

Aus der  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss des CMV-Status von Spender und Empfänger  
auf die Ergebnisse der allogenen Transplantation  
hämatopoetischer Stammzellen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Judith Julija Sverdlov

aus Kasan

Datum der Promotion: 14.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abstrakt .....	3
Abstract .....	5
1. Einleitung .....	7
1.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	7
1.1.1 Historie und Grundlagen .....	7
1.1.2 Indikation .....	8
1.1.3 Praktische Aspekte bei der Durchführung der HSZT .....	9
1.2 Komplikationen .....	11
1.2.1 Akute und chronische GvHD.....	11
1.2.2 Toxizität der Konditionierung.....	13
1.2.3 Phasen der Immunrestitution und phasenspezifische bakterielle, mykotische und virale Infektionen .....	14
1.3 Das Cytomegalievirus .....	17
1.3.1 Definition der CMV-Infektion/-Erkrankung.....	17
1.3.2 Diagnostik der CMV Infektion.....	19
1.3.3 CMV-Serostatus von Spendern und Empfängern und sein Einfluss auf das Ergebnis der hämatopoetischen Stammzelltransplantation .....	19
1.4 Ziele der Arbeit.....	21
2. Material und Methoden .....	22
2.1 Studiendesign und statistische Analysen .....	22
2.2 Datenerhebung .....	22
2.3 Begriffsdefinitionen, Monitoring und Therapie.....	23
3. Ergebnisse .....	24
3.1 Studienpopulation und Betrachtungszeitraum .....	24
3.1.1 Maligne Grunderkrankung .....	25
3.1.2 Stammzellquelle.....	25
3.1.3 Studienpopulation und Spenderwahl .....	25
3.1.4 Konditionierung und in-vivo T-Zelldepletion .....	26
3.1.5 GvHD, Auftreten und Prophylaxe .....	26
3.1.6 CMV-Serostatus der Empfänger und der Spender.....	28
3.2 Ereignisse .....	30
3.2.1 Rezidiv der malignen Grunderkrankung.....	30
3.2.2 CMV-Infektion .....	30
3.2.3 Einflussfaktoren auf das Überleben .....	32
3.2.4 Ergebnisse in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger .....	33

3.2.5	Therapieassoziierte und malignomassoziierte Mortalität in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger .....	36
3.2.6	CMV-Infektion in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers.....	37
3.2.7	Rezidiv der malignen Grunderkrankung in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger .....	39
3.2.8	Akute und chronische GvHD in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger .....	40
3.2.9	Weitere Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit .....	40
4.	Diskussion .....	44
	Abkürzungsverzeichnis.....	53
	Abbildungsverzeichnis.....	55
	Tabellenverzeichnis .....	56
	Literaturverzeichnis .....	57
	Eidesstattliche Versicherung.....	63
	Lebenslauf.....	64
	Danksagung .....	64

## Abstrakt

### Einleitung

Das Cytomegalievirus (CMV) mit seinen nachfolgenden Komplikationen, wie z.B. CMV-Infektion und -Erkrankung, ist einer der größten Risikofaktoren für das Überleben nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). In der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv der Einfluss des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger auf die Überlebensdauer und Komplikationen bei Patienten nach erfolgter allogener HSZT untersucht.

### Methodik

Es erfolgte eine retrospektive statistische Aufarbeitung von 97 Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen (MDS/AML/ALL), die sich zwischen Juli 2006 und September 2009 in der Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité-Universitätsmedizin Berlin einer allogenen HSZT unterzogen haben. Die Einteilung der Empfänger und Spender erfolgte in Abhängigkeit des CMV-Serostatus in vier Gruppen: CMV-seronegativer Spender mit seronegativem Empfänger (d-/r-), CMV-seropositiver Spender mit seronegativem Empfänger (d+/r-), CMV-seronegativer Spender mit seropositivem Empfänger (d-/r+) und CMV-seropositiver Spender mit seropositivem Empfänger (d+/r+). Untersucht wurde das Überleben ab dem ersten Tag nach HSZT bis zum letzten Follow-up. Die Todesursachen wurden in therapie- und malignomassoziiert unterteilt. Die Inzidenz der CMV-Infektionen wurde durch den Nachweis der CMV-DNA mittels Real-Time PCR oder des pp65 Antigen ASSAY detektiert. Das Rezidiv der malignen Grunderkrankung wurde anhand der Blastenzahl im Knochenmark diagnostiziert. Zusätzlich wurden die Patienten auf eine akute und nach 100 Tagen auf eine chronische GvHD untersucht. Anschließend wurde eine Risikoanalyse in den Gruppen für die genannten Endpunkte durchgeführt.

## Ergebnisse

Vergleiche einzelner Gruppen zeigten, dass die Gruppe d-/r+ mit 413 Tagen ein signifikant verkürztes mittleres Überleben ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu der Gruppe d-/r- mit der längsten Überlebenszeit von 999 Tagen und der Gruppe d+/r+ mit der mittleren Überlebenszeit von 838 Tagen ( $p = 0,03$ ). Bei Gruppe d+/r- wurde eine mittlere Überlebenszeit von 810 Tagen beobachtet. Die therapieassoziierte Mortalität mit primär dem Tod in Folge von Infektionen war insgesamt führend. Bei CMV-seropositiven Empfängern ist die CMV-Infektion häufiger aufgetreten als bei CMV-seronegativen Empfängern und ging mit einer statistisch signifikant kürzeren Überlebenszeit einher (305 Tagen versus 1.220 Tage,  $p < 0,001$ ). Es wurde kein signifikanter Einfluss des CMV-Serostatus vom Spender und Empfänger auf das Auftreten der akuten und chronischen GvHD sowie dem Rezidivrisiko festgestellt.

## Schlussfolgerung

Der CMV-Serostatus vom Spender und Empfänger stellt einen wichtigen prognostischen Faktor für das Überleben nach allogener HSZT dar. Die Ergebnisse stützen die These, dass immunmodulatorische Prozesse nach allogener HSZT durch das Transplantat von einem CMV-seropositiven Spender gefördert werden. Eine Transplantationskombination zwischen d-/r- oder d+/r+ ist eine sinnvolle Strategie zur Risikominimierung nach allogener HSZT.

## Abstract

### Introduction

The cytomegalovirus (CMV), with complications such as CMV infection and CMV disease, is still a significant cause for mortality after allogenic stem cell transplantation (allo-SCT). This study analysed the impact of CMV Serostatus of donor and recipient on survival and complications after allo-SCT.

### Methods

A group of 97 patients with MDS,AML and ALL after allogenic-SCT between July 2006 and September 2009 at the Clinic III for Haematology, Oncology and Transfusion Medicine, Campus Benjamin Franklin, Charité -University Medicine Berlin has been retrospectively statistically analyzed. The patients and their donor were grouped based on their CMV Serostatus: CMV seronegative donor with seronegative recipient (d-/r-), CMV seropositive donor with seronegative recipient (d+/r-), CMV seronegative donor with seropositive recipient (d-/r+) and CMV seropositive donor with seropositive recipient (d+/r+). The survival rate from day one after SCT until the last follow-up has been analysed. The cause of death were categorized in treatment related (TRM) and disease related mortality (DRM). The CMV infection was detected by CMV-DNA via real-time PCR or pp65 antigen. Relapse was detected by blasts in the bone marrow. Additionally the patients were screened for acute and after 100 days for chronic GvHD. The individual groups have been subject to risk analysis for the mentioned above endpoints.

## Results

The group comparison showed, that patients of the group d-/r+ had an average survival of 413 days with a significant reduced survival rate ( $p < .001$ ) in comparison to the d- /r- with longest average survival of 999 days and in comparison to the group d+/r+ with an average survival of 837 days ( $p = 0,03$ ). The group d+/r- showed an average survival of 810 days. The TRM by infections was the main cause of death. The CMV seropositive recipients showed compared to CMV seronegative recipients a higher rate of CMV infections followed by a reduced survival rate (305 days versus 1.220 days). The CMV serostatus of donor and recipients showed no significant impact on the incidence of acute and chronic GvHD or relapse.

## Conclusion

The data showed that CMV serostatus of donor and recipient still remains to be a major factor for survival after allo-SCT. The results support the assumption that CMV seropositive donor influences the CMV specific immune recovery. Based on this data the combination of CMV seronegative donor and recipient or CMV seropositive patients with CMV seropositive donor means a risk reduction after allo-SCT.

## 1. Einleitung

### 1.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) von verwandten und nicht verwandten Spendern gehört im klinischen Alltag zum fest etablierten kurativen Behandlungskonzept für maligne hämatologische Erkrankungen (Shapira et al. 2007: 465).

Seitdem in den 60er Jahren erstmalig der in-vitro Nachweis sowie die Kultivierung einer undifferenzierten Stammzelle erfolgreich vorgenommen werden konnten, macht die Entwicklung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) große Fortschritte (Thomas et al. 1957: 491). Die Stammzellen zeichnen sich durch das Oberflächenantigen CD34 aus und werden daher als CD34 positive Vorläuferzellen bezeichnet (Avetisyan et al. 2006: 687, von Laer et al. 1995: 4086).

Der grundlegende Gedanke der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) ist es, dem Empfänger undifferenzierte pluripotente hämatopoetische Stammzellen eines gesunden Spenders zu transplantieren und damit das Knochenmark des Patienten durch das des Spenders zu ersetzen (Hart and Peggs 2007: 325, Mackall et al. 2009: 457).

#### 1.1.1 Historie und Grundlagen

Die erste Behandlung einer malignen hämatologischen Erkrankung mit einer Ganzkörperbestrahlung, der sogenannten total body irradiation (TBI) und anschließender Stammzelltransplantation von einem verwandten Spender wurde 1957 von Thomas und seiner Arbeitsgruppe durchgeführt (Thomas et al. 1957: 491). Erfolgreich ist dieses Prinzip 1971 umgesetzt worden. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der autologen und der allogenen hämatologischen Stammzelltransplantation (Mackall et al. 2009: 457). Nach erfolgter Myeloablation werden bei der autologen HSZT die zuvor gewonnenen eigenen Stammzellen des Patienten retransfundiert. Bei der allogenen HSZT werden dagegen die Stammzellen eines HLA-identischen oder eines nicht vollständig HLA-identischen gesunden Spenders oder eines nicht verwandten Spenders transplantiert.



### 1.1.2 Indikation

Die Hauptindikationen für die allogene HSZT sind maligne hämatologische Erkrankungen, wie z.B. die Akute Myeloische und Lymphatische Leukämie, die Chronisch Lymphatische und Myeloische Leukämie sowie das Myelodysplastische Syndrom (Hart and Peggs 2007: 325, Kumar et al. 2008: 1394, Scott et al. 2006: 128).

Bei den akuten Leukämien sowie dem MDS wird die Indikation zur Transplantation anhand des zyto- und molekulargenetischen Risikoprofils gestellt.

Bei der AML besteht die Empfehlung zur HSZT in der ersten Remission bei der Hochrisikogruppe (Kumar 2011: 95) sowie bei allen Patienten mit späteren Remissionen. Zu der Hochrisikogruppe gehören der komplexe Karyotyp (mehr als 3 Mutationen), Mutationen von Chromosom 7 oder 5, Mutation 20q, 11q oder MLL Mutationen, Translokation (6; 9) und Weitere (Gupta et al. 2010: 1839, Kumar 2011: 95). Darüber hinaus zählen zu der Risikogruppe Patienten mit einem positiven FLT3-ITD Nachweis bei unauffälliger Zytogenetik (Kanate et al. 2014: 69).

Bei der ALL besteht die Indikation zur HSZT bei Patienten in der ersten Remission bei Hochrisikopatienten (z.B. Philadelphia Chromosom) und verzögerten Remission (Davies et al. 2008: 154).

Mit steigendem Einsatz der intensitätsreduzierten Konditionierung wird die HSZT v.a. bei Patienten, die älter als 55 Jahre sind, mit IPSS INT-2/HIGH MDS immer häufiger durchgeführt (Platzbecker 2013: 522).

Darüber hinaus besteht auch bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wie der Schweren Aplastischen Anämie (SAA), bei angeborenen Immundefekten sowie angeborenen hämolytischen Anämien (Thalassämie und Sichelzellanämie) die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (Regierer 2007).

Bei der Therapieentscheidung zur Durchführung einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation müssen die damit verbundenen Risiken individuelle Berücksichtigung finden. Zu diesen gehören die therapieassoziierte sowie die malignomassoziierte Mortalität. Unter anderem zählen zu den Ursachen der therapieassoziierten Mortalität das Auftreten von Infektionen und die akute oder die chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD) (Hart and Peggs 2007: 325). Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen erfolgt nach folgenden Faktoren: Alter, Geschlecht, Stadium der Erkrankung, Komorbiditäten, HLA-Kompatibilität, CMV-Serostatus sowie das zytologische und molekulargenetische Profil der

Grunderkrankung (Anasetti 2008: 691, Valcarcel et al. 2008: 577). Die Risikostratifizierung zur Beurteilung der nicht-rezidiv-assoziierten Mortalität kann im Vorfeld unter Berücksichtigung der pulmonalen, hepatischen, kardiologischen, renalen Komorbiditäten mit Hilfe des HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) erfolgen (Sorrer et al. 2005: 2912).

### 1.1.3 Praktische Aspekte bei der Durchführung der HSZT

Es gibt drei Quellen für hämatopoetische Stammzellen. Diese können aus dem Knochenmark, der Nabelschnur oder dem peripheren Blut gewonnen werden (Hart and Peggs 2007: 325).

Bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde zunächst Knochenmark als Hauptquelle für die Stammzellgewinnung verwendet, jedoch gelang seit Beginn der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts die Anreicherung von Stammzellen aus dem peripheren Blut. Anschließend werden die Stammzellen aus dem Blut mittels Leukapherese abgeschöpft und im weiteren Verlauf, mit dem Ziel eines vollständigen Ersatzes der Hämatopoese des Empfängers, zugeführt.

Zeitgleich konnte ein hoher Anteil von hämatopoetischen Stammzellen in Nabelschnurblut nachgewiesen werden und die Zahl der CD34 positiven Nabelschnurblutstammzellen erwies sich als ausreichend für eine Transplantation (Pidala et al. 2009: 1415, von Laer et al. 1995: 4086).

Bei der peripheren Blutstammzellgewinnung wird mithilfe des Wachstumsfaktors (G-CSF) die natürliche Leukopoese stimuliert und dabei die Stammzellen aus dem Knochenmark des Spenders mobilisiert (D P Hart 2007: 325, Lorea Beloki 2014: 1). Anschließend können die CD34 positiven Progenitorzellen mittels Leukapherese gesammelt werden (Byrne and Russell 1998: 351). Mit diesen Zellen wird ein vollständiger Ersatz der Hämatopoese des Empfängers angestrebt. Verfahrensabhängig unterscheidet sich der Anteil des ausgereiften Leukozyten im Transplantat (Abrahamsen et al. 2005: 86). Der Transplantationserfolg wird anschließend anhand der Anzahl der reifen Blutzellen beurteilt. Ein Hauptvorteil der peripheren Blutstammzelltransplantation besteht in dem schnelleren Anwachsen des Transplantates.

Ein weiteres Verfahren ist die Verwendung des Nabelschnurblutes. Dies kommt v.a. im Falle fehlender HLA-kompatibler Spender zum Einsatz. Aufgrund der hohen Nachfrage

findet diese Form der Stammzellgewinnung, trotz ihrer Nachteile (geringe Zahl CD34 positiver Zellen) weitere Anwendung in den letzten Jahren (Barker et al. 2009: 154). Der Vorteil ist dabei die geringe Inzidenz der GvHD aufgrund der immunologisch unreifen Stammzellen im Nabelschnurblut.

In Deutschland kommt die periphere Blutstammzelltransplantation mit über 3000/Jahr, im Vergleich zu etwas über 700 Knochenmarktransplantationen, deutlich häufiger zur Anwendung (Beelen D 2012).

Zu den Hauptkriterien für die Spenderauswahl gehören die HLA-Übereinstimmung, das Alter, das Geschlecht und der CMV-Status (Anasetti 2008: 691).

Ein Meilenstein in der Transplantationsforschung stellte die Entdeckung des Systems der leukozytären Antigene des Menschen (HLA) dar (Flomenberg et al. 2004: 1923, Jenq and van den Brink 2010: 213). Die Untersuchung des HLA-Systems bildet die Grundlage für die Feststellung der immunologischen Kompatibilität des Spenders und des Empfängers (Aschan 2006: 23) .

Der MHC (Major-Histokompatibilitätskomplex) ist eine Gruppe von Genen für HLA, welche jedes Individuum als einzigartig hinsichtlich der Gewebsantigene charakterisiert (Gupta et al. 2010: 1839). Dabei erfolgt unter anderem die Unterteilung der Antigene in Klasse I: -A, -B, -C und Klasse II: -DR/ -DQ.

Das Ziel ist dabei eine komplette Übereinstimmung der Genloci in beiden Allelen, da sie für die Histokompatibilität bei der Transplantation essentiell ist. Daher ist die genaue Sequenzierung der HLA kodierenden Gene auf dem Chromosom 6 bei Spender und Empfänger erforderlich (Flomenberg et al. 2004: 1923).

Da bei einem verwandten Spender, v.a. z.B. bei Geschwistern, die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung dieser Allele 25 % beträgt, wird ein verwandter Geschwisterspender bevorzugt (D P Hart 2007: 325). Bei fehlendem konsanguinen Spender besteht die Möglichkeit, in stetig wachsenden internationalen Spenderregistern einen HLA-identischen Spender zu finden.

Die Stammzelltransplantation umfasst die Konditionierung, die Übertragung der Stammzellen und das Anwachsen (Engraftment).

Die Konditionierung dient der vollständigen Eradikation der malignen Zellen und der Hämatopoese des Empfängers sowie einer ausreichenden Immunsuppression des Empfängers als Voraussetzung für das Anwachsen der transplantierten Stammzellen.

Die zunächst angewandten Konditionierungen waren stets myeloablativ. Es wurde davon ausgegangen, dass mit einer vollständigen Zerstörung der

Empfängerhämatopoese auch alle Tumorzellen im Knochenmark eliminiert werden.

Die Kombination aus der Anwendung von Zytostatika (wie z.B. Cyclophosphamid, Busulfan, Etoposid usw.) und einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) stellt eine übliche Art der Myeloablation (Valcarcel et al. 2008: 577) dar. Die Nachteile des myeloablativen Konditionierungsregimes liegen u.a. in der Organtoxizität durch die Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid-induzierte Zystitis und Kardiotoxizität, oder Busulfan induzierte venöse occlusive Leberkrankheit (Aschan 2006: 23)) sowie bestrahlungsassoziierte Komplikationen wie Pneumonitis, Katarakt und Dermatitis.

Auf der Suche nach einer besseren Verträglichkeit der Konditionierung wurde das Konzept der RIC (Reduced Intensity Conditioning) entwickelt. Dabei liegt der Schwerpunkt der Therapie jetzt auf einer ausreichenden Immunsuppression des Empfängers, so dass ein Engraftment stattfindet, allerdings ist die Eliminierung der Rest-Tumorerkrankung ganz der GvL-Effekt (Aschan 2006: 23). Dieses Konzept ermöglicht die Ausweitung der Therapieanwendung auf ältere Erkrankte sowie Patienten mit Komorbiditäten. Darüber hinaus zeigt die klinische Anwendung eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität (BL Scott 2006: 128). Hierbei wird z.B. die Kombination aus einer niedrigdosierten Ganzkörperbestrahlung (z.B. 2 Gy) mit/ohne Fludarabin oder Melphalan (Junghanss et al. 2002: 1978) mit einer anschließenden Immunsuppression mit Cyclosporin und Mofetil-Mycophenolat eingesetzt. Jedoch wird dabei eine etwas höhere Rezidivrate beobachtet (Pingali and Champlin 2015: 1157, Valcarcel and Martino 2007: 660).

## 1.2 Komplikationen

Nach erfolgter Stammzelltransplantation ist der langanhaltende Immundefekt eine große Herausforderung. Weiterhin zählen Immunreaktionen zwischen Spender und Empfänger im Sinne einer akuten und chronischen Graft-versus-Host Disease zu den Besonderheiten nach allogener Stammzelltransplantation (Anasetti 2008: 691, Junghanss et al. 2002: 1978, Nichols et al. 2002: 273).

### 1.2.1 Akute und chronische GvHD

Der Immunkonflikt zwischen Transplantat (Graft) und Empfänger (Host) äußert sich in einer besonderen Erkrankung: der Graft-versus-host-disease. Hierbei werden die Histokompatibilitätsantigene des Empfängers durch die immunkompetenten T-Zellen des Spenders attackiert (Kernan et al. 1986: 770, Regierer 2007). Der Prozess verläuft

dabei in drei Stufen: Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen durch Zytokine (TNF $\alpha$ , Interleukine), Aktivierung der Spender T-Lymphozyten mit anschließender lokaler Gewebszerstörung durch zelluläre Reaktionen, mit Beteiligung der natürlichen Killerzellen, Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen (Choi et al. 2010: 75).

Man unterscheidet die akute und die chronische GvHD. Die akute GVHD tritt in den ersten 100 Tagen nach einer Transplantation auf (Nassar et al. 2014: 980301). Betroffen sind in erster Linie die Haut mit unterschiedlicher Schwere der Ausprägung vom juckenden makulopapulösen Exanthem an den Handflächen und Fußsohlen, Ulcerationen bis zur Nekrotisierung der Haut. Beim Befall des Gastrointestinaltrakts können diffuse abdominale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoen (Ferrara et al. 2009: 1550) auftreten. Die Einteilung des Stadiums der GvHD des Darmes erfolgt nach der Stuhlmenge; bis Stadium 4 können Blutungen und eine Ileussyndromatik auftreten als Ausdruck einer fortschreitenden Nekrotisierung der Darmschleimhaut. Eine Beteiligung der Leber äußert sich mit Ikterus bei ansteigenden Leberwerten. Die sichere Unterscheidung einer GvHD der Leber gegenüber einer therapieassoziierte Leberschädigung ist nur durch eine Biopsie möglich.

Die Unterteilung der Haut-, Darm- und Leber-GvHD erfolgt in vier Stadien (1-4), in Abhängigkeit davon wird ein Schweregrad definiert (I-IV). Der Schweregrad der akuten GvHD (I-IV) wird anhand der Stadieneinteilung nach Glucksberg unterteilt (Glucksberg et al. 1974: 295).

Die chronische GvHD tritt ab 100 Tage nach Transplantation auf (Nassar et al. 2014: 980301). Sie kann auch ohne vorangegangene akute GvHD vorkommen. Grundsätzlich besteht jedoch beim Auftreten der akuten GvHD ein hohes Risiko ebenso eine chronische GvHD zu entwickeln (Frédéric Baron 2005: 1993). Die Erkrankung manifestiert sich an der Haut und an den Schleimhäuten, dem Gastrointestinaltrakt, der Leber, den Atemwegen, dem Nervensystem, sowie am muskuloskelettalen System (Akpek et al. 2003: 802, Apek 2002: 1211). Die Unterteilung der Schweregrade der chronischen GvHD erfolgt anhand der NIH Konsensuskriterien in mild, moderat und schwer (Jagasia et al. 2015: 389).

Die Diagnosestellung erfolgt, neben dem Erkennen der klinischen Symptome, mittels Biopsie des betroffenen Organs (Hilgendorf et al. 2015: 51).

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten der GvHD zählen die fehlende Übereinstimmung im HLA, die Art der Stammzellquelle, das intensitätsreduzierte Konditionierungsregime, ein hohes Alter, eine intergeschlechtliche Transplantation, die

Art der antibakteriellen und antimykotischen Prophylaxe sowie der Nachweis eines CMV-seropositiven Empfängers (Akpek 2002: 1211, Regierer 2007).

Die Therapie der akuten GvHD bei lokaler Hautbeteiligung (Grad I) kann sich auf die topische Steroidanwendung beschränken, bei fehlendem Ansprechen oder höherem Stadium ist eine systemische Hochdosis Steroidtherapie indiziert (Ferrara et al. 2009: 1550). Des Weiteren können Substanzen wie ATG, verschiedene monoklonale Antikörper (z.B. Daclizumab, Basiliximab) und TNF alpha Antikörper (Infliximab oder Etanercept) zum Einsatz kommen (Villa et al. 2016).

Bei der chronischen GvHD wird eine systemische Hochdosis-Steroidtherapie in Kombination mit Calcineurin-Hemmern wie z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus eingesetzt (Villa et al. 2016). Zur Prophylaxe der GvHD kommen insbesondere Substanzen wie Ciclosporin, Methotrexat oder Mofetil-Mycophenolat zum Einsatz.

Da die intensitätsreduzierten Konditionierungsregimes eine geringere immunsuppressive Wirkung haben, tritt in der Folge ein therapeutischer Graft versus Leukämie Effekt auf. Gleichzeitig bleibt das Risiko für das Auftreten einer insbesondere chronischen GvHD hoch (Valcarcel et al. 2008: 577).

### 1.2.2 Toxizität der Konditionierung

Die Konditionierung hat zum primären Ziel das Immun- und blutbildende System des Empfängers mittels Chemo- und Bestrahlungstherapie zu eliminieren. Daher treten toxische Nebenwirkungen auf. Dazu gehören direkte Toxizitätsbedingte Organschäden, Infektionen aufgrund der Einschränkung des Immunsystems sowie eine GvHD durch aktivierte T-Zellen des Spenders gegen die Empfängerzellen (Valcarcel and Martino 2007: 660).

Bereits während der Konditionierung kommt es meist zu einer Panzytopenie, die sowohl eine Erythrozyten- als auch eine Thrombozytensubstitution erforderlich macht (Hart and Peggs 2007: 325). Aufgrund der tiefen Granulo- und Lymphopenie erfolgen eine breite Prophylaxe mit Virostatika, Antibiotika und Antimykotika sowie die Gabe von IVIG. Die Patienten sind isoliert und befinden sich in HEPA-filtrierten, keimreduzierten Räumen mit eingeschränktem Kontakt der Außenwelt. Die hochdosierten Zytostatika, die TBI und der Einsatz immunsuppressiver Substanzen führen neben einer immunologischen Dysfunktion auch zu Schädigungen von Organen. So kann der Einsatz von Immunsuppressiva zur Schädigung der Nieren, des Nervensystems, sowie zu einem Endothelial-Leakage-Syndrom führen (D P Hart 2007: 325). Im Einzelnen kann die hohe

Strahlendosis zu einer interstitiellen Pneumonie bis zur Lungenfibrose führen. Die Chemotherapie kann in Abhängigkeit der verwendeten Substanzen eine hämorrhagische Zystitis, welche typisch für Cyclophosphamid ist, eine Venenverschlusskrankheit der Leber oder gastrointestinale bzw. kardiale Nebenwirkungen auslösen (Aschan 2006: 23).

Seit den 90er Jahren besteht das Bestreben durch die Reduktion der Intensität der Konditionierungstherapie die Organtoxizität zu mindern (Kim et al. 2013: 49) und die Therapie damit auch älteren Patienten mit Komorbiditäten zugänglich zu machen.

Dabei spielt der Graft versus Leukämie Effekt eine positive Rolle (Baron et al. 2005: 1993).

Allerdings steigt das Risiko für eine GvHD, sodass die Gabe von Antikörpern wie z.B. Antithymozytenglobulin (ATG) oder Anti-CD52-Antikörper (Alemtuzumab) erforderlich sein kann (Aschan 2007: 295).

### 1.2.3 Phasen der Immunrekonstitution und phasenspezifische bakterielle, mykotische und virale Infektionen

Infektionen nach HSZT stellen eine relevante Komplikation im klinischen Alltag dar und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Junghanss et al. 2002: 512).

Das Anwachsen des Transplantats mit funktionsfähigen myeloischen und lymphatischen Zellen ist entscheidend für die Rekonstitution des Immunsystems. Der hämatopoetische Chimärismus ist ein diagnostisches Maß für die Beurteilung des Anwachsens und die Funktionsfähigkeit des Transplantates und somit ein Marker für den Therapieerfolg (Tsirigotis et al. 2016: 1431). Zusätzlich eignet er sich als Erkennungsparameter für die minimale Resterkrankung (Minimal Residual-Disease) und das frühzeitige Rezidiv oder das Auftreten der GvHD (Aschan 2006: 23). Es erfolgt die Typisierung der DNA bei Spender und Empfänger, sodass anschließend die Zuordnung der Zellen zu Spender- und Empfängerpopulation möglich ist. Es wird die Anzahl der Spenderzellen, vor allem der T-Zellen und der Stammzellen im Knochenmark, in Relation zu der Gesamtzellzahl bestimmt. Die engmaschige Kontrolle des Chimärismus von Spender- und Empfängerhämatopoese ist, auch unter Berücksichtigung des zunehmenden Einsatzes der intensitätsreduzierten Konditionierung mit verzögertem vollständigen Chimärismus oder teils fehlenden Aplasie, unerlässlich. Die Chimärismusanalysen mittels DNA Mikrosatelliten- und Fragmentanalysen ermöglichen eine Kontrolle der Transplantatfunktion und eine frühzeitige Erkennung im Falle eines

Transplantatversagens.

Der zeitliche Ablauf der Immunrekonstitution wird in drei Phasen unterteilt:

Die erste Phase geht mit einer schweren Neutropenie im Rahmen der Aplasie (Tag 0 bis +30) einher und endet mit der Regeneration der Granulopoese. Sie schließt den Zeitraum nach der Konditionierung bis zum Anwachsen des Transplantats ein. Hierbei ist das spezifische Immunsystem noch nicht rekonstituiert. Im Anschluss folgt die intermediäre Phase nach der Regeneration der Granulozyten (Tag 30 bis 100) (Tomblyn et al. 2009: 1143). Die immunsuppressive Prophylaxe kann reduziert werden, allerdings bestehen weiterhin relevante B- und T-Zelldefekte. Zuletzt tritt die späte „Post-Transplantation“ Phase ab Tag 100 (Tag >100) ein (Storek 2008: 583), die mit der vollständigen Erholung aller B- und T-Zellpopulationen und dem Absetzen der Immunsuppression endet.

Die Inzidenz möglicher Infektionen während dieser Phasen wird durch folgende Faktoren beeinflusst: HLA-Kompatibilität des Spenders und des Empfängers, Intensität der Konditionierung, CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers sowie dem Auftreten von akuter und chronischer GvHD (Nichols et al. 2002: 273). Das Verteilungsmuster der bakteriellen, mykotischen und viralen Infektionen unterscheidet sich in den einzelnen Phasen.

In der Phase der schweren Neutropenie stehen v.a. opportunistische Infektionen durch Bakterien und Pilze im Vordergrund (Hiemenz 2009: 289). Begünstigend für die bakteriellen Infektionen wirkt dabei die funktionseingeschränkte Schleimhautbarriere (Mackall et al. 2009: 457). Die bakteriellen Infektionen sind vorwiegend dabei durch gram-positive Bakterien verursacht (Kim et al. 2013: 49), gramnegative Erreger führen rasch zu lebensbedrohlichen Zuständen. Darüber hinaus führen Erreger wie *Candida* spp.-*Aspergillus* Spezies und das Herpes simplex virus (HSV) zu häufigen Infektionen (Mackall et al. 2009: 457). Klinisch können sich die Infektionen von einer Mukositis, über eine Pneumonie bis hin zu einer schweren Sepsis manifestieren.

Nach der Neutropenie folgt die Phase, die durch den anhaltenden Mangel an spezifischen Abwehrzellen (B- und T-Zellen) gekennzeichnet ist. Das unspezifische Immunsystem ist in dieser Phase bereits funktionsfähig (Hiemenz 2009: 289). Im Vordergrund stehen in diesem Zeitraum virale Infektionen. Meistens handelt es sich um eine Reaktivierung einer latenten Virusinfektion. Am häufigsten sind Herpesviren, wie Herpes-simplex-Virus, das Humane Herpes-Virus 6 und 7, das Cytomegalievirus, das Epstein-Barr-Virus sowie das Polyomavirus oder Adenoviren (Tomblyn et al. 2009:



1143). Die Herpesviren verursachen u.a. Erkrankungen wie Dermatitis und Mucositis, aber auch Encephalitis, Hepatitis und Pneumonie. Das Polyomavirus und die Adenoviren führen zu hämorrhagischen Zystitis, einer Konjunktivitis, einer interstitiellen Pneumonie oder einer Hepatitis. Das Epstein-Barr-Virus verursacht oft eine lymphoproliferative Erkrankung nach der Transplantation. Zusätzlich werden respiratorische Synzytial-Viren (RSV) und Influenza-Viren als virale Erreger für eine Pneumonie beschrieben (Hiemenz 2009: 289). Auch in dieser Phase sind *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. potentielle Erreger (Mackall et al. 2009: 457).

Anschließend folgt ab Tag >100 die letzte Phase der Immunrekonstitution: die „Post-Transplantation“ Phase (Storek et al. 1997: 131). Relevant ist in erster Linie das Auftreten der GvHD die eine weiter verzögerte B- und T-Zell Rekonstitution durch den Einsatz der immunsuppressiven Therapie nach sich zieht (Seggewiss and Einsele 2010: 3861). Der Schweregrad der GvHD korreliert dabei mit der Schwere und Dauer der auftretenden Infektionen. Das Erregerspektrum umfasst dabei virale, protozoale (z.B. Toxoplasmose) und bakterielle Infektionen (Kim et al. 2013: 49, Seggewiss and Einsele 2010: 3861).

Im Rahmen der Diagnostik und nachfolgend der Therapieentscheidung muss bei Infektionen das phasenabhängige Keimspektrum berücksichtigt werden.

Durch die Prävention der Infektionen in der Phase der Neutropenie mit dem frühzeitigen Einsatz der antibiotischen Therapie, d.h. bereits vor dem Beginn der klinischen Symptome, kann das Risiko für eine Sepsis reduziert werden (Hiemenz 2009: 289).

## 1.3 Das Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein weltweit verbreitetes Virus der Herpesfamilie. Es handelt sich dabei um ein DNA-Virus, das im Menschen persistiert und durch T-Zellen kontrolliert wird (Ljungman et al. 2011: 151). Weltweit ist etwa die Hälfte der gesunden Bevölkerung mit diesem Virus infiziert (Nichols and Boeckh 2000: 25). Bei Erwachsenen kommt es erst bei einer Immundysfunktion zu einer Infektion mit klinischer Ausprägung (Ozdemir et al. 2012) einer CMV-Erkrankung. Das Cytomegalievirus gehört zu den wichtigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität bei Patienten nach allogener HSZT (Boeckh et al. 2003: 543, Ljungman et al. 2011: 151).

### 1.3.1 Definition der CMV-Infektion/-Erkrankung

Man unterscheidet zwischen einer CMV-Infektion und einer CMV-Erkrankung. Die CMV-Infektion liegt dann vor, wenn CMV-DNA im Gewebe, im peripheren Blut, Urin oder Liquor nachgewiesen wird (Ljungman et al. 2002: 1094). Aktuell ist die quantitative PCR das Standardverfahren um die CMV-Infektion zu diagnostizieren (Boeckh et al. 2003: 543). Tritt eine CMV-Infektion bei einem zuvor CMV-seronegativen Patienten auf, so spricht man von einer Primärinfektion. Bei der endogenen Infektion tritt die CMV-Infektion bei einem zuvor CMV-seropositiven Patienten auf. Die exogene Reinfektion beschreibt das Auftreten einer anderen CMV-Untergruppe eines zuvor CMV-seropositiven Patienten (Varani and Landini 2011: 6).

Nach einer stattgehabten, überstandenen Infektion entwickeln Patienten spezifische IgG-Antikörper. Anhand dieser Antikörper werden Patienten in CMV-seropositiv oder CMV-seronegativ eingeteilt (George et al. 2010: 322).

Um von einer CMV-Erkrankung zu sprechen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Nachweis von CMV mittels einer quantitativen DNA-PCR oder in einigen Fällen eines CMV-Antigens bei gleichzeitigem Vorhandensein klinischer Symptome des betroffenen Organs (Ljungman et al. 2002: 1094). Die klinische Manifestation betrifft typischerweise folgende Organsysteme: die Lunge mit dem klinischen Bild der Pneumonie, den Gastrointestinaltrakt (Ösophagitis, Gastritis, Kolitis) mit begleitend endoskopisch nachweislich bestehenden spezifischen Mukosaläsionen, Pankreatitis, Hepatitis, Encephalitis, Retinitis, den Urogenitaltrakt mit Nephritis oder Zystitis und das kardiovaskuläre System mit Karditis (Ljungman et al. 2002: 1094). Da CMV auch in CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen nachgewiesen wird, ist eine Zytopenie

häufig ein Merkmal für die CMV-Erkrankung (von Laer et al. 1995: 4086).

Zusätzlich zu den schweren Organkomplikationen durch die CMV-Reaktivierung in Form der CMV-Erkrankung, stellt das Auftreten der CMV-Infektionen einen Risikofaktor für die gesteigerte Inzidenz von GvHD, sowie das Auftreten von bakteriellen und mykotischen Infektionen dar (Ljungman et al. 78, Nichols et al. 273, Ozdemir et al. 2007: 125).

Die frühzeitige Detektion der CMV-Infektion vor dem Ausbruch der CMV-Erkrankung ermöglicht die rasche Einleitung einer Therapie, um den gefürchteten schweren Komplikationen der CMV-Erkrankung entgegenzuwirken. Für die Kontrolle der CMV-Infektion ist eine suffiziente Wiederherstellung der funktionsfähigen CD8-positiven T-Zellen notwendig. Eine schnelle Erholung der spezifischen CD8-positiven T-Zellen und eine kürzere Dauer der antiviralen Therapie können erreicht werden, wenn einem CMV-positiven Empfänger ein Transplantat eines CMV-positiven Empfängers übertragen wird (Zhou et al. 2009: 6465).

Folgende Faktoren spielen u.a. eine Rolle beim Auftreten einer CMV-Infektion oder CMV-Erkrankung: das Alter des Patienten, ein HLA-mismatch, die Art des Konditionierungsregimes (von Laer et al. 1995: 4086), der CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers (Hebart and Einsele 432) sowie das Auftreten der akuten GvHD Grad II-IV (Ljungman et al. 2006: 78). Durch eine konsequente Prophylaxe und Prävention, wie z.B. dem Einsatz von CMV-negativen oder leukozytendepletierten Blutprodukten nach erfolgter allogener HSZT, konnte die CMV-Erkrankungsrate von 20-30% auf unter 5 % gesenkt werden (Boeckh et al. 2003: 543). Durch die Transplantation von einem CMV-negativen Spender bei CMV-negativem Empfänger kann das Risiko einer Infektion reduziert werden (Ljungman et al. 2011: 151). Die Behandlung mit Ganciclovir ist heute weiterhin die First-line Therapie, wobei bei Therapieresistenz Foscarnet und Cidofovir medikamentöse Alternativen darstellen (George et al. 2010: 322).

Die CMV-Infektion/-Reaktivierung stellen weiterhin eine große Herausforderung in der Betreuung der Patienten dar (George et al. 2010: 322, R. Yamazaki 2014: 904), sodass die Konzepte der Prophylaxe mit dem Einsatz der antiviralen Medikation in halbtherapeutischer Dosis bei Risikopatienten, sowie der präemptiven Therapie mit dem Langzeiteinsatz eines Virostatikums wie z.B. Valganciclovir bei positivem Virus-Nachweis ohne Krankheitsausbruch eingeführt wurden (Boeckh et al. 2003: 543).

Die Rekonstruktion von CMV-spezifischen T-Zellen ist grundlegend für das Beherrschen

der CMV-Infektion (Li et al. 1994: 1971). Daher ist der Einsatz von CMV-Virus spezifischen T-Zellen ein neuer Schritt in der Prävention und Behandlung einer CMV-Infektion. Ein Therapieansatz ist die Infusion von CMV-spezifischen T-Zellen nach erfolgter HSZT (Lorea Beloki 2014: 1).

Um eine effiziente Reaktion der CMV-Antigen-spezifischen T-Zellen zu induzieren, bedarf es dem Einsatz von antigenpräsentierenden Zellen (Van Craenenbroeck et al. 2015: 120). Daher ist ein weiterer therapeutischer Ansatz der Einsatz von Zellimpfstoff in Form von CMV-Antigen-beladenen Zellen mit z.B. CMV pp65 mRNA-gebundenen dendritischen Zellen. Dies hat eine CMV-spezifische zelluläre Antwort durch die Aktivierung pp65-spezifischer CD8-positiven T-Zellen zum Ziel (V. Craenenbroeck 2015: 120).

Bei immunkompetenten Menschen wird die Reaktivierung durch die CMV-spezifischen T-Zellen vermittelte Immunantwort kontrolliert. Bei Patienten mit einer Immunsuppression wird diese Funktion jedoch unterdrückt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der immunologischen Antwort durch die CMV-spezifischen CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten mit dem Auftreten einer CMV-Erkrankung besteht (Li et al. 1994: 1971, Ljungman et al. 2011: 151). Dies belegt die Notwendigkeit neuer therapeutischer Ansätze wie z.B. der Übertragung von CMV-spezifischen T-Zellen.

### 1.3.2 Diagnostik der CMV Infektion

Nach einer stattgehabten, überstandenen Infektion entwickeln Patienten spezifische IgG-Antikörper. Anhand dieser Antikörper werden Patienten in CMV-seropositiv oder CMV-seronegativ eingeteilt. Die CMV-Infektion liegt dann vor, wenn CMV-DNA im Gewebe oder im peripheren Blut, Urin oder Liquor nachgewiesen wird (Schmidt-Hieber et al. 2010: 135). Aktuell ist die quantitative PCR das Standardverfahren, um die CMV-Infektion zu diagnostizieren (Boeckh et al. 2003: 543).

### 1.3.3 CMV-Serostatus von Spendern und Empfängern und sein Einfluss auf das Ergebnis der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Ein seropositiver CMV-Status des Spenders und des Empfängers gehört zu den Hauptrisikofaktoren für das Auftreten der CMV-Infektion und -Erkrankung bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation (Boeckh and Nichols 2003). Die genaue Erfassung von dem CMV-IgG-Status von Spender und Empfänger erfolgt daher bereits

vor der Transplantation.

Anhand des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger ergeben sich vier Konstellationen bei der HSZT:

1. CMV-seronegativer Spender mit seronegativem Empfänger (d-/r-)
2. CMV-seropositiver Spender mit seronegativem Empfänger (d+/r-)
3. CMV-seronegativer Spender mit seropositivem Empfänger (d-/r+)
4. CMV-seropositiver Spender mit seropositivem Empfänger (d+/r+)

Diese Gruppenunterteilung erlaubt eine Risikoeinschätzung der einzelnen Kombinationen für eine CMV-Infektion und –Erkrankung (Ljungman et al. 2011: 151). Nach dem aktuellen Forschungsstand besteht bei der Konstellation aus einem CMV-seronegativen Spender und -Empfänger ein niedriges Risiko, zu der mittleren Gruppe gehören Patienten mit einem CMV-positiven Spender und einem CMV-negativen Empfänger (George et al. 2010: 322). Die Hochrisikogruppe zeichnet sich durch die Kombination aus einem CMV-positiven Empfänger mit einem CMV-negativen oder -positiven Spender aus (Junghanss et al.1978).

Studien von Ljungman et al. aus dem Jahr 2003 sowie von Schmidt-Hieber aus dem Jahr 2013 haben gezeigt, dass CMV-seropositive Empfänger, die Transplantate von CMV-negativen Spendern erhalten haben, eine höhere Rate therapieassoziierter Mortalität und eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate haben (Ljungman et al. 2003: 4255, Schmidt-Hieber et al. 2013: 3359).

Der CMV-Serostatus zeigte in einigen Studien nicht nur einen Einfluss auf die Inzidenz der CMV-Infektion, sondern auch auf ihre Dauer (Ljungman et al. 2011: 151, Mikulska et al. 2012: 92).

Eine Studie von Mikulska et al. aus dem Jahr 2011 weist darauf hin, dass bei einer Transplantation von einem Fremdspender die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Erkrankung erhöht ist (Mikulska et al. 2012: 92).

Es konnte bereits vielfach aufgezeigt werden, dass die CMV-seropositiven Empfänger im Vergleich zu CMV-negativen Empfängern ein geringeres Gesamtüberleben nach allogener HSZT aufweisen, wobei der Unterschied bei bis zu 40% liegt (Boeckh and Nichols 2004: 2003, Kollman et al. 2001: 2043, Kroger et al. 2001: 1060, Nichols et al. 2002: 273).

## 1.4 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit stellt retrospektiv die Ergebnisse der Analyse der CMV-assoziierten Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation bei 97 Patienten mit MDS, AML und ALL an der medizinischen Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin des Campus Benjamin Franklin, der Charité- Universitätsmedizin Berlin dar.

Es werden folgende Fragen untersucht:

- Hat der CMV-Serostatus der Empfänger und der Spender einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten nach der allogenen hämatologischen Stammzelltransplantation?
- Wie hoch ist die Inzidenz der CMV-Infektionen in den vier Gruppen in Abhängigkeit von dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger?
- Wie hoch ist das Rezidivrisiko der malignen Grunderkrankung in Abhängigkeit von dem CMV-Serostatus von Spender und Empfänger?
- Hat die CMV-Infektion einen Einfluss auf die Rate der akuten und chronischen GvHD?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und statistische Analysen

Es wurden von Beginn an zwei Zeiträume festgelegt, um bei der statistischen Auswertung der Komplexität der Daten gerecht zu werden. Die Studienlaufzeit betrug 4 Jahre und 9 Monate. Innerhalb dieser Zeit wurde ein Beobachtungszeitraum angelegt, der ab dem ersten Tag (1+) nach durchgeführter allogener HSZT begann und mit dem letzten „Follow-up“ (FU) endete. Das letzte FU war definiert als letzter Kontakt mit dem lebenden Patienten. Zusätzlich zu den während des Beobachtungszeitraumes erhobenen Daten, lagen Daten zum Überleben der Patienten vor. Das Überleben lag in vielen Fällen deutlich über der Dauer des Beobachtungszeitraumes und wurde aus diesem Grund als zusätzliche Zeitspanne in die Studie aufgenommen. Die Studienlaufzeit wurde so angelegt, dass jedes Survival erfasst werden konnte. Die Daten zur Demografie und klinische Parameter wurden zunächst deskriptiv dargestellt. Anschließend erfolgen inferenzstatistische Untersuchungen zu den vier Hypothesen mittels des Kaplan-Meier -Verfahrens sowie den Regressionsanalysen nach Cox. Die P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant festgelegt. Die Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Advanced Statistics Version 18 für Windows XP sowie dem Programm MedCalc Statistical Software Version 16.4.3.

### 2.2 Datenerhebung

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 97 Patienten retrospektiv untersucht. Die Betrachtung erfolgte auf der Grundlage von Daten, die im Zeitraum vom 1. Juli 2005 bis zum 30. April 2010 in der Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin in Berlin erhoben und in Patientenakten vermerkt worden waren.

In die Studie wurden Patienten mit einer Akuten Lymphatischen und Myeloischen Leukämie oder einem Myelodysplastischen Syndrom nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation in der ersten Remission eingeschlossen. Es erfolgte keine Unterteilung in die einzelnen Klassifikationen der Erkrankungen, was einen möglichen Confounder darstellt.

In die Patientenkohorte wurden Patienten mit einer hochrisiko/intermediären und günstigen Zyto- und Molekulargenetik eingeschlossen.

## 2.3 Begriffsdefinitionen, Monitoring und Therapie

Die Vorbereitungen und Durchführungen der Transplantationen sowie die diagnostische und therapeutische Nachsorge erfolgten anhand der gültigen Standards für Transplantation hämatopoetischer Stammzellen der Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Beobachtet wurden die therapieassoziierte und malignomassoziierte Mortalität sowie das Gesamtüberleben. Ebenfalls untersucht wurden das Auftreten einer CMV-Infektion oder -Erkrankung, die Rezidivinzidenz der malignen Grunderkrankung sowie die Inzidenz akuter und chronischer GvHD.

Eine CMV-Infektion wird in der vorliegenden Arbeit bei positivem Nachweis der CMV-DNA mittels Real-Time PCR (LightCycler 2.0, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) mit dem Einsatz von TaqMan Primers ( $\geq 750$  DNA Kopien/ml), oder einem positiven Nachweis des pp65 Antigen mittels Assay ( $>2$  Zellen pro. 200.000 Leukozyten) definiert. Die genannten Tests stellen eine gängige Methode in der Literatur dar(Boeckh et al. 2003: 543).

Die Messung wurde wöchentlich bis zum Tag 100 und anschließend zwei bis vier Mal pro Monat durchgeführt. Im Falle einer nachgewiesenen CMV-Infektion erfolgte zunächst die medikamentöse Therapie mit Ganciclovir (5mg/kgKG, zwei Gaben täglich). Bei fehlendem Ansprechen kam Foscarnet (120-180mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei oder drei Gaben) zur Anwendung. Die Therapie wurde bei Nachweis von zwei aufeinander folgenden CMV-negativen PCR-Proben aus dem peripheren Blut beendet.

Das Rezidiv der hämatologischen malignen Grunderkrankung wurde, entsprechend der WHO Kriterien, definiert als Nachweis von mindestens 5% Blasten im Knochenmark [75]. Die Kontrolle erfolgte alle 30 Tage anhand der Messung der Blastenzahl und der Zytologie im Knochenmark mittels Knochenmarkpunktion. Ab Tag 100 wurde die Messung alle 180 Tage durchgeführt. Es erfolgte ein Screening auf das Vorliegen einer akuten und nach 100 Tagen einer chronischen GvHD [31].

Die Todesursache wurde unterteilt in therapieassoziiert oder malignomassoziiert. Zu den therapieassoziierten Komplikationen zählte der Tod aufgrund folgender Ursachen: Toxizität des Konditionierungsregimes, Blutungen, akute oder chronische GvHD sowie Infektionen. Die malignomassoziierte Mortalität wurde definiert als Tod bedingt durch die maligne Grunderkrankung.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation und Betrachtungszeitraum

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich  $262 \pm 280$  Tage. Der mediane Beobachtungszeitraum lag dabei 176 Tagen unter dem Durchschnitt. Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei 13 Tagen, der längste bei 1.269 Tagen. Zwar wurde in allen Akten der Survival-Status beim letzten Follow-up vermerkt, jedoch fehlte dabei das Datum des last Follow-ups. Die Berechnungen zur Dauer des Beobachtungszeitraums basieren auf den Werten von 85 Personen. Neben dem Beobachtungszeitraum wurde ebenfalls das Survival von 97 Patienten, auch nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes, erhoben. Das Survival lag im Mittel bei  $422 \pm 380$  Tagen. Das mediane Survival lag dabei bei 279 Tagen, wobei der kleinste Wert bei 13 Tagen und der höchste Wert bei 1.448 Tagen lagen.

Die Gesamtstudienlaufzeit von 4 Jahren und 9 Monaten wurde so angelegt, dass alle Werte, Beobachtungszeiträume sowie das Survival aller 97 Patienten, in Berechnungen einbezogen werden konnten. Die Abbildung 1 verdeutlicht die genannten Zeiträume.



**Abbildung 1: Beobachtungszeitraum sowie Survival im Mittel in Tagen während der Studienlaufzeit von 4 Jahren und 9 Monaten**

Die vorliegende Analyse erfasst 97 Patienten nach einer in der Medizinischen Klinik III - Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin - des Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin durchgeführten allogenen hämatologischen Erststammzelltransplantation im Zeitraum zwischen Juli 2005 und September 2009. Der mediane Betrachtungszeitraum bis zum letzten „Follow-up“ lag bei 582 Tagen. In der monozentrischen Studie waren 50 Männer und 47 Frauen eingeschlossen. Das Medianalter betrug 51 Jahre, die Altersspanne der Patienten lag zwischen 18 und 77 Jahren.

### 3.1.1 Maligne Grunderkrankung

Eingeschlossen waren 82 Patienten (84,54 %) mit einer Akuten Myeloischen Leukämie oder einem Myelodysplastischen Syndrom sowie 15 Patienten (15,46 %) mit einer Akuten Lymphatischen Leukämie. Es erfolgte keine Subklassifikation der einzelnen Erkrankungen. In die Arbeit wurden Patienten mit einer günstigen/intermediären sowie hochrisiko Zyto- und Molekulargenetik eingeschlossen. Da jedoch die auswertbaren Daten nicht für die Gesamtpopulation vorlagen und daher nicht repräsentativ darstellbar sind, wurde sie aus der Einzelbetrachtung ausgeschlossen.

### 3.1.2 Stammzellquelle

Zur Quelle der Stammzellen lagen Werte von 92 Patienten vor. Davon wurde bei 91 Personen (98,91 %) eine periphere Blutstammzelltransplantation durchgeführt. Die Zellgewinnung aus dem Knochenmark kam bei einer Person (1,09 %) zum Einsatz.

### 3.1.3 Studienpopulation und Spenderwahl

Betrachtet wurden die Daten von 50 Männern (51,55 %) und 47 (48,45 %) Frauen. Das Alter der insgesamt 97 teilnehmenden Patienten lag im Mittel bei  $48,59 \pm 13,60$  Jahre. Der Median lag bei 51 Jahren und wich nur wenig vom Mittelwert ab. Der jüngste Patient war 18 und der älteste 77 Jahre alt.

Die Betrachtung des Spendertyps erfolgte nach seinem Verwandtschaftsgrad zum Empfänger, dem Grad der HLA-Übereinstimmung sowie der Geschlechterkombination von Spender und Empfänger. Knapp ein Drittel der Patienten (31 Personen, 31,96 %) erhielt Stammzellen von HLA-identischen verwandten Spendern (matched related donor, MRD). Die übrigen Patienten (66 Personen, 68,04 %) wurden zu einer Gruppe aus HLA-identischen, nicht verwandten (matched unrelated donor, MUD), HLA-nicht identischen verwandten (mismatched related donor, MMRD) sowie HLA-nicht identischen und nicht verwandten Spendern (mismatched unrelated donor, MMUD) zusammengefasst.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Spendern war 56 zu 41 (57,73 % Männer und 42,27 % Frauen).

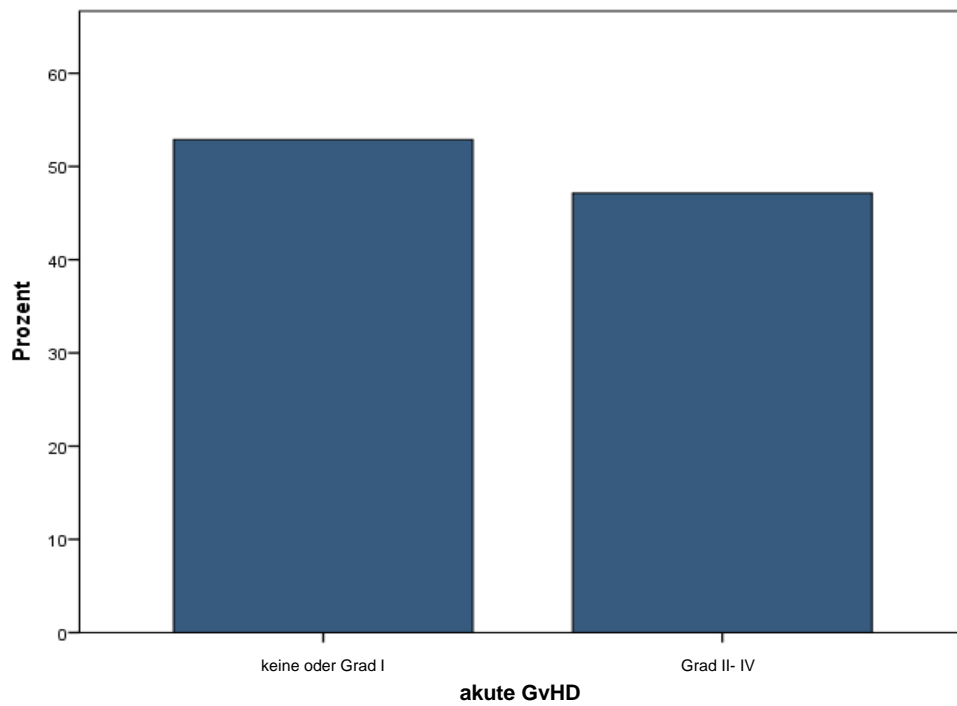
### 3.1.4 Konditionierung und in-vivo T-Zelldepletion

Zwei Konditionierungsregime wurden angewandt: ein konventionelles und ein intensitätsreduziertes. Bei der konventionellen Konditionierung kamen Cyclophosphamid (120mg/ kg KG) mit Busulfan (16 mg/ kg KG) oder mit 12 Gy TBI zum Einsatz. Das Fludarabin-basierte Regime zählte zu der intensitätsreduzierten Form (RIC). Dabei erhielten 36 Patienten (37,11 %) eine konventionelle Konditionierung und 61 Personen (62,89 %) das Fludarabin-basierte intensitätsreduzierte Regime. Mehr als die Hälfte der Patienten (55 Personen, 57,89 %) erhielt eine in-vivo T-Zelldepletion mit ATG/ALG.

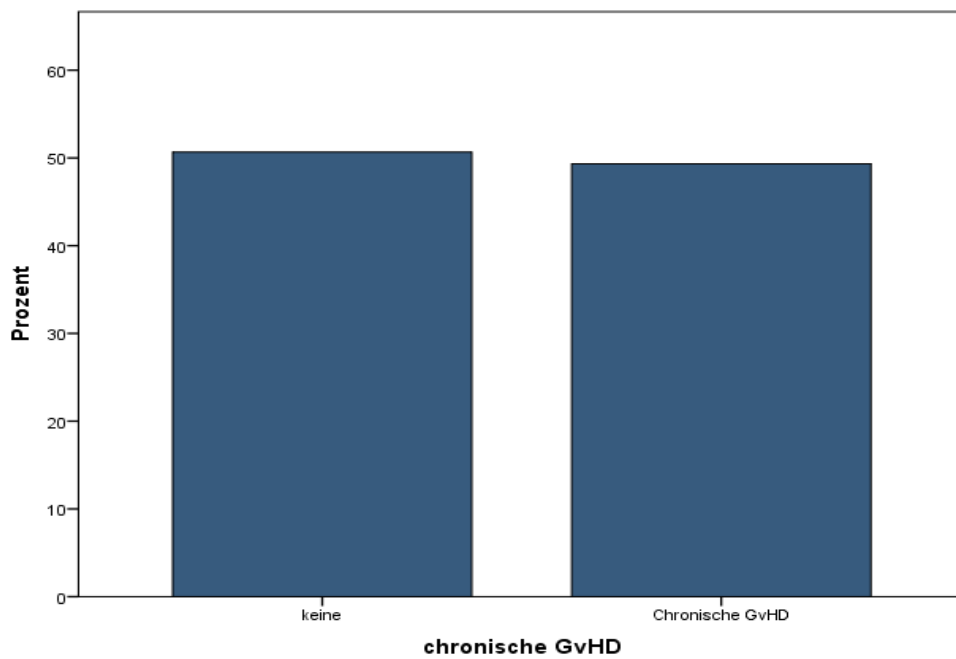
### 3.1.5 Graft-versus-host disease, Auftreten und Prophylaxe

Die Einteilung in eine akute oder chronische Graft-versus-host disease (GvHD) sowie die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung wurde anhand der aktuellen Klassifikation vorgenommen (Glucksberg et al. 1974: 295). Als GvHD-Prophylaxe wurden MTX, MMF oder Cyclosporin A beginnend am Tag -1 vor der HSZT und weiter an den Tagen 1, 3 und 6 nach der HSZT verabreicht.

In einer Reihe von Patientenakten waren die Stadien der einzelnen Organe nicht ausreichend nachzuvollziehen. Daher wurden die Patienten nach den erhobenen Daten in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe mit Patienten ohne GvHD oder Auftreten einer GvHD vom Gesamtschweregrad I. In die zweite Gruppe wurden Patienten mit einer GvHD der Gesamtschweregraden II bis IV eingeschlossen. Zur statistischen Auswertung der akuten GvHD lagen Angaben von 87 Patienten vor. Dabei wurde von 46 Patienten (52,87 %) keine akute GvHD oder eine GvHD mit Schweregrad I diagnostiziert. Bei 41 Personen (47,13 %) wurde eine akute GvHD mit den Schweregraden II bis IV detektiert. Diese Ergebnisse werden in Abbildung 2 dargestellt. Zur Inzidenz einer chronischen GvHD lagen Werte von 75 Patienten vor. Von diesen entwickelte knapp die Hälfte (37 Personen, 49,33 %) eine chronische GvHD, 38 Personen (50,67 %) blieben erkrankungsfrei. Daten zu den Schweregraden der chronischen GvHD wurden nicht erhoben. Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung der chronischen GvHD in dem Patientenkollektiv.



**Abbildung 2: Prozentuale Anteile der Patienten, die keine oder Gesamtschweregrad I der akuten GvHD entwickelten und zusammengefasst die Patienten, die eine akute GvHD von Gesamtschweregrad II bis IV entwickelten**



**Abbildung 3: Prozentuale Anteile der Patienten, die keine oder eine chronische GvHD entwickelten**

### 3.1.6 CMV-Serostatus der Empfänger und der Spender

Die Spender (d) und Empfänger (r) wurden vor der Transplantation in Abhängigkeit von ihrem CMV-Serostatus in zwei Kategorien eingeteilt. Bei positivem Nachweis der CMV-IgG Antikörper wurde der CMV-Serostatus als positiv und negativ bei fehlendem Nachweis definiert. Insgesamt wurden 71 der 97 Empfänger (73,20 %) als positiv detektiert, bei 26 Personen (26,80 %) konnten keine CMV nachgewiesen werden.

Zusammen mit dem CMV-Serostatus des Spenders ergeben sich vier Gruppen: die Gruppe der Patienten, bei denen der Spender und der Empfänger CMV-seronegativ war (d-/ r-) umfasste 19 Personen (19,59 %), die Gruppe der Patienten, bei denen der Spender CMV-seropositiv war, die Patienten selbst jedoch CMV-seronegativ waren (d+/ r-) umfasste 7 Personen (7,22 %), die Kombination aus einem CMV-seronegativen Spender und einem CMV-seropositiven Empfänger hatten 29 Patienten (29,90 %). Die Gruppe der Personen, bei denen sowohl der Spender als auch der Empfänger CMV-seropositiv waren umfasste 42 Personen (43,30 %). Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung dieser vier Gruppen. Zusammenfassend werden die allgemeinen Charakteristika der Empfänger und der Spender in der Tabelle 1 dargestellt.

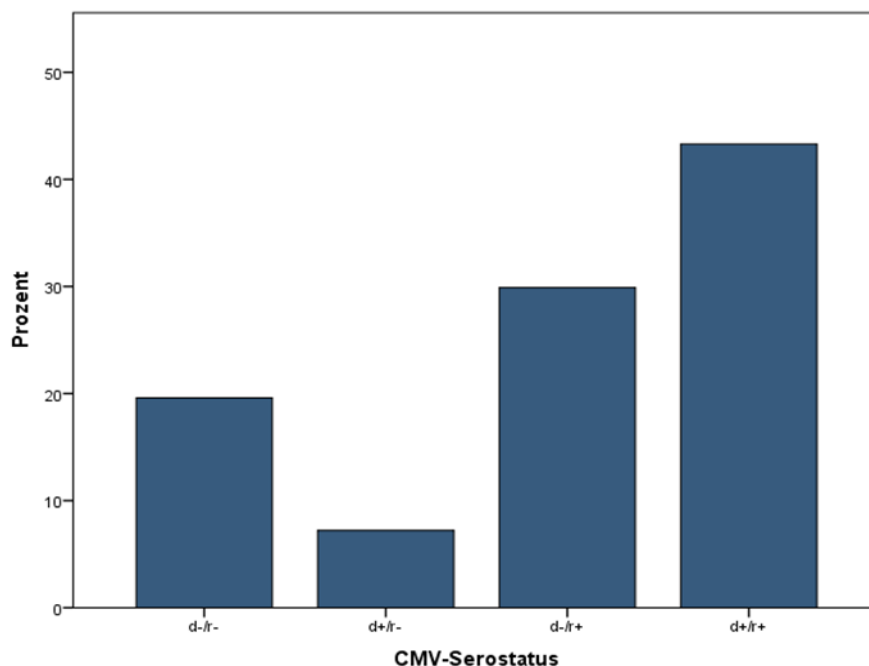


Abbildung 4: Prozentuale Anteile der CMV-Serostatusgruppen d-/ r-, d+/ r, d-/ r+, d+/ r+

**Tabelle 1: Patientencharakteristika der Fallgruppe in absoluten und relativen Zahlen (%)**

Parameter	Ergebnis (n = 97)
<b>Geschlecht</b>	50 Männer (51,55 %) 47 Frauen (48,45 %)
<b>Alter</b> Durchschnitt, Standardabweichung Median und Spannweite	48,59 ± 13,60 Jahre 51 Jahre (18 - 77)
<b>Verteilung nach Mediansplit</b> <= 51 Jahre > 51 Jahre	52 Patienten (53,61 %) 45 Patienten (46,39 %)
<b>Maligne Grunderkrankung</b> AML/ MDS ALL	82 Patienten (84,54 %) 15 Patienten (15,46 %)
<b>Konditionierungsregime</b> Fludarabin-basierte, RIC Konventionelle Konditionierung	61 Patienten (62,89 %) 36 Patienten (37,11 %)
<b>T-Zelldepletion</b> Keine T-Zelldepletion In vivo T-Zelldepletion mit ATG	40 Patienten (42,11 %) * 55 Patienten (57,89 %) *
<b>Spenderart</b> MRD (verwandt) Andere	31 Patienten (31,96 %) 66 Patienten (68,04 %)
<b>Spendergeschlecht</b>	56 Männer (57,73 %) 41 Frauen (42,27 %)
<b>Gewinn der Stammzellen aus dem</b> Knochenmark Peripheren Blut	1 Patient (1,09 %) ** 91 Patienten (98,91 %) ***
<b>CMV-Status von Spender, Empfänger</b> d-/ r- d+/ r- d-/ r+ d+/ r+	19 Patienten (19,59 %) 7 Patienten (7,22 %) 29 Patienten (29,90 %) 42 Patienten (43,30 %)
bei * n = 95; bei ** n = 83; bei *** n = 92	

## 3.2 Ereignisse

Insgesamt wurden 97 Patienten mit malignen Grunderkrankungen wie MDS, AML und ALL nach durchgeführter allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Die Überlebensdauer lag zwischen 13 und 1448 Tagen und betrug im Median 279 Tage. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up waren 56 Patienten (57,73 %) am Leben, 41 Personen (42,27 %) waren verstorben. Die Mortalität wurde in Abhängigkeit der Todesursache in therapieassoziiert und in malignomassoziiert unterteilt. Von den 41 verstorbenen Patienten sind 27 Personen (65,85 %) an therapieassoziierten Ursachen und 14 Personen (34,15 %) an malignomassoziierten Ursachen, d.h. rezidivassoziiert, verstorben.

### 3.2.1 Rezidiv der malignen Grunderkrankung

Ein Rezidiv der malignen Grunderkrankung (MDS/AML/ALL) wurde bei 43,01 % (40/ 93) der Patienten diagnostiziert. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs betrug  $155 \pm 127$  Tage. Die Zeitspanne lag zwischen 29 und 619 Tagen mit einem Median von 113 Tagen.

Die einzelnen Einflussgrößen auf die Rezidivinzidenz wurden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht.

### 3.2.2 CMV-Infektion

Die CMV-Infektion wurde mit einer positiven PCR bei 47,42 % (46/ 97) der Patienten nachgewiesen. Der Median lag bei 36 Tagen mit einer Spannweite zwischen 2-736 Tage. Es sind keine CMV-Erkrankungen in unserer Kohorte aufgetreten.

Zusammenfassend werden die oben erwähnten Ereignisse in den beobachteten Zeiträumen in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Studienlaufzeit, Beobachtungszeitraum, Survival und Ereignisse

Studiendauer, Beobachtungszeitraum, Survival (n = 97)	
<b>Studiendauer</b>	4 Jahre, 9 Monate (01.07.05 - 30.04.10)
<b>Beobachtungszeitraum</b>	
Durchschnitt, Standardabweichung	
Median, Spannweite	262 ± 280 Tage * 176 Tage (13 – 1.269 Tage) *
<b>Überleben</b>	
Durchschnitt, Standardabweichung	
Median, Spannweite	422 ± 380 Tage 279 Tage (13 – 1.448 Tage)
Ereignisse	
<b>Mortalität</b>	
Lebend beim letzten Follow-up	56 Patienten (57,73 %)
Verstorben zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	41 Patienten (42,27 %)
Therapieassoziierte Mortalität	27 Patienten (65,85 % von 41 Patienten)
Malignomassoziierte Mortalität	14 Patienten (34,15 % von 41 Patienten)
<b>Rezidiv der malignen Grunderkrankung</b>	40 Patienten (43,01 % von 93 Patienten) **
<b>Dauer bis zum Rezidiv</b>	
Durchschnitt, Standardabweichung	155 ± 127 Tage
Median, Spannweite	113 Tage (29 - 619 Tage)
<b>Inzidenz CMV-Infektionen bei Empfängern nach erfolgter HSZT</b>	46 Patienten (47,42 %) <sup>***</sup>
<b>Dauer bis zur Infektion</b>	
Median, Spannweite	36 Tage (2 – 736 Tage)
bei * n = 85; bei ** n = 93, bei *** n=96	



### 3.2.3 Einflussfaktoren auf das Überleben

Es wurde eine Reihe von Parametern untersucht von denen angenommen wird, dass sie eine Rolle für das Überleben spielen. Betrachtet wurden das Alter und das Geschlecht des Patienten, die Erkrankung, die Konditionierungsform, der CMV-Serostatus des Spenders, die T-Zelldepletion sowie das Auftreten akuter und chronischer GvHD. Es wurde ebenfalls überprüft, ob der CMV-Serostatus der Spender und Empfänger eine Rolle auf das Überleben spielen. Betrachtet wurde hierbei die Überlebenschancen stratifiziert nach den vier Statusgruppen und nach dem CMV-Status des Empfängers alleine.

Zur Beurteilung der Einflüsse dieser Faktoren wurden univariante Kaplan-Meier Analysen für dichotome und univariante Cox Regressionen für stetige Variablen durchgeführt. Zur Gesamtbetrachtung aller Faktoren wurde im Anschluss an die Einzelbetrachtungen eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt.

Der Einfluss der Mehrheit der untersuchten Faktoren erwies sich als statistisch nicht signifikant. In der vorliegenden Untersuchung spielen im Hinblick auf die Überlebenschancen das Alter, das Geschlecht, die Grunderkrankung, den CMV-Serostatus des Spenders und die T-Zelldepletion keinen signifikanten Einfluss. Bei der Berechnung lagen die p-Werte deutlich über der angesetzten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Die Betrachtung des Einflusses der Konditionierung ergab ebenfalls ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis, die p-Werte waren hier jedoch deutlich kleiner als bei den anderen Ergebnissen (Logrank  $p = 0,08$ , Cox Regression  $p = 0,09$ ).

### 3.2.4 Ergebnisse in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger

Für die Analyse der oben genannten Fragestellung wurden die Patienten anhand des CMV-Serostatus des Spenders und Empfängers in die vier bereits erläuterten Gruppen eingeteilt:

1. CMV-seronegativer Spender mit seronegativem Empfänger (d-/r-)
2. CMV-seropositiver Spender mit seronegativem Empfänger (d+/r-)
3. CMV-seronegativer Spender mit seropositivem Empfänger (d-/r+)
4. CMV-seropositiver Spender mit seropositivem Empfänger (d+/r+)

Untersucht wurde die Anzahl der Tage, die der Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums überlebt hat. In der Analyse wurde anschließend die Mortalität in therapieassoziiert und malignomassoziiert unterteilt. Des Weiteren wurden das Rezidivrisiko der malignen Grunderkrankung, die Inzidenz der CMV-Infektion sowie das Auftreten der akuten und chronischen GvHD erhoben.

Die Untersuchung der Rolle der vier CMV-Serostatusgruppen d-/ r-, d+/ r-, d-/ r+ und d+/ r+ ergab, dass die Gruppenunterschiede zwar statistisch nicht signifikant sind, die Zugehörigkeit zu einer dieser Gruppen jedoch eine Rolle im Überleben zu spielen scheint.

Die längste mittlere Überlebensdauer wurde bei der Gruppe d-/ r- beobachtet. Dabei überlebten diese Patienten durchschnittlich 999 Tage, der Anteil der Überlebenden in dieser Gruppe lag bei 14 von 19 Patienten (73,68 %). Die Patienten der Gruppe d+/ r- lebten im Mittel 810 Tage, der Anteil der Überlebenden lag hier bei 4 von 7 Patienten (57,14 %). Die Personen, die der Gruppe d-/ r+ angehörten lebten im Mittel 413 Tage. Bei dieser Gruppe wurde ein Überleben bei 11 von 29 Personen (37,93 %) beobachtet. Bei Patienten der Gruppe d+/ r+ wurde eine mittlere Überlebensdauer von 838 Tagen und ein Anteil von 27 Überlebenden der 42 Patienten (64,29 %) beobachtet. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant mit Logrank  $p = 0,009$  (Cox Regression  $p > 0,05$ ).

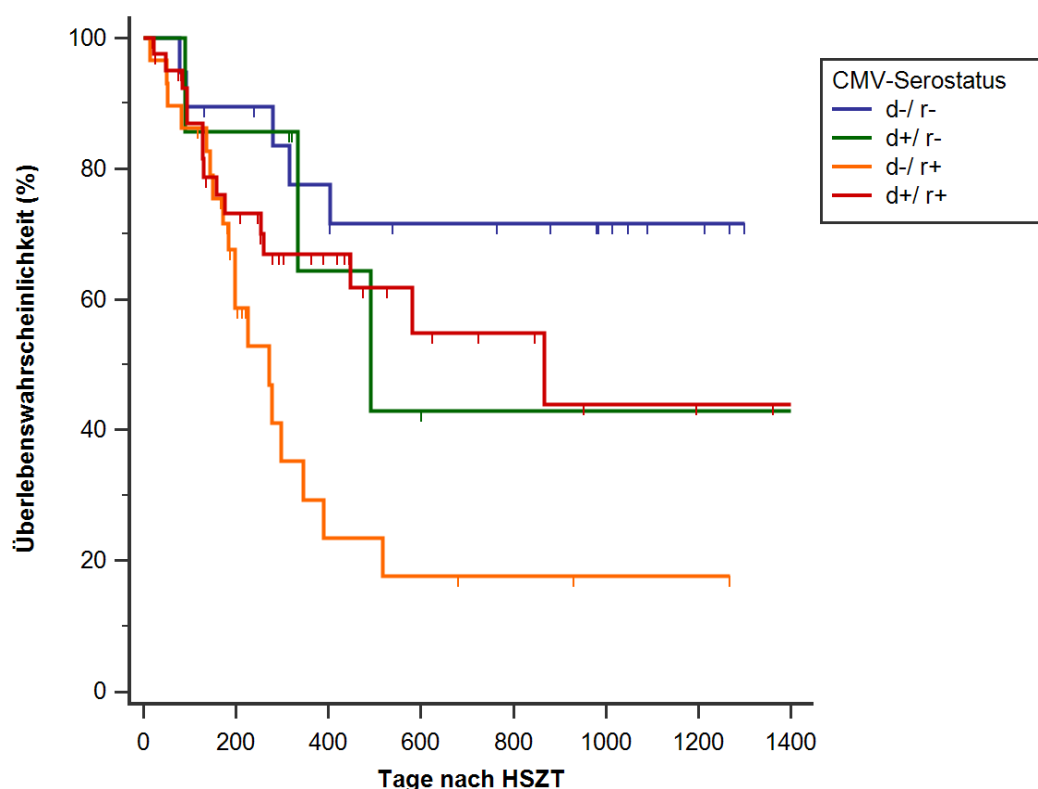
Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefasst und in der Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Vergleiche einzelner Gruppen miteinander wurden zusätzlich durchgeführt. Der Unterschied zwischen der Gruppe d-/ r+ und der Referenzgruppe d-/ r- ist statistisch

signifikant mit Logrank  $p < 0,001$  und Cox Regression  $p < 0,001$ , der Unterschied zwischen der Gruppe d-/ r+ und d+/ r+ ist statistisch signifikant mit Logrank  $p = 0,03$  und Cox Regression  $p = 0,03$ .

**Tabelle 3: Absolute und relative Anteile der Überlebenden, die mittleren Dauern des Überlebens und Konfidenzintervalle nach 4 CMV-Serostatusgruppen**

CMV-Serostatus	Absolute,relative Anteile Überlebende (n = 97)	Mittlere Dauer des Überlebens	Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes
d-/ r-	14/ 19 (73,68 %)	999 Tage	774 – 1.224
d+ /r-	4/ 7 (57,14 %)	810 Tage	321 – 1.299
d-/ r+	11/ 29 (37,93 %)	413 Tage	230 – 596
d+/ r+	27/ 42 (64,29 %)	838 Tage	606 – 1.069



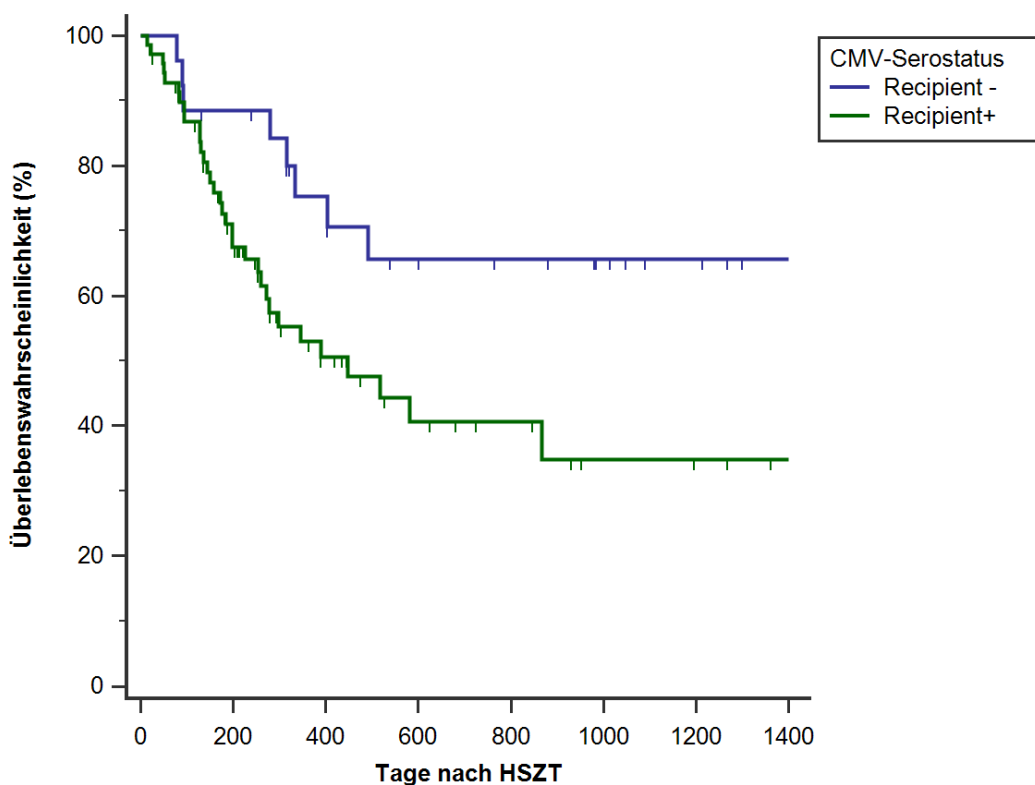
**Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus Spender und Empfänger nach allogener HSZT**

Bei der Einzelbetrachtung leben Patienten mit einem negativen CMV-Serostatus im Mittel 1.044 Tage, wohingegen ein positiver CMV-Serostatus mit einer typischen

Überlebensdauer von 694 Tagen einhergeht. Die Anteile der Überlebenden lagen bei den Patienten mit einem negativen CMV-Serostatus bei 18 von 26 Personen (69,23 %) und bei der anderen Gruppe bei 38 von 71 Personen (53,52 %). Diese Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant mit Logrank  $p = 0,03$  und Cox Regression  $p = 0,02$ . Die Ergebnisse sind sowohl in der Tabelle 4 als auch in der Abbildung 6 veranschaulicht.

**Tabelle 4: Absolute und relative Anteile der Überlebenden, die mittleren Dauern des Überlebens und Konfidenzintervalle nach dem CMV-Serostatus des Empfängers**

CMV-Serostatus	Absolute, relative Anteile Infektionen (n = 97)	Mittlere Dauer des Überlebens	Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes
Empfänger -	18/ 26 (69,23 %)	1.044 Tage	814 – 1.274
Empfänger +	38/ 71 (53,52 %)	694 Tage	523 – 864



**Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Empfängers**

### 3.2.5 Therapieassoziierte und malignomassoziierte Mortalität in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger

Untersucht wurde, ob therapie- und malignomassoziierte Todesfälle in den vier CMV-Serostatusgruppen unterschiedlich häufig auftraten.

Insgesamt verstorben sind während der Studienlaufzeit 41 Personen. Von diesen Todesfällen waren 27 therapieassoziiert (65,85 %) und 14 malignomassoziiert (34,15 %). Auf die vier CMV-Serostatusgruppen verteilte sich die Inzidenz wie folgt: In der Gruppe d-/ r- verstarben insgesamt fünf Personen, bei zwei Patienten (40,00 %) war dies malignomassoziiert und bei drei Personen (60,00 %) therapieassoziiert. In der Gruppe d+/ r- verstarben insgesamt drei Patienten, wobei bei einer Person (33,33 %) eine malignomassoziierte Ursache vorlag und bei zwei Patienten (66,67 %) die Todesursache therapieassoziiert. In der Gruppe der Personen, bei der die Konstellation d-/ r+ vorlag, verstarben insgesamt 18 Personen. Von diesen Todesfällen waren 6 (33,33 %) malignomassoziiert und 12 (66,67 %) therapieassoziiert. In der Gruppe d+/ r+ verstarben insgesamt 15 Personen, dabei waren ein Drittel (5 Todesfälle, 33,33 %) malignomassoziiert und zwei Drittel (10 Todesfälle, 66,67 %) therapieassoziiert. Die Tabelle 5 veranschaulicht die Verteilung auf die vier CMV-Serostatus-Konstellationen.

**Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten der malignom- und therapieassoziierten Mortalität nach 4 CMV-Serostatusgruppen bei insgesamt 41 verstorbenen Patienten**

CMV-Serostatus		Mortalität	Mortalität		
			Malignomassoziiert	Therapieassoziiert	Gesamt
d-/r-	Anzahl	2	3	5	
	% innerhalb dieser Gruppe	40,00 %	60,00 %	100,00 %	
d+/r-	Anzahl	1	2	3	
	% innerhalb dieser Gruppe	33,33 %	66,67 %	100,00 %	
d-/r+	Anzahl	6	12	18	
	% innerhalb dieser Gruppe	33,33 %	66,67 %	100,00 %	
d+/r+	Anzahl	5	10	15	
	% innerhalb dieser Gruppe	33,33 %	66,67 %	100,00 %	
Gesamt		Anzahl	14	27	41
		% innerhalb dieser Gruppe	34,15 %	65,85 %	100,00 %

### 3.2.6 CMV-Infektion in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers

Einbezogen in die Betrachtungen wurden die Werte von 96 Patienten. Die Häufigkeit des Auftretens von CMV-Infektionen unterscheidet sich in den vier Gruppen. Während in der ersten Gruppe (d-/ r-) einer von 18 Patienten (5,56 %) eine CMV-Infektion entwickelte, waren es in der Gruppe d-/ r+ 3 von 7 Patienten (42,86 %). In der Gruppe d-/ r+ traten Infektionen bei 16 von 29 Personen (55,17 %) auf und in der Gruppe d+/ r+ wurden Infektionen bei 26 von 42 Patienten (61,90 %) beobachtet. Auch die Anzahl der Tage, die bis zum Auftreten einer Infektion vergehen unterscheiden sich.

Bei der Gruppe d-/r- ist die CMV-Infektion nach 1.201 Tagen aufgetreten. Da dabei jedoch nur ein Patient eingeschlossen wurde, konnte kein repräsentatives mittleres Überleben berechnet werden. Das mittlere Auftreten der CMV-Infektion lag in den anderen Gruppen wie folgt verteilt: in der Gruppe d-/ r+ kam es im Mittel nach 844 Tage zur CMV-Infektion, bei der Gruppe d-/ r+ nach 289 Tage und bei der Gruppe d+/ r+ nach 294 Tage. In Anbetracht der zu kleinen Gruppenpopulation bei d-/r- konnte folglich auch kein Gruppenvergleich erstellt werden. Es wurden daher die Inzidenzen der Infektionen nach dem CMV-Serostatus des Empfängers und die Dauer bis zum Auftreten einer Infektion untersucht.

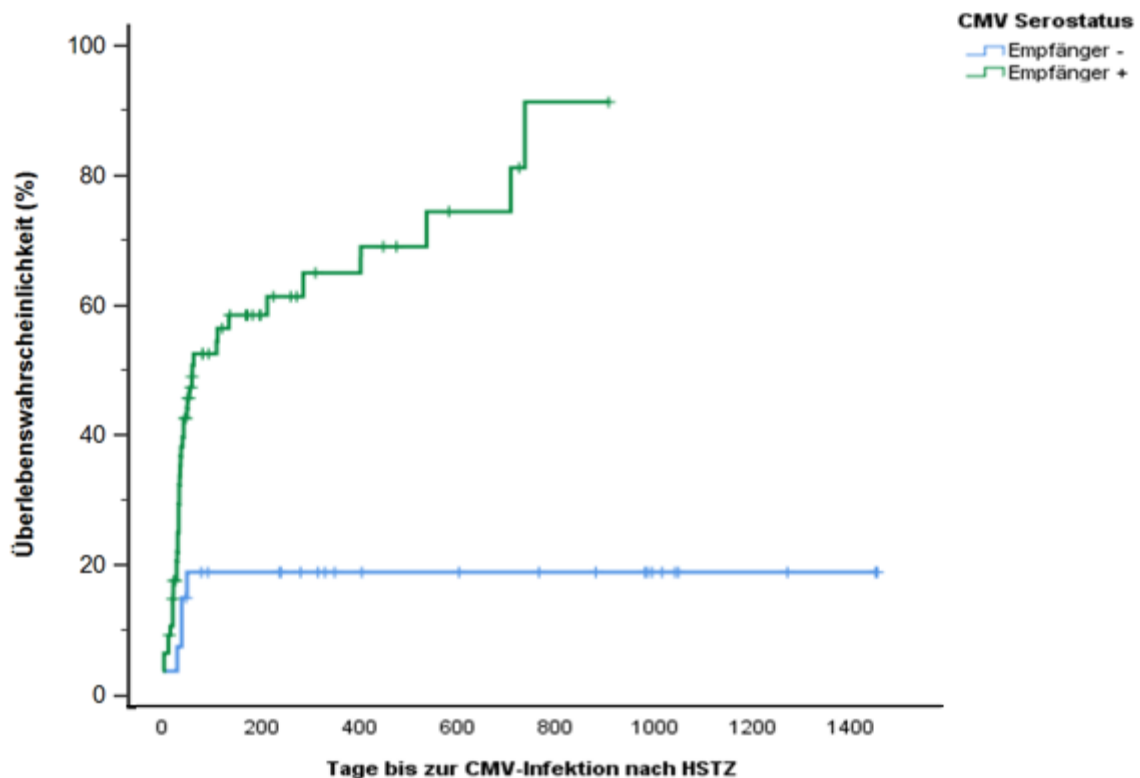
Insgesamt waren 25 von 96 Patienten (26,04 %) CMV-seronegativ. Von diesen 25 Patienten wurde bei 4 Personen (16,00 %) eine CMV-Infektion festgestellt, bei 21 Patienten (84,00 %) konnte keine CMV-Infektion nachgewiesen werden. In der betrachteten Patientenpopulation waren 71 Personen (74,96%) CMV-seropositiv. Von diesen entwickelten 42 (59,15 %) eine CMV-Infektion und 29 (40,85 %) nicht. Eine CMV-Infektion ist bei CMV-seropositiven Empfängern deutlich häufiger aufgetreten als bei CMV-seronegativen Empfängern. Die mittlere Dauer bis zur CMV Infektion lag bei CMV-seronegativen Empfängern bei 47 Tagen und bei CMV-Serostatus positiven Tagen bei 287 Tagen, der Median betrug in dieser Gruppe 62 Tage. In der Gruppe der CMV-Serostatus negativen Patienten ist die Berechnung des Medianwertes statistisch nicht möglich.

Insgesamt betrachtet lag das mittlere Überleben bei den CMV-seronegativen Patienten bei 1.220 Tagen und bei den CMV-seropositiven Personen bei 305 Tagen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant mit Logrank  $p < 0,001$  und Cox Regression  $p < 0,001$ . Somit kann die Hypothese 2, dass der CMV-Serostatus einen Einfluss auf die Inzidenz der CMV-Infektion hat, angenommen werden. Eine CMV-Erkrankung ist in der

vorliegenden Kohorte nicht aufgetreten. Die vorliegenden Ergebnisse sind in der Tabelle 6 dargestellt und in der Abbildung 7 graphisch verdeutlicht.

**Tabelle 6: Anteile von Patienten, mittlere Dauer bis zur CMV-Infektion und Konfidenzintervalle zu Zeitabschnitten nach CMV-Serostatus des Empfängers**

CMV-Serostatus Empfänger	Absolute, relative Anteile Infektionen (n = 96)	Mittl. Dauer bis zur CMV-Infektion	Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes
r-	4/ 25 (16,00 %)	47 Tage	45 – 49
r+	42/ 71 (59,15 %)	287 Tage	203 – 371



**Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit (in Prozent) einer CMV-Infektion in Abhängigkeit des CMV-Serostatus des Empfängers**

### 3.2.7 Rezidiv der malignen Grunderkrankung in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger

Die Verteilung des Rezidivs lag in den einzelnen Gruppen wie folgt: bei 7 der 19 Patienten der Gruppe d-/ r- (36,84 %), 3 der 6 zu Gruppe d+/ r- gehörenden Patienten (50,00 %), 15 der 29 Patienten in Gruppe d-/ r+ (51,72 %) und 15 der 39 Personen in der Gruppe d+/ r+ (38,46 %).

Die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei der Gruppe d-/ r- bei 833 Tagen, bei der Gruppe d+/ r- bei 672 Tagen, bei der Gruppe d-/ r+ bei 334 Tagen und bei der Gruppe d+/ r+ bei durchschnittlich 742 Tagen. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in der Tabelle 7 dargestellt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Logrank  $p > 0,05$  und Cox Regression  $p > 0,05$ ). Die Hypothese, dass bei isolierter Betrachtung der CMV-Serostatus einen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv der malignen Grunderkrankung hat, sich nicht bestätigte.

**Tabelle 7: Auftreten eines Rezidivs in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers**

<b>CMV-Serostatus</b>	<b>Absolute, relative Anteile Rezidiv (n= 93)</b>	<b>Mittlere Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs</b>	<b>Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes</b>
d-/ r-	7/ 19 (36,84 %)	833 Tage	564 – 1.102
d+ /r-	3/ 6 (50,00 %)	672 Tage	106 – 1.238
d-/ r+	15/ 29 (51,72 %)	334 Tage	220 – 449
d+/ r+	15/ 39 (38,46 %)	742 Tage	463 – 1.021

Des Weiteren wurde analysiert ob das Risiko für das Rezidiv der malignen Grunderkrankungen in Abhängigkeit von dem CMV-Serostatus des Empfängers (r+ vs. r-) variiert. Von den 93 auswertbaren Patienten lag die Verteilung wie folgt, 25 der Patienten waren CMV-seronegativ und 68 der Patienten waren CMV-seropositiv.

In der Gruppe der CMV-seronegativen Empfänger wurde bei zehn Patienten (40%) ein Rezidiv diagnostiziert. In der Gruppe der CMV-seropositiven Patienten wurde das Rezidiv bei 30 Patienten (44,1%) festgestellt. Im Gruppenvergleich fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.



### 3.2.8 Akute und chronische GvHD in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger

Insgesamt trat die akute GvHD bei 41 der 87 auswertbaren Patienten (47,1%) auf. Im Einzelnen trat bei acht Patienten mit CMV-seronegativem Spender und einem CMV-seronegativen Empfänger (d-/r-), bei drei Patienten mit einem CMV-seropositiven Spender mit einem CMV-seronegativen Empfänger (d+/r-), bei 13 Patienten mit einem CMV-seronegativen Spender mit einem CMV-seropositiven Empfänger (d-/r+) und bei 17 Patienten mit einem CMV-seropositiven Empfänger mit einem CMV-seropositiven Spender (d+/r+) eine akute GvHD auf. Im Vergleich zwischen den einzelnen CMV-Serostatus-Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz.

Es konnte bei 37 der auswertbaren 75 Patienten eine chronische GvHD diagnostiziert werden. Das Verteilungsmuster der Inzidenz der Erkrankung in den vier CMV-Serostatus abhängigen Gruppen zeigte sich wie folgt: Die chronische GvHD trat bei sieben CMV-seronegativen Empfängern mit CMV-seronegativem Spender auf (d-/r-), bei einem CMV-seronegativen Empfänger mit einem CMV-seropositiven Spender (d+/r-), bei elf CMV-seropositiven Empfängern mit einem CMV-seronegativen Spender (d-/r+) und bei 18 CMV-seropositiven Empfängern mit einem CMV-seropositivem Spender (d+/r+). Insgesamt betrachtet lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

### 3.2.9 Weitere Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

Als statistisch signifikante Einflussgrößen auf das Überleben wurde ebenfalls das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD identifiziert.

Bei der akuten GvHD konnten von 87 Patienten vorliegende Daten in die Betrachtung einbezogen werden. Die Patienten, die keine oder nur eine leichte akute GvHD mit dem Schweregrad I haben und solche, die eine akute GvHD mit den Schweregraden II bis IV haben, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Überlebensdauer und den Anteilen der überlebenden versus verstorbenen Personen. Patienten mit einer GvHD 0 bis I überleben durchschnittlich 828 Tage, der Anteil der Überlebenden lag hier bei 33 von 46 Personen (71,74 %). Patienten mit einer GvHD vom Schweregrad II bis IV leben mit 628 Tagen deutlich kürzer. Der Anteil der Überlebenden lag hier bei 15 von 41 Patienten (36,59 %). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant mit Logrank  $p = 0,007$  und Cox Regression  $p = 0,007$ . Dieses Ergebnis wird in der Tabelle 8 veranschaulicht und in Abbildung 8 dargestellt.

Auch das Auftreten einer chronischen GvHD spielt eine wichtige Rolle in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Bei der Auswertung einer chronischen GvHD konnten die Werte von 75 Personen einbezogen werden. Während Patienten, die keine chronische GvHD entwickelten im Mittel 615 Tage überlebten. Bei Patienten mit dem Nachweis einer chronischen GvHD lag die Überlebensdauer bei 1.164 Tagen. In der Gruppe ohne das Auftreten einer chronischen GvHD überlebten 16 von 38 Patienten (42,11 %). Bei der Gruppe mit einer chronischen GvHD überlebten 30 von 37 (81,08 %) Patienten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit Logrank  $p < 0,001$ . Die oben genannten Ergebnisse sind in der Tabelle 8 sowie in der Abbildung 9 und 10 dargestellt.

**Tabelle 8: Anteil der Patienten, die eine akute oder chronische GvHD entwickelten, durchschnittliche Überlebensdauern und Konfidenzintervalle.**

<b>Akute GvHD</b>	<b>Absolute, relative Anteile Überlebende (n= 87)</b>	<b>Mittlere Dauer des Überlebens</b>	<b>Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes</b>
akute GvHD (0 – I)	33/ 46 (71,74 %)	828 Tage	668 – 988
akute GvHD (II – IV)	15/ 41 (36,59 %)	628 Tage	440 – 816
<b>Chronische GvHD</b>	<b>Absolute, relative Anteile Überlebende (n= 75)</b>	<b>Mittlere Dauer des Überlebens</b>	<b>Konfidenzintervall (95 %) des Mittelwertes</b>
keine chronische GvHD	16/ 38 (42,11 %)	615 Tage	415 – 814
chronische GvHD	30/ 37 (81,08 %)	1.164 Tage	983 – 1.346

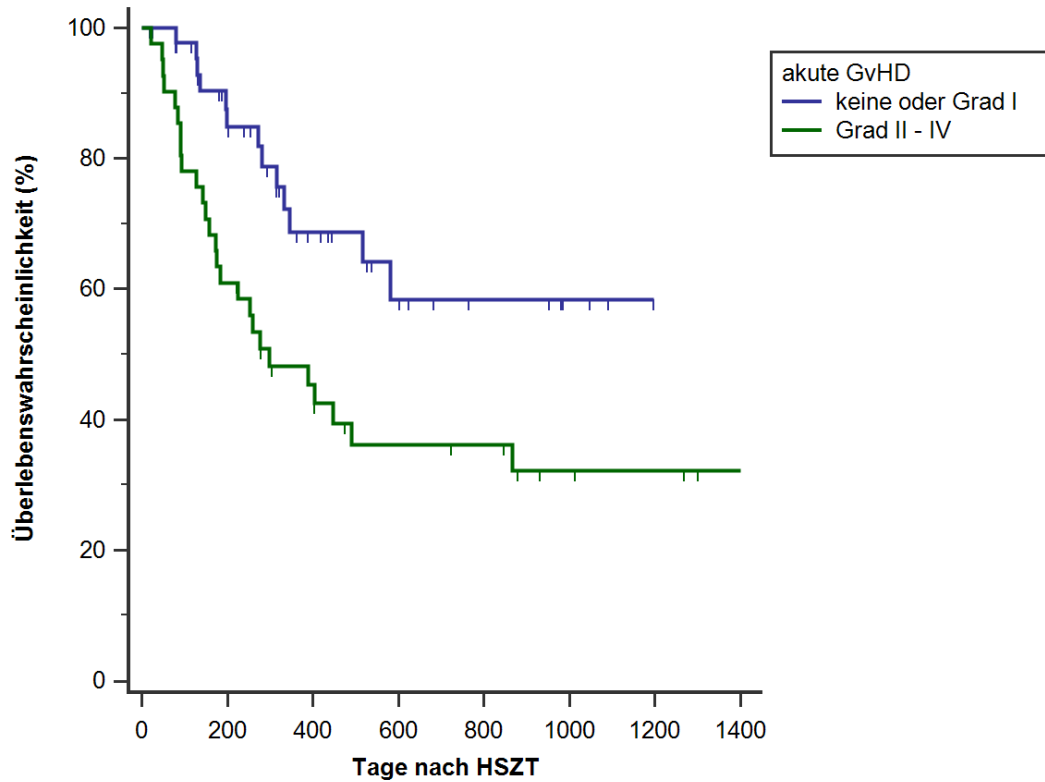


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit einer akuten GvHD vom Grad 0 bis I und Grad II bis IV

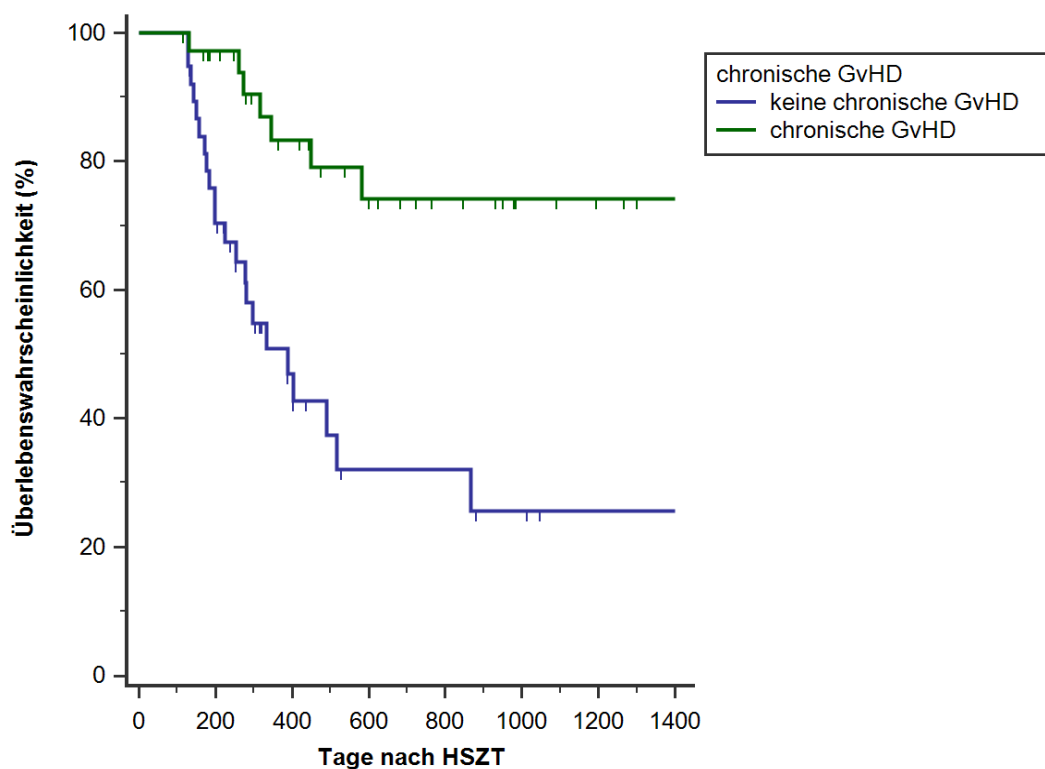


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit vom Auftreten einer chronischen GvHD

Abschließend wurde, zusätzlich zu den Einzelbetrachtungen, eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox für die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Dabei wurden die bereits genannten Faktoren: das Alter und Geschlecht der Patienten, die Erkrankung, die Konditionierung, der Donorstatus, die T-Zelldepletion, das Auftreten akuter und chronischer GvHD sowie der CMV-Serostatus der Spender und Empfänger, eingeschlossen.

Die Einzelbetrachtung in den durchgeführten Analysen konnte aufzeigen, dass in der vorliegenden Arbeit das Alter, das Geschlecht, die Erkrankung, die Konditionierung, der Donorstatus sowie die T-Zelldepletion keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben haben.

Der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger sowie das Auftreten einer chronischen GvHD spielen hingegen eine wichtige Rolle im Überleben von Patienten ( $p < 0,001$  und  $p = 0,04$ ). Die Ergebnisse werden in der tabellarischen Darstellung 9 verdeutlicht.

Bei der multivariaten Regressionsanalyse konnte die Rolle, die eine akute GvHD im Überleben spielt, durch das Omnibusverfahren nicht belegt werden.

**Tabelle 9: Darstellung der als statistisch signifikant identifizierten Faktoren**

Kovariate	Koeffizient ( $\beta$ )	Standardfehler	Wald $\chi^2$	p-Wert	Exp( $\beta$ )	Konfidenzintervall (95 %) der Exp( $\beta$ )
Chronische GvHD	-1,7910	0,5124	12,2201	0,0005	0,1668	0,0611 - 0,4553
CMV Serostatus	0,4202	0,2040	4,2414	0,0394	1,5222	1,0205 - 2,2705

#### 4. Diskussion

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen stellt eine fest etablierte kurative Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen dar. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 97 Patienten mit malignen hämatopoetischen Erkrankungen (MDS/AML/ALL) nach erfolgter allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eingeschlossen. Die vorliegende Arbeit setzt den Schwerpunkt auf die retrospektive Betrachtung des Einflusses des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger auf das Überleben, die Inzidenz der CMV-Infektion sowie auf das Auftreten eines Rezidivs der malignen Grunderkrankung. In der Literatur wird der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger als Risikofaktor für das Ergebnis nach einer Transplantation kontrovers diskutiert. Häufig wird unter dieser Fragestellung primär der CMV-Serostatus des Spenders untersucht (Hart and Peggs 2007: 325).

Als bedeutende prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben nach der allogenen HSZT werden in der Literatur das Alter (Kollman et al. 2001: 2043), die Art des Konditionierungsregimes, die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD sowie der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger beschrieben (Schmidt-Hieber et al. 2010: 135). In unserer Kohorte zeigte das Alter der Patienten (Median 51 Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Analyse von Anasetti und seinen Kollegen zeigte ein besseres Ergebnis für das Überleben nach allogener HSZT bei jüngeren Patienten  $\leq 40$  Jahren (Anasetti 2008: 691). Ebenfalls konnte an einem großen Kollektiv von 49.542 Patienten in der Arbeit von Ljungman et al. das Patientenalter als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden (Ljungman et al. 2014: 473). Ursächlich für unser Ergebnis könnten ein durchschnittlich höheres mittleres Alter der Patienten und eine im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien niedrige Fallzahl sein. Zusätzlich wurden in anderen Arbeiten auch Patienten mit anderen malignen Grunderkrankungen eingeschlossen. Darüber hinaus konnte in der Arbeit von C. Kollman et al. gezeigt werden, dass vor allem mit jüngeren Spendern (Median 37 Jahre) ein Überlebensvorteil erreicht werden kann (Kollman et al. 2001: 2043). In unserer Studie wurde das Alter der Spender bei der Datenerhebung nicht explizit erfasst, sodass eine genauere Differenzierung hier nicht möglich ist.

Um die potentiell kurative HSZT auch älteren Patienten oder Jungen mit Komorbiditäten zugänglich zu machen wurde das Konzept der intensitätsreduzierten Konditionierung entwickelt (Pingali and Champlin 2015: 1157). Der Grundgedanke dabei ist die

Risikoreduktion der Nebenwirkungen der konventionellen Konditionierung. In der vorliegenden Studie kam bei über der Hälfte der Patienten RIC zum Einsatz (62,89%). Dabei konnte im Vergleich zu Patienten mit erfolgter konventioneller Konditionierung zwar ein positiver ( $p= 0,08$ ), jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Überleben festgestellt werden. In der Übersichtsarbeit von Valcarcel et al. wird ebenfalls der Hauptvorteil bei älteren Patienten mit einem längeren Überleben durch die reduzierte Organtoxizität mit nachfolgend geringerer therapie-assoziiertes Mortalität aufgezeigt und vor allem eine Gleichwertigkeit zu der konventionellen Konditionierung dargestellt (Valcarcel and Martino 2007: 660). Ein direkter Vergleich beider Konditionierungsformen ist aufgrund des Einsatzes der Therapie bei unterschiedlichen Patientenkohorten mit unterschiedlichen Komorbiditäten nur schwer möglich.

Ebenfalls wie in der Arbeit von Valcarcel et al. zeigte die T-Zelldepletion in unserer Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (Valcarcel and Martino 2007: 660).

Die vorliegende Arbeit setzte den Schwerpunkt der Analyse auf den Einfluss der unterschiedlichen Konstellationen des CMV-Serostatus vom Spender und Empfänger auf das Gesamtüberleben der Patienten nach allogener HSZT. Die Gruppen wurden, analog zu der Literatur, nach dem Risiko für eine CMV-Reaktivierung, eine CMV-Infektion oder eine CMV-Erkrankung der Patienten abhängig vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger erstellt (Junghanss et al. 2002: 1978).

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, welche den Fokus auf Akute Leukämien sowie MDS hatte, wurden andere Arbeiten wie z.B. von George et al. und Boeckh et al. mit einem breiteren Spektrum maligner hämatologischer Erkrankungen durchgeführt (Boeckh and Nichols 2004: 2003, George et al. 2010: 322).

Die vorliegenden Ergebnisse stützen die Hypothese, dass der CMV-Serostatus einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben hat. In der Auswertung erfolgte die statistische Analyse von Parametern, von denen angenommen wird, dass sie für die Überlebenschancen eine Rolle spielen. Zur Modellierung der möglichen Einflüsse dieser Faktoren wurden eine Reihe von Kaplan-Meier Verfahren sowie Regressionsanalysen nach Cox durchgeführt. Zur Gesamtbetrachtung aller Faktoren wurde im Anschluss an die Einzelbetrachtungen eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt. Folgende Faktoren wurden analysiert: Alter und Geschlecht der Patienten, die Erkrankung, die Konditionierung, der CMV-Serostatus des Spenders, die T-Zelldepletion, die akute und chronische GvHD sowie der CMV-Serostatus von

Spender und Empfänger. In der Multivarianzanalyse ergab sich eine statistische Signifikanz mit einer Cox Regression mit  $p = 0,003$ . Das Alter, das Geschlecht, die Erkrankung, die Konditionierung, der CMV-Serostatus des Spenders, die T-Zelldepletion haben in der Multivarianzanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt. Nur das Auftreten einer chronischen GvHD und der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger spielen hingegen eine wichtige Rolle im Überleben von Patienten ( $p < 0,001$  und  $p = 0,04$ ).

Die Berechnung der mittleren Überlebensdauer in den einzelnen Gruppen erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie im Gesamtkollektiv um der Komplexität der Daten gerecht zu werden. Die Studienlaufzeit wurde so angelegt, dass jedes Überleben aller 97 eingeschlossenen Patienten erfasst werden konnte und betrug 4 Jahre und 9 Monate. In diesem Zeitraum gab es einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum ab dem ersten Tag (1+) nach durchgeführter allogener HSTZ bis zum letzten „Follow-up“, dem letzten Kontakt mit dem lebenden Patienten. Dieser betrug durchschnittlich 280 Tage und maximal 1.269 Tage. Das mittlere Überleben in der Gruppe d-/r+ war deutlich geringer mit 413 Tagen im Vergleich zu den Gruppen mit d+/r- mit 810 Tagen, d+/r+ mit 838 Tagen und d-/r- mit 999 Tagen. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ( $p = 0,001$ ) dargestellt werden. Im Einzelnen war in der Gruppe d-/r+ das Überleben im Vergleich zur Referenzgruppe d-/r- signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigte sich ein Unterschied in der Überlebenszeit zu Gunsten der Gruppe d+/r+ im Vergleich zur Gruppe d-/r+ mit einer statistischer Signifikanz ( $p = 0,03$ ).

Die Studie von Schmidt-Hieber et al konnte, unter Einschluss der vorliegenden Daten in ein größeres Patientenkollektiv, diese Ergebnisse stützen (Schmidt-Hieber et al. 2013: 3359). Ein Schwachpunkt dieser Studie ist, dass dabei ungenügend auf mögliche mit beeinflussende Faktoren eingegangen wurde, was jedoch mit der methodischen Schwierigkeit der retrospektiven Datenerfassung in verschiedenen Zentren teilweise erklärt werden kann.

Die signifikanten Unterschiede zeigen sich auch bei Betrachtung der relativen Überlebensraten (d-/r- 73,68 %, d+/r- 57,14 %, d-/r+ 37,93 %, d+/r+ 64,29 %).

Im Gegensatz dazu konnte in der Arbeit von George et al. kein signifikanter Unterschied beim Überleben im Gruppenvergleich aufgezeigt werden (d-/r- mit 58,4%, d+/r- mit 61,4% und d-/r+ sowie d+/r+ mit 49,7%) (George et al. 2010: 322). Ein möglicher Grund dafür ist die längere Beobachtungsdauer mit einem Median von ca. 1290 Tagen bei George et al. und 176 Tagen in der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren konnte die Studie von Ljungman et al. 2014 nachweisen, dass der signifikante Einfluss auf die Überlebensdauer der Gruppen r+/d+ versus r+/d- nur bei myeloablativen Konditionierungsform (Ljungman et al. 2014: 473). Darüber hinaus konnte bei Ljungman et al. ebenfalls der negative Einfluss auf das Überleben in der Gruppe mit d+/-r- nur bei begleitend dem Vorliegen eines nicht-verwandten Spenders nachgewiesen werden (Ljungman et al. 2014: 473).

Eine weitere große Studie von Ljungman et al mit über 7000 Patienten hatte bereits zuvor den Schwerpunkt der Untersuchung auf den Einfluss des CMV-Serostatus des Spenders gesetzt. Sie konnte 2003 aufzeigen, dass die Konstellation aus einem CMV-seropositiven Spender und einem CMV-seropositiven Empfänger das Ergebnis nach allogener HSZT verbessert (Ljungman et al. 2003: 4255). Eine Schwäche dieser Arbeit ist die fehlende Subklassifikation in Abhängigkeit der Einflussgrößen wie in den oben erwähnten Arbeiten (Konditionierungsart, der Verwandtschaftsgrad des Spenders sowie die Grunderkrankung) in Zusammenhang mit dem CMV-Serostatus.

Zusammenfassend zeigen die meisten Arbeiten einen vergleichbaren Einfluss der CMV-Serostatus-Konstellation von Spender und Empfänger auf das Gesamtüberleben nach allogener HSZT. Bisher gibt es nur wenige Arbeiten die die Bedeutung dieser Faktoren in Zusammenhang mit dem CMV-Serostatus untersuchen.

Bei der vorliegenden Betrachtung des CMV-Serostatus des Empfängers zeigte sich eine signifikant verlängerte mittlere Überlebens bei CMV-seronegativen Empfängern mit 1.044 Tagen im Vergleich zu den CMV-seropositiven Empfängern mit 694 Tagen ( $p = 0,0207$ ). Diese Beobachtung findet sich ebenfalls in anderen Arbeiten wieder (Boeckh and Nichols 2004: 2003, Kroger et al. 2001: 1060).

Zwei primäre Gründe dafür sind die höhere Inzidenz für die CMV-Infektion selbst sowie eine erhöhte TRM in der CMV-seropositiven Gruppe.

In einigen Subanalysen konnte aufgezeigt werden, dass dabei die T-Zelldepletion eine wirksame Rolle spielt (Boeckh and Nichols 2004: 2003). Mehr als die Hälfte der hier untersuchten Patienten erhielt eine T-Zelldepletion. Der Einfluss der T-Zelldepletion auf die CMV-Infektion wurde hier nicht näher untersucht

Insgesamt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die These, dass der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger, trotz aller vorbeugenden Maßnahmen gegen das Auftreten einer Infektion, weiterhin ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben nach erfolgter Transplantation hämatopoetischer Stammzellen darstellt (George et al. 2010: 322, Nichols et al. 2002: 273).



Bei genauer Betrachtung von insgesamt 41 verstorbenen Patienten ist die Mehrheit mit 27 Patienten therapieassoziiert verstorben. Zu den Todesursachen zählen dabei z.B. das Auftreten einer Sepsis infolge von Infektionen, schwere Pilzinfektionen durch Aspergillus-Pneumonie und bakterielle Pneumonien, Herz-Kreislaufversagen sowie Multiorganversagen. Dabei war bei der Konstellation eines CMV-seronegativen Spenders und eines CMV-seronegativen Empfängers (d-/r-) relativ gesehen die niedrigste Inzidenz der therapieassoziierten Mortalität zu verzeichnen (60 %). Bei den anderen Konstellationen war der prozentuale Anteil der therapieassoziierten Mortalität höher. Einschränkend ist zu beachten, dass die Anzahl der Gruppe (d-/r-) der verstorbenen Patienten im Vergleich zu den anderen geringer war und somit nicht ausreichend repräsentativ sein könnte.

Der positive CMV-Serostatus wurde bereits in anderen Studien ebenfalls als ein Risikofaktor für ein verkürztes Überleben mit erhöhter Inzidenz an therapieassoziierter Mortalität beschrieben (Kroger et al. 2001: 1060). Es wurde nachgewiesen, dass CMV-Infektionen mit einem erhöhten Risiko für bakterielle und mykotische Infektionen einhergehen (Ljungman 2002: S99, Mikulska et al. 2012: 92, Nichols et al. 2002: 273). Diese zählten auch in der vorliegenden Arbeit zu den häufigsten Ursachen für eine therapieassoziierte Mortalität. Eine Erklärung dafür könnte der Einsatz antiviraler Substanzen wie z.B. Ganciclovir bei der CMV-Infektion oder CMV-Erkrankung sein. Eine Nebenwirkung von Ganciclovir ist eine Neutropenie, die eine Risikoerhöhung für Infektionen bedingt. Die Arbeit von Nichols et al zeigte ebenfalls eine signifikant höhere infektionsbedingte Mortalität für die Konstellation eines CMV-seropositiven Spenders mit einem CMV-seronegativen Empfänger (Nichols et al. 2002: 273). Die Studie betrachtet jedoch Patienten mit verschiedenen malignen Grunderkrankungen und nicht wie die vorliegende Arbeit ausschließlich Patienten mit akuter AML/ALL sowie MDS. Eine weitere Studien von Ljungman et al. bestätigt mit ihren Ergebnissen ein erhöhtes therapieassoziiertes Mortalitätsrisiko (Ljungman et al. 2003: 4255). Obwohl die Analyse im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nur nicht-verwandte Spender eingeschlossen hatte, zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis.

Im Rahmen der Risikoeinschätzung der Inzidenz für eine CMV-Infektion wurden der CMV-Serostatus, die Transplantation von einem HLA-nicht-identischen Verwandten, akute GvHD sowie die T-Zelldepletion identifiziert (George et al. 2010: 322). In dieser Arbeit wurde vor allem die Inzidenz der Infektionsrate in Abhängigkeit vom CMV-

Serostatus von Spender und Empfänger untersucht. Bereits 1986 konnte in der Arbeit von Bowden et al eine geringere Inzidenz der CMV-Infektion nach allogener HSZT bei der Konstellation d-/r- beobachtet werden (Bowden et al. 1986: 1006). Die vorliegenden Ergebnisse konnten dies bestätigen. Die Untersuchung ist jedoch auf den ersten Nachweis einer CMV-Infektion beschränkt. Diese betrug im Median 36 Tage (2-736). Im Vergleich betrug bei George et al. im Median 50 Tage (22-1978). Es erfolgte nicht wie in anderen Arbeiten wie bei Özdemir et al oder Boeckh eine Unterteilung in frühes und spätes (ab Tag 100) Auftreten (Boeckh et al. 2003: 407, Ozdemir et al. 2007: 125).

Beim Gruppenvergleich unterscheidet sich die Referenzgruppe d-/ r- mit einer signifikant niedrigen Virusinzidenz mit 5,56% von den Gruppen d+/ r- mit 42,86 % ( $p = 0,02$ ) und d-/ r+ mit 55,17 % ( $p < 0,001$ ) sowie der Gruppe d+/ r+ mit 61,90 % ( $p < 0,001$ ). Jedoch erscheint dabei aufgrund einer kleinen Kohorte in der d-/r- diese Ergebnis nicht repräsentativ. Diese Beobachtung stützt jedoch die Ergebnisse der Studie von Ganelopa et al aus dem Jahr 2007 mit einem größeren Gruppenkollektiv. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einem CMV-seronegativen Spender und einem CMV-seropositiven Empfänger mit einer erhöhten CMV-Infektionsrate einhergeht, und dies als Ausdruck einer verzögerten Erholung der spezifischen T-Zellen betrachtet werden kann (Ganepola et al. 2007: 293).

Zusätzlich scheint der CMV-Serostatus vom Spender auch in eine Rolle für den Zeitpunkt des Auftretens der Spender-IgG Antikörper zu spielen (Yamazaki et al. 2014: 904). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Spenders nicht explizit untersucht.

Bei CMV-seronegativen Patienten in der Gruppe mit einem CMV-seropositiven Spender ist eine Infektion als mögliche Übertragung vom Spender anzunehmen, sodass eine Risikominimierung durch die Auswahl von Spendern mit einem negativen CMV-Serostatus sinnvoll und notwendig erscheint. Folglich erscheint eine Transplantation von einem CMV-seronegativen Spender mit einem CMV-seronegativen Empfänger zur Risikominimierung sinnvoll. Die therapeutischen Ziele werden auf die Prävention und Prophylaxe der CMV-Infektion/-Erkrankung, den Einsatz neuer Impfstoffe sowie den adoptiven Transfer von CMV-spezifischen T-Zellen gesetzt (Boeckh et al. 2003: 543, Hakki et al. 2003: 3060, Van Craenenbroeck et al. 2015: 120). Die Anwendung sollte risikogruppenspezifisch erfolgen (George et al. 2010: 322).

Die Inzidenz und die Dauer bis zum Auftreten der CMV-Infektion in Abhängigkeit von

CMV-Status des Empfängers stellt ebenfalls eine wichtige Betrachtungsweise dar.

In der vorliegenden Kohorte konnte anhand der isolierten Betrachtung der CMV-Infektion in Abhängigkeit von dem CMV-Serostatus des Empfängers ein deutlicher Gruppenunterschied aufgezeigt werden. Von insgesamt 25 CMV-seronegativen Patienten entwickelten nur 4 Personen eine CMV-Infektionen (16,00 %), 21 Patienten blieben infektionsfrei. Bei den 71 CMV-seropositiven Patienten entwickelten mehr als die Hälfte der Patienten mit 59,15 % eine CMV-Infektion. Dieses Ergebnis zeigt erneut, dass eine CMV-Infektion bei CMV-seropositiven Empfängern häufiger auftritt. Dies spiegelt sich in der statistisch signifikant reduziertem mittleren Überleben von 305 Tagen im Vergleich zu den CMV-seronegativen Patienten mit 1.220 Tagen ( $p < 0,001$ ) wieder. Grundsätzlich existiert eine weitere Vielzahl an Risikofaktoren für das Auftreten der CMV-Infektion nach allogener Transplantation wie z.B. das Alter, das Auftreten der akuten oder chronischen GvHD, das Konditionierungsregime, die T-Zelldepletion sowie die Wahl des Spenders. In der vorliegenden Arbeit wurden die vier CMV-Serostatus Kombinationen nicht zusätzlich einer Subanalyse dieser Faktoren in den einzelnen Gruppen unterzogen. Die Ergebnisse korrelieren jedoch mit aktuellen Arbeiten, wie es z.B. das 2017 veröffentlichte Review von M. Dzienzic et al darstellt (Dziedzic et al. 2017: 6551).

In der Studie von Kröger et al konnte gezeigt werden, dass trotz der präventiven Therapie mit Ganciclovir auch ohne CMV-Reaktivierung die CMV-seropositiven Patienten ein schlechteres Ergebnis haben (Kroger et al. 2001: 1060). Dies unterstützt die These einer Immunmodulation durch die vorangegangene CMV-Infektion (Varani and Landini 2011: 6).

Die CMV-Erkrankung ist in dem vorliegenden Beobachtungszeitraum nicht aufgetreten. Ursächlich ist dafür primär der Einsatz der präventiven Therapie sowie regelmäßigen Laborkontrollen mit im Falle einer Infektion der frühzeitigen Einleitung der antiviralen Therapie.

Ein weiterer Endpunkt war das Rezidiv der malignen Grunderkrankung (MDS/AML/ALL). Die Grunderkrankungen MDS/AML (43%) und ALL (42,9%) zeigten keinen Unterschied in der Rezidivinzidenz. Die Betrachtung der Rezidivinzidenz in Abhängigkeit des CMV-Serostatus zeigte zunächst keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Risiko tendenziell höher in der Gruppe mit einem CMV-seropositiven Empfänger liegt (51,72 %).

Die Arbeit von Schmidt-Hieber konnte nachweisen, dass bis auf die d-/r- Gruppe alle

anderen Konstellationen ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen (Schmidt-Hieber et al. 2013: 3359). Die Studie von Nachbaur et al. wies eine Korrelation zwischen dem Risiko eines Rezidives und einem CMV-positiven Transplantat nach einer RIC HSZT nach (Nachbaur et al. 2006: 414). Eine interessante Fragestellung ist daher, ob der positive CMV-Serostatus bei beiden Konditionierungsformen (MA/RIC) einen unabhängigen signifikanten Einflussfaktor für das Rezidiv der Grunderkrankung darstellt. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Die GvHD zählt zu einer weiteren wichtigen Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass das Auftreten der GvHD ein Risikofaktor für die CMV-Infektion (Cantoni et al. 2010: 1309, Ljungman et al. 2006: 78) darstellt. In der vorliegenden Analyse wurde eine akute GvHD Grad II-IV bei insgesamt 41 Patienten beobachtet. Es wurde der Einfluss des CMV-Serostatus auf die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD untersucht. Dabei konnte im Gruppenvergleich kein Unterschied der Inzidenz der akuten GvHD gezeigt werden. Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten konnte in einem größeren Patientenkollektiv in der Arbeit von Schmidt-Hieber et al. in der Gruppe von CMV-seropositiven Empfängern eine geringere Inzidenz einer akuten GvHD gezeigt werden (Schmidt-Hieber et al. 2013: 3359).

In der vorliegenden Kohorte wurde eine chronische GvHD bei 37 der auswertbaren Patienten (49,3%) diagnostiziert. Die Patienten überlebten im Mittel mit einer chronischen GvHD 1.164 Tage, im Gegensatz zu Patienten ohne eine chronische GvHD im Mittel 615 Tage ( $p < 0,001$ ). Das Auftreten einer chronischen GvHD stellt einen signifikanten Faktor für das Überleben nach einer allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen dar. Eine mögliche Ursache dafür ist der protektive Einfluss einer GvHD mit geringerer Rezidivrate der malignen Grunderkrankung bei diesen Patientengruppen.

Die Ergebnisse sind jedoch kritisch zu bewerten, da die chronische GvHD vor allem einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben ausübt. So trat zum Beispiel eine chronische GvHD in die Studie von Sullivan et al. im Median nach 201 Tagen bei HLA-identischen Verwandten Spendern und nach 133 Tagen bei HLA-identischen nicht-verwandten Spendern auf (Sullivan et al. 1991: 250). Die mediane Beobachtungsdauer betrug jedoch in dieser Arbeit 176 Tage, sodass dieser Einfluss möglicherweise nicht zur Geltung kommen konnte.

Bei näherer Betrachtung wurde tendenziell eine höhere Inzidenz der chronischen

GVHD in der Gruppe d+/r+ mit 62,07% im Vergleich zu Gruppen von mit einem CMV seronegativen Spender d-/r+ mit 44,00% oder in den Gruppen mit einem CMV seronegativen Empfänger d+/r- 16,67 %; d-/r- 46,67% verzeichnet. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Eine mögliche Ursache dieser Tendenz könnte der intensive Einsatz der immunsuppressiven Therapie bei vorausgegangener CMV-Infektion sein. In der Arbeit vom Schmidt-Hieber et al. mit einem größeren Patientenkollektiv konnte ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied gezeigt werden (Schmidt-Hieber et al. 2013: 3359).

Zusammenfassend stellen der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger einen wichtigen prognostischen Faktor für das Überleben nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen dar.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen die These, dass immunmodulatorische Prozesse nach allogener HSZT durch das Transplantat von einem CMV-seropositiven Spender befördert werden (Koldehoff et al. 2015: 3189). Im Fokus künftiger wissenschaftlicher und klinischer Untersuchungen werden unter anderem die Beeinflussung der CMV spezifischen Immunrekonstitution, z.B. durch Impfungen, werden neue Therapeutika, verbesserte Zelltherapien stehen. Die Bedeutung des CMV Serostatus von Patienten und Spendern unter Berücksichtigung von Grunderkrankung, der Konditionierung, der immunsuppressiven Prophylaxe und Therapie bleiben in Zukunft entscheidende Faktoren für einen Erfolg der allogenen HSZT.

## Abkürzungsverzeichnis

ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CD	Cluster of Differentiation (Differenzierungsgruppen)
CMV	Cytomegalievirus
d	Donor (Spender)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FU	Follow-up
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, granulocyte-colony stimulation factor
GvHD	Transplantat gegen Empfänger Reaktion, Graft-versus-Host Disease
Gy	Gray
HLA	Humane leukozytäre Antigene
HSV	Herpes Simplex Virus
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
MA	High-dose myeloablative Conditionierung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major-Histokompatibilitätskomplex
MMF	Mycophenolatmofetil
MMRD	Nicht HLA-identischer verwandter Spender, Mismatched related Donor

MMUD	Nicht HLA identischer unverwandter Spender, Mismatched unrelated Donor
MRD	HLA-identischer verwandter Spender Matched related Donor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTX	Methotrexat
MUD	HLA-identischer Matched unrelated Donor
OS	Over survival
PCR	Polymerasekettenreaktion
r	Recipient (Empfänger)
RIC	Reduced intensity conditioning
SAA	Schwere Aplastische Anämie
TBI	Total body irradiation
TRM	Transplantationsassoziierte Mortalität, Treatment related Mortality
vs	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beobachtungszeitraum sowie Survival im Mittel in Tagen während der Studienlaufzeit von 4 Jahren und 9 Monaten.....	24
Abbildung 2: Prozentuale Anteile der Patienten, die keine oder Gesamtschweregrad I der akuten GvHD entwickelten und zusammengefasst die Patienten, die eine akute GvHD von Gesamtschweregrad II bis IV entwickelten .....	27
Abbildung 3: Prozentuale Anteile der Patienten, die keine oder eine chronische GvHD entwickelten.....	27
Abbildung 4: Prozentuale Anteile der CMV-Serostatusgruppen d-/ r-, d+/ r, d-/ r+, d+/ r+ .....	28
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus Spender und Empfänger nach allogener HSZT .....	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Tagen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Empfängers.....	35



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Fallgruppe in absoluten und relativen Zahlen (%) .....	29
Tabelle 2: Studienlaufzeit, Beobachtungszeitraum, Survival und Ereignisse .....	31
Tabelle 3: Absolute und relative Anteile der Überlebenden, die mittleren Dauern des Überlebens und Konfidenzintervalle nach 4 CMV-Serostatusgruppen .....	34
Tabelle 4: Absolute und relative Anteile der Überlebenden, die mittleren Dauern des Überlebens und Konfidenzintervalle nach dem CMV-Serostatus des Empfängers .....	35
Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten der malignom- und therapieassoziierten Mortalität nach 4 CMV-Serostatusgruppen bei insgesamt 41 verstorbenen Patienten ..	36
Tabelle 6: Anteile von Patienten, mittlere Dauer bis zur CMV-Infektion und Konfidenzintervalle zu Zeitabschnitten nach CMV-Serostatus des Empfängers.....	38
Tabelle 7: Auftreten eines Rezidivs in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Spenders und des Empfängers .....	39
Tabelle 8: Anteil der Patienten, die eine akute oder chronische GvHD entwickelten, durchschnittliche .....	41
Tabelle 9: Darstellung der als statistisch signifikant identifizierten Faktoren.....	43

## Literaturverzeichnis Uncategorized References

- Abrahamsen, I. W., Somme, S., Haldal, D., Egeland, T., Kvale, D. & Tjonnfjord, G. E. 2005. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica*, 90, 86.
- Akpek, G. 2002. Clinical grading in chronic graft-versus-host disease: is it time for change? *Leuk Lymphoma*, 43, 1211.
- Akpek, G., Lee, S. J., Flowers, M. E., Pavletic, S. Z., Arora, M., Lee, S., Piantadosi, S., Guthrie, K. A., Lynch, J. C., Takatu, A., Horowitz, M. M., Antin, J. H., Weisdorf, D. J., Martin, P. J. & Vogelsang, G. B. 2003. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood*, 102, 802.
- Anasetti, C. 2008. What are the most important donor and recipient factors affecting the outcome of related and unrelated allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol*, 21, 691.
- Apek, G. 2002. Clinical Grading in Chronic Graft-Versus-Host Disease: Is it Time for Change? . *Leukemia and Lymphoma*, 43, 1211.
- Aschan, J. 2006. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br Med Bull*, 77-78, 23.
- Aschan, J. 2007. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: conditioning. *Best Pract Res Clin Haematol*, 20, 295.
- Avetisyan, G., Larsson, K., Aschan, J., Nilsson, C., Hassan, M. & Ljungman, P. 2006. Impact on the cytomegalovirus (CMV) viral load by CMV-specific T-cell immunity in recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 38, 687.
- Barker, J. N., Rocha, V. & Scaradavou, A. 2009. Optimizing unrelated donor cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 154.
- Baron, F., Maris, M. B., Sandmaier, B. M., Storer, B. E., Sorrow, M., Diaconescu, R., Woolfrey, A. E., Chauncey, T. R., Flowers, M. E., Mielcarek, M., Maloney, D. G. & Storb, R. 2005. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 23, 1993.
- Beelen D, M. J. 2012. Jahresbericht 2012. *DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen*.
- Bl Scott, B. S., B Storer Et Al 2006. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 20, 128.
- Boeckh, M., Leisenring, W., Riddell, S. R., Bowden, R. A., Huang, M. L., Myerson, D., Stevens-Ayers, T., Flowers, M. E., Cunningham, T. & Corey, L. 2003. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*, 101, 407.
- Boeckh, M. & Nichols, W. G. 2004. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*, 103, 2003.
- Boeckh, M., Nichols, W. G., Papanicolaou, G., Rubin, R., Wingard, J. R. & Zaia, J. 2003. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 9, 543.
- Bowden, R. A., Sayers, M., Flournoy, N., Newton, B., Banaji, M., Thomas, E. D. & Meyers, J. D. 1986. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med*, 314, 1006.
- Byrne, J. L. & Russell, N. H. 1998. Peripheral blood stem cell transplants. *J Clin Pathol*, 51, 351.
- Cantoni, N., Hirsch, H. H., Khanna, N., Gerull, S., Buser, A., Bucher, C., Halter, J., Heim, D.,

- Tichelli, A., Gratwohl, A. & Stern, M. 2010. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1309.
- Choi, S. W., Levine, J. E. & Ferrara, J. L. 2010. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, 30, 75.
- D P Hart, K. S. P. 2007. Current Status of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82, 325.
- Davies, S. M., Rowe, J. M. & Appelbaum, F. R. 2008. Indications for hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 154.
- Dziedzic, M., Sadowska-Krawczenko, I. & Styczynski, J. 2017. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res*, 37, 6551.
- Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373, 1550.
- Flomenberg, N., Baxter-Lowe, L. A., Confer, D., Fernandez-Vina, M., Filipovich, A., Horowitz, M., Hurley, C., Kollman, C., Anasetti, C., Noreen, H., Begovich, A., Hildebrand, W., Petersdorf, E., Schmeckpeper, B., Setterholm, M., Trachtenberg, E., Williams, T., Yunis, E. & Weisdorf, D. 2004. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*, 104, 1923.
- Frédéric Baron, M. B. M., Brenda M. Sandmaier Et Al 2005. Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative Conditioning Frédéric Baron, Michael B. Maris, Brenda M. Sandmaier, . *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 23, 1993.
- Ganepola, S., Gentilini, C., Hilbers, U., Lange, T., Rieger, K., Hofmann, J., Maier, M., Liebert, U. G., Niederwieser, D., Engelmann, E., Heilbronn, R., Thiel, E. & Uharek, L. 2007. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8+ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 39, 293.
- George, B., Pati, N., Gilroy, N., Ratnamohan, M., Huang, G., Kerridge, I., Hertzberg, M., Gottlieb, D. & Bradstock, K. 2010. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*, 12, 322.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., Lerner, K. G. & Thomas, E. D. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18, 295.
- Gupta, V., Tallman, M. S., He, W., Logan, B. R., Copelan, E., Gale, R. P., Khoury, H. J., Klumpp, T., Koreth, J., Lazarus, H. M., Marks, D. I., Martino, R., Rizzieri, D. A., Rowe, J. M., Sabloff, M., Waller, E. K., Dipersio, J. F., Bunjes, D. W. & Weisdorf, D. J. 2010. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood*, 116, 1839.
- Hakki, M., Riddell, S. R., Storek, J., Carter, R. A., Stevens-Ayers, T., Sudour, P., White, K., Corey, L. & Boeckh, M. 2003. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*, 102, 3060.
- Hart, D. P. & Peggs, K. S. 2007. Current status of allogeneic stem cell transplantation for treatment of hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther*, 82, 325.
- Hebart, H. & Einsele, H. 2004. Clinical aspects of CMV infection after stem cell transplantation. *Hum Immunol*, 65, 432.

- Hiemenz, J. W. 2009. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*, 46, 289.
- Hilgendorf, I., Greinix, H., Halter, J. P., Lawitschka, A., Bertz, H. & Wolff, D. 2015. Long-Term Follow-up After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 51.
- Jagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., Williams, K. M., Wolff, D., Cowen, E. W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N. S., Cheng, G. S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C. L., Mitchell, S. A., Martin, P. J., Shulman, H., Wu, R. S., Cutler, C. S., Vogelsang, G. B., Lee, S. J., Pavletic, S. Z. & Flowers, M. E. 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 389.
- Jenq, R. R. & Van Den Brink, M. R. 2010. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*, 10, 213.
- Junghanss, C., Boeckh, M., Carter, R. A., Sandmaier, B. M., Maris, M. B., Maloney, D. G., Chauncey, T., Mcsweeney, P. A., Little, M. T., Corey, L. & Storb, R. 2002. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*, 99, 1978.
- Junghanss, C., Marr, K. A., Carter, R. A., Sandmaier, B. M., Maris, M. B., Maloney, D. G., Chauncey, T., Mcsweeney, P. A. & Storb, R. 2002. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8, 512.
- Kanate, A. S., Pasquini, M. C., Hari, P. N. & Hamadani, M. 2014. Allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia: Current state in 2013 and future directions. *World J Stem Cells*, 6, 69.
- Kernan, N. A., Collins, N. H., Juliano, L., Cartagena, T., Dupont, B. & O'reilly, R. J. 1986. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood*, 68, 770.
- Kim, S. H., Kee, S. Y., Lee, D. G., Choi, S. M., Park, S. H., Kwon, J. C., Eom, K. S., Kim, Y. J., Kim, H. J., Lee, S., Min, C. K., Kim, D. W., Choi, J. H., Yoo, J. H., Lee, J. W. & Min, W. S. 2013. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transpl Infect Dis*, 15, 49.
- Koldehoff, M., Lindemann, M., Opalka, B., Bauer, S., Ross, R. S. & Elmaagacli, A. H. 2015. Cytomegalovirus induces apoptosis in acute leukemia cells as a virus-versus-leukemia function. *Leuk Lymphoma*, 56, 3189.
- Kollman, C., Howe, C. W., Anasetti, C., Antin, J. H., Davies, S. M., Filipovich, A. H., Hegland, J., Kamani, N., Kernan, N. A., King, R., Ratanatharathorn, V., Weisdorf, D. & Confer, D. L. 2001. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, 98, 2043.
- Kroger, N., Zabelina, T., Kruger, W., Renges, H., Stute, N., Schrum, J., Kabisch, H., Schafhausen, P., Jaburg, N., Loliger, C., Schafer, P., Hinke, A. & Zander, A. R. 2001. 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*, 113, 1060.
- Kumar, C. C. 2011. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*, 2, 95.
- Kumar, P., Defor, T. E., Brunstein, C., Barker, J. N., Wagner, J. E., Weisdorf, D. J. & Burns, L. J.

2008. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphocytic leukemia: impact of donor source on survival. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 1394.
- Li, C. R., Greenberg, P. D., Gilbert, M. J., Goodrich, J. M. & Riddell, S. R. 1994. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood*, 83, 1971.
- Ljungman, P. 2002. Beta-herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis*, 186 Suppl 1, S99.
- Ljungman, P., Brand, R., Einsele, H., Frassoni, F., Niederwieser, D. & Cordonnier, C. 2003. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood*, 102, 4255.
- Ljungman, P., Brand, R., Hoek, J., De La Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Styczynski, J., Ward, K. N., Cesaro, S., Infectious Diseases Working Party of the European Group For, B. & Marrow, T. 2014. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 59, 473.
- Ljungman, P., Griffiths, P. & Paya, C. 2002. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 34, 1094.
- Ljungman, P., Hakki, M. & Boeckh, M. 2011. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*, 25, 151.
- Ljungman, P., Perez-Bercoff, L., Jonsson, J., Avetisyan, G., Sparrelid, E., Aschan, J., Barkholt, L., Larsson, K., Winiarski, J., Yun, Z. & Ringden, O. 2006. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, 91, 78.
- Lorea Beloki, M. C., Cristina Mansilla Et Al 2014. CMV-specific T cell isolation from G-CSF mobilized peripheral blood: depletion of myeloid progenitors eliminates non-specific binding of MHC-multimers. *Journal of Translational Medicine*, 12, 1.
- Mackall, C., Fry, T., Gress, R., Peggs, K., Storek, J., Toubert, A., Center for International, B., Marrow Transplant, R., National Marrow Donor, P., European, B., Marrow Transplant, G., American Society Of, B., Marrow, T., Canadian, B., Marrow Transplant, G., Infectious Disease Society Of, A., Society for Healthcare Epidemiology Of, A., Association of Medical, M., Infectious Diseases, C., Centers for Disease, C. & Prevention 2009. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*, 44, 457.
- Mikulska, M., Raiola, A. M., Bruzzi, P., Varaldo, R., Annunziata, S., Lamparelli, T., Frassoni, F., Tedone, E., Galano, B., Bacigalupo, A. & Viscoli, C. 2012. CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 92.
- Nachbaur, D., Clausen, J. & Kircher, B. 2006. Donor cytomegalovirus seropositivity and the risk of leukemic relapse after reduced-intensity transplants. *Eur J Haematol*, 76, 414.
- Nassar, A., Elgohary, G., Elhassan, T., Nurgat, Z., Mohamed, S. Y. & Aljurf, M. 2014. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant*, 2014, 980301.
- Nichols, W. G. & Boeckh, M. 2000. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. *J Clin Virol*, 16, 25.
- Nichols, W. G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C. & Boeckh, M. 2002. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*, 185, 273.
- Ozdemir, E., Saliba, R. M., Champlin, R. E., Couriel, D. R., Giral, S. A., De Lima, M., Khouri,

- I. F., Hosing, C., Kornblau, S. M., Anderlini, P., Shpall, E. J., Qazilbash, M. H., Molldrem, J. J., Chemaly, R. F. & Komanduri, K. V. 2007. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 40, 125.
- Pidala, J., Anasetti, C., Kharfan-Dabaja, M. A., Cutler, C., Sheldon, A. & Djulbegovic, B. 2009. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 1415.
- Pingali, S. R. & Champlin, R. E. 2015. Pushing the envelope-nonmyeloablative and reduced intensity preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 50, 1157.
- Platzbecker, U. 2013. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 522.
- R. Yamazaki, Y. T., H. Nakasone Et Al 2014. Allotype analysis to determine the origin of cytomegalovirus immunoglobulin-G after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 16, 904.
- Regierer, K. P. a. C. 2007. Facharzt Hämatologie Onkologie.
- Schmidt-Hieber, M., Blau, I. W., Richter, G., Turkmen, S., Bommer, C., Thiel, G., Neitzel, H., Stroux, A., Uharek, L., Thiel, E. & Blau, O. 2010. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Genet Cytogenet*, 198, 135.
- Schmidt-Hieber, M., Labopin, M., Beelen, D., Volin, L., Ehninger, G., Finke, J., Socie, G., Schwerdtfeger, R., Kroger, N., Ganser, A., Niederwieser, D., Polge, E., Blau, I. W. & Mohty, M. 2013. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*, 122, 3359.
- Scott, B. L., Sandmaier, B. M., Storer, B., Maris, M. B., Sorrow, M. L., Maloney, D. G., Chauncey, T. R., Storb, R. & Deeg, H. J. 2006. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*, 20, 128.
- Seggewiss, R. & Einsele, H. 2010. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*, 115, 3861.
- Shapira, M. Y., Hai, A. A., Tsigotis, P., Resnick, I. B., Or, R. & Slavin, S. 2007. Hematopoietic stem cell therapy for malignant diseases. *Ann Med*, 39, 465.
- Sorrow, M. L., Maris, M. B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G. & Storer, B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912.
- Storek, J. 2008. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther*, 8, 583.
- Storek, J., Gooley, T., Witherspoon, R. P., Sullivan, K. M. & Storb, R. 1997. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts. *Am J Hematol*, 54, 131.
- Sullivan, K. M., Agura, E., Anasetti, C., Appelbaum, F., Badger, C., Bearman, S., Erickson, K., Flowers, M., Hansen, J., Loughran, T. & Et Al. 1991. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*, 28, 250.
- Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., Lu, W. C. & Ferree, J. W. 1957. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*, 257, 491.
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J. R., Young, J. A., Boeckh, M. J., Center for International, B., Marrow, R., National Marrow Donor, P., European, B., Marrowtransplant, G., American Society Of, B., Marrow, T., Canadian, B.,

- Marrow Transplant, G., Infectious Diseases Society Of, A., Society for Healthcare Epidemiology Of, A., Association of Medical, M., Infectious Disease, C., Centers for Disease, C. & Prevention 2009. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 1143.
- Tsirigotis, P., Byrne, M., Schmid, C., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N. C., Giebel, S., Mohty, M., Savani, B. N. & Nagler, A. 2016. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 51, 1431.
- V. Craenenbroeck, E. S., S. Anguille 2015. Induction of cytomegalovirus-specific T cell responses in healthy volunteers and allogeneic stem cell recipients using vaccination with messenger RNA-transfected dendritic cells. *Transplantation*, 99, 120.
- Valcarcel, D. & Martino, R. 2007. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol*, 19, 660.
- Valcarcel, D., Martino, R., Caballero, D., Martin, J., Ferra, C., Nieto, J. B., Sampol, A., Bernal, M. T., Pinana, J. L., Vazquez, L., Ribera, J. M., Besalduch, J., Moraleda, J. M., Carrera, D., Brunet, M. S., Perez-Simon, J. A. & Sierra, J. 2008. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol*, 26, 577.
- Van Craenenbroeck, A. H., Smits, E. L., Anguille, S., Van De Velde, A., Stein, B., Braeckman, T., Van Camp, K., Nijs, G., Ieven, M., Goossens, H., Berneman, Z. N., Van Tendeloo, V. F., Verpooten, G. A., Van Damme, P. & Cools, N. 2015. Induction of cytomegalovirus-specific T cell responses in healthy volunteers and allogeneic stem cell recipients using vaccination with messenger RNA-transfected dendritic cells. *Transplantation*, 99, 120.
- Varani, S. & Landini, M. P. 2011. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae*, 2, 6.
- Villa, N. Y., Rahman, M. M., Mcfadden, G. & Cogle, C. R. 2016. Therapeutics for Graft-versus-Host Disease: From Conventional Therapies to Novel Virotherapeutic Strategies. *Viruses*, 8.
- Von Laer, D., Meyer-Koenig, U., Serr, A., Finke, J., Kanz, L., Fauser, A. A., Neumann-Haefelin, D., Brugger, W. & Hufert, F. T. 1995. Detection of cytomegalovirus DNA in CD34+ cells from blood and bone marrow. *Blood*, 86, 4086.
- Yamazaki, R., Tanaka, Y., Nakasone, H., Sato, M., Terasako-Saito, K., Sakamoto, K., Akahoshi, Y., Nakano, H., Ugai, T., Yamasaki, R., Wada, H., Ishihara, Y., Kawamura, K., Ashizawa, M., Kimura, S. I., Kikuchi, M., Kako, S., Kanda, J., Tanihara, A., Nishida, J. & Kanda, Y. 2014. Allotype analysis to determine the origin of cytomegalovirus immunoglobulin-G after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*, 16, 904.
- Zhou, W., Longmate, J., Lacey, S. F., Palmer, J. M., Gallez-Hawkins, G., Thao, L., Spielberger, R., Nakamura, R., Forman, S. J., Zaia, J. A. & Diamond, D. J. 2009. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood*, 113, 6465.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Judith Julija Sverdlov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des CMV-Status von Spender und Empfänger auf die Ergebnisse der allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

## Danksagung

Mein großer Dank geht vor allem an meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Igor Wolfgang Blau. Seine wertvolle Unterstützung und seine unendliche Geduld bei der Erstellung meiner Promotion weiß ich ganz besonders zu schätzen.

Darüber hinaus danke ich meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Schmidt-Hieber für seine Mühe bei dem Prozess diese Arbeit ins Leben zu rufen.

Ohne den bedingungslosen fachlichen und emotionalen Beistand meiner Freundin, Sabrije Moulla, hätte ich nicht den Mut gehabt mein wissenschaftliches Interesse in Form dieser Arbeit zum Ausdruck zu bringen. Ich danke ihr von ganzem Herzen.

Ich danke Susanna Zipstein und Silvia Kraatz für den unermüdlichen täglichen Glauben an mich in den Jahren des wissenschaftlichen Arbeitens.

Außerdem danke ich meinem zukünftigen Ehemann, Hendrik Jütte, für seine stetige konstruktive Unterstützung.

Abschließend möchte ich meinem Oberarzt, Herrn Dr. med. Potenberg meinen Dank für seine fachliche Kritik, seine tägliche Inspiration als Arzt und den Glauben an mich als Ärztin aussprechen.

Ich widme meine Arbeit meinem Vater, Dr. Leonid Sverdlov.