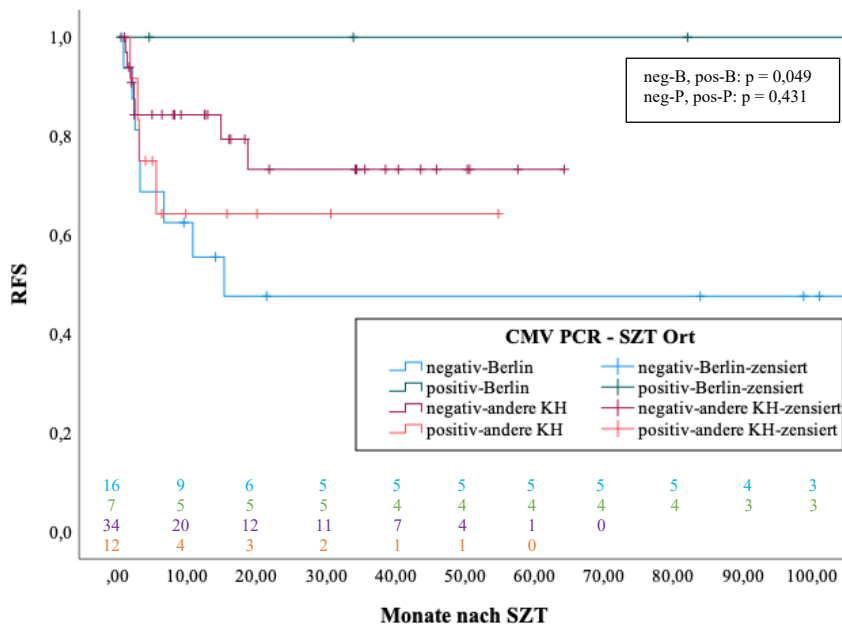


Abbildung 20: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M0/4/5“ (n = 69), p = 0,124

²⁶ Für alle folgenden Abbildungen gilt: neg-B = CMV PCR negative „Berliner Patienten“, pos-B = CMV PCR positive „Berliner Patienten“, neg-P = CMV PCR negative „PRST Patienten“, pos-P = CMV PCR positive „PRST Patienten“.

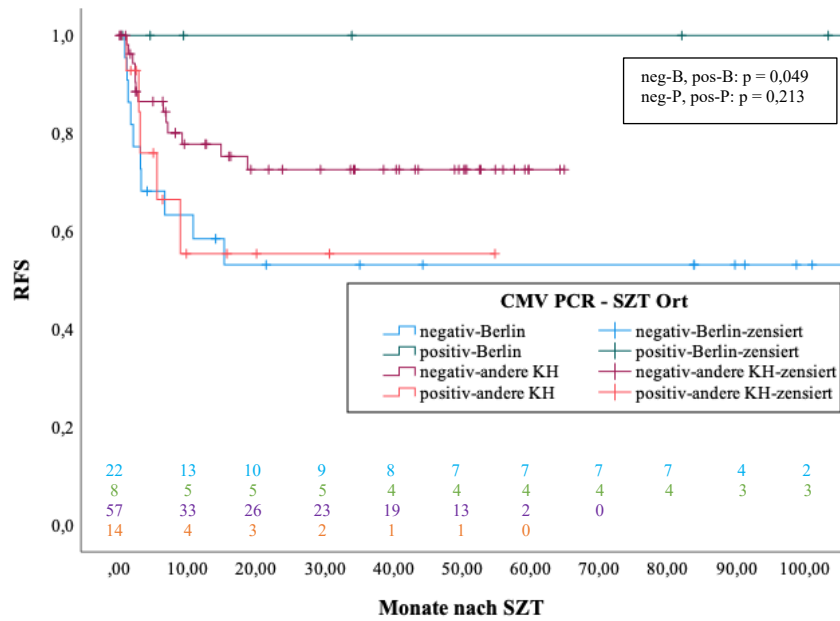


Abbildung 21: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit ATG-Gabe ($n = 101$), $p = 0,085$

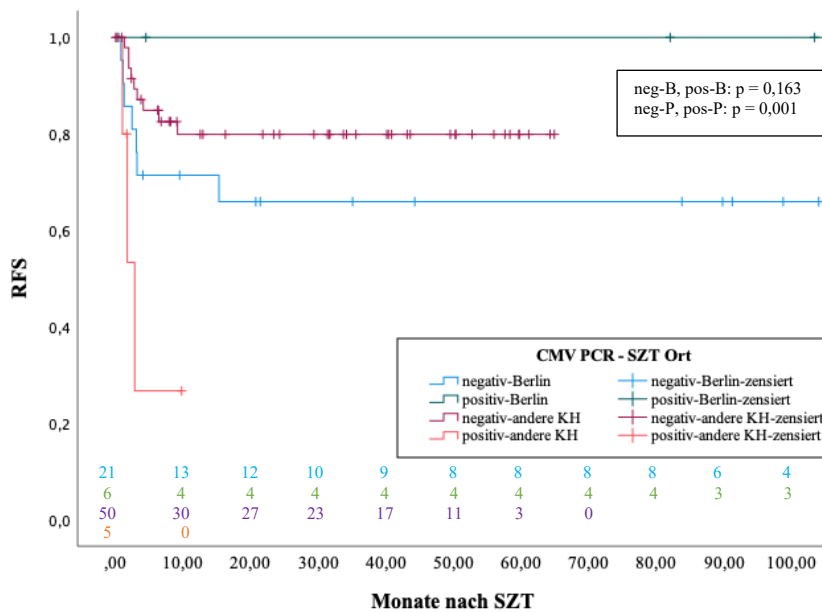


Abbildung 22: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten ($n = 82$), $p = 0,006$

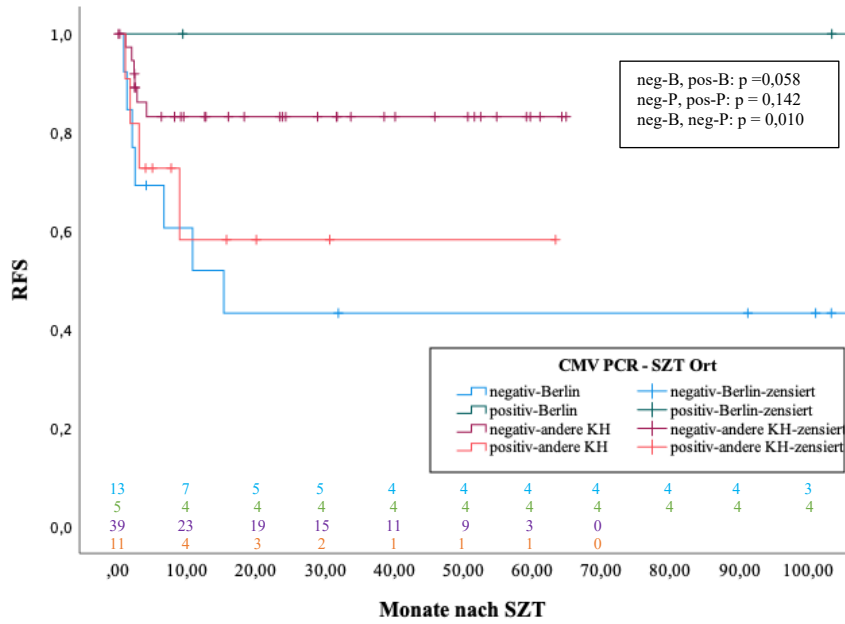


Abbildung 23: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten > 9 Jahre (n = 68), p = 0,027

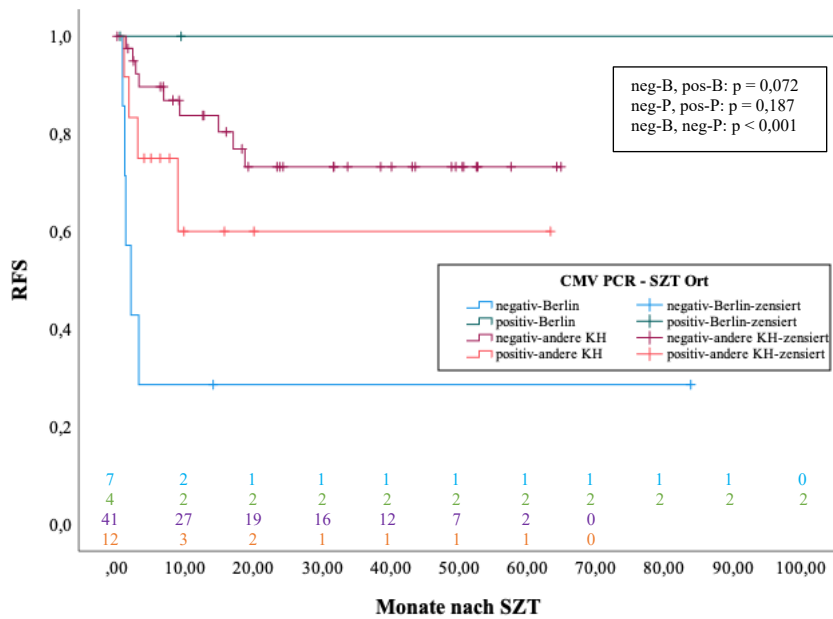


Abbildung 24: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit PB als SZ-Quelle (n = 64), p = 0,001

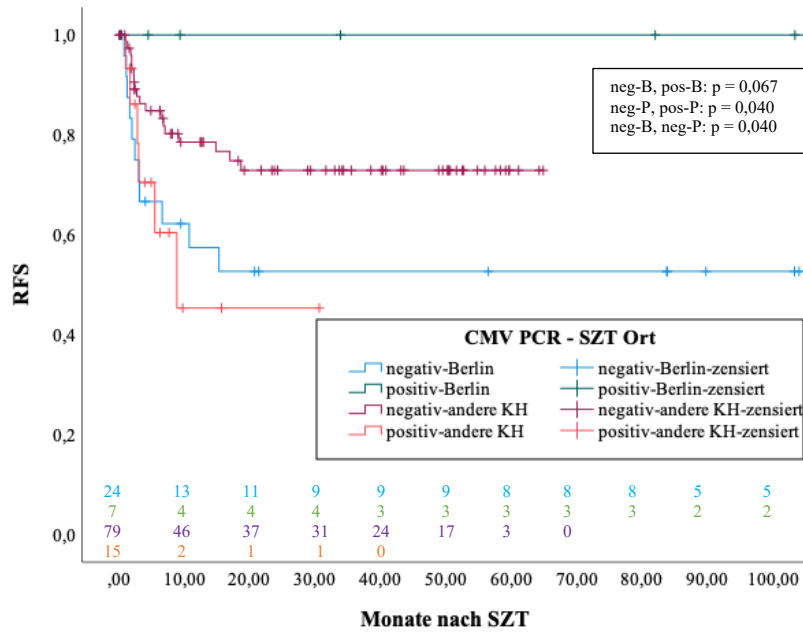


Abbildung 25: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne cGvHD (n = 125), p = 0,032

3.5 Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS

Zur Vervollständigung dieser Analyse wurde als letzter Schritt der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS betrachtet. Als Event galten ein Transplantatversagen – in der vorliegenden Studie als erneute SZT definiert – sowie ein Rezidiv und Tod.

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in Bezug auf den Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz zwischen Patienten, die in Berlin ihre SZT erhalten haben, und den im PRST registrierten Patienten, wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS zunächst in der Gesamtpopulation und folgend in beiden Untergruppen getrennt untersucht, um so zu prüfen, ob diese einen unterschiedlich starken Effekt auf Inzidenz der Events zeigt.

In der Gesamtpopulation kam es bei 53 Patienten zu einem Event, 92 Patienten erlitten weder ein Transplantatversagen oder Rezidiv noch starben sie aufgrund jeglicher Ursache. Das 1-Jahres-EFS in der Gesamtpopulation betrug 65,9%, nach zwei Jahren lag das EFS bei 61,5% (vgl. Abb. 26).

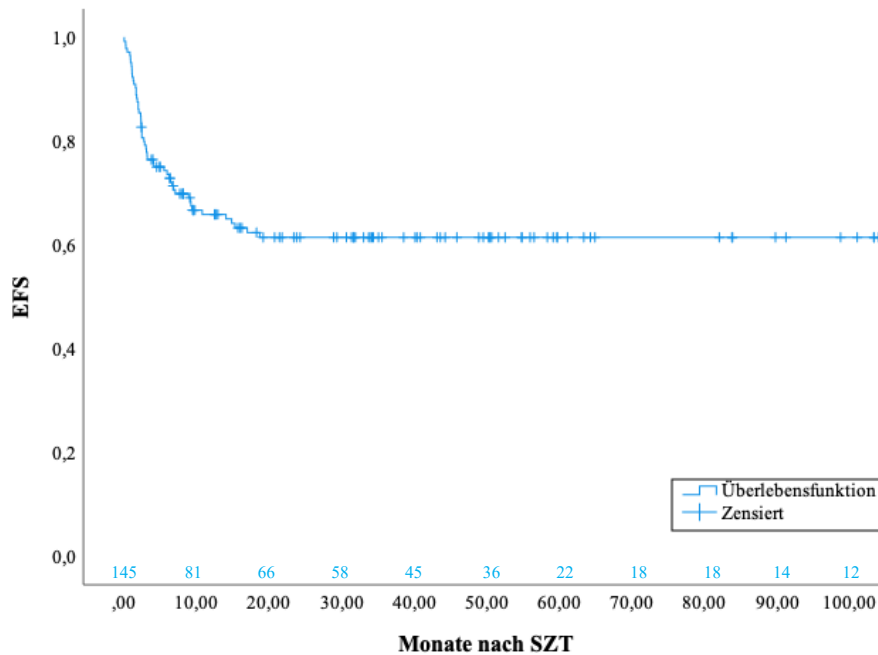


Abbildung 26: EFS in der Gesamtpopulation (n = 145)

In der Gesamtpopulation war kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS zu sehen ($p = 0,487$). Nach einem Jahr lag das EFS aller Patienten, die keine CMV-Reaktivierung aufwiesen, bei 68% und das der Patienten mit einer CMV-Reaktivierung bei 55,3%. Nach zwei Jahren näherte sich das EFS beider Gruppen weiter an („Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 62,8%, „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ = 55,3%; vgl. Abb. 62 A).

In Bezug auf die Inzidenzen der Events im Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung konnte kein Unterschied zwischen „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ beobachtet werden ($p = 0,75$; vgl. Abb. 63A).

Im folgenden Schritt wurde das EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung analysiert. In der Gesamtanalyse konnte kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,305$). „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ zeigten in der Gesamtpopulation das beste EFS. Nach einem Jahr lag ihr EFS bei 85,7%. Mit einem 1-Jahres-EFS von 53,6% war bei „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ der Trend eines verschlechterten EFS zu beobachten ($p = 0,176$). Das 1-Jahres-EFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag zwischen den Patienten mit einer frühen und späten CMV-Reaktivierung (1-Jahres-EFS von „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 66,8%, vgl. Abb. 27).

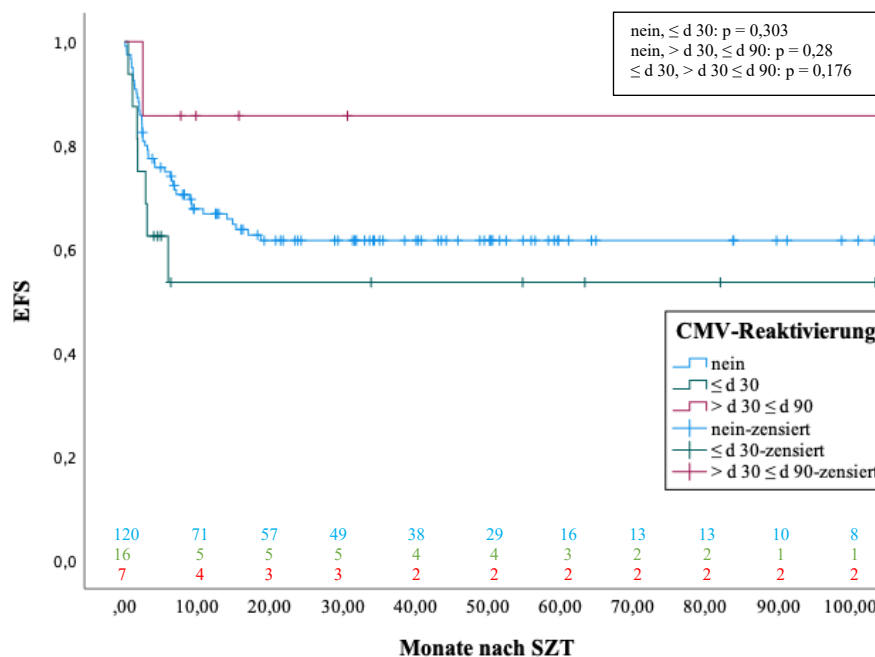


Abbildung 27: Einfluss des Zeitpunktes einer CMV-Reaktivierung auf das EFS in der Gesamtpopulation (n = 143), p = 0,305

Bei Vergleich des EFS der „Berliner Patienten“ und der „PRST Patienten“ ist ein Unterschied zu erkennen.

In der Subanalyse der „Berliner Patienten“ hatte eine CMV-Reaktivierung keinen Effekt auf das EFS ($p = 0,419$). Mit 76,2% lag das EFS nach einem Jahr bei diesen Patienten etwas über dem der Patienten, die keine CMV-Reaktivierung zeigten (1-Jahres-EFS = 66,5%; vgl. Abb. 64A). Auch in der Landmark-Analyse konnte kein Unterschied des EFS festgestellt werden ($p = 0,525$, vgl. Abb. 65A).

Bei den „PRST Patienten“ schien eine CMV-Reaktivierung einen negativen Einfluss auf das EFS zu haben ($p = 0,133$). Nach einem Jahr lag es bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ bei 44,4%, bei „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ noch bei 68,6%. Nach zwei Jahren glich sich das EFS weiter an, während es bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ unverändert bei 44,4% lag, sank das EFS der „Patienten ohne Reaktivierung“ auf 63,8% (vgl. Abb. 66A). In der Landmark-Analyse schien sich der negative Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS zu bestätigen ($p = 0,167$). Wie in der Analyse der „Berliner Patienten“ zeigten „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ mit einem 1-Jahres-EFS von 80% das beste EFS. „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ schienen im Vergleich zu „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ ein verschlechtertes EFS zu haben (1-Jahres-EFS der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ = 40,9%, 1-Jahres-EFS der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ = 66,8%; $p = 0,082$; vgl. Abb. 67A).

Da eine CMV-Reaktivierung nur auftreten kann, wenn Patient oder Empfänger einen positiven CMV-Serostatus aufweisen und der CMV-Serostatus ein Faktor ist, der bereits bei Durchführung der SZT bekannt ist, wurde an dieser Stelle auch der Einfluss der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender auf das EFS untersucht. In der Gesamtanalyse schien dieser einen Einfluss auf das EFS zu haben ($p = 0,175$). Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) hatten das beste EFS. Nach einem sowie nach zwei Jahren lag ihr EFS bei 79,7%. Im Unterschied dazu hatten Patienten mit einer „neg/pos“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) das schlechteste EFS ($p = 0,052$). Ihr 1-Jahres-EFS lag bei 64,3%, nach zwei Jahren fiel das EFS auf 53,6%. Auch Patienten mit einer „pos/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) hatten mit 60,7% nach einem und mit 57,5% nach zwei Jahren ein schlechteres EFS als Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus Paarung (E/S) ($p = 0,036$). Das EFS von Patienten mit einer „pos/pos“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) lag nach einem Jahr bei 61,1% und nach zwei Jahren bei 58,3% (vgl. Abb. 68A).

Aufgrund des (in der paarweisen Analyse) besseren EFS der Patienten mit einer „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) und dem Fakt, dass diese Patienten nur in sehr seltenen Fällen eine CMV-Reaktivierung aufweisen können, wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS im Folgenden für alle Patienten außer denen mit einer „neg/neg“ CV-Serostatus-Paarung (E/S) analysiert. In dieser Subgruppenanalyse hatten „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ kein schlechteres EFS als „Patienten ohne Reaktivierung“, wie dies in der Analyse der Gesamtpopulation der Fall war ($p = 0,917$). Nach einem Jahr betrug das EFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ 57,4% im Vergleich zu 62,3% bei „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“. Nach zwei Jahren fiel das EFS der „Patienten ohne Reaktivierung“ auf 56,7%, während es bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ weiter bei 57,4% lag (vgl. Abb. 69A).

In der Landmark-Analyse zeigten erneut „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ das beste EFS, bei keinem dieser Patienten trat in der Beobachtungszeit ein Event auf (EFS = 100%). „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung wiesen nach einem sowie nach zwei Jahren ein EFS von 53,6% auf. Bei „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ lag das EFS nach einem Jahr bei 60,7%, nach zwei Jahren war es auf 55,2% gesunken, sodass es sich dem EFS der „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“ angeglichen hatte ($p = 0,168$, vgl. Abb. 70A).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden multizentrischen Studie wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach einer SZT im Rahmen der Therapie einer pädiatrischen AML-Erkrankung analysiert, auch im Zusammenhang mit möglichen Einflussfaktoren. Der primäre Endpunkt war dabei das RFS nach einer SZT, sekundäre Endpunkte waren das OS sowie das EFS nach SZT. Mögliche Einflussfaktoren stellten der Ort der SZT, Alter und Geschlecht der Patienten, FAB-Subtyp der AML, Krankheitsstatus bei SZT, SZT-Paarung, SZT-Quelle, Konditionierung, ATG-Gabe, CMV-Serostatus bzw. CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger und Spender der SZT sowie eine mögliche a/c GvHD dar.

Zunächst wurde die Verteilung der Baseline- und Transplantatcharakteristika in der Gesamtpopulation bestimmt. Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 9 Jahre. Der Großteil der Patienten (80,4%) war zum Zeitpunkt der SZT in einer CR. An einem Rezidiv erkrankten 24,1% der Patienten, 32,4% aller Patienten verstarben. Die meisten Patienten erhielten ein Konditionierungsschema, das Busulfan und Cyclophosphamid (44,1%) enthielt. Der Großteil der Kinder – 69,7% der Gesamtpopulation – erhielten ATG. Dies betraf knapp 90% der Patienten mit einem Fremdspender und knapp 40% der Patienten mit einem Familienspender. Eine CMV-Reaktivierung wiesen 18,6% aller Patienten auf.

Aufgrund der Heterogenität der Studienpopulation im Rahmen dieser multizentrischen Studie wurden die Subgruppen der „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher verglichen. Dabei waren nur wenige Unterschiede der beiden Subpopulationen festzustellen. Die SZT in Berlin fanden in früheren Jahren statt als bei den Patienten, die im PRST registriert wurden. Nur 30 der SZT wurden vor 2011 durchgeführt, alle in Berlin. Die in die Studie eingeschlossenen SZT der „PRST Patienten“ erfolgten ab 2011. Bei den „Berliner Patienten“ wurden häufiger HLA-passende Transplantate sowie vermehrt KM als SZ-Quelle verwendet. Des Weiteren hatten die „Berliner Patienten“ häufiger eine a/c GvHD nach der SZT. Die restlichen Baseline- bzw. Transplantatcharakteristika stellten sich in beiden Subgruppen gleich verteilt dar.

Um mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten einer CMV-Reaktivierung zu identifizieren, wurde im nächsten Schritt die Verteilung der CMV-Reaktivierungen in den verschiedenen Ausprägungen der Baseline- und Transplantatcharakteristika analysiert. Das mediane Alter

der Patienten, bei denen CMV reaktivierte, lag mit 11 Jahren etwas höher als bei Patienten, die keine Reaktivierung zeigten (medianes Alter 8 Jahre). Der einzige Unterschied in der Verteilung konnte in den Gruppen des CMV-Serostatus des Empfängers gesehen werden. Hatte ein Patient einen positiven Serostatus, reaktivierte CMV häufiger als bei Patienten mit einem negativen CMV-Serostatus, unabhängig davon, ob der SZ-Spender positiv oder negativ war. Ebenso reaktivierte CMV bei Patienten in der Gruppe der FAB-Subtypen „M0/4/5“ häufiger als in den anderen Gruppen. Der Trend einer häufigeren CMV-Reaktivierung war bei Mädchen, bei Patienten, die zum Zeitpunkt der SZT älter als neun Jahre waren oder kein Therapieansprechen zeigten, oder bei Patienten, die PB oder NSB als SZ-Quelle oder ATG erhalten hatten, festzustellen. Bei den restlichen Baseline- und Transplantatcharakteristika unterschied sich die Verteilung der CMV-Reaktivierung nicht.

Im Folgenden wurden Überlebenskurven für das OS, RFS sowie EFS mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet.

Das OS unterschied sich in den Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ nicht. In der Gesamtpopulation lag das OS nach einem Jahr bei 73,8%, nach zwei Jahren lag es bei 65,7%. Das beste OS zeigten Patienten, die Fludarabin und Treosulfan als Konditionierungsschema erhalten hatten. Das schlechteste OS hatten Patienten mit einem Rezidiv, vor allem, wenn dieses in den ersten sechs Monaten nach SZT auftrat. Das Rezidiv führte als einziger Faktor zu einem signifikant verschlechterten OS. „Patienten mit später CMV-Reaktivierung“ schienen ein besseres OS als „Patienten ohne Reaktivierung“ zu haben. „Patienten mit früher CMV-Reaktivierung“, hatten das schlechteste OS. Aufgrund der unterschiedlichen Standards im Monitoring sowie bei der Therapie einer CMV-Infektion in den verschiedenen Transplantationszentren wurde des Weiteren eine Subgruppenanalyse des Einflusses einer CMV-Reaktivierung auf das OS bei „Berliner Patienten“ im Vergleich zu „PRST Patienten“ vorgenommen. Hier zeigte sich ein gegenteiliger Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das OS, bei den „Berliner Patienten“ lag das OS der Patienten mit CMV-Reaktivierung über dem derjenigen ohne Reaktivierung, während bei den „PRST Patienten“ eine CMV-Reaktivierung einen negativen Effekt auf das OS zu haben schien.

Das RFS in der Gesamtpopulation lag nach einem Jahr bei 76,3%. Es unterschied sich in den beiden Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ nicht. Der Krankheitsstatus bei SZT hatte einen Einfluss auf das RFS, Patienten ohne Therapieansprechen zeigten ein schlechteres RFS als Patienten mit CR bei SZT. Weiterhin hatten Patienten, die eine cGvHD nach der SZT entwickelten, ein besseres RFS als Patienten ohne. KM als SZT-Quelle,

Fludarabin und Treosulfan als Konditionierung sowie eine nicht vorhandene ATG-Gabe schienen ein besseres RFS zu begünstigen. Weitere Einflussfaktoren auf das RFS, bzw. auf das Auftreten eines Rezidivs, konnten ausgeschlossen werden.

Als nächster Schritt wurde der Einfluss der CMV-Reaktivierung auf das RFS allein und in Zusammenhang mit möglichen Einflussfaktoren analysiert. In der Gesamtpopulation hatte eine CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf die Rezidivinzidenz sowie das RFS. Nach einem Jahr betrug das RFS bei Patienten mit einer Reaktivierung 73,2% im Vergleich zu 76,9% bei Patienten ohne Reaktivierung. In der Landmark-Analyse schienen allerdings Patienten, die eine späte Reaktivierung aufwiesen, das beste RFS zu haben. In der Gruppe der Patienten, die Fludarabin und Treosulfan oder Fludarabin in Kombination mit Thiotepa und Melphalan als Konditionierung erhalten hatten, schien eine CMV-Reaktivierung das RFS negativ zu beeinflussen. In den weiteren Subgruppen-Analysen in Bezug auf mögliche Einflussfaktoren auf den Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das RFS konnte kein signifikanter Einfluss einer CMV-Reaktivierung gesehen werden.

Aufgrund möglicher Unterschiede in der Detektion sowie Behandlung einer CMV-Reaktivierung wurde zusätzlich der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS in den Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ analysiert. Betrachtet man nur die Rezidivinzidenz, schien eine CMV-Reaktivierung bei Kindern mit SZT in Berlin einen protektiven Einfluss auf die die Rezidivinzidenz zu haben. Bei den Patienten, die in dem PRST registriert wurden, konnte dagegen kein Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung mit der Rezidivinzidenz gesehen werden. In Bezug auf das RFS lag in den beiden Untergruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ ein gegenteiliger Effekt einer CMV-Reaktivierung vor. Bei den „Berliner Patienten“ schienen Kinder mit einer CMV-Reaktivierung unabhängig vom Zeitpunkt dieser das beste RFS zu haben. Dagegen lag bei Patienten, die im PRST registriert wurden und eine CMV-Reaktivierung aufwiesen, der Trend eines verschlechterten RFS im Vergleich zu Patienten ohne Reaktivierung vor. Trotzdem war auch in dieser Untergruppe das RFS der Patienten mit einer späten CMV-Reaktivierung besser als das derjenigen mit einer frühen oder ohne Reaktivierung.

Aufgrund der beschriebenen gegensätzlichen Ergebnisse der „Berliner Patienten“ und der „PRST Patienten“ wurden im Folgenden weitere Subgruppen-Analysen in Bezug auf den Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das RFS vorgenommen. Bei den „Berliner Patienten“ mit einer CMV-Reaktivierung konnte ein signifikant besseres RFS verzeichnet werden, wenn sie einen positiven Serostatus aufwiesen, einen AML FAB-Subtyp M0, M4 oder M5 oder im Rahmen der SZT ATG erhalten hatten. „PRST Patienten“ mit einer CMV-Reaktivierung

hatten dagegen ein signifikant schlechteres RFS, wenn sie männlich waren oder nach der SZT keine cGvHD entwickelt hatten. Das RFS der Patienten ohne CMV-Reaktivierung variierte im Gegensatz zu den „Berliner Patienten“ nicht stark.

Als letzter Schritt dieser Analyse wurde der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS analysiert. Das EFS nach einem Jahr betrug in der Gesamtpopulation 65,9%. Eine CMV-Reaktivierung hatte keinen Einfluss auf das EFS. In der Landmark-Analyse schienen Patienten mit einer späten CMV-Reaktivierung ein besseres EFS zu haben als Patienten mit einem Event innerhalb der ersten 30 Tage. Auch in der Subgruppe der „Berliner Patienten“ hatte eine CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf das EFS. Bei den „PRST Patienten“ schien eine Reaktivierung dagegen einen negativen Einfluss auf das EFS zu haben.

Da es bei Patienten, die eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) aufwiesen, nur in sehr vereinzelt Fällen zu einer CMV-Reaktivierung kommt, wurde in jedem Abschnitt der Überlebens-Analysen zusätzlich der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das jeweilige Überleben nur für Patienten ohne diese CMV-Serostatus-Paarung (E/S) analysiert. Dabei zeigten sich keine wesentlichen Änderungen des Überlebens im Vergleich zur Gesamtanalyse. In den Landmark-Analysen zeigte jeweils eine späte CMV-Reaktivierung das beste OS, RFS sowie EFS.

Insgesamt hatte eine CMV-Reaktivierung in dieser Studie weder einen signifikant positiven noch einen signifikant negativen Einfluss auf das OS, RFS und EFS. In den Landmark-Analysen zeigten Patienten mit einer späten CMV-Reaktivierung das beste OS, RFS und EFS. Betrachtet man nur die „Berliner Patienten“, lag das OS, RFS und EFS der Patienten mit einer CMV-Reaktivierung jeweils über dem der Patienten ohne Reaktivierung. Allerdings war der Trend eines protektiven Einflusses einer Reaktivierung nur in Bezug auf das RFS zu sehen. In den Subgruppen-Analysen der „Berliner Patienten“ mit positivem CMV-Serostatus, mit einem AML FAB-Subtyp M0, M4 oder M5 und denjenigen, die ATG erhalten hatten, konnte bei Patienten mit einer CMV-Reaktivierung eine Verbesserung des RFS gesehen werden.

In der Gruppe der „PRST Patienten“ zeigte sich bei Patienten mit einer CMV-Reaktivierung jeweils der Trend eines verschlechterten OS, RFS sowie EFS. Weiterhin war eine Verschlechterung des RFS im Rahmen einer CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten sowie bei Patienten, die keine cGvHD entwickelt hatten, festzustellen.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Nach der Beobachtung eines protektiven Effektes einer CMV-Reaktivierung auf das RFS durch Lönnqvist et al. (43) folgten wie beschrieben (vgl. Abschnitt 1.4 und Tabelle 4) weitere Studien zur Neuevaluation der biologischen Bedeutsamkeit von CMV im Zusammenhang mit einer SZT bei Akuten Leukämien (41,44–58,67–70).

Die vorliegende Studie wurde in einer pädiatrischen Population von AML-Patienten durchgeführt, da das häufigste Ergebnis bisheriger Studien ein protektiver Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz bei AML im Erwachsenenalter war und es bis zum Studienzeitpunkt nur wenige reine Kinderstudien gab.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten Takenaka et al. (44), Elmaagacli et al. (45), Green et al. (49), sowie Peric et al. (60) einen positiven Effekt der CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer AML sehen, wobei sich die Studienergebnisse in gewissen Punkten unterschieden. Elmaagacli et al. (45) konnten zum ersten Mal einen antileukämischen Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT beobachten. Sie beschrieben die Assoziation einer frühen CMV-Virämie mit einer verringerten Rezidivinzidenz nur bei Patienten mit einer AML. In der Folge war bei diesen Patienten das Krankheitsfreie Überleben sowie das OS verbessert. Sie folgerten, dass weitere Studien mit potentiellen Einflussfaktoren notwendig sind, um die biologische Relevanz von CMV neu zu evaluieren. Im Gegensatz zum Ergebnis von Elmaagacli et al. konnte in der von Green et al. (49) durchgeführten Studie der positive Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML-Patienten nur im ersten Jahr nach SZT beobachtet werden. Ihre Studie sollte die biologische Relevanz der CMV-Reaktivierung nicht nur bei akuten Leukämien, sondern auch bei anderen myelodysplastischen Erkrankungen erforschen und die Studienpopulation auch in den pädiatrischen Bereich erweitern. Im Gegensatz zu der kleinen Studienpopulation von 145 Kindern in der vorliegenden Studie führten Green et al. daher eine Studie mit 2566 Patienten im Alter von 0 – 74 Jahren durch. Zu beachten ist allerdings, dass nur 10% (n = 260) der Patienten zwischen 0 – 18 Jahre alt waren. Um weitere mögliche Einflussfaktoren wie Frühletalität oder frühe Rezidive auszuschließen, schlossen Takenaka et al. (44) alle Patienten, die nicht bis zum Tag 100 nach SZT überlebt oder ein Rezidiv erlitten hatten, aus ihrer Studienpopulation aus. Auch sie konnten in ihrer großen Studienpopulation (n = 3539) einen positiven Effekt der CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz nur bei Patienten mit AML beobachten. Allerdings war die CMV-Reaktivierung mit einer erhöhten, nicht Rezidiv-abhängigen Letalität verbunden, sodass das OS durch die CMV-Reaktivierung trotz verringerter Rezidivinzidenz nicht verbessert werden konnte. Hier stimmen die

Studienergebnisse mit der vorliegenden Studie überein, in der ebenfalls keine Verbesserung des OS gesehen werden konnte. Peric et al. (60) konnten eine signifikante Reduktion der Rezidivinzidenz bei einer CMV-Reaktivierung zeigen, wenn Patienten an einer AML oder einer myeloproliferativen Neoplasie erkrankt waren. Das OS sowie die NRM blieben unbeeinflusst.

Auch Studien, die den biologischen Mechanismus hinter dem antileukämischen Einfluss einer CMV-Reaktivierung analysierten, um so mögliche neue Therapieansätze im Rahmen einer SZT zu explorieren, konnten die positiven Effekte vornehmlich bei AML-Blasten sehen. Scheper et al. (67) zeigten, dass $\gamma\delta$ -T-Zellen ex vivo bei Kontakt mit CMV vor allem AML-Blasten zerstören. Horowitz et al. (68) untersuchten den Effekt einer CMV-Reaktivierung auf die Rekonstruktion der Lymphozyten bei Patienten nach SZT und konnten feststellen, dass Patienten mit Reaktivierung andere Phänotypen von natürlichen Killerzellen als Patienten ohne aufwiesen. Koldehoff et al. (69) beobachteten, dass CMV in vitro einen antileukämischen Effekt durch Ausschalten der antiapoptotischen Mechanismen in den CMV infizierten Leukämiezellen hervorruft. Dieser Effekt war besonders deutlich in FAB M2 AML-Blasten zu sehen, dagegen weniger bei FAB M5 und M3 AML-Blasten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war in der vorliegenden Studie bei statistischer Analyse der „Berliner Patienten“ in der Gruppe der Patienten mit einer AML FAB M0, M4 oder M5 eine Verbesserung des RFS durch eine CMV-Reaktivierung zu sehen. Ogonek et al. (70) postulierten, dass eine CMV-Reaktivierung die Expansion von CMV-spezifischen T-Zellen fördert, die wiederum zu einer frühen Rekonstruktion von T-Zellen führt, wodurch eine aGvHD hervorgerufen wird und so weniger Rezidive entstehen. In der vorliegenden Studie konnte dagegen kein Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung mit einer aGvHD festgestellt werden.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, konnte in den von Kröger et al. (46), Nakamura et al. (47), Schmidt-Hieber et al. (48) und Teira et al. (50) durchgeführten Studien kein positiver Effekt einer CMV-Infektion bestätigt werden. Kröger et al. (46) identifizierten bei Patienten mit einer SZT für verschiedenste hämatologische Erkrankungen einen positiven CMV-Serostatus des SZT-Empfängers als negativen Einflussfaktor auf die therapiebedingte Mortalität und demzufolge das OS, unabhängig davon, ob eine Reaktivierung stattgefunden hatte oder nicht. Wie auch bei Kröger et al. schien ein positiver CMV-Serostatus des Empfängers in der hier vorliegenden pädiatrischen Studie einen negativen Einfluss auf das OS zu haben. Nakamura et al. (47) postulierten einen Zusammenhang einer fehlenden Kontrolle von CMV – und somit einer

folgenden CMV-Infektion – mit einem defekten GvL-Effekt und einem konsekutiv höheren Rezidivrisiko sowie einem aufgrund einer gestörten Immunrekonstruktion oder verlängerten antiviralen Therapie erniedrigten OS. Dazu passt, dass in der vorliegenden Analyse bei den „PRST Patienten“ eine CMV-Reaktivierung einen negativen Effekt auf das RFS zu haben schien. Ebenso sahen Schmidt-Hieber et al. (48) einen Zusammenhang des positiven CMV-Serostatus mit einer negativen Prognose nach SZT bei akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Auch die größte multizentrische Studie konnte im Ergebnis keinen protektiven Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz nach SZT beobachten, stattdessen aber eine erhöhte NRM sowie ein erniedrigtes OS. Sie wurde durch das Zentrum für Internationale Blut- und Knochenmark-Forschung (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) durchgeführt (50). Ziel war es, den Einfluss einer CMV-Reaktivierung und des CMV-Serostatus auf hämatologische Erkrankungen nach einer SZT neu zu definieren. Zu beachten ist, dass keine Angaben zu der CMV-Überwachung sowie Therapie gemacht wurden, sodass ein möglicher positiver Effekt nur auf bestimmte Center mit ihren eigenen Vorgehensweisen begrenzt sein könnte. Aus diesem Grund forderten sie das Erstellen von evidenzbasierten Leitlinien, die festlegen, ab wann eine Prophylaxe bzw. antivirale Therapie begonnen werden muss. Auch in der vorliegenden Studie fehlten für die im PRST registrierten Patienten die Angaben zur Detektion sowie Therapie der CMV-Reaktivierung. Diese Werte konnten daher nicht in die Analyse einbezogen werden.

Behrendt et al. (41) analysierten als erste in einer pädiatrischen Studie den CMV-Serostatus des Empfängers und Spenders vor der SZT, um so den prognostischen Effekt des CMV-Serostatus auf den Verlauf einer SZT bei Kindern mit akuten Leukämien zu evaluieren. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen negativen Effekten des positiven CMV-Serostatus und den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten sie beobachten, dass Kinder mit einem positiven CMV-Serostatus eine verringerte Rezidivinzidenz aufwiesen, ohne eine erhöhte NRM zu zeigen. Inagaki et al. (56) konnten als einzige pädiatrische Studie eine verringerte Rezidivinzidenz im Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei akuten Leukämien im Kindesalter feststellen, wobei sich auch die NRM erhöhte und somit das OS verschlechterte.

In der vorliegenden Studie wurde durch univariate Analysen der Einfluss verschiedener Faktoren auf den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung mit dem RFS bei AML im Kindesalter untersucht. Es konnten dabei keine Einflussfaktoren festgestellt werden. In Vorgängerstudien wurden dagegen einige Faktoren identifiziert. Manjappa et al. (51) bestätigten den antileukämischen Effekt einer CMV-Reaktivierung nach SZT ausschließlich

bei Patienten mit einer AML und einem myeloablativen Konditionierungsschema. Die Gabe von ATG im Rahmen der Konditionierung schien in ihrer Studie den protektiven Effekt der CMV-spezifischen T-Zellen abzumildern. Auch Bao et al. und Busca et al. (52,53) kamen in ihren Studien zu dem Schluss, dass ein potentieller protektiver Effekt einer CMV-Reaktivierung durch eine ATG Gabe abgemildert werden könnte. Bestätigt wurde diese Beobachtung durch Verduyn-Lunel et al. (59), die nur Patienten in ihre Studie einschlossen, die ein nicht myeloablatives Konditionierungsschema sowie ATG erhielten. In ihrer Studienpopulation zeigte eine CMV-Reaktivierung keinen Einfluss auf die Rezidivinzidenz. Sie postulierten, dass bei einem RTC das adoptive Immunsystem früher rekonstruiert wird, sodass opportunistische Infektionen schneller kontrolliert werden können. Dadurch werden weniger Virus induzierte natürliche Killer- (NK-) und $\gamma\delta$ -Zellen ausgeschüttet, die eine Kreuzreaktivität gegen Leukämiezellen aufweisen. Sie schlugen daher vor, einen höheren Grenzwert für die Initiierung einer Therapie einer CMV-Infektion festzulegen, um so die Immunantwort mit den Krossreaktionen aufrechtzuerhalten und einen potenteren antileukämischen Effekt zu erzielen. Der Einfluss einer myeloablativen Konditionierung konnte in der hier vorliegenden Studie nicht analysiert werden, da die Angaben zu den Dosierungen der Medikamente fehlten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Manjappa et al. (51), Bao et al. (52), Busca et al. (53) sowie Verduyn-Lunel (59) hatte eine CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ mit ATG Gabe einen protektiven Effekt auf das RFS. Jang et al. (54) postulierten einen möglichen Zusammenhang zwischen einer CMV-Reaktivierung und einer cGvHD. Beide Ereignisse zusammen würden einen „anti-leukämischen Effekt“ hervorrufen, wodurch das Rezidivrisiko gesenkt werde. Der synergistische Einfluss einer CMV-Reaktivierung und einer GvHD auf die Rezidivinzidenz konnte in einer folgenden Studie von Bao et al. (52) bestätigt werden. Bei Kindern konnte allein ein protektiver Einfluss einer cGvHD, nicht aber einer CMV-Reaktivierung, auf die Rezidivinzidenz gesehen werden (55). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Auch der Einfluss der SZ-Quelle wurde untersucht. Ramanathan et al. (57) schlossen in ihre Studie nur Patienten ein, die NSB als SZ-Quelle erhalten hatten. Hier hatte eine CMV-Reaktivierung keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivinzidenz. Yoon et al. (58) analysierten den Zusammenhang einer CMV-Reaktivierung mit der Rezidivinzidenz in Verbindung mit der antiviralen Therapie einer CMV-Infektion. Patienten mit einer nicht therapierten CMV-Reaktivierung wiesen ein besseres OS sowie RFS auf als Patienten, deren CMV-Infektion mit Ganciclovir behandelt wurde oder die keine CMV-Reaktivierung zeigten. Auch nach Ausschluss aller Patienten, die eine GvHD

entwickelt hatten, um den durch GvHD hervorgerufenen GvL-Effekt nicht mit einzubeziehen, zeigte eine nicht therapierte CMV-Reaktivierung das beste OS und weniger Rezidive. Aus diesem Grund schlugen Yoon et al. vor, eine präemptive Therapie einer CMV-Reaktivierung zu verzögern, um so den antileukämischen Effekt zu maximieren, aber gleichzeitig das Rezidiv und eine CMV-Erkrankung zu verhindern. Auch Yoon et al. wünschten sich eine risikoadaptive, präemptive antivirale Therapie.

Das häufigste Ergebnis bisheriger Studien war somit ein protektiver Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz bei AML im Erwachsenenalter, wobei dieser von weiteren Einflussfaktoren abhängig ist, die in zukünftigen Untersuchungen beachtet werden sollten. Trotz des heutzutage gut etablierten Procedere in Bezug auf Nachweismethoden und Therapie einer CMV-Infektion wird dieser protektive Effekt durch die erhöhte nicht Rezidiv-abhängige Letalität aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit einer CMV-Infektion relativiert, allein bei Elmaagacli et al. (45) und Jang et al. konnte auch ein verbessertes OS sowie NRM beobachtet werden (45,54). Weiterhin wird der CMV-Serostatus kontrovers diskutiert – bei Erwachsenen ebenso wie bei Kindern (41,46,48,50,57).

4.3 Limitationen

In dieser Studie gab es einige Limitationen. Die Patientenzahlen sind von vornherein begrenzt, da AML im Kindesalter eine sehr seltene Erkrankung ist. In die vorliegende Studie konnten 145 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen erlitten 35 Patienten ein Rezidiv und 27 eine CMV-Reaktivierung. Des Weiteren ist die Durchseuchung mit CMV im Kindesalter sehr variabel. In der vorliegenden Studie waren 60% der Kinder seropositiv. Bei der Spenderauswahl im Rahmen einer pädiatrischen SZT wird versucht, für einen seronegativen Empfänger einen seronegativen Spender zu finden. 24,1% der Kinder in der vorliegenden Studie wiesen eine „neg/neg“ CMV-Serostatus-Paarung (E/S) auf. Bei diesen Patienten kann es nur in dem Fall, dass eine akute bzw. frische CMV-Infektion des Spenders vorliegt, die noch nicht detektiert wurde, zu einer CMV-Reaktivierung kommen. Dieses ist nur sehr selten, in der vorliegenden Studie war es bei einem Kind der Fall. Bei Einbezug dieser Patienten können die Ergebnisse demnach verfälscht sein, bei Ausschluss letzterer Patienten verkleinert sich die Studienpopulation noch mehr. Durch weitere Subgruppen-Bildung bei der Analyse wurden teilweise sehr wenig Patienten einbezogen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden nur verschiedene univariate Analysen, aber keine multivariate Analyse durchgeführt. Die Repräsentierbarkeit der Studienergebnisse ist dadurch in Frage zu

stellen, eine Übertragung der Ergebnisse auf die gesamte Patientenpopulation ist nur eingeschränkt möglich. Ebenso ist es möglich, dass durch die kleinen Fallzahlen ein vorhandener Unterschied – vor allem in den Analysen, bei denen der Trend eines Unterschieds zu sehen war – statistisch nicht nachgewiesen werden kann, obwohl dieser tatsächlich besteht. Ein Beispiel ist der Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS bei Patienten mit „anderen“ FAB-Subtypen. In dieser Subgruppe hatten nur vier Patienten eine CMV-Reaktivierung. Ihr 1-Jahres-RFS lag bei 0%, das der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ bei 71,1% (vgl. Abb. 24A). Trotz dieses deutlichen Unterschieds des RFS der „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ und der „Patienten ohne CMV-Reaktivierung“ konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Eine zusätzliche Limitation dieser Studie ist der lange Studienzeitraum. Die in die Studie einbezogenen SZT wurden von 1997 bis Ende 2016 durchgeführt. In diesen 20 Jahren ist die Therapie der AML im Kindesalter durch Intensivierung und Entwicklung neuer Medikamente, Verbesserung der Supportivtherapie sowie durch den konsekutiven Erfahrungsgewinn im Rahmen der TOS für pädiatrische AML laufend angepasst worden, sodass der Verlauf der Erkrankung verbessert werden konnte. Hinzu kommt, dass durch die Heterogenität der pädiatrischen AML-Erkrankungen an sich viele verschiedene Therapieschemata zur Behandlung der AML-Erkrankung verwendet wurden, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Ein weiterer Punkt ist die Indikation der pädiatrischen SZT. Zu Beginn der Studie wurden anhand einer „biologischen Randomisierung“ nur Kinder transplantiert, für die ein passender Familienspender vorhanden war. Dadurch wurden Kinder unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der SZT in einer CR1 oder CR2 waren, transplantiert. Im Laufe der Jahre wurde die Indikation für eine pädiatrische SZT insoweit angepasst, dass nur noch Kinder in einer CR2, also nach einem Rezidiv, bzw. Kinder in einer CR1 mit entsprechendem Risikoprofil transplantiert wurden (1,6,25). Durch Verbesserungen in der Transplantationsmedizin konnten in den späteren Studienjahren zudem bei gleichbleibendem RFS immer mehr Kinder eine SZT erhalten. Zum einen wurden durch eine verbesserte Spenderauswahl – unter anderem durch eine hochauflösendere HLA-Typisierung – zunehmend auch Fremdspender sowie nicht in 10/10 Allelen übereinstimmende Spender ausgewählt, sodass alle Kinder mit entsprechendem Risikoprofil transplantiert werden konnten. Zum anderen konnten durch eine verbesserte Supportivtherapie im Rahmen der Transplantationsmedizin immer mehr kritisch kranke Patienten eine SZT erhalten, die in früheren Jahren bei fehlendem Spender nicht transplantiert wurden (1,25). Sowohl die Kinder mit einer CR2 bei SZT als auch die kritisch kranken

Kinder erkranken eher an einem erneuten Rezidiv als Kinder, die bei SZT in einer CR1 waren und bei denen keine Risikofaktoren vorlagen, sodass auch hier die Studienergebnisse verfälscht sein können. Weiterhin wurde im Laufe der Zeit die Risikostratifizierung für Patienten mit einer AML im Kindesalter angepasst. Genauere Angaben zum Krankheitsstatus bei SZT (CR1 oder CR2) wurden zum Studienzeitpunkt nicht in die Analyse einbezogen. Insgesamt ist es dadurch schwierig, Patienten, die 1997 ihre SZT erhielten, mit Patienten zu vergleichen, die fast 20 Jahre später transplantiert wurden.

Eine weitere Limitation sind die variablen Beobachtungszeiträume. Einige Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, erhielten ihre SZT erst kurz vor Studienende. In diesen Fällen ist es möglich, dass Patienten nach Ende der Studie ein Rezidiv oder eine CMV-Reaktivierung entwickelten oder verstarben. Dies konnte nicht beachtet werden, wodurch das Ergebnis verfälscht worden sein könnte.

Da es sich bei dieser Studie um eine multizentrische Studie handelt, ist die Studienpopulation auch bedingt durch den langen Studienzeitraum sehr heterogen. Jedes Transplantationszentrum besitzt eigene Routinen in Bezug auf Monitoring sowie Therapie einer CMV-Reaktivierung. Für den Beginn einer antiviralen Therapie gibt es bis heute noch keine einheitliche Vorgabe, sodass jedes Zentrum eine unterschiedliche Viruslast als Trigger für die Initiierung der Therapie festsetzte. Auch die Detektion einer CMV-Reaktivierung ist sehr unterschiedlich. Erst ab 2000 wurde die Viruslast wöchentlich bestimmt. 1997 bis 2000 wurde nur bei klinischer Indikation ein CMV-Nachweis veranlasst. Man kann daher bei Patienten, die zwischen 1997 und 2000 stammzelltransplantiert wurden, nicht sicher sagen, ob alle CMV-Reaktivierungen rechtzeitig bzw. überhaupt vor dem Tod des Patienten detektiert wurden. Auch die Detektionsmethode einer CMV-Reaktivierung änderte sich im Laufe der Zeit. So wurde in Berlin bis 2006 die Viruslast qualitativ bestimmt, in den folgenden Jahren quantitativ. Bei den Patienten des PRST ist die PCR Methode zur Identifizierung einer CMV-Reaktivierung nicht bekannt.

4.4 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Analyse konnte kein protektiver Effekt der CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS nachgewiesen werden. Insgesamt ist es schwierig, die Studienergebnisse auf eine Patientenpopulation zu übertragen, da zum einen aufgrund der genannten Limitationen sowie der gegensätzlichen Ergebnisse bei Analyse der beiden Subgruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ von einer deutlichen Heterogenität der Studienpopulation auszugehen ist und zum anderen die Fallzahlen in dieser Analyse sehr

gering waren. Betrachtet man nur die „Berliner Patienten“, ist diese Studie die erste, die keinen negativen Effekt einer CMV-Reaktivierung auf die drei Endgrößen OS, RFS sowie EFS verzeichnen konnte. Das RFS schien bei „Patienten mit CMV-Reaktivierung“ besser zu sein als bei Patienten ohne. In den Subgruppenanalysen der Patienten mit einem positiven CMV-Serostatus vor SZT, einer AML FAB-Subtyp „M0/4/5“ oder mit ATG-Gabe war bei den „Berliner Patienten“ ein protektiver Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das RFS zu sehen. In allen vorherigen pädiatrischen Studien waren auch negative Effekte einer CMV-Reaktivierung erkennbar. Allein Inagaki et al. konnte einen positiven Effekt einer Reaktivierung auf das Leukämie-freie Überleben – gleichzusetzen mit dem RFS – verzeichnen, bei gleichzeitig erniedrigtem OS und erhöhter NRM (56). Betrachtet man nur die „PRST Patienten“, stimmen die Ergebnisse dieser Studie eher mit denen der anderen pädiatrischen Studien überein. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse der Gesamtanalyse und der Subgruppenanalyse der „PRST Patienten“ ist die Heterogenität der Studienpopulation. Für die Heterogenität der Studienpopulation sind wiederum mehrere Faktoren verantwortlich. Besonders zu beachten ist, dass die SZT der Patienten, die im PRST registriert wurden, alle erst nach 2011 stattfanden. Aufgrund der oben beschriebenen Veränderungen während der Laufzeit der Studie ist es daher schwierig, die „Berliner Patienten“ mit den „PRST Patienten“ zu vergleichen, bzw. eine Gesamtanalyse durchzuführen, da sich eventuelle gegenteilige Effekte die Waage halten können und so am Ende kein Effekt zu beobachten ist. In der vorliegenden Studienpopulation konnte bestätigt werden, dass durch die Verbesserungen in der Transplantationsmedizin auch vermehrt nicht passende SZ-Spender ausgewählt wurden. „PRST Patienten“, die ihre SZT alle erst nach 2011 und somit in späteren Jahren als ein Großteil der „Berliner Patienten“ erhalten haben, hatten signifikant häufiger einen nicht passenden SZ-Spender. Möglicherweise wirkt sich der Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das RFS bei passenden Spendern anders aus als bei nicht passenden Spendern. Des Weiteren hatten „Berliner Patienten“ signifikant häufiger eine GvHD. Auch dies könnte durch die Verbesserungen in der Transplantationsmedizin wie beispielsweise eine hochauflösendere HLA-Typisierung bei der SZT-Spender-Auswahl in späteren Studienjahren bedingt sein. In der gesamten Studienpopulation hat das Auftreten einer GvHD das RFS signifikant verbessert. Bei „Berliner Patienten“ könnte es daher zu einem synergistischen Effekt einer CMV-Reaktivierung und einer GvHD gekommen sein, wodurch das RFS bei Reaktivierung verbessert wurde. Diesen antileukämischen Effekt der Kombination einer CMV-Reaktivierung und einer GvHD konnten auch Jang et al. in ihrer Studie beobachten (54). Bei „PRST Patienten“ sind GvHD seltener aufgetreten, sodass der

mögliche synergistische Effekt der CMV-Reaktivierung mit einer GvHD weniger auftreten konnte. Wird KM als SZ-Quelle verwendet, ist dies mit dem selteneren Auftreten einer GvHD verbunden (26). Interessanterweise hatten „Berliner Patienten“, obwohl bei ihnen häufiger KM als SZ-Quelle verwendet wurde, in der vorliegenden Studie wie beschrieben häufiger eine GvHD als „PRST Patienten“, bei denen vermehrt PB als SZ-Quelle verwendet wurde. Da SZ aus PB schneller anwachsen als SZ aus KM, könnte es zu einem weniger ausgeprägten bzw. weniger effektiven GvL-Effekt gekommen sein. Dies wird bestätigt durch die Hypothese von Nakamura et al., dass eine CMV-Infektion ein Hinweis auf einen ineffektiven GvL-Effekt und somit ein erhöhtes Rezidivrisiko sei (47). Zu dem weniger effektiven GvL-Effekt passt wiederum, dass „PRST Patienten“ seltener eine GvHD hatten als „Berliner Patienten“.

Eine weitere Ursache für die Heterogenität ist die oben beschriebene Limitation, dass sich die Indikation der pädiatrischen SZT im Laufe der Studienjahre geändert hat, sodass in späteren Studienjahren vornehmlich nur noch Kinder in einer zweiten Remission bzw. in einer CR1 mit entsprechenden Risikofaktoren transplantiert wurden. Da genauere Angaben zum Krankheitsstatus bei SZT nicht in die Analyse einbezogen wurden, konnten Patienten in einer CR1 nicht vergleichend mit Patienten in einer CR2 bei SZT betrachtet werden. Bei diesen Patienten könnte sich eine CMV-Reaktivierung anders auf das RFS ausgewirkt haben als bei Kindern, bei denen von vornherein ein geringeres Rezidiv Risiko besteht, da sie in einer CR1 bei SZT transplantiert wurden. Aufgrund der zeitlich späteren SZT bei den „PRST Patienten“ kann es sein, dass in dieser Subgruppe häufiger Kinder in einer CR2 transplantiert worden sind als bei „Berliner Patienten“, sodass es zu dem Ergebnis des gegenteiligen Effektes einer CMV-Reaktivierung auf das RFS in beiden Subgruppen kam.

Auch die Heterogenität der Konditionierungsschema, zum einen begründet durch die Heterogenität der AML-Erkrankung im Kindesalter selbst, zum anderen durch den langen Studienzeitraum mit Anpassungen der Therapieschemata im Rahmen der TOS, trägt zu einer schweren Vergleichbarkeit der beiden Subgruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ bei. Da der Gebrauch der RTC bei pädiatrischen Patienten erst in den späteren Studienjahren begann, ist eine Hypothese, dass bei „PRST Patienten“ häufiger RTC verwendet wurden als bei den „Berliner Patienten“. Verduyn-Lunel et al. (59) postulierten in ihrer Studie, dass bei einem RTC das adoptive Immunsystem früher rekonstruiert wird, sodass opportunistische Infektionen schneller kontrolliert werden können. Dadurch würden wiederum weniger Virus induzierte natürliche Killer- (NK-) und $\gamma\delta$ -Zellen ausgeschüttet werden, die eine Kreuzreaktivität gegen Leukämiezellen aufweisen (59). Auch dies könnte ein

Grund für den unterschiedlichen Effekt einer CMV-Reaktivierung auf das RFS in den Subgruppen „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“ sein.

In Bezug auf die ATG-Gabe unterscheiden sich die beiden Subgruppen nicht. Trotzdem war nur in der Gruppe der „Berliner Patienten“ bei Patienten, die ATG erhalten haben, ein signifikant verbessertes RFS bei einer CMV-Reaktivierung zu beobachten. Im Allgemeinen wird ATG im Rahmen der Konditionierung gegeben, wenn es sich bei dem Spender der SZ um keinen Familienspender handelt (1,25). In der vorliegenden Studie erhielten nur ca. 90% der Patienten mit Fremdspender, aber auch ca. 40% der Patienten mit Familienspender ATG. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren keine weiteren Gründe für diese Verteilung der ATG-Gabe vorhanden. In der Gruppe der „Berliner Patienten“ haben alle Patienten mit einem Fremdspender ATG erhalten und nur 10% der Familienspender, während in der Gruppe der „PRST Patienten“ bei ca. 15% der Fremdspender kein ATG und bei 50% der Familienspender ATG gegeben wurde. Bei Patienten mit einer ATG-Gabe war der Trend einer Häufung von CMV-Reaktivierungen zu sehen. Möglicherweise wirkt sich bei den Familienspendern, die ATG erhalten haben, eine CMV-Reaktivierung anders auf das RFS aus als bei Familienspendern, die kein ATG erhalten haben. Dies wird gestützt dadurch, dass in der vorliegenden Studie ATG das RFS verschlechterte. Da bei den „PRST Patienten“ die Hälfte der Familienspender auch ATG erhalten haben, könnte sich hierdurch das RFS verschlechtert haben.

Des Weiteren wurden bei Patienten, die in Berlin ihre SZT erhalten hatten, dadurch, dass die SZT zu einem Großteil zeitlich vor denen der Kinder stattfanden, die im PRST registriert wurden, andere Methoden der CMV-Last-Messung genutzt. Bis 2000 erfolgte nur bei klinischer Symptomatik ein Test auf CMV-Antigene, bis 2006 nur mit Hilfe des qualitativen pp65 Antigenämie-Tests. Dieser ist im Vergleich zu der quantitativen PCR-Methode, die vermehrt in den späteren Jahren verwendet wurde, zeitaufwendiger und weniger empfindlich (36). Es könnte demnach sein, dass bei den „Berliner Patienten“ eine CMV-Reaktivierung erst später erkannt wurde als bei „PRST Patienten“. Durch die schnellere Entdeckung einer CMV-Virämie und konsekutiv schnellerem Therapiebeginn bei einer PCR-Detektion könnte eine eventuelle Immunantwort gegen CMV mit einer Kreuzreaktion gegen die leukämischen Blasten und somit einem protektiven Effekt auf das RFS verhindert worden sein. Zusätzlich könnten die Ergebnisse durch die toxischen Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente, die folglich auch früher und länger verabreicht wurden, verfälscht worden sein. Diese Hypothese wird unterstützt durch den Fakt, dass eine späte CMV-Reaktivierung sowohl in der Gruppe der „Berliner Patienten“, als auch in der Gruppe der „PRST Patienten“ das beste OS,

RFS sowie EFS zeigten. Dies ist ein Hinweis auf eine lange CMV-Kontrolle durch das Immunsystem des SZT-Empfängers. Des Weiteren konnten Yoon et al. zeigen, dass Patienten ohne antivirale Therapie der CMV-Reaktivierung ein besseres OS und RFS zeigten als Patienten, die eine Therapie erhalten hatten (58). In der vorliegenden Studie wurden alle CMV-Infektionen therapiert, wobei nicht bekannt war, mit welchem Medikament. Zu beachten ist außerdem, dass seit 2017 mit Letemovir ein neues, weniger toxisches antivirales Medikament zur CMV-Prophylaxe bei Erwachsenen entwickelt wurde (30). Es stellt sich die Frage, ob bei Verwendung dieses Medikaments ein Unterschied des Effekts einer CMV-Reaktivierung auf das RFS vorhanden ist. Yoon et al. (58) konnten wie beschrieben einen positiven Effekt einer CMV-Reaktivierung nur bei nicht therapierten Infektionen sehen. Es ist möglich, dass bei einer geringeren Toxizität des Letemovirs auch ein weniger abgeschwächter protektiver Effekt der CMV-Reaktivierung vorhanden ist. Wie bereits in vorherigen Studien gefordert, erscheint es demnach sinnvoll, einen Grenzwert für den Therapiebeginn einer antiviralen Therapie festzusetzen, der es den Patienten auf der einen Seite ermöglicht, selbst eine Immunantwort gegen CMV und somit eine Kreuzreaktivität auszubilden, auf der anderen Seite aber die schweren Verläufe verhindert (34,50,58,59). Es sollte ein individueller Grenzwert erarbeitet werden, denn je nach Risikostratifizierung hat ein Patient ein höheres oder niedrigeres Risiko, an einer CMV-Infektion zu erkranken (1). Auch das Alter der Patienten sollte miteinbezogen werden, denn Kinder können durch ihre kürzere Erholungszeit sowie der größeren regenerativen Kapazität des Thymus schneller eine Immunantwort und somit Kreuzreaktivität gegen leukämische Blasten entwickeln. Zur Festlegung dieses Grenzwertes kann beispielsweise die von Dziedzic et al. (36) vorgeschlagene Einteilung der Risikofaktoren für eine CMV-Infektion und Erkrankung nach einer SZT in Minor- und Major-Faktoren verwendet werden, um so das individuelle Risiko der Patienten nach einer SZT für eine CMV-Infektion zu evaluieren (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 1: Risikofaktoren einer CMV-Reaktivierung/Erkrankung²⁷

Minor Risikofaktoren	Major Risikofaktoren
CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/pos“	CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/neg“
Patientenalter > 40 – 50 Jahre	a/c GvHD
Myeloablatives Konditionierungsschema	Fremdspender
Lymphopenie < 900 cells/ μ l länger als 100 Tage	nicht passende Spender
T-Zell-Depletion	
hohe Viruslast	

²⁷ modifiziert nach (71)

Weiterhin unklar bleibt auch der Mechanismus des Effekts einer CMV-Reaktivierung auf das RFS. Bei Erwachsenen, bei denen ein protektiver Effekt einer CMV-Reaktivierung gesehen werden konnte, wird vermutet, dass mehrere Mechanismen zusammenwirken. Dazu gehört z.B. die immunologische Aktivierung gegen CMV. So soll es durch die Reaktivierung von CMV zu einem Anstieg der Natürlichen Killerzellen NKG2C+CD57+ kommen, was zu einem verstärkten antileukämischen Effekt führt (33,34). Da CMV in den hämatopoetischen Stammzellen persistiert, kommt es durch die Antigen-Präsentation auch auf den leukämischen Blasten bei einer Reaktivierung zur Zerstörung dieser durch die aktivierten CMV-Antigen-spezifischen T-Zellen des Spenders. Dieses sei neben dem GvL-Effekt, der bei einer AML besonders ausgeprägt ist, ein weiterer antileukämischer Effekt (32). Dieser Mechanismus kann nur funktionieren, wenn der Spender bereits CMV-spezifische T-Zellen besitzt, also einen positiven CMV-Serostatus hat. Es bleibt weiterhin fraglich, vor allem bei der pädiatrischen SZT, ob ein CMV-negativer SZT-Empfänger eine SZT von einem CMV-positiven Spender erhalten sollte, um die Rezidivinzidenz der AML zu beeinflussen. Es besteht somit weiterer Forschungsbedarf, um den genauen Mechanismus des positiven Effektes der CMV-Reaktivierung nach SZT auf AML zu verstehen. Dadurch könnte es möglich sein, die CMV-Reaktivierung gezielt für eine Rezidivprophylaxe nutzen zu können. Durch Entwicklung immunverstärkender Therapieansätze, z.B. mit einem CMV-Antigen-basierten Impfstoff und begleitender präventiver Therapie sowie T-Zelltransfer, könnte eine Infektion und somit auch die nicht Rezidiv-bedingte Letalität direkt verhindert und so ein Vorteil aus der CMV-Reaktivierung gezogen werden (13,30).

Aufgrund der beschriebenen möglichen Ursachen für die Heterogenität der Studienpopulation und den daraus folgenden gegensätzlichen Ergebnissen der Analysen sowie der geringen Fallzahl in dieser Studie ist es demnach wünschenswert, dass eine Studienfortsetzung im Sinne einer prospektiven Studie erfolgt, um die genannten Limitationen zu eliminieren. Als ersten Schritt gilt es zu klären, aus welchem Grund eine CMV-Reaktivierung bei den „Berliner Patienten“ und den „PRST Patienten“ einen gegenteiligen Effekt auf das OS, RFS sowie EFS zeigt. Die evaluierten Faktoren sollten in der Folge so angepasst werden, dass eine möglichst homogene Studienpopulation entsteht. Zu diesen Faktoren können beispielsweise einheitliche Studienprotokolle bezüglich der AML-Therapie und einheitliche Risikostratifizierung mit konsekutiv einheitlichen Kriterien für die Indikation der pädiatrischen SZT sowie ein festgelegter Grenzwert zur Initiierung der antiviralen Therapie zählen. Durch eine weitere, prospektive Studie mit einer größeren, homogenen Studienpopulation im Kindesalter könnte ein möglicher protektiver Effekt einer

CMV-Reaktivierung nach SZT auf das Rezidivrisiko einer AML auch im Kindesalter endgültig belegt oder verworfen bzw. ein Grenzwert der CMV-Kopien zur Therapieinitiierung festgelegt werden. In Zusammenschau dieser Ergebnisse und der vorherigen Studien, die zwar einen positiven Effekt der CMV-Reaktivierung, aber keine Verbesserung des OS beobachten konnten, ist es folgerichtig, weitere Forschung in Richtung einer Rezidivprophylaxe im Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung zu betreiben, da eine AML im Vergleich zur akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter weiterhin eine problematisch zu therapierende Erkrankung mit einer hohen Rezidivinzidenz bleibt, die sich auch durch die TOS in den letzten zwei Jahren nicht verbessert hat.

Literaturverzeichnis

1. Niemeyer C, Eggert A, Gadner H, Gaedicke G, Ritter J, Herausgeber. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2018. 576 S. (Springer Reference Medizin).
2. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. September 2018;65(9):e27089.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr*. Mai 2013;225 Suppl 1:S79-86.
4. Was ist die AML [Internet]. [zitiert 25. September 2021]. Verfügbar unter: <https://www.aml-bfm.de/ueber-uns/was-ist-die-aml/>
5. AML_Langfassung_14062017_ger.pdf [Internet]. [zitiert 21. April 2019]. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e13948/AML_Langfassung_14062017_ger.pdf
6. Reinhardt D, Von Neuhoff C, Sander A, Creutzig U. [Genetic prognostic factors in childhood acute myeloid leukemia]. *Klin Padiatr*. Oktober 2012;224(6):372–6.
7. Chen J, Glasser CL. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). *Child Basel Switz*. 10. Februar 2020;7(2):E12.
8. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJL, Reinhardt D, AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 18. Oktober 2012;120(16):3187–205.
9. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel P-G, 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.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. August 1976;33(4):451–8.
11. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 1. Oktober 2002;100(7):2292–302.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19. Mai 2016;127(20):2391–405.
13. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, Schellong G. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol*. März

- 1999;104(3):630–9.
14. 025-0311_S1_Akute-myeloische-Leukaemie–AML–Kinder-Jugendliche_2019-03.pdf [Internet]. [zitiert 21. April 2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0311_S1_Akute-myeloische-Leukaemie%E2%80%93AML%E2%80%93Kinder-Jugendliche_2019-03.pdf
 15. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. Dezember 2005;19(12):2030–42.
 16. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin J-P, Dworzak M, Klingebiel T, Lehrnbecher T, Creutzig U, Klusmann J-H, Reinhardt D. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. Oktober 2018;32(10):2167–77.
 17. Studienübersicht [Internet]. [zitiert 25. September 2021]. Verfügbar unter: <https://www.aml-bfm.de/studienuebersicht/>
 18. Klein K, Hasle H, Abrahamsson J, De Moerloose B, Kaspers GJL. Differences in infection prophylaxis measures between paediatric acute myeloid leukaemia study groups within the international Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) study group. *Br J Haematol*. Oktober 2018;183(1):87–95.
 19. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ESJM, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BES, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van den Heuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJL. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. September 2015;33(27):2949–62.
 20. Handous I, Achour B, Marzouk M, Rouis S, Hazgui O, Brini I, Khelif A, Hannachi N, Boukadida J. Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virol J*. Dezember 2020;17(1):37.
 21. Capria S, Gentile G, Capobianchi A, Cardarelli L, Gianfelici V, Trisolini SM, Foà R, Martino P, Meloni G. Prospective cytomegalovirus monitoring during first-line chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *J Med Virol*. Juli 2010;82(7):1201–7.
 22. Phasuk N, Keatkla J, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Anurathapan U, Apiwattanakul N. Monitoring of cytomegalovirus infection in non-transplant pediatric acute lymphoblastic leukemia patients during chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. Januar 2019;98(4):e14256.
 23. Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, Alonzo T, Aplenc R, Bourquin J-P, Boztug H, Cooper T, Gamis AS, Gerbing RB, Janotova I, Klusmann J-H, Lehrnbecher T, Mühlegger N, Neuhoff NV, Niktoreh N, Sramkova L, Stary J, Waack K, Walter C, Creutzig U, Dworzak M, Kaspers G, Kolb EA, Reinhardt D. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG.

- Cancers. 12. Mai 2021;13(10):2336.
24. Gibson BES, Sauer MG, Amrolia P. Acute Myeloid Leukemia in Children. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Herausgeber. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th Aufl. Cham (CH): Springer; 2019 [zitiert 25. September 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554022/>
 25. Sauer MG, Lang PJ, Albert MH, Bader P, Creutzig U, Eyrich M, Greil J, Gruhn B, Holter W, Klingebiel T, Kremens B, von der Leyen H, Mauz-Körholz C, Meisel R, Mischke K, Müller I, Niemeyer CM, Peters C, Pohler C, Reinhardt D, Burkhardt B, Schlegel PG, Schulz AS, Schrum J, Sedlacek P, Strahm B, Woessmann W, Handgretinger R, Zimmermann M, Borkhardt A. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia-results of the AML SCT-BFM 2007 trial. *Leukemia*. Februar 2020;34(2):613–24.
 26. Stammzelltransplantation03082017_ger.pdf [Internet]. [zitiert 21. April 2019]. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/e1812/e1946/e2054/e2126/e136861/Stammzelltransplantation03082017_ger.pdf
 27. Leischner H. BASICS Onkologie. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. 131 S. (Basics).
 28. Bitan M, He W, Zhang M-J, Abdel-Azim H, Ayas MF, Bielora B, Carpenter PA, Cairo MS, Diaz MA, Horan JT, Jodele S, Kitko CL, Schultz KR, Kletzel M, Kasow KA, Lehmann LE, Mehta PA, Shah N, Pulsipher MA, Prestidge T, Seber A, Shenoy S, Woolfrey AE, Yu LC, Davies SM. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood*. 6. März 2014;123(10):1615–20.
 29. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, Shaw BE, Flowers ME, Ruutu T, Greinix H, Holler E, Basak G, Duarte RF, Pavletic SZ, EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Transplant Complications Working Party and the “EBMT–NIH (National Institutes of Health)–CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force”. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. November 2018;53(11):1401–15.
 30. Gerna G, Lilleri D, Baldanti F. An overview of letermovir: a cytomegalovirus prophylactic option. *Expert Opin Pharmacother*. August 2019;20(12):1429–38.
 31. Hof H, Dörries R, Geginat G. Medizinische Mikrobiologie: [Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, klinische Infektiologie, Hygiene]; 237 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. 731 S. (Duale Reihe).
 32. Schottstedt V, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Montag-Lessing T, Offergeld R, Pauli G, Seitz R, Schlenkrich U, Strobel J, Willkommen H, von König C-HW. Human Cytomegalovirus (HCMV) – Revised*. *Transfus Med Hemotherapy*. Dezember 2010;37(6):365–75.

33. RKI - RKI-Ratgeber - Zytomegalievirus-Infektion [Internet]. [zitiert 21. April 2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html
34. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25–39.
35. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. *Open Forum Infect Dis.* 9. Dezember 2015;3(1):ofv193.
36. Darai G, Handermann M, Sonntag H-G, Zöller L. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Springer-Verlag; 2012. 983 S.
37. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen: Klinische Problematik, Diagnostik und Therapie [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 1997 [zitiert 21. April 2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/4812/Zytomegalievirus-Infektionen-nach-Transplantationen-Klinische-Problematik-Diagnostik-und-Therapie>
38. Drebber U, Hardt A, Dienes H-P, Odenthal M. Zytomegalievirus. *Pathol.* 32(5):418–27.
39. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Herausgeber. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [zitiert 14. November 2021]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>
40. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 15. April 2002;34(8):1094–7.
41. Behrendt CE, Rosenthal J, Bolotin E, Nakamura R, Zaia J, Forman SJ. Donor and recipient CMV serostatus and outcome of pediatric allogeneic HSCT for acute leukemia in the era of CMV-preemptive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Januar 2009;15(1):54–60.
42. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 21. Dezember 2017;377(25):2433–44.
43. Lönnqvist B, Ringdèn O, Ljungman P, Wahren B, Gahrton G. Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Br J Haematol.* August 1986;63(4):671–9.
44. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, Kanamori H, Miyamura K, Kato C, Kobayashi N, Uchida N, Nakamae H, Ichinohe T, Morishima Y, Suzuki R, Yamaguchi T, Fukuda T. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. November 2015;21(11):2008–16.
45. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenchel R, Ditschkowski M, Christoph S, Gromke T, Kordelas L, Ottinger HD, Ross RS, Horn PA, Schnittger S, Beelen DW. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 4. August 2011;118(5):1402–12.
 46. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Schrum J, Kabisch H, Schafhausen P, Jaburg N, Löliger C, Schäfer P, Hinke A, Zander AR. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *Br J Haematol*. 2001;113(4):1060–71.
 47. Nakamura R, Battiwalla M, Solomon S, Follmann D, Chakrabarti S, Cortez K, Hensel N, Childs R, Barrett AJ. Persisting posttransplantation cytomegalovirus antigenemia correlates with poor lymphocyte proliferation to cytomegalovirus antigen and predicts for increased late relapse and treatment failure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Januar 2004;10(1):49–57.
 48. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, Socié G, Schwerdtfeger R, Kröger N, Ganser A, Niederwieser D, Polge E, Blau IW, Mohty M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 7. November 2013;122(19):3359–64.
 49. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, Riddell SR, Boeckh M. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 15. August 2013;122(7):1316–24.
 50. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 19. Mai 2016;127(20):2427–38.
 51. Manjappa S, Bhamidipati PK, Stokerl-Goldstein KE, DiPersio JF, Uy GL, Westervelt P, Liu J, Schroeder MA, Vij R, Abboud CN, Fehniger TA, Cashen AF, Pusic I, Jacoby M, Meera SJ, Romee R. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Januar 2014;20(1):46–52.
 52. Bao X, Zhu Q, Xue S, Hu X, Ma X, Chen F, Chen S, Sun A, Wu D, Yu J, Wu X, Qiu H. Cytomegalovirus induces strong antileukemic effect in acute myeloid leukemia patients following sibling HSCT without ATG-containing regimen. *Am J Transl Res*. 15. Februar 2016;8(2):653–61.

53. Busca A, Passera R, Pini M, Zallio F, Dellacasa C, Audisio E, Giaccone L, Maffini E, Costa C, Cavallo R, Bruno B. The use of ATG abrogates the antileukemic effect of cytomegalovirus reactivation in patients with acute myeloid leukemia receiving grafts from unrelated donors. *Am J Hematol*. Juni 2015;90(6):E117-121.
54. Jang JE, Kim SJ, Cheong J-W, Hyun SY, Kim YD, Kim YR, Kim JS, Min YH. Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. Februar 2015;94(2):275–82.
55. Jeljeli M, Guérin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveillé S, Yakouben K, Ouachée-Chardin M, LeGoff J, Cordeiro DJ, Pédrón B, Baruchel A, Dalle J-H, Sterkers G. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol*. Juli 2014;166(2):229–39.
56. Inagaki J, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Fukano R, Okamura J. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Februar 2016;22(2):300–6.
57. Ramanathan M, Teira P, Battiwalla M, Barrett J, Ahn KW, Chen M, Green J, Laughlin M, Lazarus HM, Marks D, Saad A, Seftel M, Saber W, Savani B, Waller EK, Wingard J, Auletta JJ, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML. Impact of early CMV reactivation in cord blood stem cell recipients in the current era. *Bone Marrow Transplant*. August 2016;51(8):1113–20.
58. Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, Lee D-G, Eom K-S, Kim Y-J, Min C-K, Cho S-G, Min W-S, Lee JW. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget*. 29. März 2016;7(13):17230–41.
59. Verduyn Lunel FM, Raymakers R, van Dijk A, van der Wagen L, Minnema MC, Kuball J. Cytomegalovirus Status and the Outcome of T Cell–Replete Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Oktober 2016;22(10):1883–7.
60. Peric Z, Wilson J, Durakovic N, Ostojic A, Desnica L, Vranjes VR, Marekovic I, Serventi-Seiwerth R, Vrhovac R. Early human cytomegalovirus reactivation is associated with lower incidence of relapse of myeloproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. November 2018;53(11):1450–6.
61. Guenounou S, Borel C, Bérard E, Yon E, Fort M, Mengelle C, Bertoli S, Sarry A, Tavitian S, Hugué F, Attal M, Récher C, Huynh A. Prognostic impact of viral reactivations in acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in first complete response. *Medicine (Baltimore)*. November 2016;95(48):e5356.
62. Hilal T, Slone S, Peterson S, Bodine C, Gul Z. Cytomegalovirus reactivation is associated with a lower rate of early relapse in myeloid malignancies independent of in-

- vivo T cell depletion strategy. *Leuk Res.* Juni 2017;57:37–44.
63. Vaezi M, Kasaeian A, Souri M, Soufiyan F, Shokri Boosjin A, Setarehdan SA, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. How Do Donor-Recipient CMV Serostatus and Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation CMV Reactivation Affect Outcomes in Acute Leukemia Patients? *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res.* 1. Juli 2017;11(3):199–208.
 64. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD, European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 21. Januar 2010;115(3):453–74.
 65. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Mai 1990;8(5):813–9.
 66. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events - Gleiss - 2018 - Transplant International - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 22. April 2019]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.13081>
 67. Scheper W, van Dorp S, Kersting S, Pietersma F, Lindemans C, Hol S, Heijhuurs S, Sebestyén Z, Gründer C, Marcu-Malina V, Marchant A, Donner C, Plachter B, Vermijlen D, van Baarle D, Kuball J. $\gamma\delta$ T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia. *Leukemia.* Juni 2013;27(6):1328–38.
 68. Horowitz A, Guethlein LA, Nemat-Gorgani N, Norman PJ, Cooley S, Miller JS, Parham P. Regulation of Adaptive NK Cells and CD8 T Cells by HLA-C Correlates with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and with Cytomegalovirus Reactivation. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1. November 2015;195(9):4524–36.
 69. Koldehoff M, Lindemann M, Opalka B, Bauer S, Ross RS, Elmaagacli AH. Cytomegalovirus induces apoptosis in acute leukemia cells as a virus-versus-leukemia function. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(11):3189–97.
 70. Ogonek J, Varanasi P, Luther S, Schweier P, Kühnau W, Göhring G, Dammann E, Stadler M, Ganser A, Borchers S, Koehl U, Weissinger EM, Hambach L. Possible Impact of Cytomegalovirus-Specific CD8⁺ T Cells on Immune Reconstitution and Conversion to Complete Donor Chimerism after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Juli 2017;23(7):1046–53.
 71. Dziejczak 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.

Appendix

Inhaltsverzeichnis Appendix

<i>Tabellenverzeichnis Appendix</i>	100
<i>Abbildungsverzeichnis Appendix</i>	100
1 Tabellen aus Abschnitt 1.1: AML im Kindesalter	103
2 Abbildungen aus Abschnitt 3.1: Baseline- und Transplantatcharakteristika	105
3 Abbildungen aus Abschnitt 3.2: Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das OS	106
4 Abbildungen aus Abschnitt 3.3: Einflussfaktoren nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS	108
5 Abbildungen aus Abschnitt 3.4: Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf die Rezidivinzidenz	114
6 Abbildungen aus Abschnitt 3.5: Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS	137
<i>Literaturverzeichnis Appendix</i>	142

Tabellenverzeichnis Appendix

Tabelle 1A: WHO-Klassifikation der Akuten Myeloischen Leukämie und verwandter Neoplasien (2016).....	103
Tabelle 2A: Heutige Risikostratifizierung der AML im Kindesalter	104

Abbildungsverzeichnis Appendix

Abbildung 1A: Altersverteilung in der Gesamtpopulation.....	105
Abbildung 2A: Verteilung der CMV-Serostatus-Paarungen von Empfänger (E) und Spender (S) bei „Berliner Patienten“ und „PRST Patienten“	105
Abbildung 3A: OS in Abhängigkeit vom Ort der Durchführung der SZT	106
Abbildung 4A: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus- Paarung (E/S) = „neg/neg“	106
Abbildung 5A: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“	107
Abbildung 6A: RFS in Abhängigkeit vom Ort der Durchführung der SZT	108
Abbildung 7A: RFS in Abhängigkeit der SZ-Quelle	108
Abbildung 8A: RFS in Abhängigkeit der ATG-Gabe	109
Abbildung 9A: RFS in Abhängigkeit der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger (E) und Spender (S).....	109
Abbildung 10A: RFS in Abhängigkeit des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der SZT	110
Abbildung 11A: RFS in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten	110
Abbildung 12A: RFS in Abhängigkeit vom FAB-Subtyp der AML-Erkrankung	111
Abbildung 13A: RFS in Abhängigkeit der SZT-Paarung.....	111
Abbildung 14A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer GvHD.....	112
Abbildung 15A: RFS in Abhängigkeit einer GvHD.....	112
Abbildung 16A: RFS in Abhängigkeit einer aGvHD.....	113
Abbildung 17A: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung	114
Abbildung 18A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung	114
Abbildung 19A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seropositiven Patienten.....	115
Abbildung 20A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus- Paarung (E/S) = „neg/neg“	115
Abbildung 21A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“	116
Abbildung 22A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M0/4/5“	116
Abbildung 23A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M1/2“	117
Abbildung 24A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ FAB-Subtypen	117
Abbildung 25A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten > 9 Jahre.....	118
Abbildung 26A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ≤ 9 Jahre.....	118

Abbildung 27A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten.....	119
Abbildung 28A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei weiblichen Patienten.....	119
Abbildung 29A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CR.....	120
Abbildung 30A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne Therapieansprechen bei SZT.....	120
Abbildung 31A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit PB als SZ-Quelle	121
Abbildung 32A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit KM als SZ-Quelle	121
Abbildung 33A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Fludarabin und Tresulfan in ihrem Konditionierungsschema	122
Abbildung 34A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Fludarabin, Thiotepa und Melphalan in ihrem Konditionierungsschema	122
Abbildung 35A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Busulfan und Cyclophosphamid in ihrem Konditionierungsschema	123
Abbildung 36A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit FLAMSA in ihrem Konditionierungsschema.....	123
Abbildung 37A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ Konditionierungsschemata	124
Abbildung 38A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne ATG-Gabe.....	124
Abbildung 39A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit ATG-Gabe	125
Abbildung 40A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit aGvHD.....	125
Abbildung 41A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne GvHD.....	126
Abbildung 42A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“	126
Abbildung 43A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	127
Abbildung 44A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CR bei SZT.....	127
Abbildung 45A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MUD als Spender.....	128
Abbildung 46A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/neg“	128
Abbildung 47A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit aGvHD.....	129
Abbildung 48A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seronegativen Patienten.....	129
Abbildung 49A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/pos“	130
Abbildung 50A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ≤ 9 Jahre.....	130
Abbildung 51A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei weiblichen Patienten.....	131
Abbildung 52A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M1/M2“	131
Abbildung 53A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ FAB Subtypen.....	132

Abbildung 54A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne Therapieansprechen bei SZT	132
Abbildung 55A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MRD als Spender.....	133
Abbildung 56A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei MMRD als Spender	133
Abbildung 57A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MMUD als Spender.....	134
Abbildung 58A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit KM als SZ-Quelle	134
Abbildung 59A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“	135
Abbildung 60A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/pos“	135
Abbildung 61A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne ATG-Gabe.....	136
Abbildung 62A: EFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung	137
Abbildung 63A: Auftreten eines Events in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung.....	137
Abbildung 64A: Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS bei „Berliner Patienten“	138
Abbildung 65A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“	138
Abbildung 66A: EFS in Abhängigkeit von einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	139
Abbildung 67A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“	139
Abbildung 68A: EFS in Abhängigkeit der CMV-Serostatus-Paarung des Empfängers (E) und Spenders (S)....	140
Abbildung 69A: EFS in Abhängigkeit von einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“	140
Abbildung 70A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“	141

1 Tabellen aus Abschnitt 1.1: AML im Kindesalter

Tabelle 1A: WHO-Klassifikation der Akuten Myeloischen Leukämie und verwandter Neoplasien (2016)²⁸

AML-Subtyp	Charakteristika	Fusionsgene	n° (< 18 Jahre)
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien	<u>AML mit:</u> t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1q22) / t(16;16)(p13;q22) t(9;11)(p21.3;q23.3) t(6;9)(p23;q34.1) inv(3)(q21.3q26.2) / t(3;3)(q21.3;q26.2) t(1;22)(p13.3;q13.3); (megakaryoblastisch) NPM1-Mutation biallelische Mutationen in CEBPA	RUNX1-RUNX1T1 CBFB-MYH11 MLLT3-KMT2A DEK-NUP214 GATA2, MECOM RBM15-MKL1	12-14% 8% 7% < 2% < 1% nur AMKL ²⁹ ; Säuglinge < 1% 5-10% 5%
	<u>vorläufige Entität:</u> AML mit BCR-ABL1 AML mit RUNX1-Mutation <u>APL mit:</u> t(15;17)(q22;q12)	PML-RARA	6-10%
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen			sehr selten
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien			3,5%
AML, NOS³⁰		<u>FAB-Klassifikation:</u>	ca. 15%
	AML mit minimaler Differenzierung AML ohne Ausreifung AML mit Ausreifung akute myelomonozytäre Leukämie akute monoblastäre/monozytäre Leukämie reine Erythroleukämie akute Megakaryoblastenleukämie akute Basophilenleukämie akute Panmyelose mit Myelofibrose	FAB M0 FAB M1 FAB M2 FAB M4 FAB M5 a-b FAB M6 FAB M7	
Myeloisches Sarkom			2-4%
Myeloische Down Syndrom-assoziierte Proliferationen	Transient abnorme Myelopoese (TAM) Myeloische Leukämie mit Down Syndrom		5% der Neugeborenen mit Down Syndrom 400-fach erhöhtes Risiko für AML
Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit	Akute undifferenzierte Leukämie Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(9;22)(q34.1;q11.2) (v;11q23) B/myeloisch, (nicht anderweitig spezifiziert) T/myeloisch, (nicht anderweitig spezifiziert)	BCR-ABL1 MLL-Veränderungen	4,5%

²⁸ modifiziert nach (1,2)

²⁹ AMKL = akute megakaryoblastische Leukämie

³⁰ AML NOS = AML nicht anderweitig klassifiziert

Tabelle 2A: Heutige Risikostratifizierung der AML im Kindesalter³¹

Risikogruppe ³²	Charakteristika	
Standard Risiko	<u>Zytogenetisch:</u> inv(16) t(8;21) t(15;17) t(1;11) normaler Karyotyp und NPM1-Mutation/ CEBPA (doppelte Mutation) GATA1s <u>Zusätzlich:</u> gutes Therapieansprechen	<u>Fusionsgene:</u> CBFB-MYH11 RUNX1-RUNX1T1 PML-RARA MLL-MLLT11(AF1Q)
Mittleres Risiko	weder niedriges noch hohes Risiko (u.a. AML mit normalem Karyotyp, FLT3-ITD ³³ , t(9;11))	
Hohes Risiko	<u>Zytogenetisch:</u> Abnormalitäten in Chromosom 12p/t(2;12) Monosomie 5/5q- oder 7 WT1mut (in Kombination mit FLT3-ITD) inv(3)/t(3;3) t(4;11) t(5;11) t(6;11) t(10;11) t(6;9) t(7;12) t(9;22) Komplexer Karyotyp <u>Zusätzlich:</u> kein Ansprechen auf Induktionstherapie bzw. Rezidiv	<u>Fusionsgene:</u> RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP) KMT2A/MLL-MLLT2(AF4) NUP98-NSD1 KMT2A/MLL-MLLT4(AF6) KMT2A/MLL-MLLT10(AF10) DEK-NUP214 ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)

³¹ modifiziert nach (1,3–6)

³² Es handelt es sich um das Risiko, dass ein Therapieversagen eintritt.

³³ Bei Kindern mit einer AML und FLT3-ITD Mutation kann im Gegensatz zu Erwachsenen keine eindeutige Zuordnung zu der ungünstigen Prognosegruppe erfolgen (4).

2 Abbildungen aus Abschnitt 3.1: Baseline- und Transplantatcharakteristika

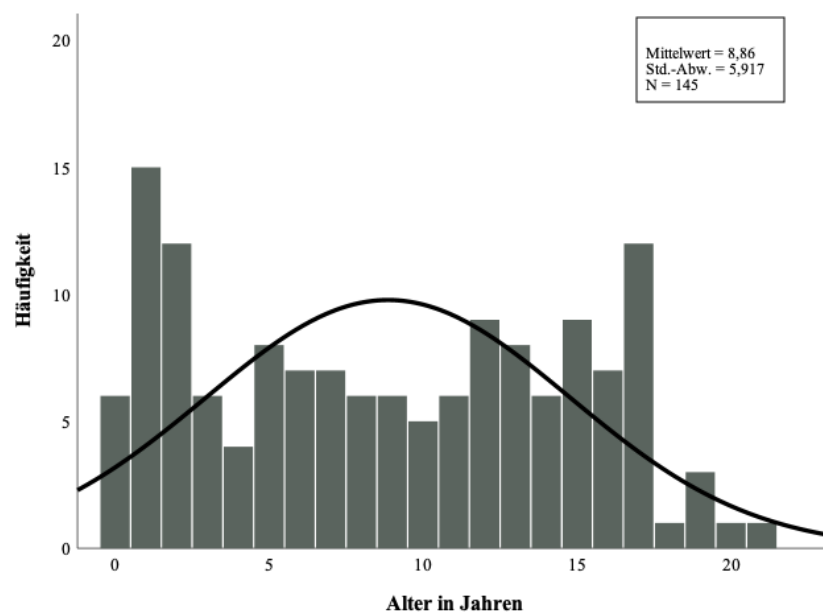


Abbildung 1A: Altersverteilung in der Gesamtpopulation (n = 145, Std.-Abw. = Standard-Abweichung)

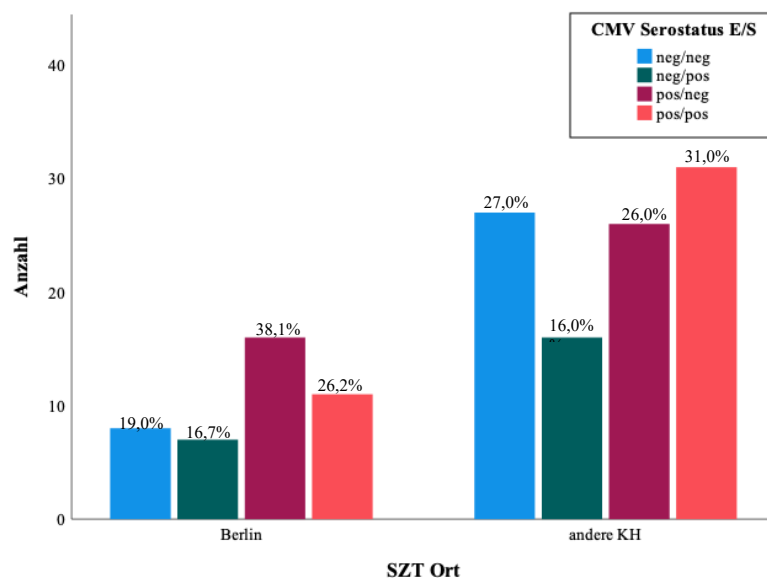


Abbildung 2A: Verteilung der CMV-Serostatus-Paarungen von Empfänger (E) und Spender (S) bei „Berliner Patienten“ (n = 42) und „PRST Patienten“ (andere KH, n = 103)³⁴, p = 0,428

³⁴ „Andere KH“ beinhaltet alle Patienten, die in dem PRST registriert wurden. Die SZT wurden dementsprechend in verschiedenen Krankenhäusern bzw. Transplantationszentren in Deutschland durchgeführt.

3 Abbildungen aus Abschnitt 3.2: Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf das OS

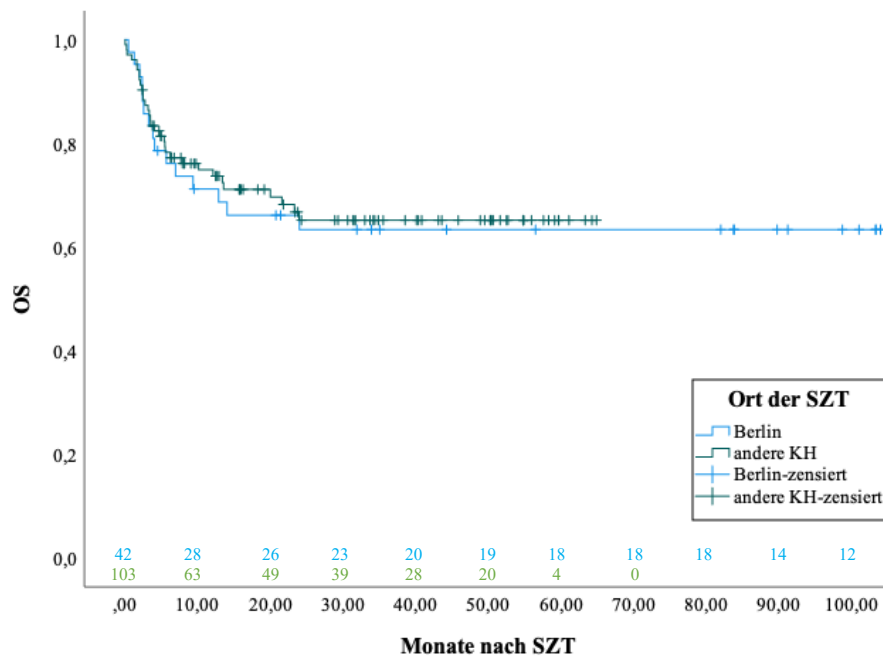


Abbildung 3A: OS in Abhängigkeit vom Ort der Durchführung der SZT (n(Berlin) = 42, n(PRST) = 103), p = 0,797

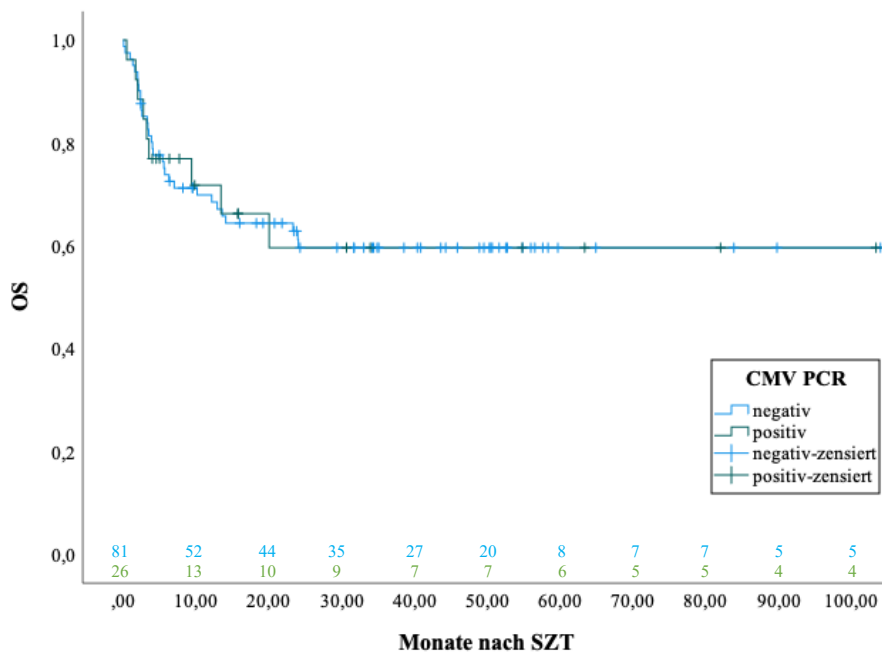


Abbildung 4A: OS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 107), p = 0,976

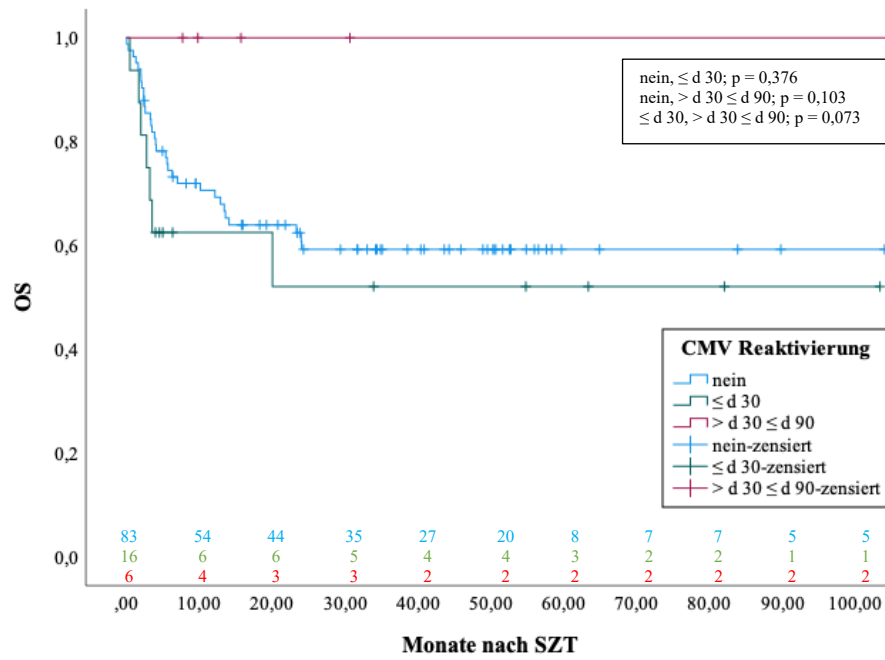


Abbildung 5A: OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung ohne Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 105), p = 0,163

4 Abbildungen aus Abschnitt 3.3: Einflussfaktoren nach SZT bei AML im Kindesalter auf das RFS

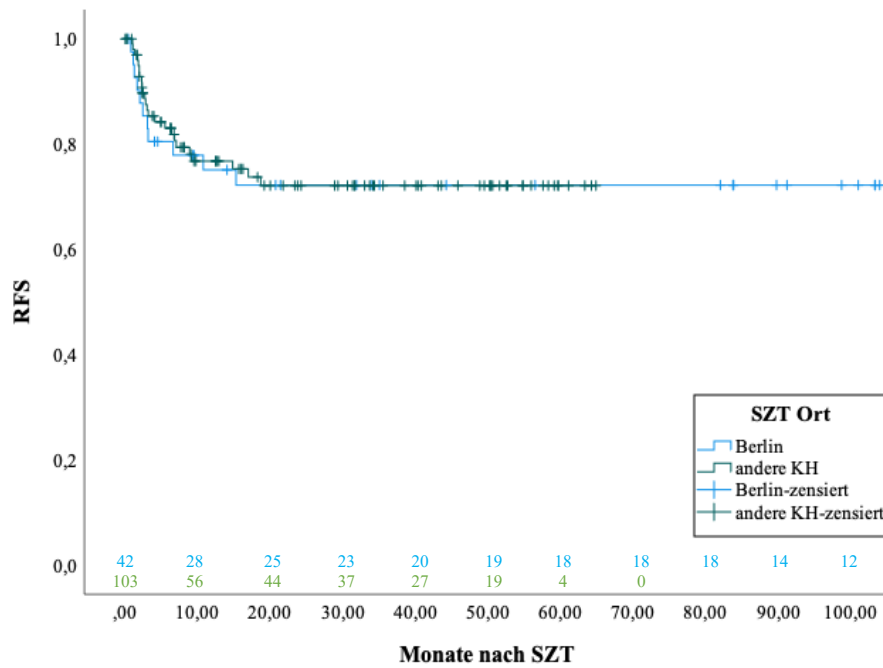


Abbildung 6A: RFS in Abhängigkeit vom Ort der Durchführung der SZT (n = 145), p = 0,893

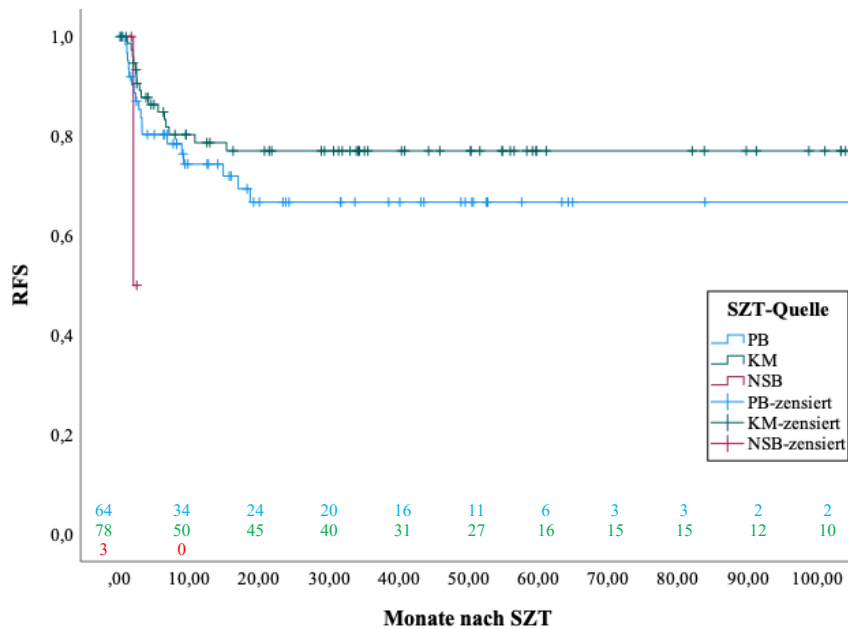


Abbildung 7A: RFS in Abhängigkeit der SZ-Quelle (n = 145), p = 0,171

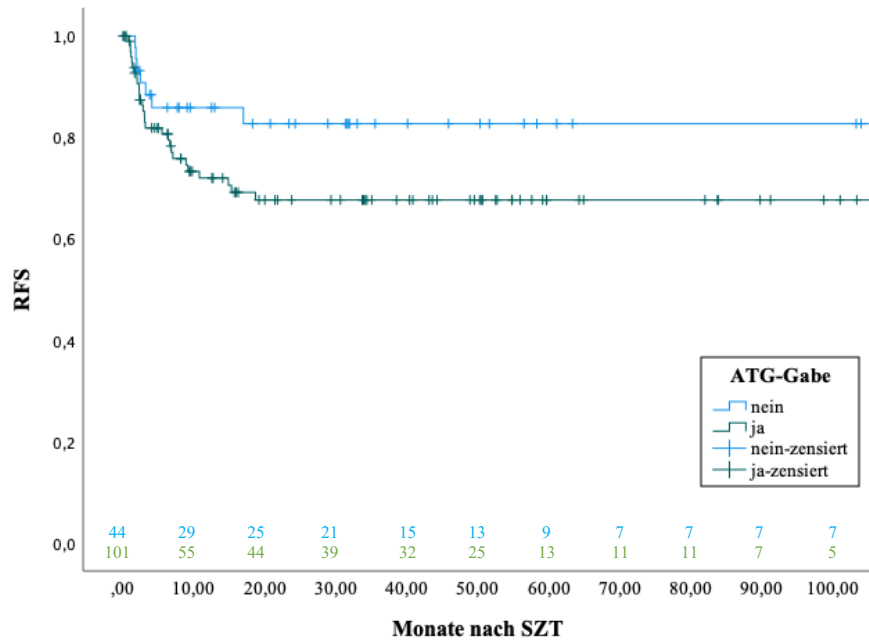


Abbildung 8A: RFS in Abhängigkeit der ATG-Gabe (n = 145), p = 0,098

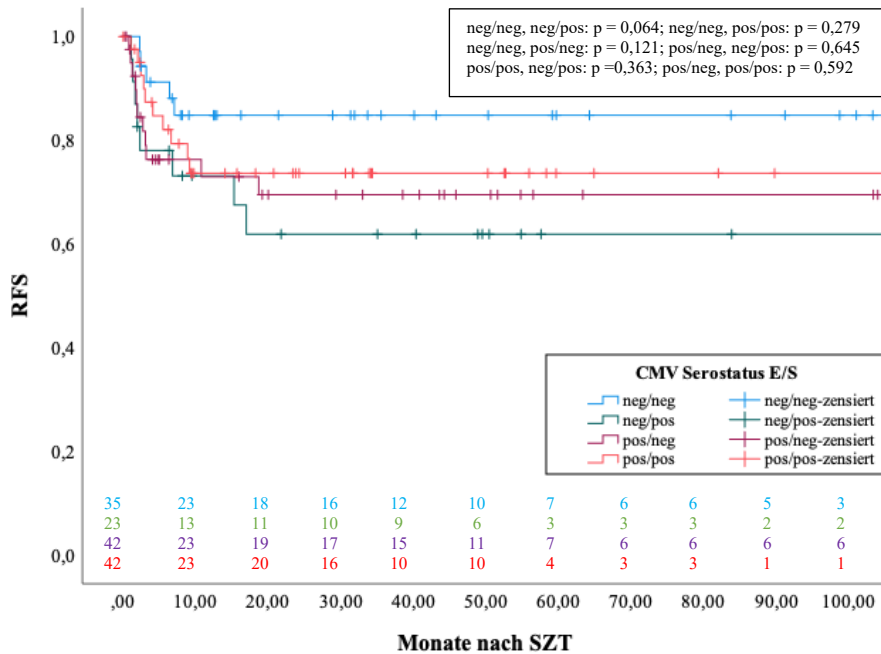


Abbildung 9A: RFS in Abhängigkeit der CMV-Serostatus-Paarung von Empfänger (E) und Spender (S) (n = 142), p = 0,296

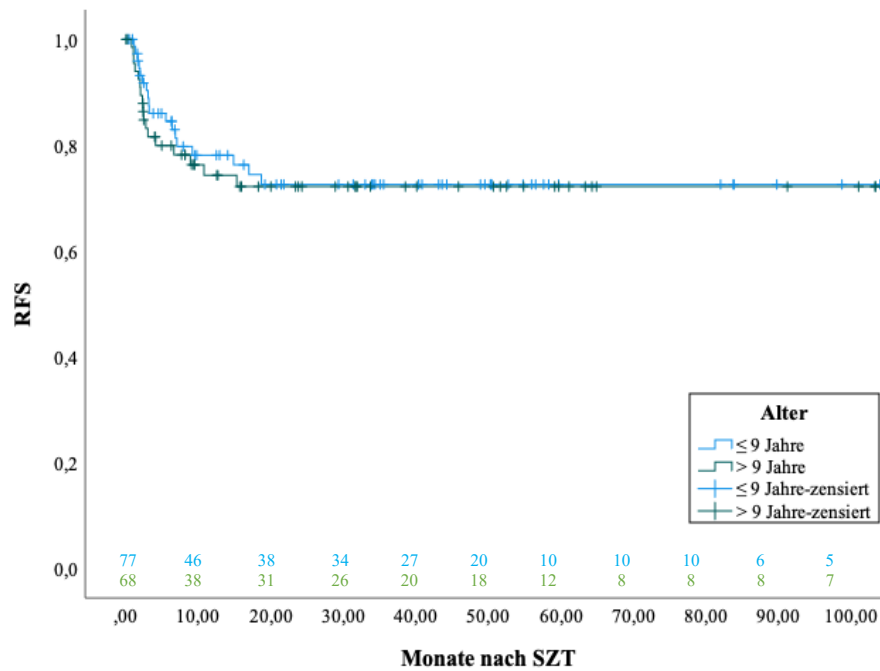


Abbildung 10A: RFS in Abhängigkeit des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der SZT (n = 145), p = 0,757

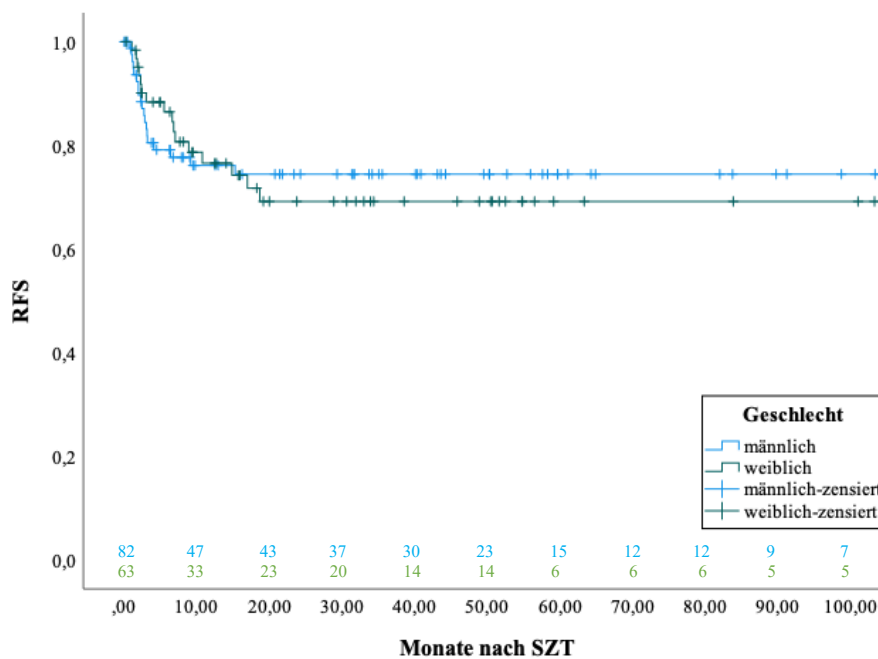


Abbildung 11A: RFS in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (n = 145), p = 0,863

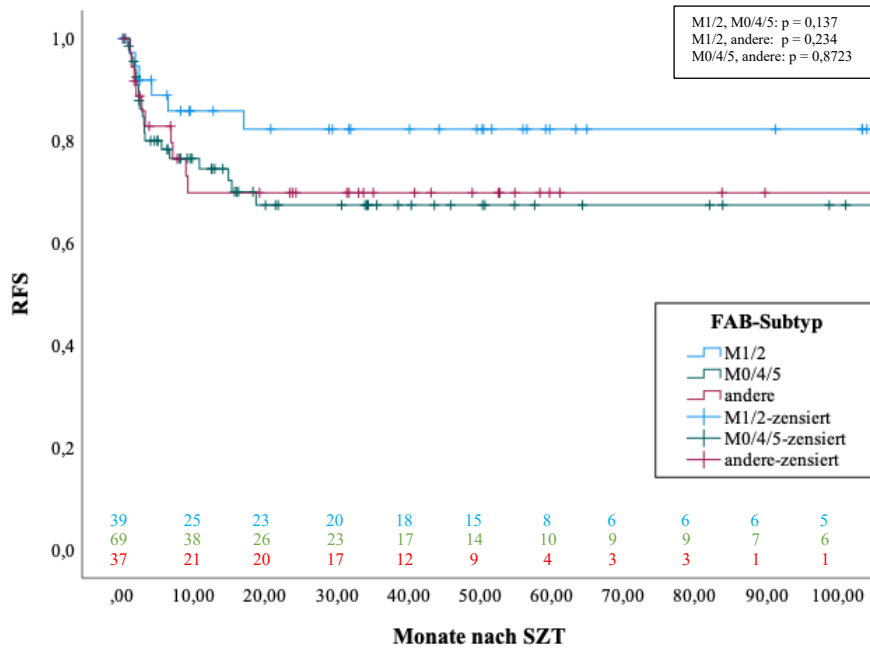


Abbildung 12A: RFS in Abhängigkeit vom FAB-Subtyp der AML-Erkrankung (n = 145), p = 0,332

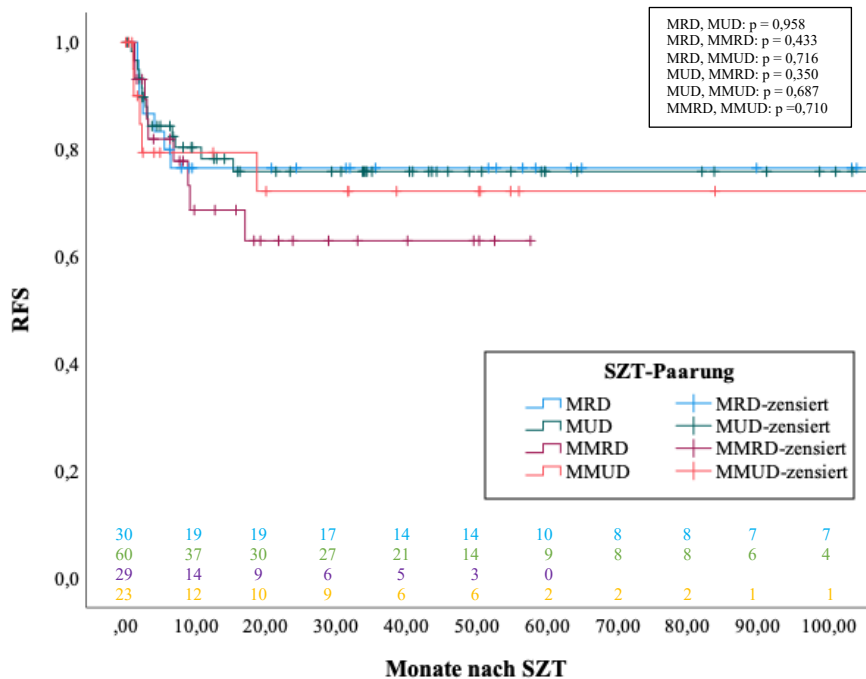


Abbildung 13A: RFS in Abhängigkeit der SZT-Paarung (n = 142), p = 0,796

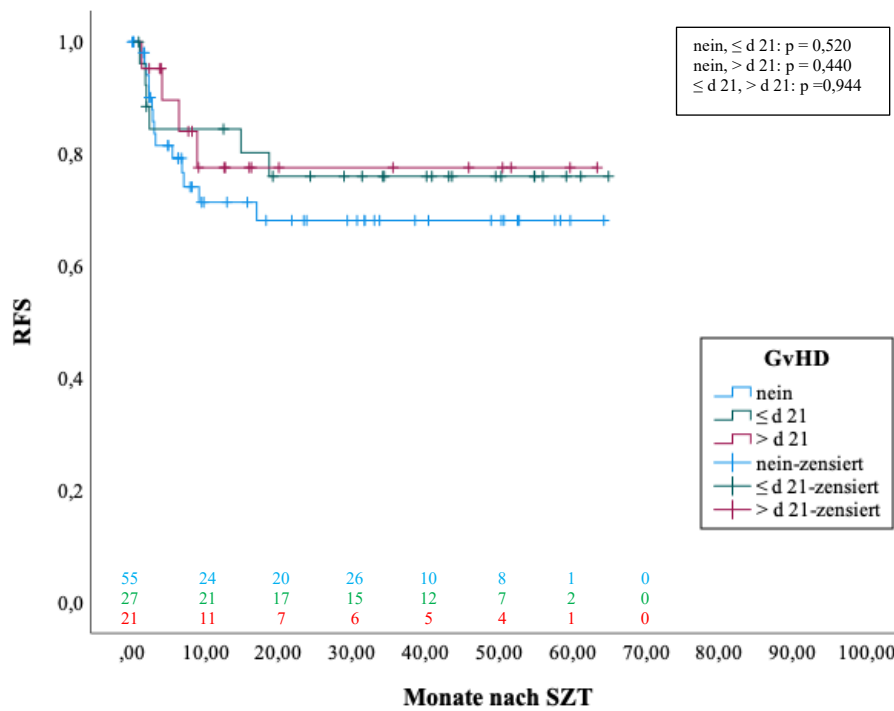


Abbildung 14A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer GvHD (n = 103), p = 0,676

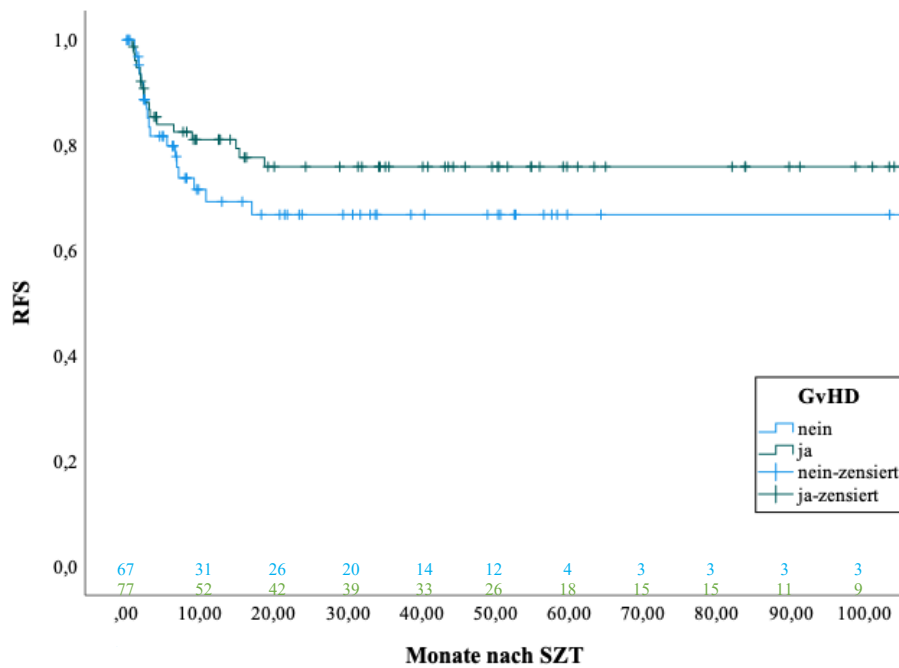


Abbildung 15A: RFS in Abhängigkeit einer GvHD (n = 144), p = 0,291

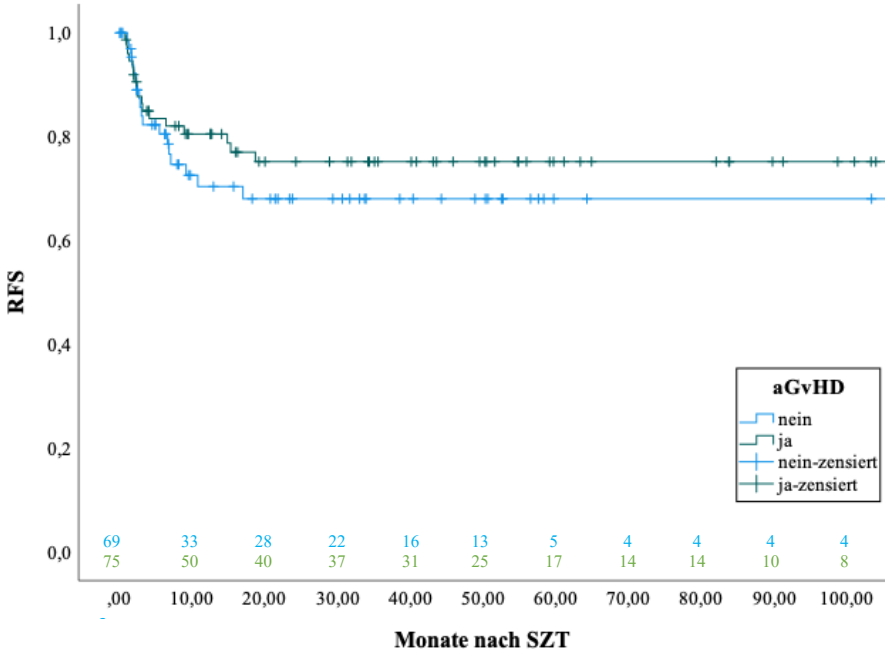


Abbildung 16A: RFS in Abhängigkeit einer aGvHD (n = 144), p = 0,408

5 Abbildungen aus Abschnitt 3.4: Einfluss einer CMV-Reaktivierung nach SZT bei AML im Kindesalter auf die Rezidivinzidenz

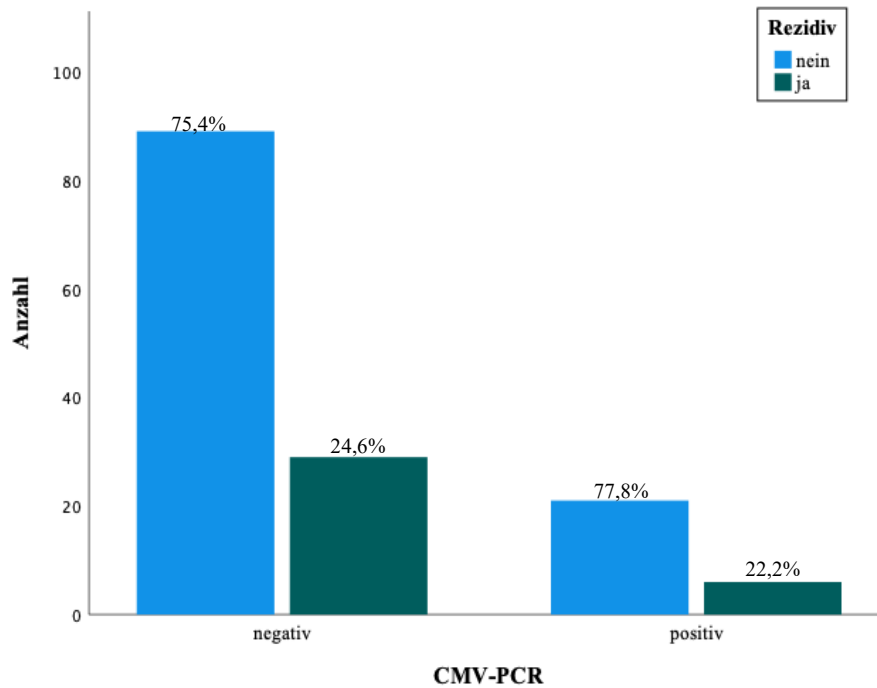


Abbildung 17A: Rezidivinzidenz in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung (n = 145), p = 1,0

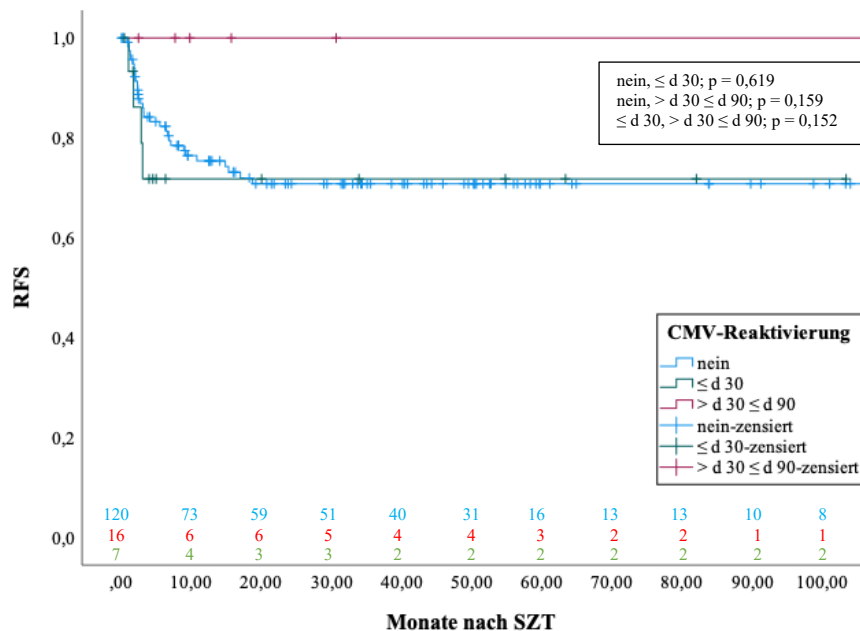


Abbildung 18A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung (n = 142)³⁵, p = 0,335

³⁵ Bei drei Patienten, die eine CMV-Reaktivierung aufwiesen, war das Datum der Reaktivierung zum Zeitpunkt der Analyse nicht vorhanden, sodass diese drei Patienten nicht in die Landmark Analyse mit einbezogen werden konnten.

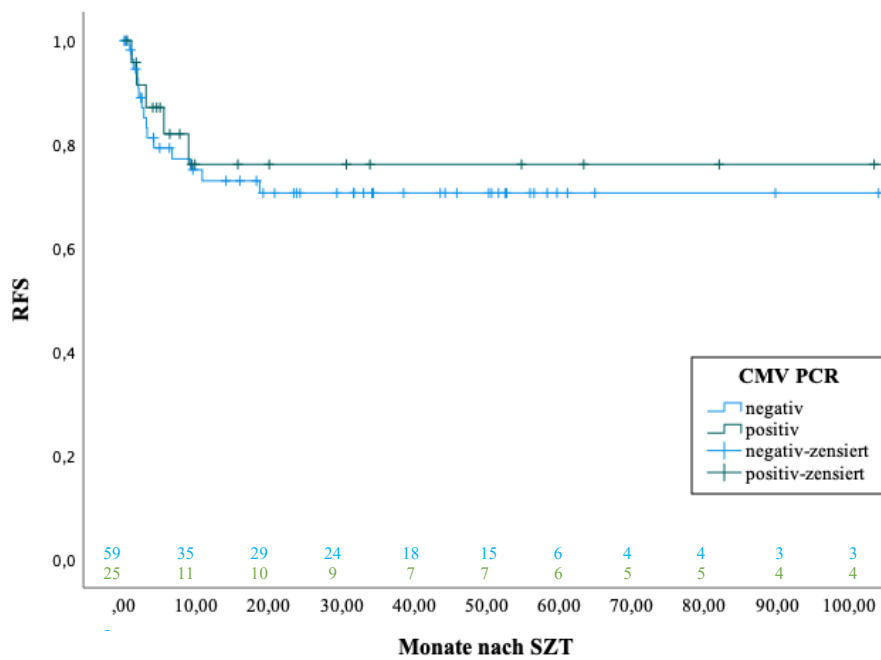


Abbildung 19A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seropositiven Patienten (n = 84), p = 0,657

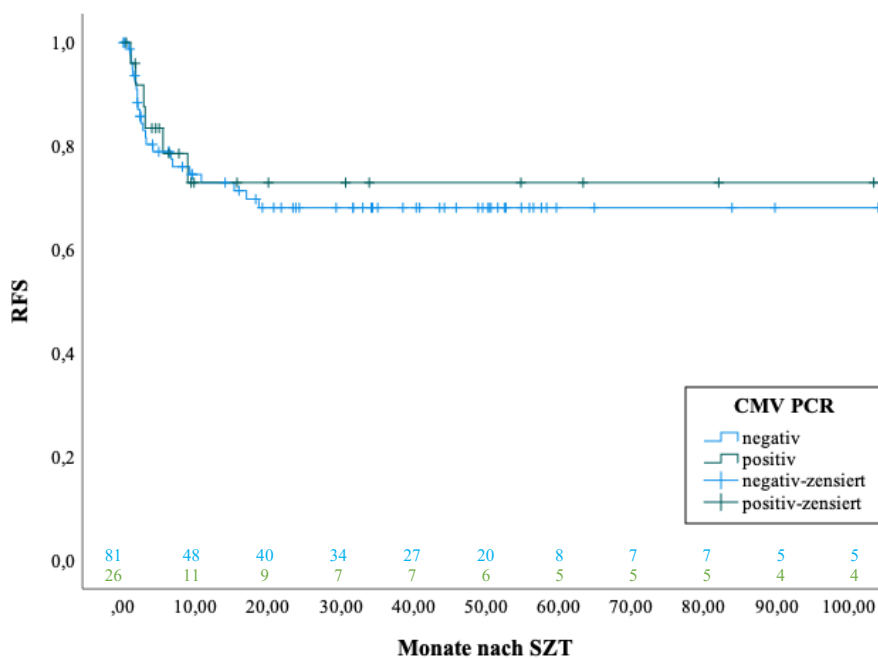


Abbildung 20A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 107), p = 0,729

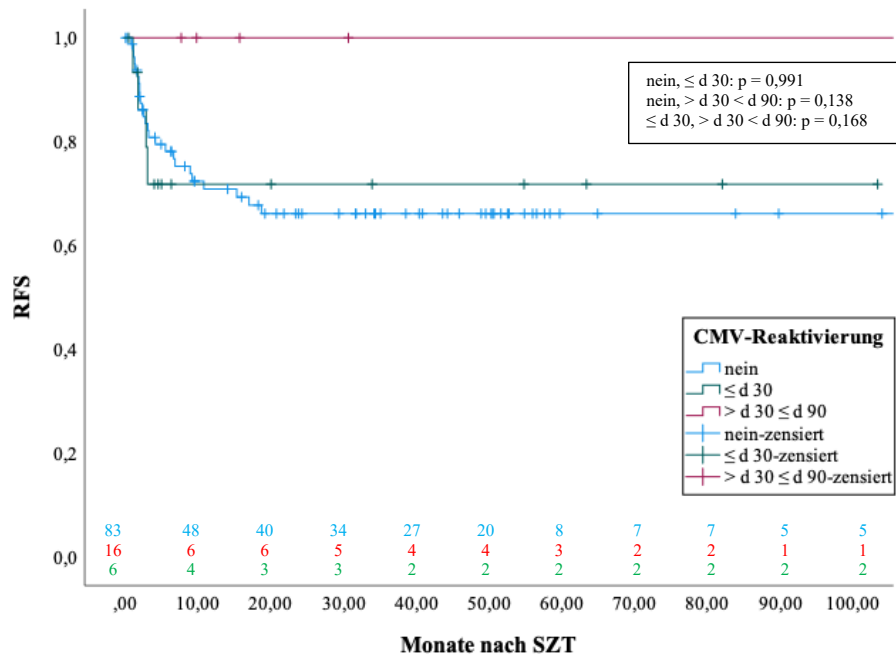


Abbildung 21A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 105), p = 0,333

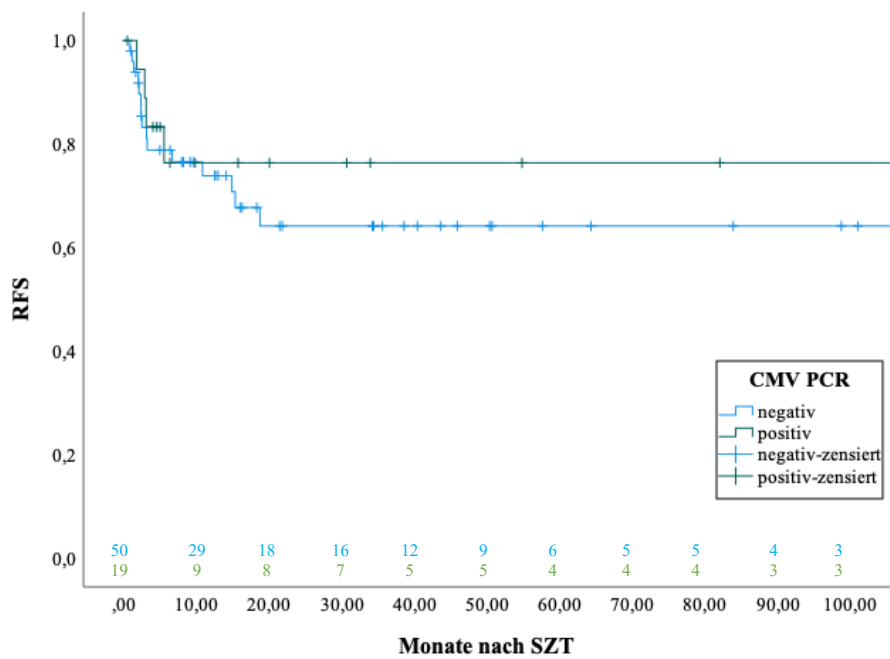


Abbildung 22A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M0/4/5“ (n = 69), p = 0,509

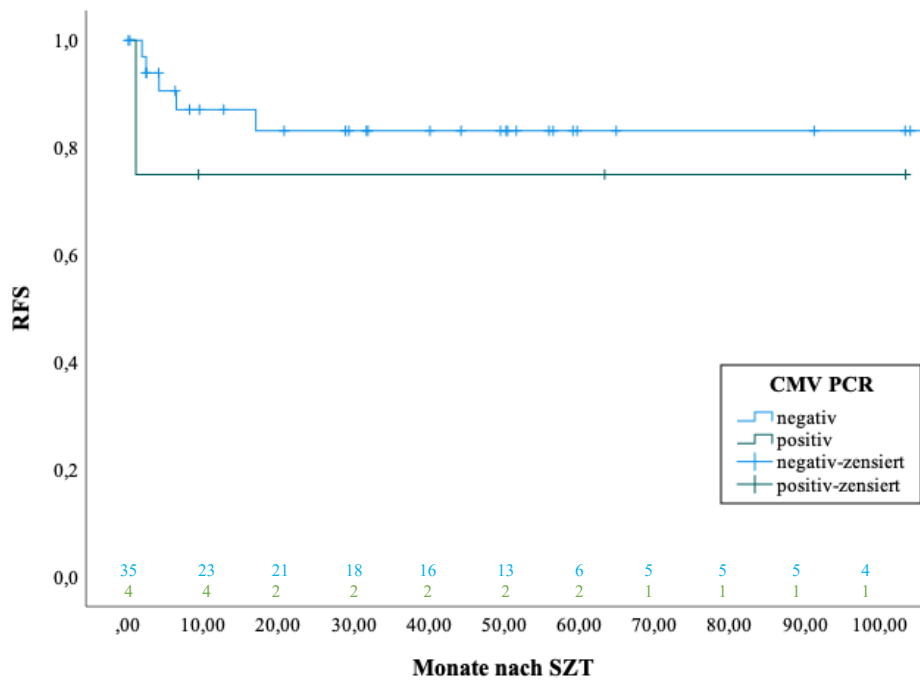


Abbildung 23A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M1/2“ (n = 39), p = 0,538

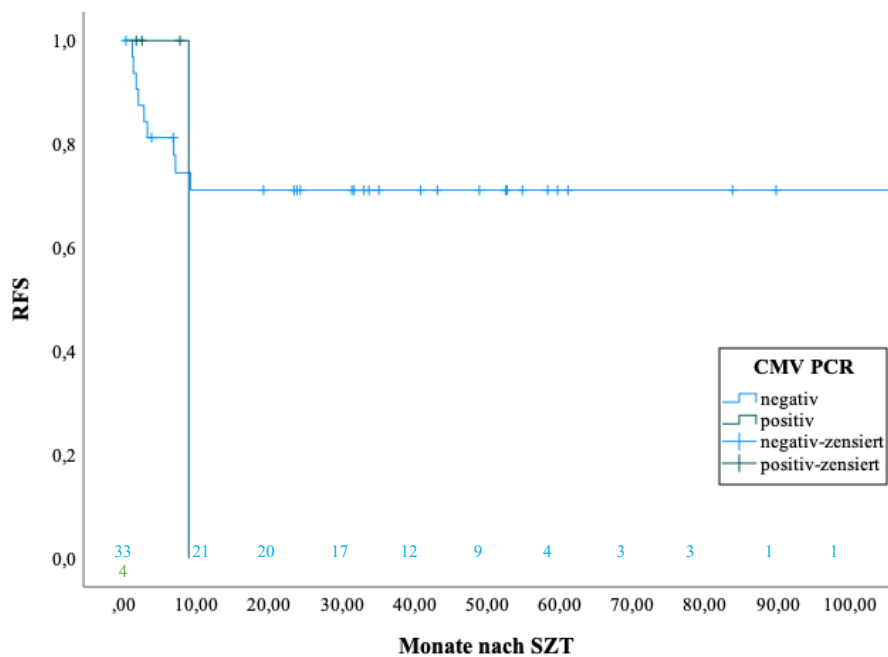


Abbildung 24A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ FAB-Subtypen (n = 37), p = 0,786

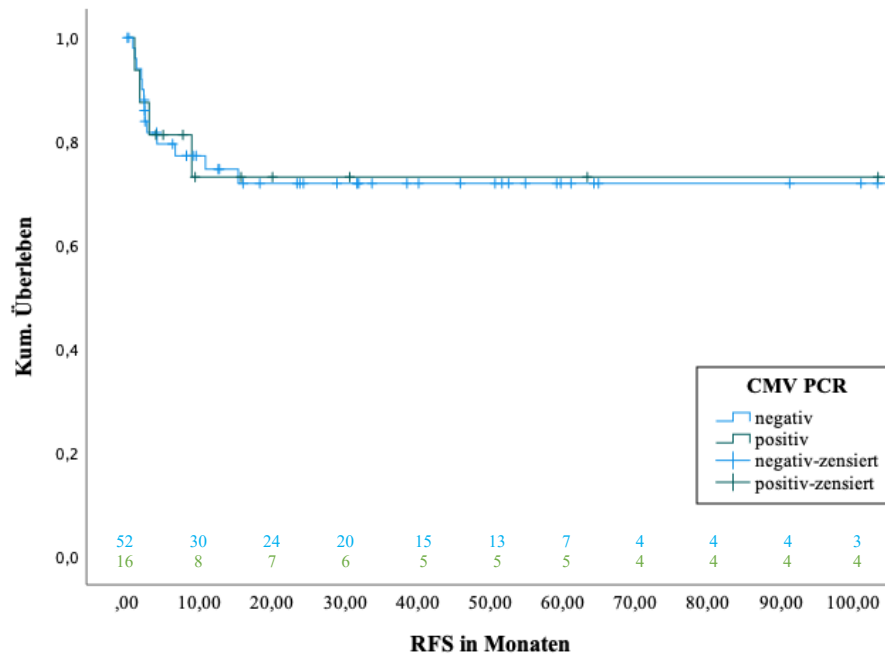


Abbildung 25A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten > 9 Jahre (n = 68), p = 0,956

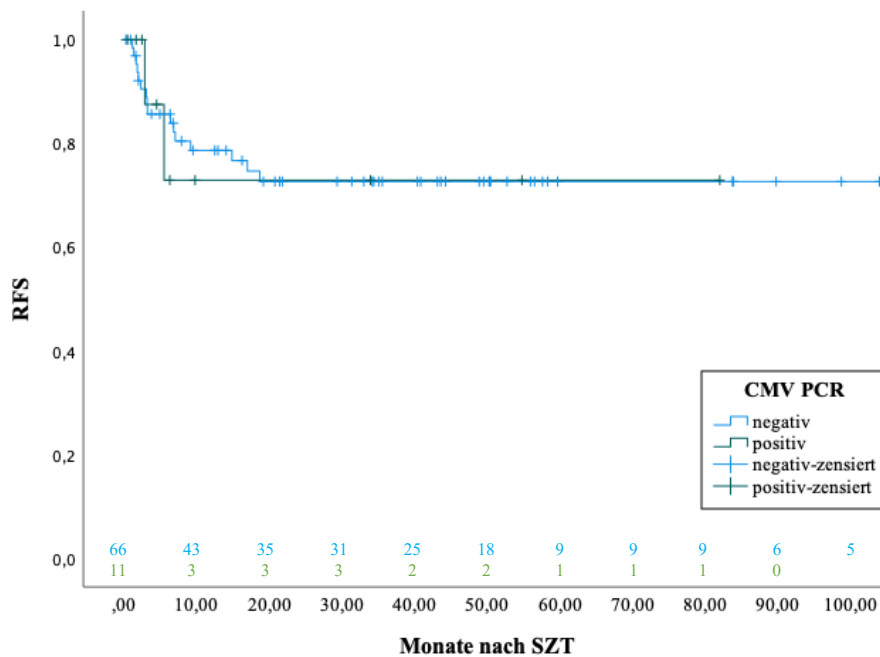


Abbildung 26A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ≤ 9 Jahre (n = 68), p = 0,945

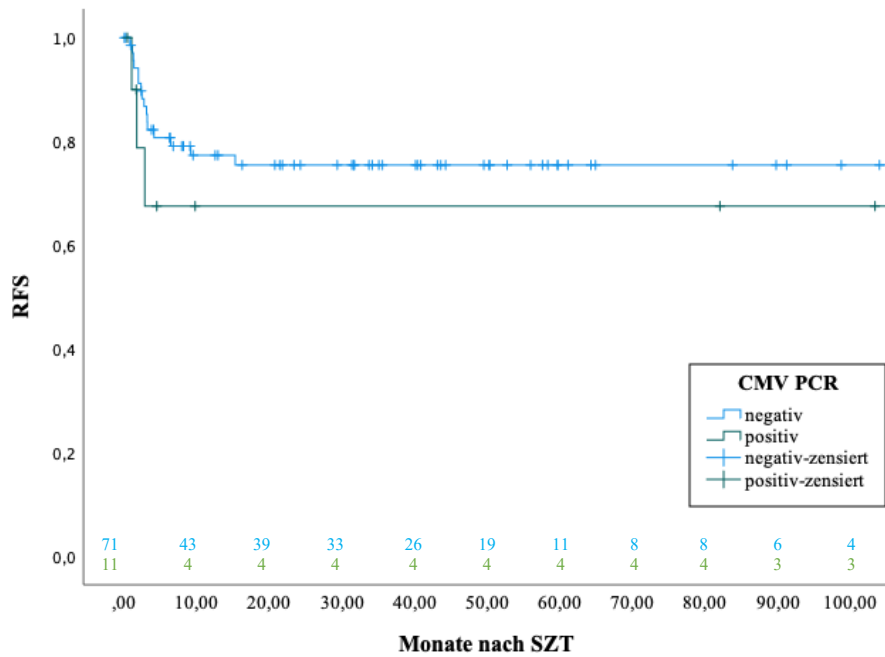


Abbildung 27A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei männlichen Patienten (n = 82), p = 0,461

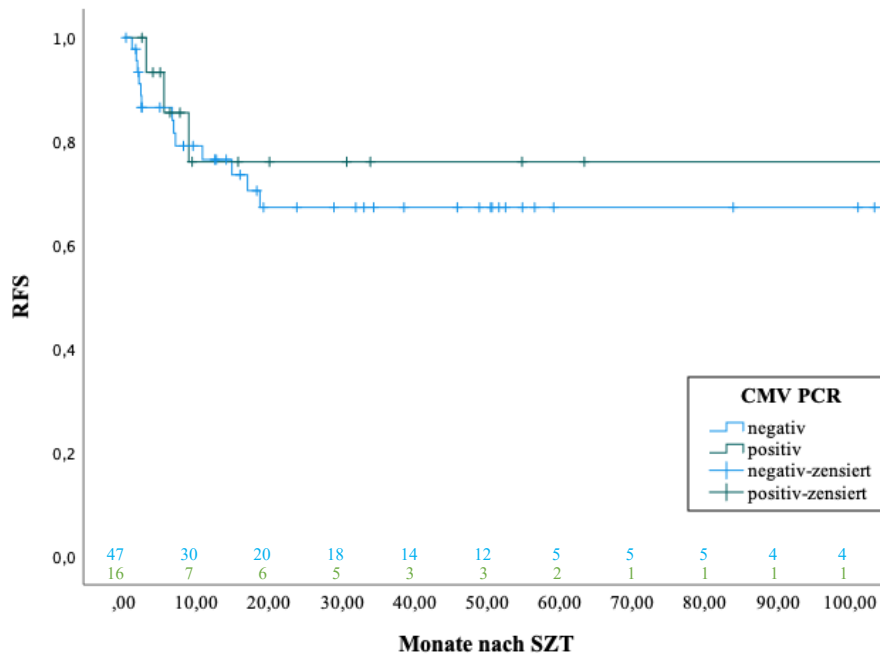


Abbildung 28A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei weiblichen Patienten (n = 63), p = 0,590

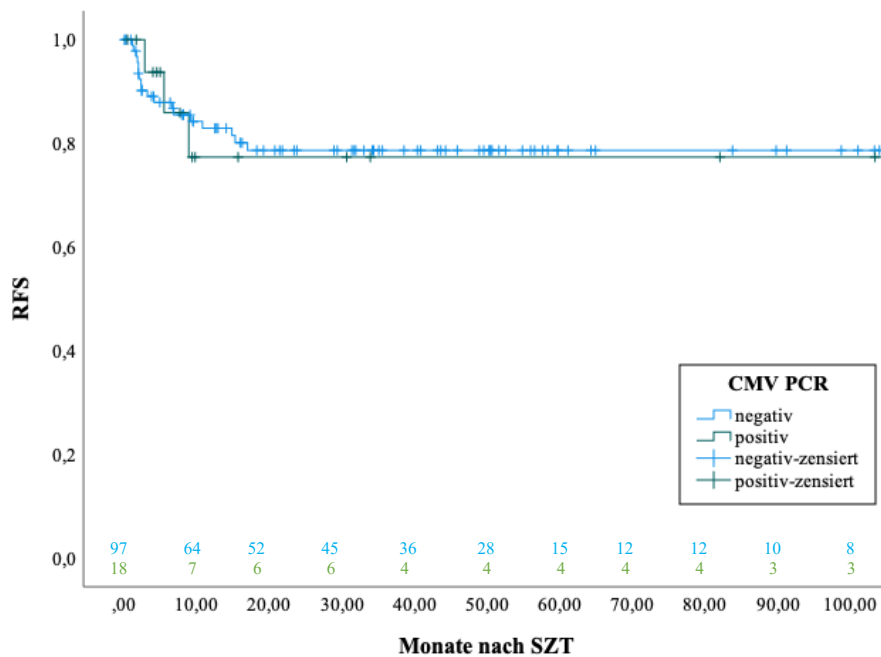


Abbildung 29A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CR (n = 115), p = 0,972

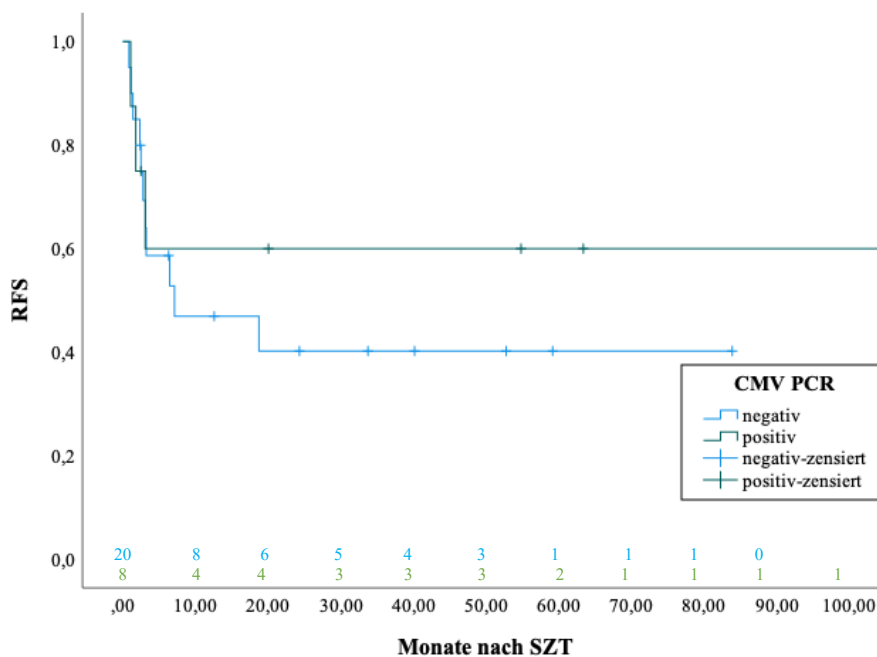


Abbildung 30A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne Therapieansprechen bei SZT (n = 28), p = 0,571

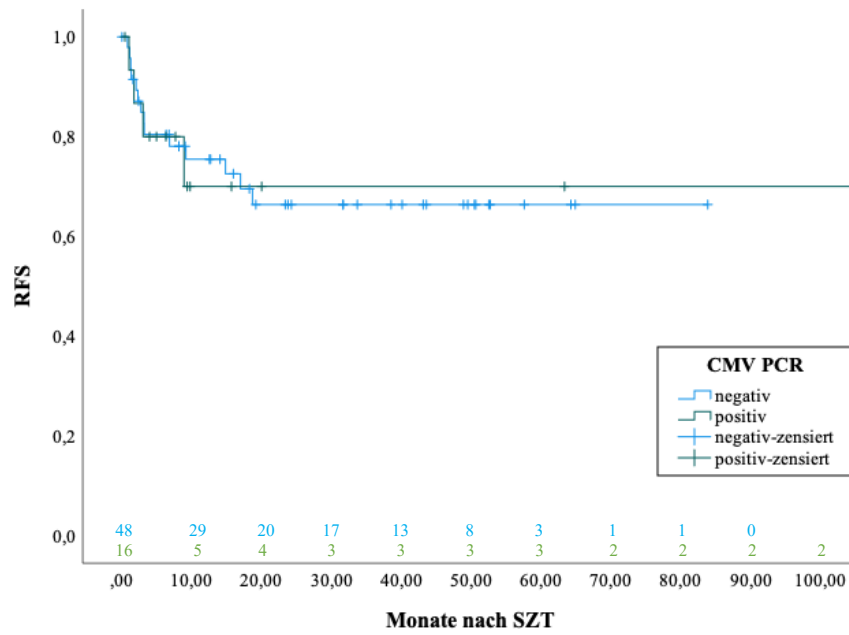


Abbildung 31A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit PB als SZ-Quelle (n = 64), p = 0,990

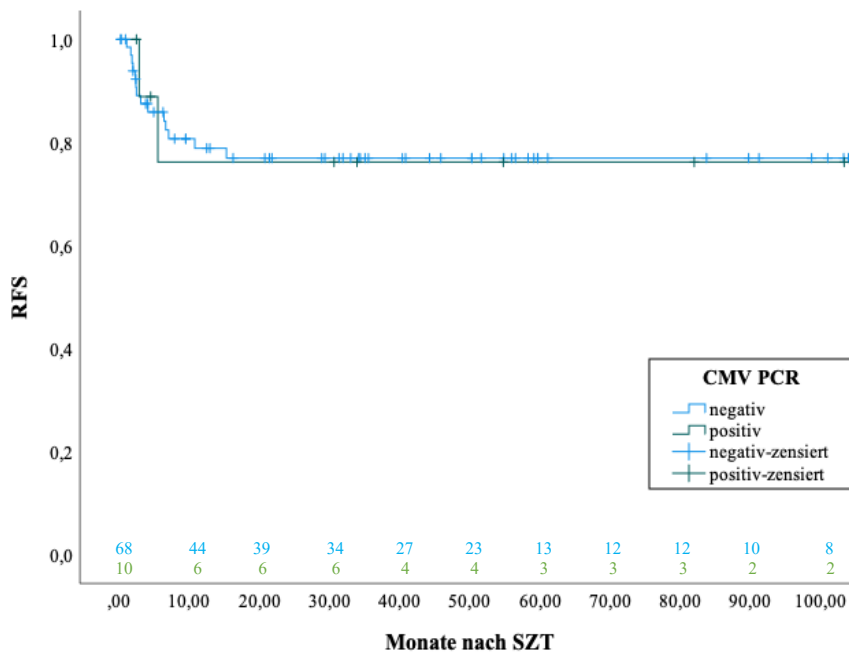


Abbildung 32A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit KM als SZ-Quelle (n = 78), p = 0,956

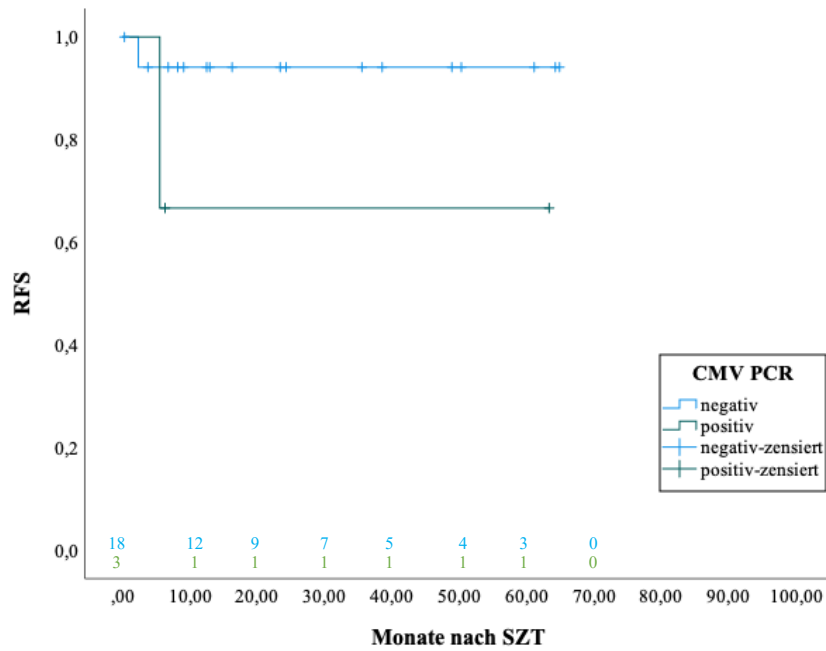


Abbildung 33A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Fludarabin und Treosulfan in ihrem Konditionierungsschema (n = 21), p = 0,168

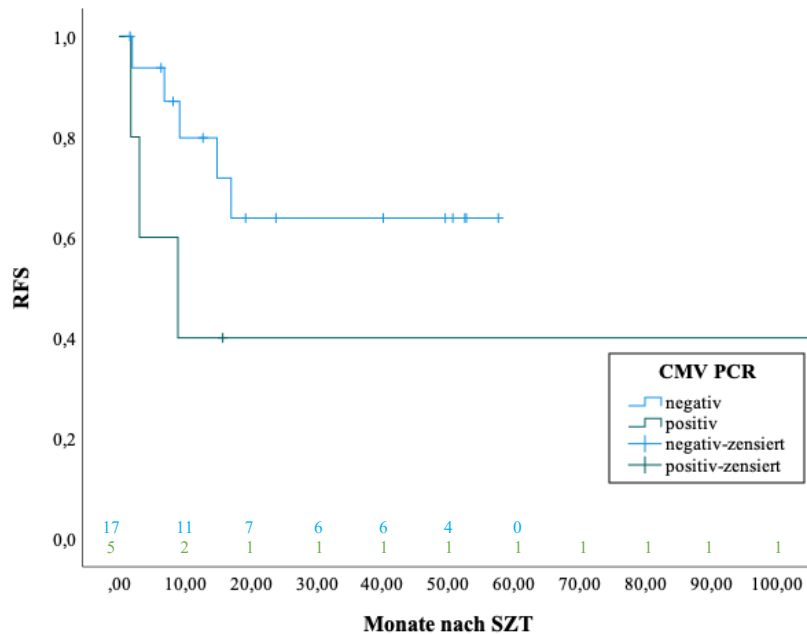


Abbildung 34A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Fludarabin, Thiotepa und Melphalan in ihrem Konditionierungsschema (n = 22), p = 0,147

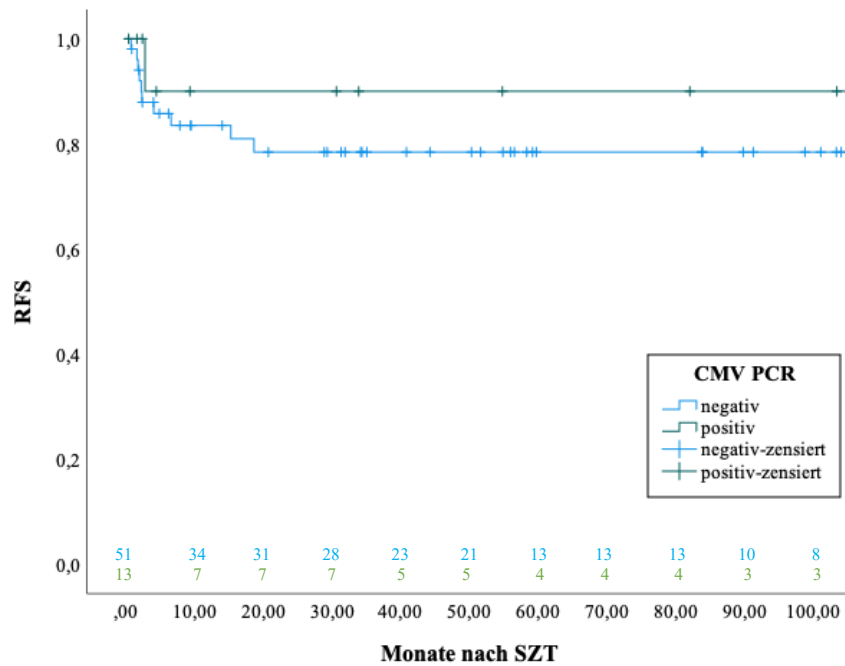


Abbildung 35A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Busulfan und Cyclophosphamid in ihrem Konditionierungsschema (n = 64), p = 0,411

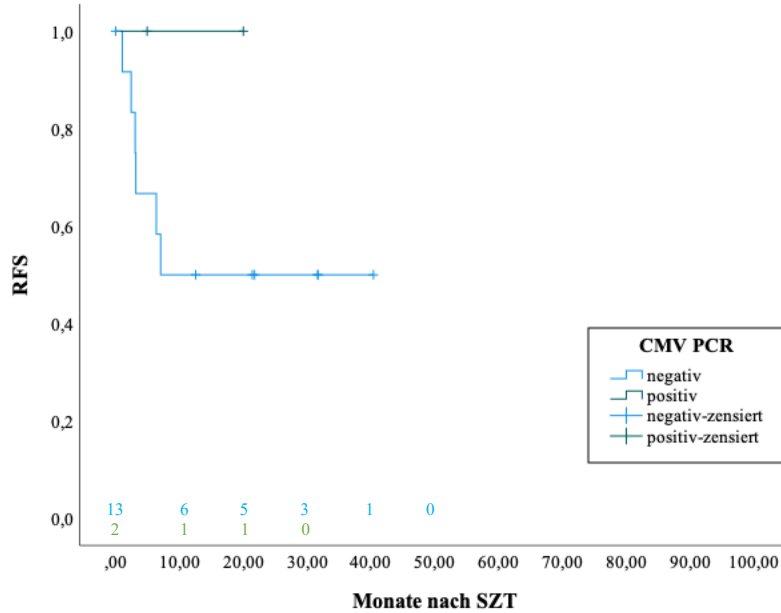


Abbildung 36A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit FLAMSA in ihrem Konditionierungsschema (n = 15), p = 0,380

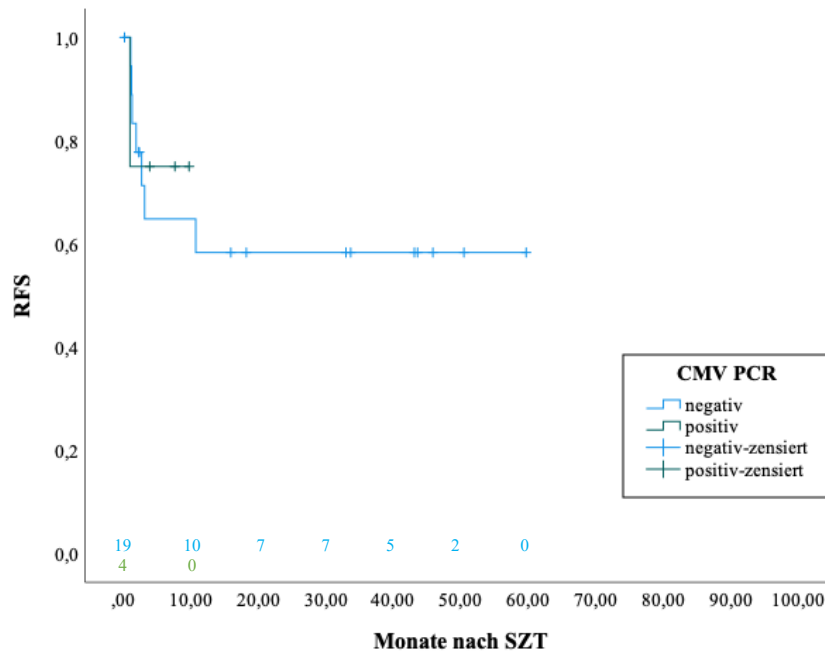


Abbildung 37A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ Konditionierungsschemata (n = 23), p = 0,831

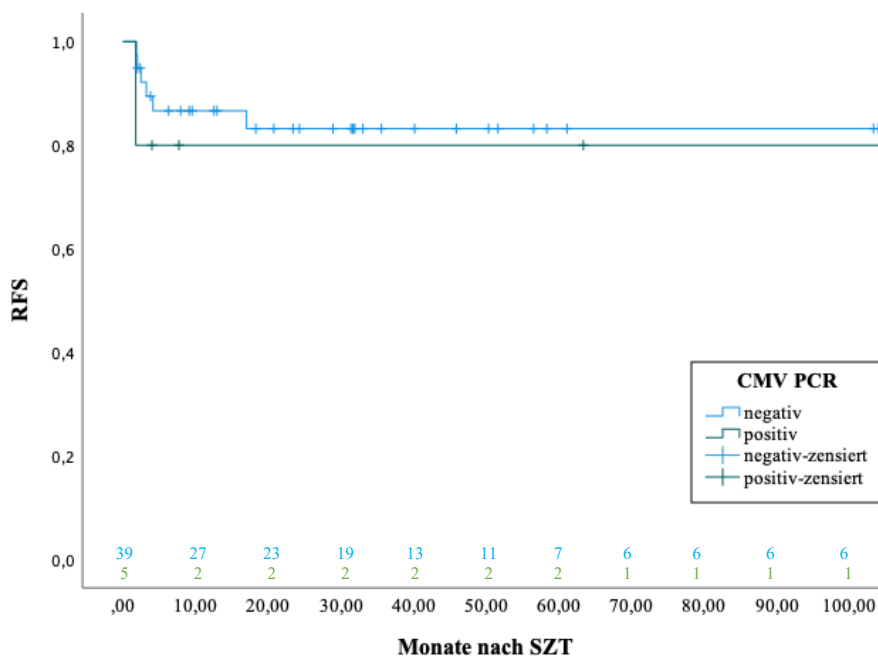


Abbildung 38A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne ATG-Gabe (n = 44), p = 0,671

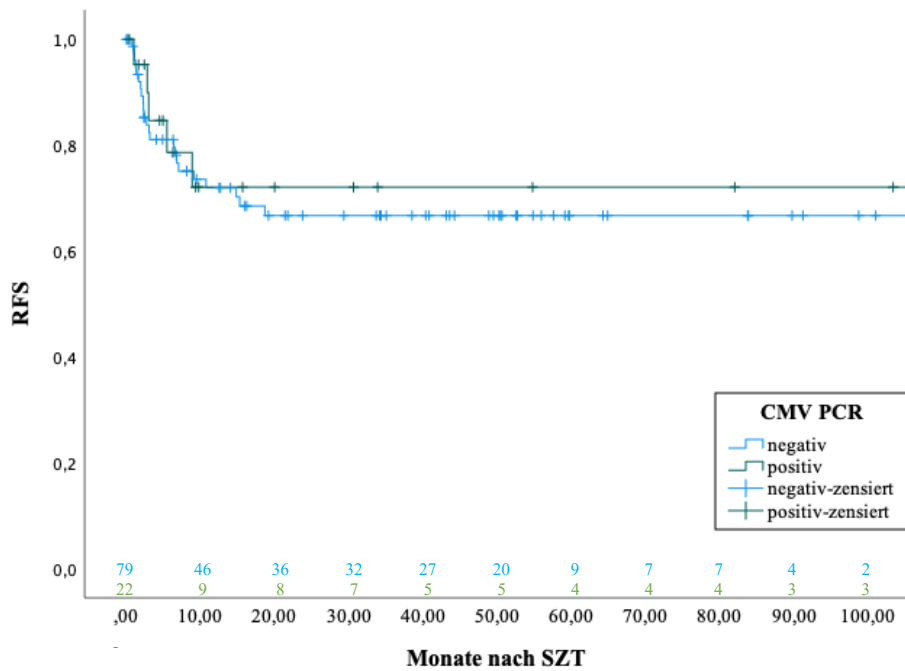


Abbildung 39A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit ATG-Gabe (n = 101), p = 0,719

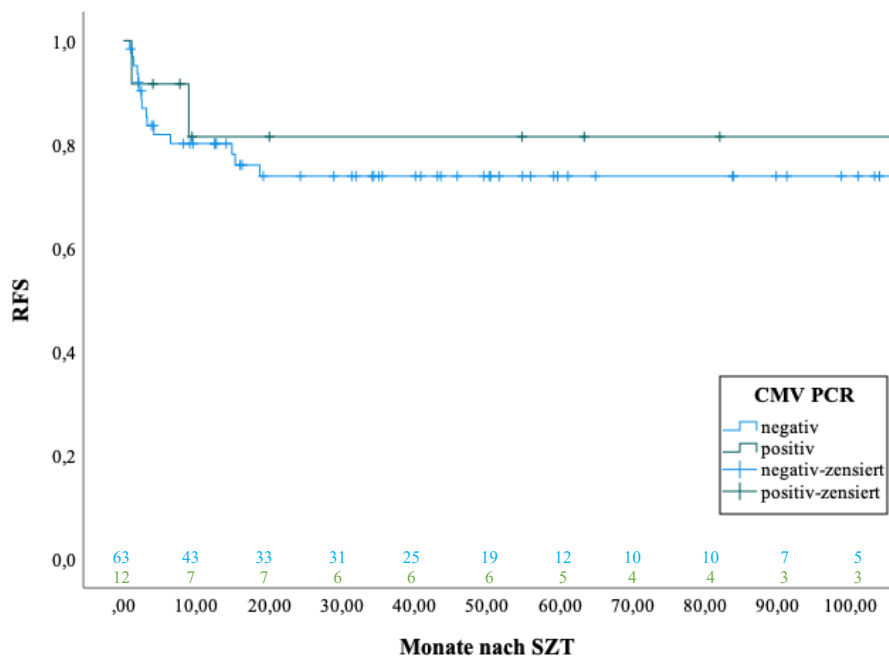


Abbildung 40A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit aGvHD (n = 75), p = 0,603

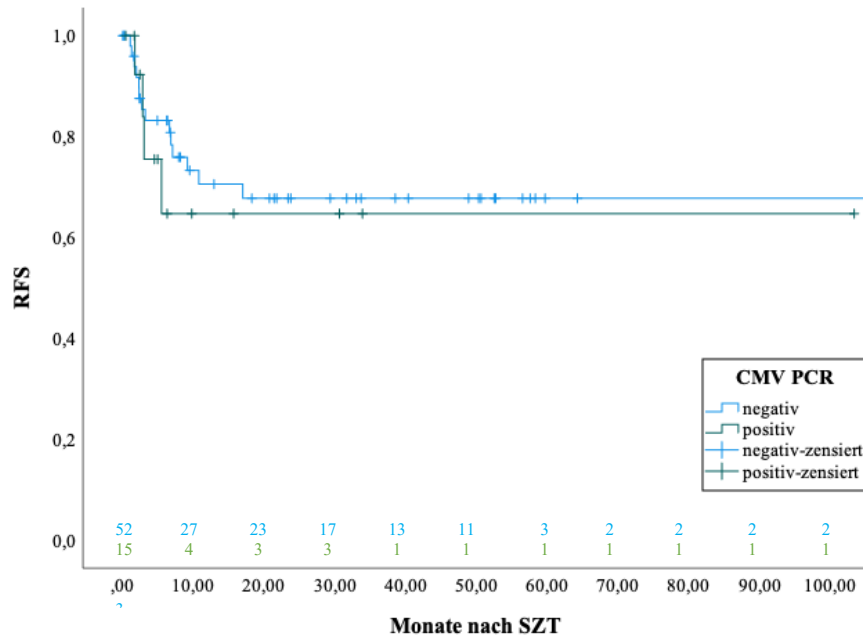


Abbildung 41A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne GvHD (n = 67), p = 0,673

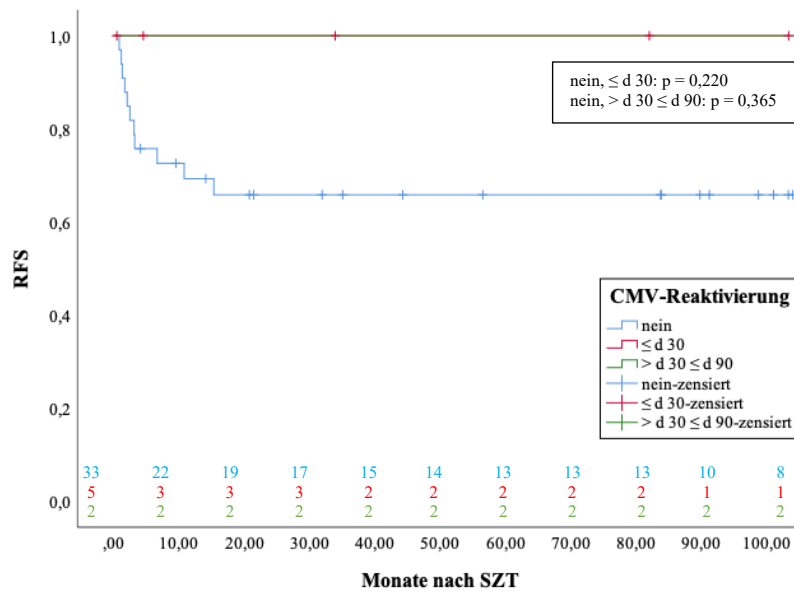


Abbildung 42A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ (n = 40), p = 0,313

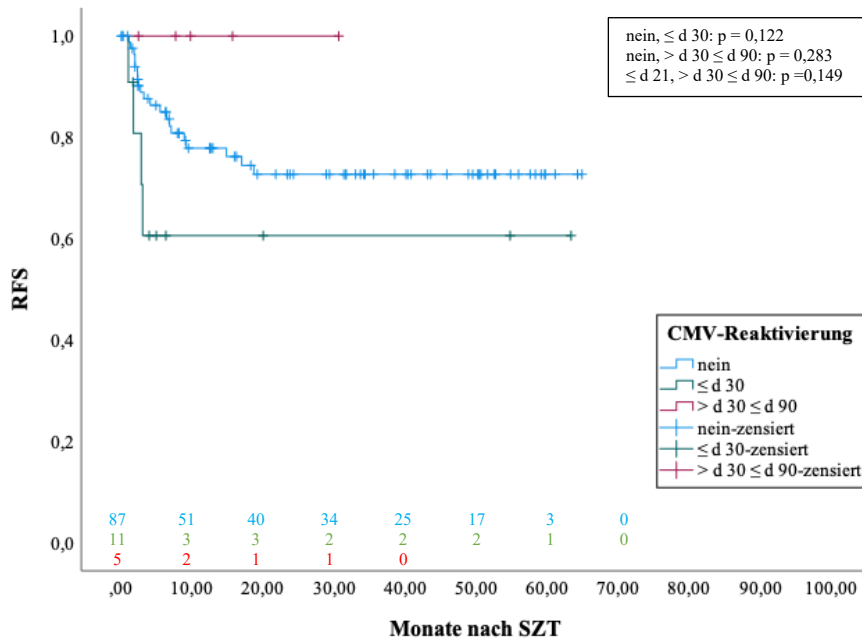


Abbildung 43A: RFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,151

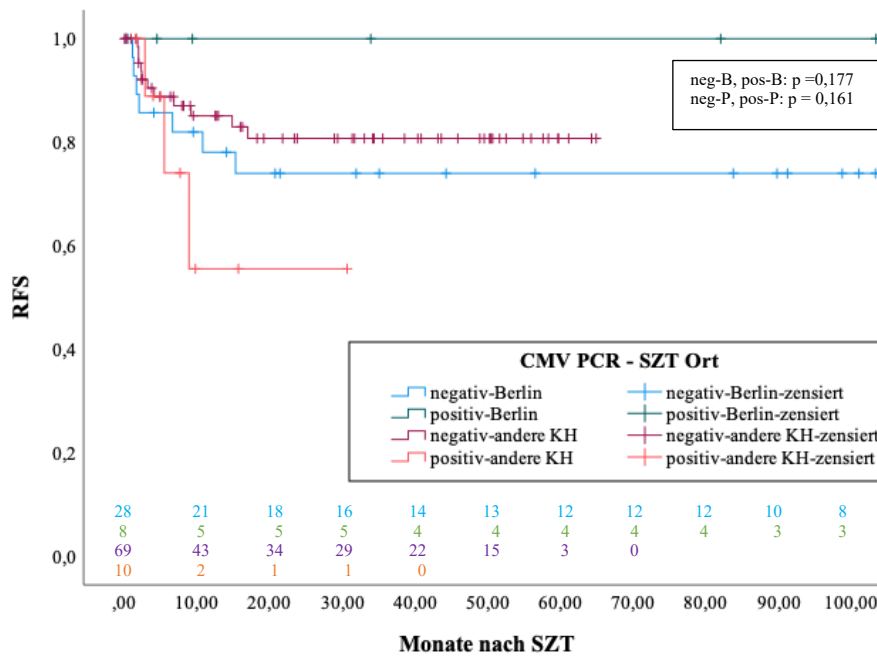


Abbildung 44A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CR bei SZT (n = 115), p = 0,283

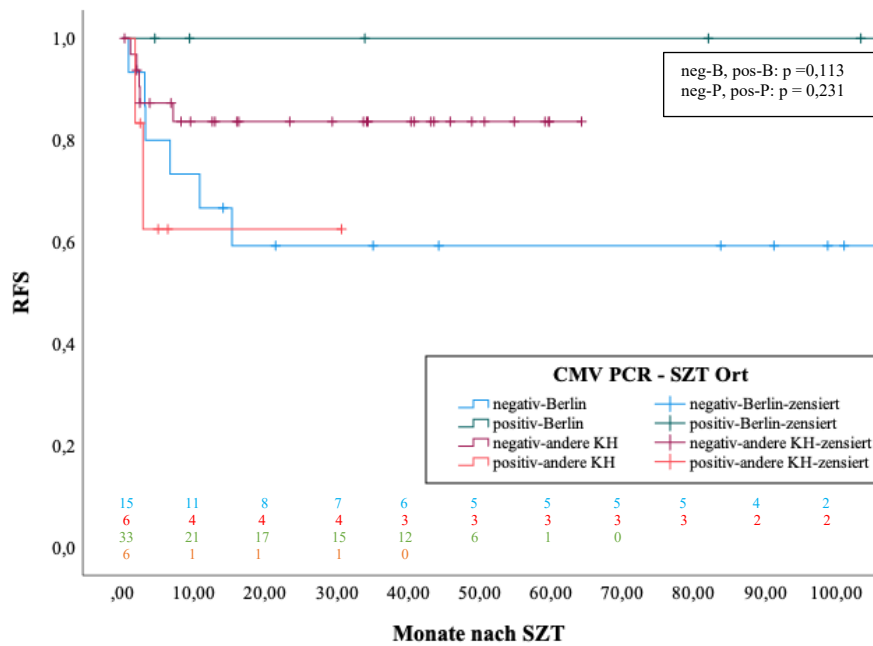


Abbildung 45A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MUD als Spender (n = 60), p 0,147

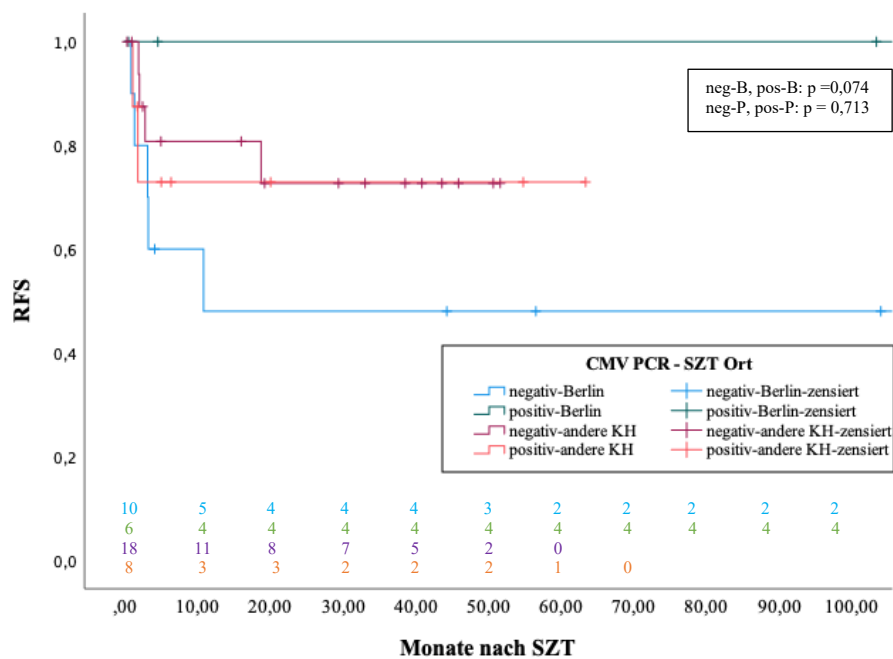


Abbildung 46A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/neg“ (n = 42), p = 0,255

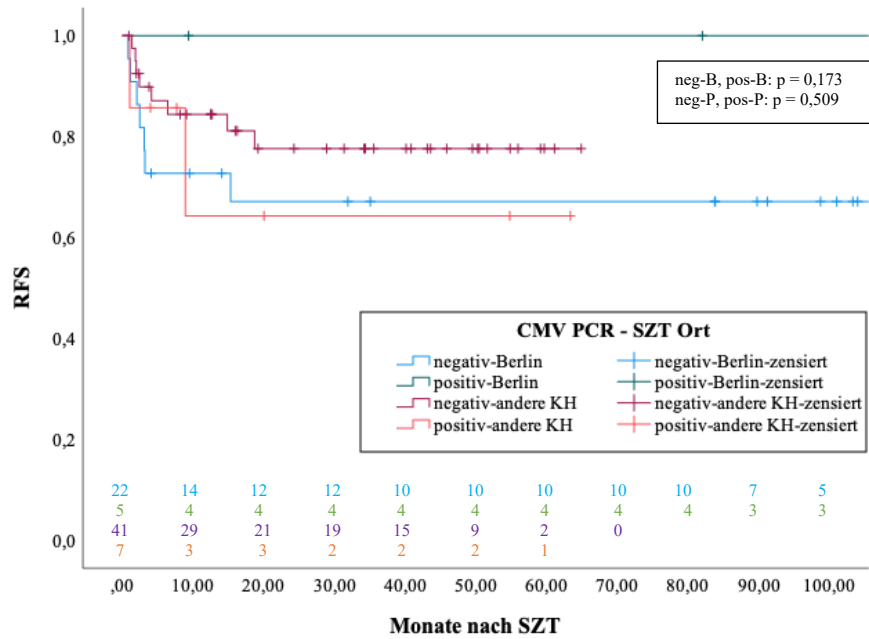


Abbildung 47A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit aGvHD (n = 75), p = 0,435

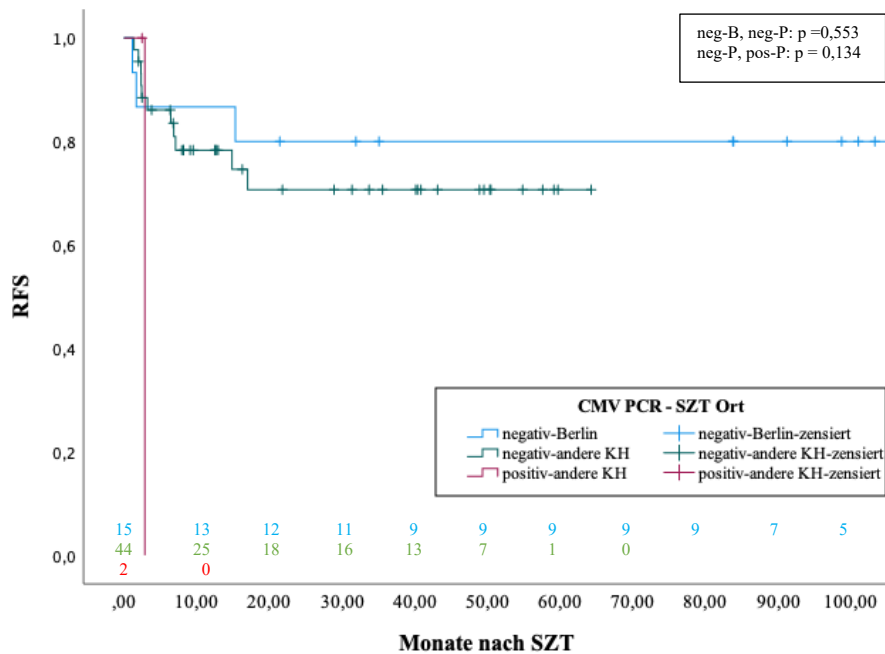


Abbildung 48A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei CMV-seronegativen Patienten (n = 61), p = 0,290

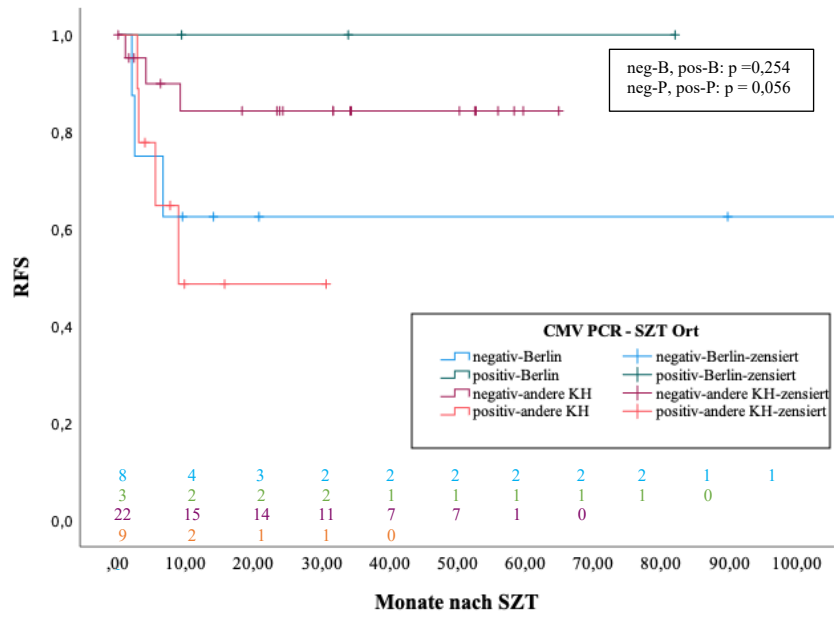


Abbildung 49A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „pos/pos“ (n = 42), p = 0,191

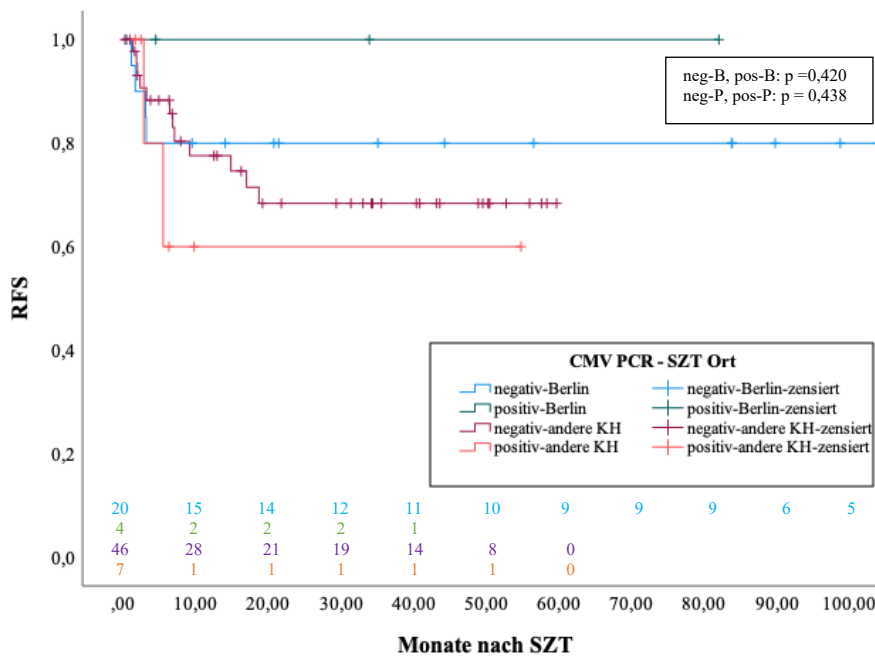


Abbildung 50A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ≤ 9 Jahre (n = 77), p = 0,594³⁶

³⁶ Für alle folgenden Abbildungen gilt: neg-B = CMV PCR negative „Berliner Patienten“, pos-B = CMV PCR positive „Berliner Patienten“, neg-P = CMV PCR negative „PRST Patienten“, pos-P = CMV PCR positive „PRST Patienten“.

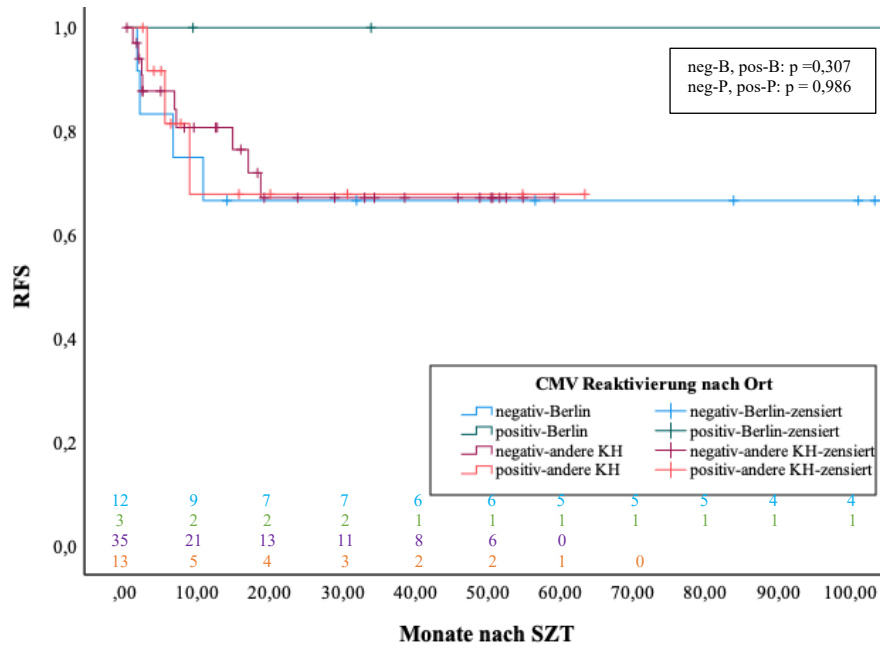


Abbildung 51A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei weiblichen Patienten (n = 63), p = 0,776

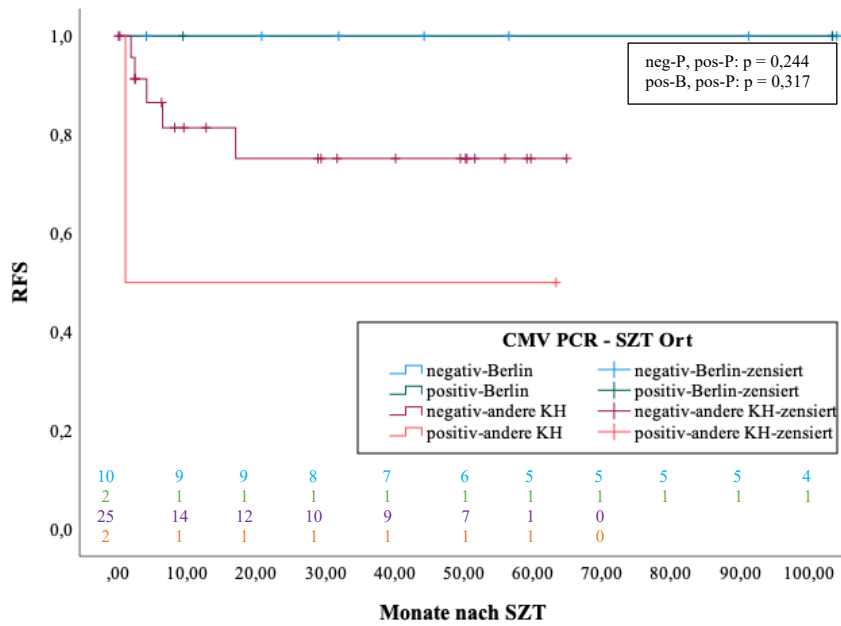


Abbildung 52A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem FAB-Subtyp „M1/M2“ (n = 39), p = 0,140

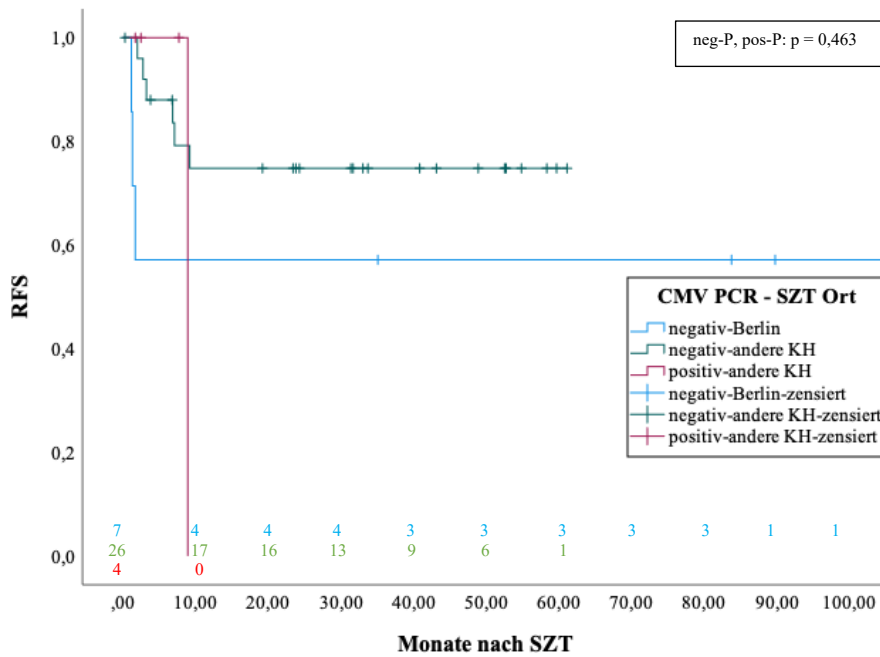


Abbildung 53A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit „anderen“ FAB Subtypen ($n = 37$), $p = 0,426$

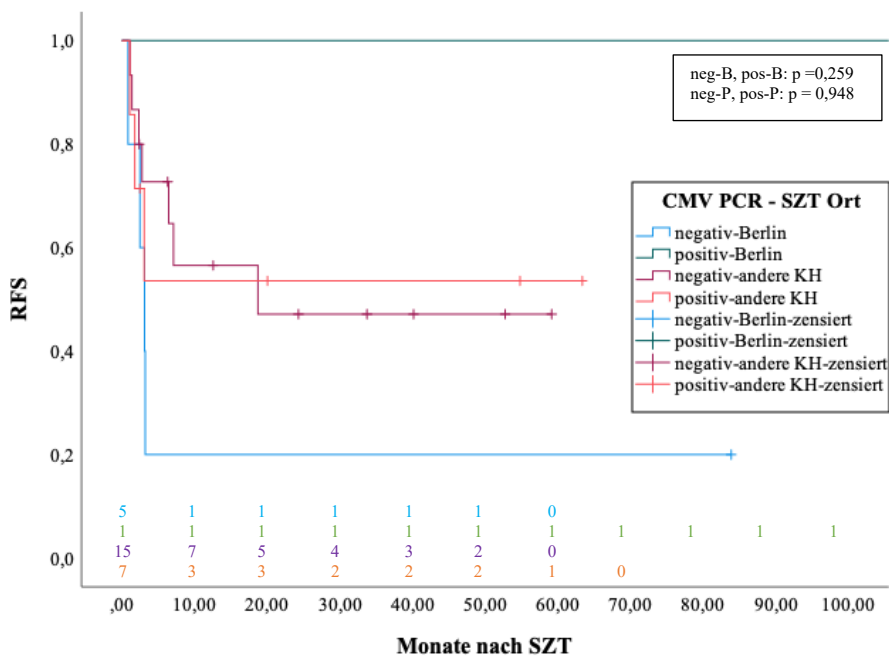


Abbildung 54A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne Therapieansprechen bei SZT ($n = 28$), $p = 0,420$

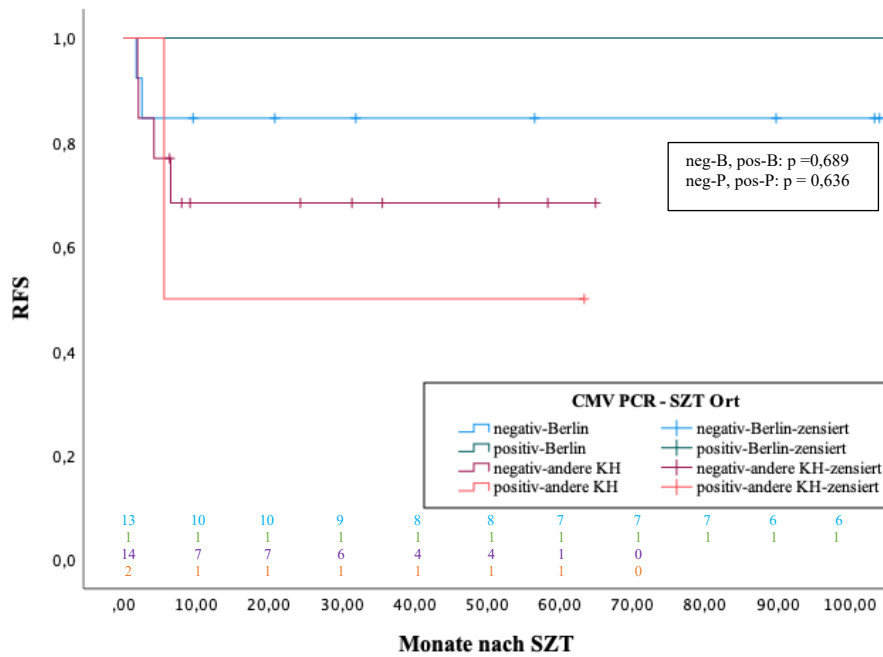


Abbildung 55A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MRD als Spender (n = 30), p = 0,707

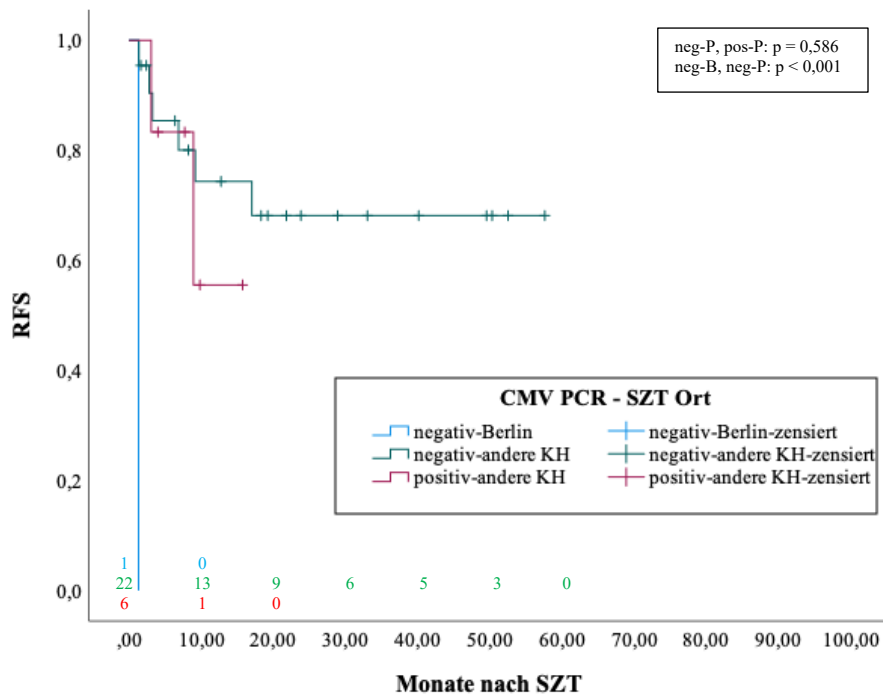


Abbildung 56A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei MMRD als Spender (n = 29), p < 0,001

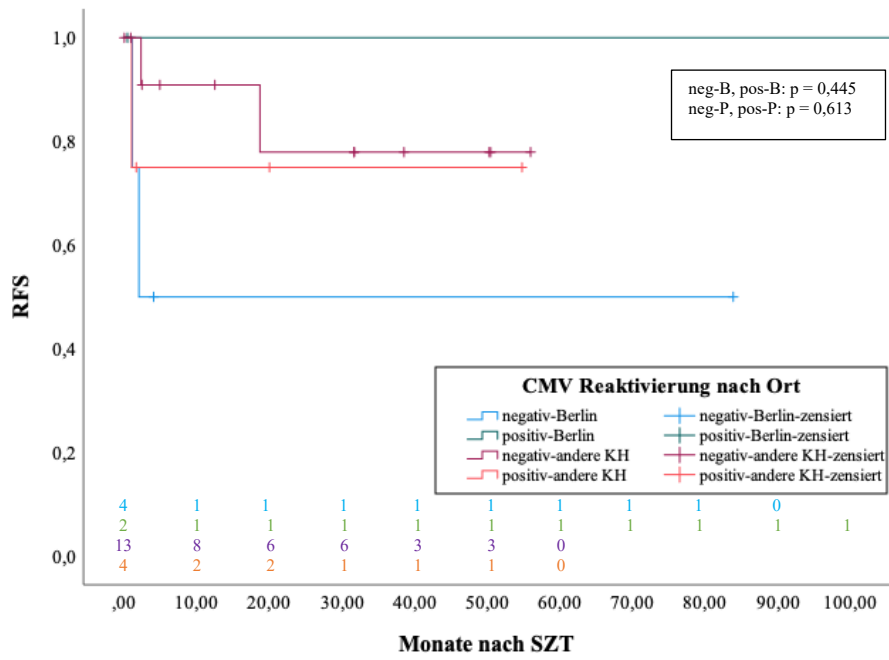


Abbildung 57A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einem MMUD als Spender (n = 23), p = 0,458

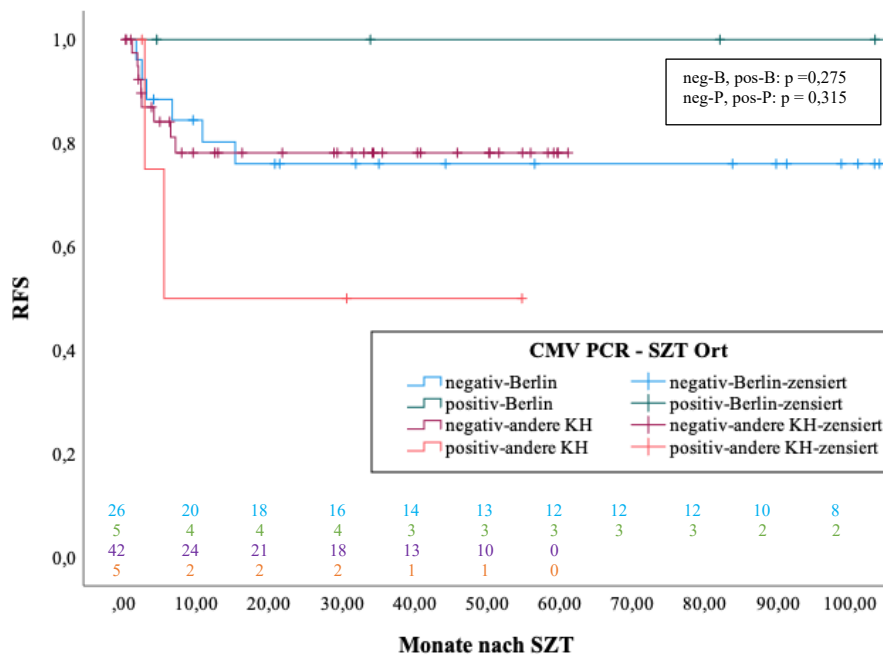


Abbildung 58A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit KM als SZ-Quelle (n = 78), p = 0,464

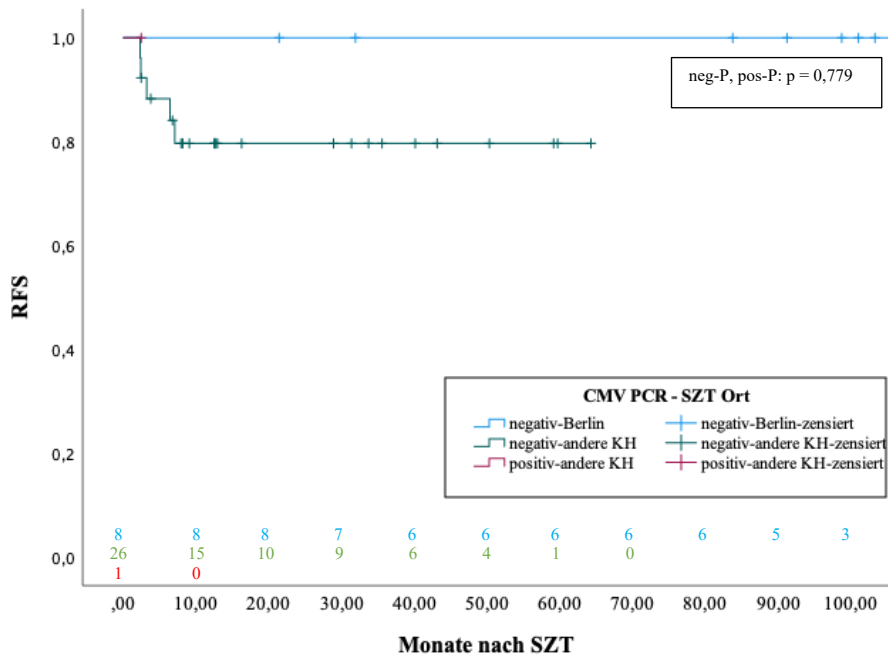


Abbildung 59A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 35), p = 0,395

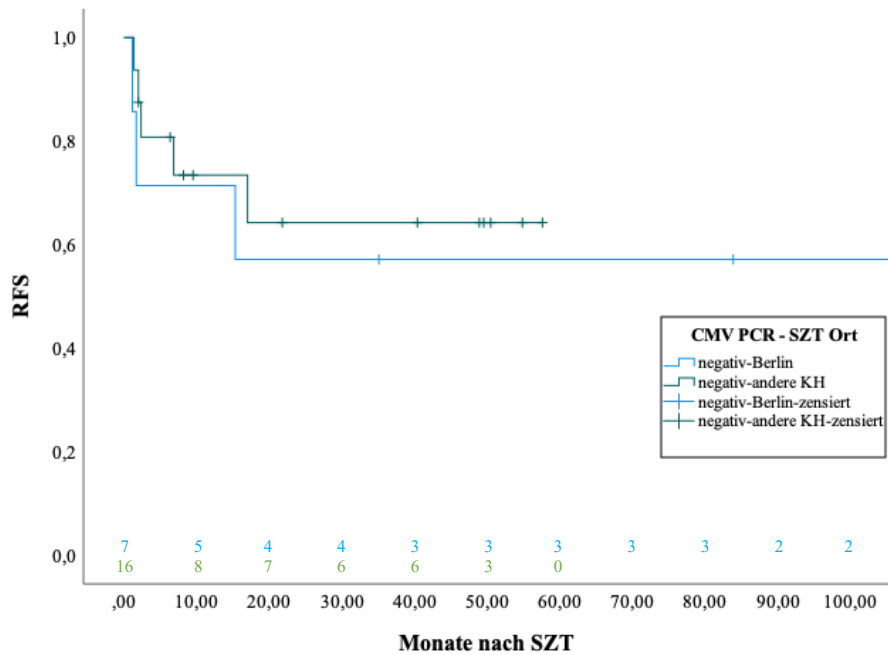


Abbildung 60A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/pos“ (n = 23), p = 0,665

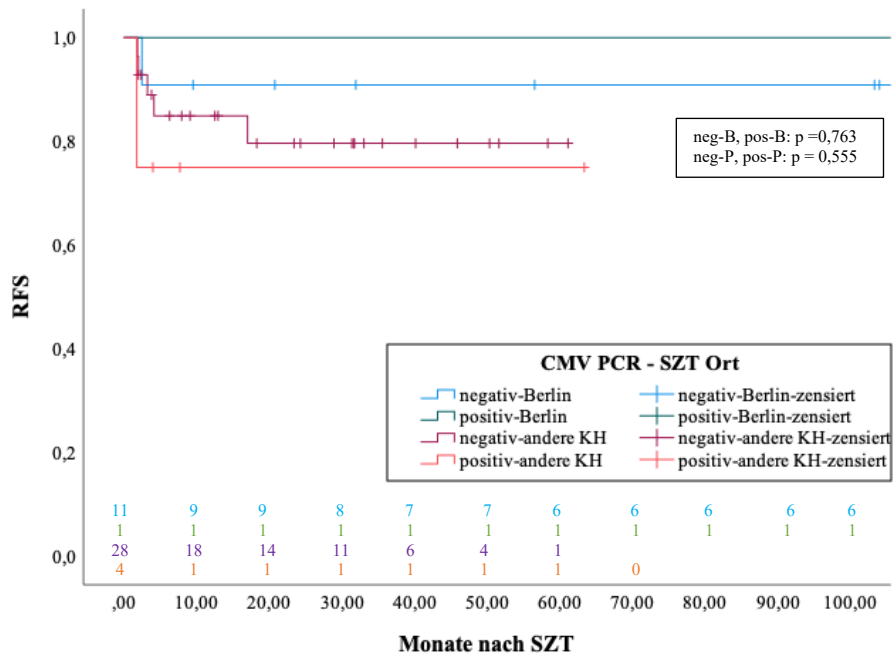


Abbildung 61A: RFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne ATG-Gabe (n = 44), p = 0,733

6 Abbildungen aus Abschnitt 3.5: Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS

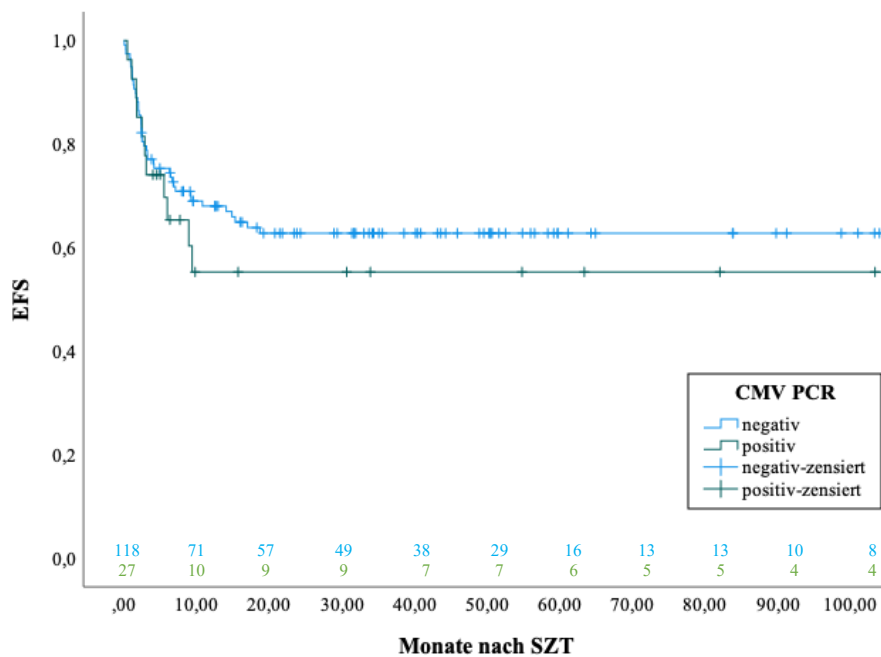


Abbildung 62A: EFS in Abhängigkeit einer CMV-Reaktivierung (n = 145), p = 0,487

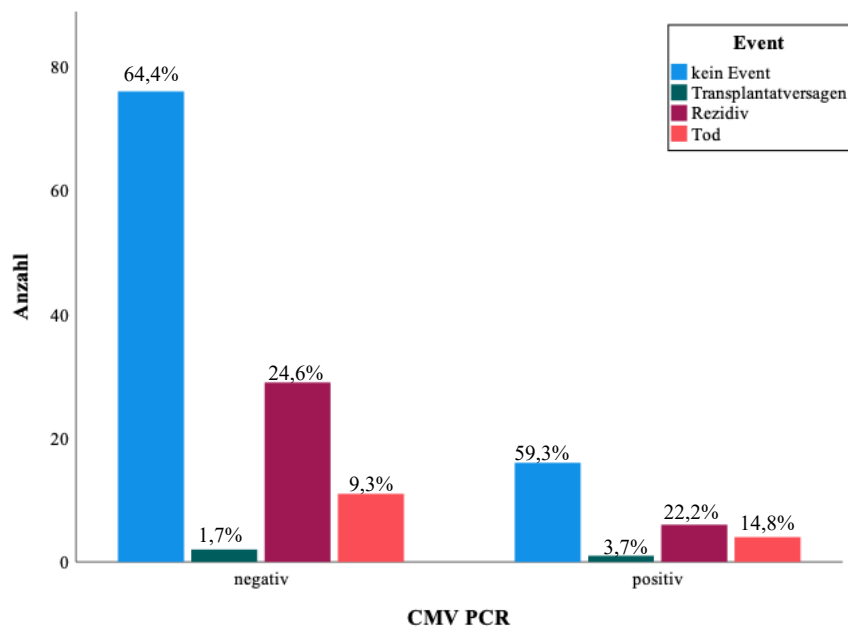


Abbildung 63A: Auftreten eines Events in Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung (n= 145), p = 0,75

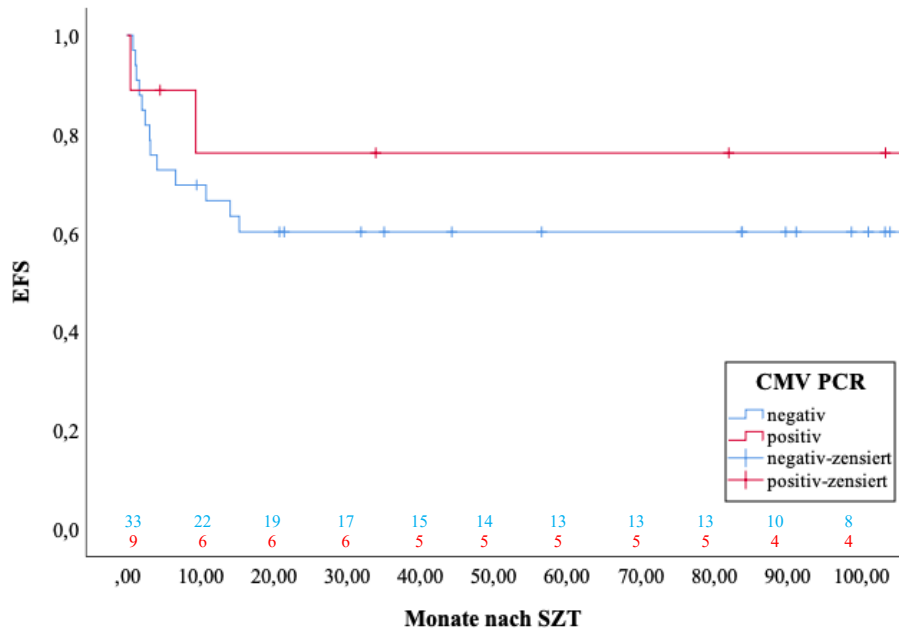


Abbildung 64A: Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf das EFS bei „Berliner Patienten“ (n = 42), p = 0,419

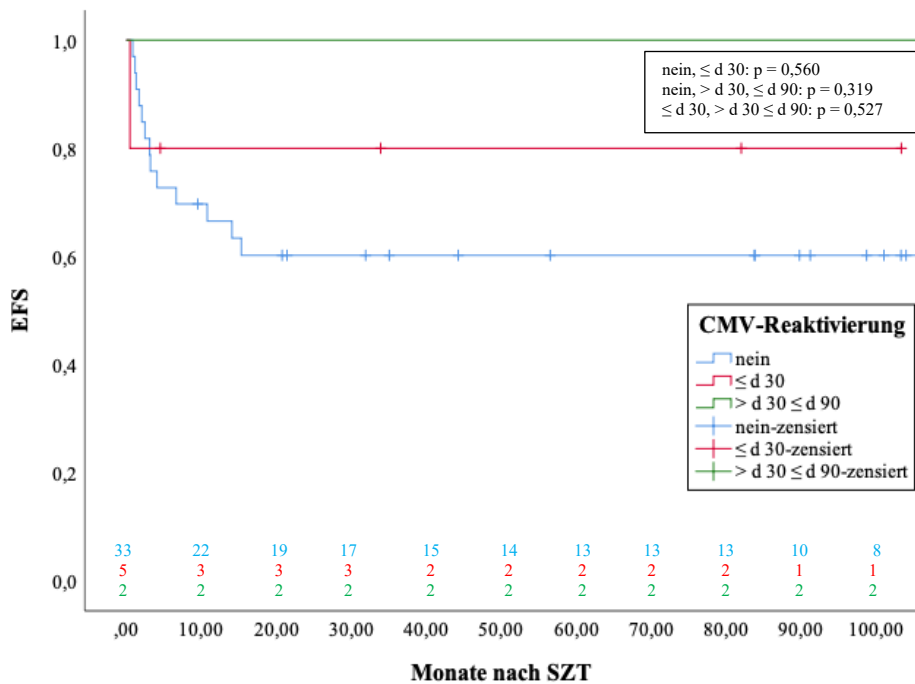


Abbildung 65A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei „Berliner Patienten“ (n = 40), p = 0,525

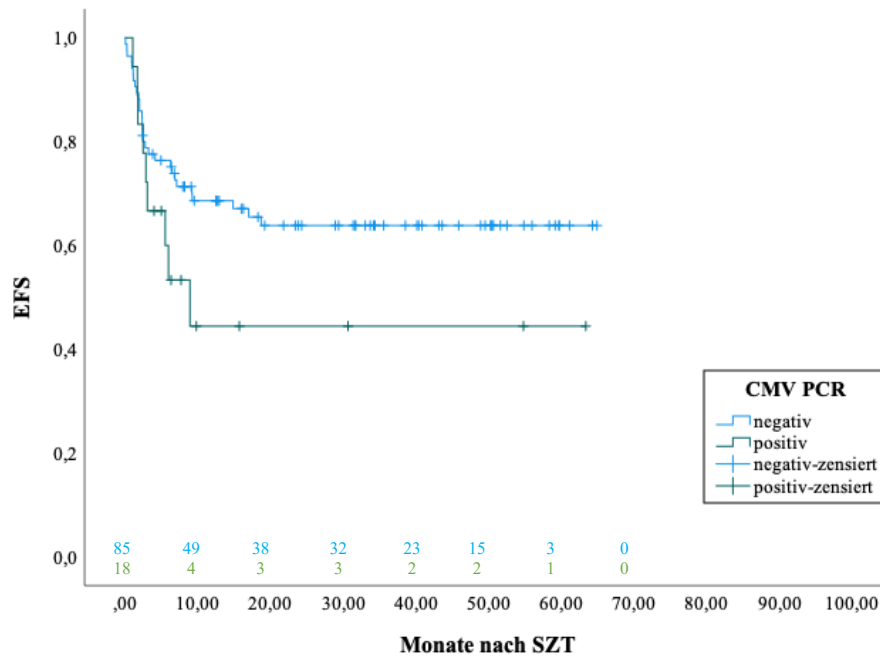


Abbildung 66A: EFS in Abhängigkeit von einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,133

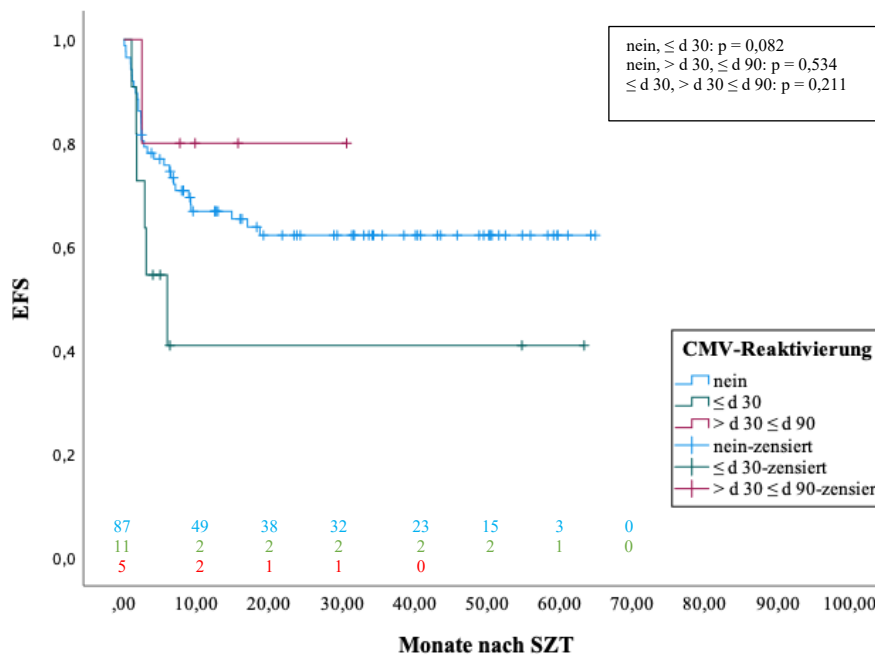


Abbildung 67A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer CMV-Reaktivierung bei „PRST Patienten“ (n = 103), p = 0,167

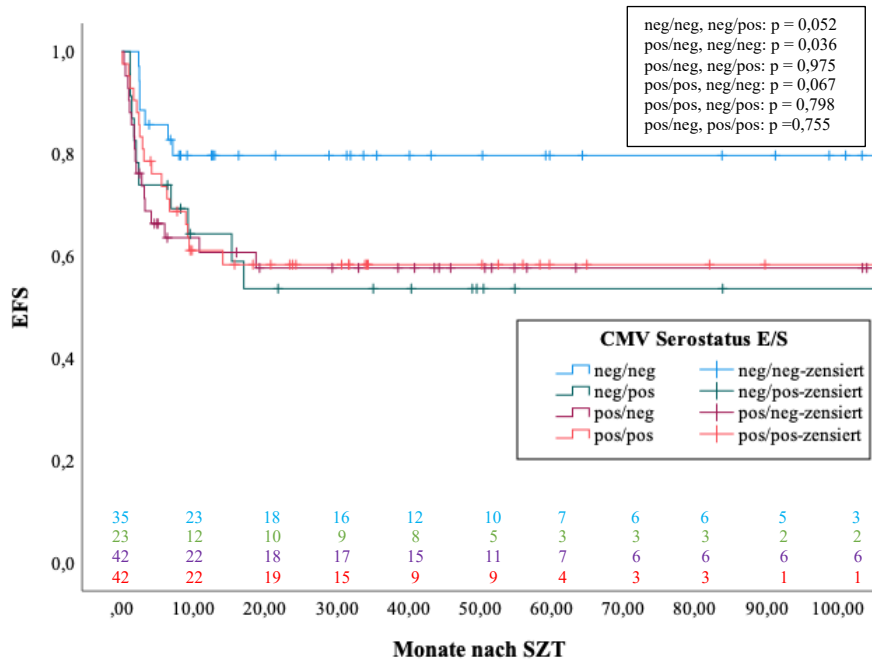


Abbildung 68A: EFS in Abhängigkeit der CMV-Serostatus-Paarung des Empfängers (E) und Spenders (S) (n = 142), p = 0,175

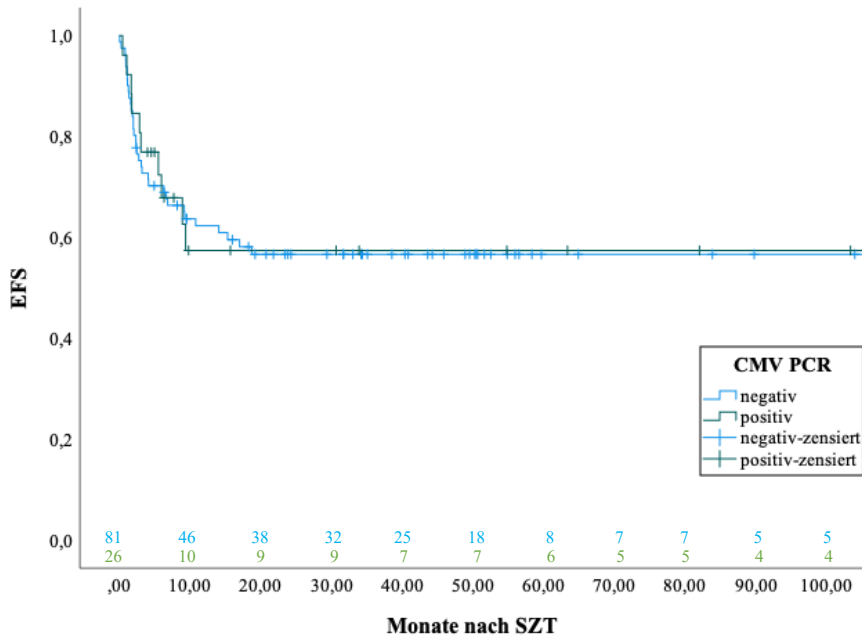


Abbildung 69A: EFS in Abhängigkeit von einer CMV-Reaktivierung bei Patienten mit einer CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 107), p = 0,917

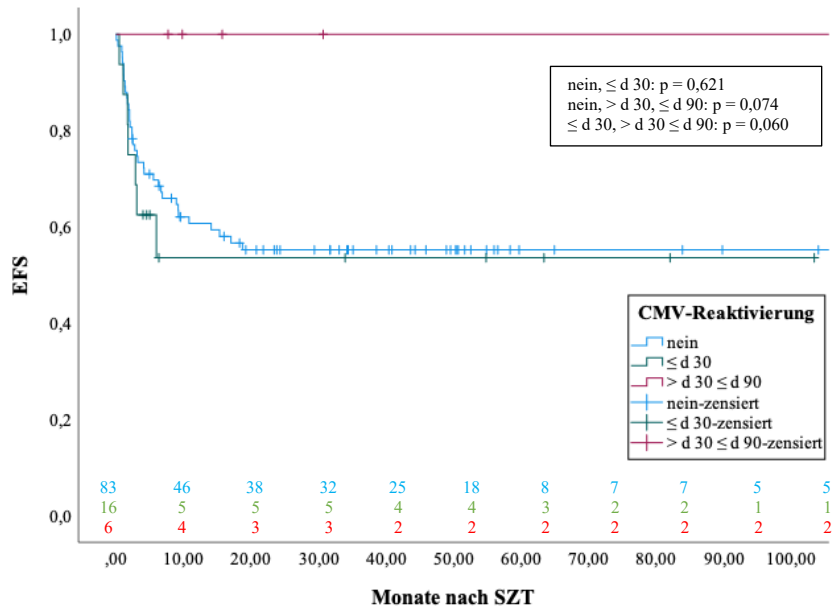


Abbildung 70A: EFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Reaktivierung bei Patienten ohne eine CMV-Serostatus-Paarung (E/S) = „neg/neg“ (n = 105), p = 0,168

5 Literaturverzeichnis Appendix

1. Niemeyer C, Eggert A, Gadner H, Gaedicke G, Ritter J, Herausgeber. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2018. 576 S. (Springer Reference Medizin).
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19. Mai 2016;127(20):2391–405.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr*. Mai 2013;225 Suppl 1:S79-86.
4. Reinhardt D, Von Neuhoff C, Sander A, Creutzig U. [Genetic prognostic factors in childhood acute myeloid leukemia]. *Klin Padiatr*. Oktober 2012;224(6):372–6.
5. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJL, Reinhardt D, AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 18. Oktober 2012;120(16):3187–205.
6. Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, Alonzo T, Aplenc R, Bourquin J-P, Boztug H, Cooper T, Gams AS, Gerbing RB, Janotova I, Klusmann J-H, Lehrnbecher T, Mühlegger N, Neuhoff NV, Niktoeh N, Sramkova L, Stary J, Waack K, Walter C, Creutzig U, Dworzak M, Kaspers G, Kolb EA, Reinhardt D. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers*. 12. Mai 2021;13(10):2336.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Sparkuhl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer Cytomegalovirus-Reaktivierung auf die Rezidivinzidenz bei Akuter Myeloischer Leukämie nach pädiatrischer Stammzelltransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der

Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn PD DR. med. Sebastian Voigt für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit der Nutzung seines Arbeitsplatzes zur Bearbeitung der Daten, die vielen Gespräche und großen Hilfestellungen. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Jörn Sven Kühl für die vielen Verbesserungsvorschläge und Hilfestellungen. Frau Dr. med. Rita Beier und Frau Kirsten Mischke danke ich für die Bereitstellung der Daten vom PRST.

Ich danke außerdem allen, insbesondere meiner Mutter, die meinem Sohn und mir so viele Stunden geschenkt haben, um mir das erfolgreiche Fertigstellen dieser Arbeit zu ermöglichen.