

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE

Virale Reaktivierungen nach allogener Stammzelltransplantation bei Kindern

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Gasparyan (geb. Düver)

aus Oberkochen

Würzburg, März 2020



Referent: Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Jochen Bodem

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen der Stammzelltransplantation in der Pädiatrie	2
1.1.1	Arten der SZT	2
1.1.2	Indikation	3
1.1.3	Spendersuche.....	6
1.1.4	Ablauf einer SZT	7
1.1.5	Immunrekonstitution nach SZT.....	8
1.2	GvHD	10
1.2.1	aGvHD	11
1.2.2	cGvHD	13
1.2.3	GvL/GvT	14
1.3	Graftmanipulation.....	14
1.4	Häufige transplantationsassoziierte Virusinfektionen.....	16
1.4.1	EBV.....	17
1.4.2	CMV.....	18
1.4.3	HHV-6	19
1.4.4	HSV	21
1.4.5	VZV.....	22
1.4.6	ADV	23
1.5	Motivation und Fragestellung.....	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Studienkollektiv	26
2.2	Datenquellen	28
2.3	Definitionen	29
2.4	Virologie	30
2.5	Graftmanipulation.....	32
2.6	GvHD	32
2.7	Immunrekonstitution.....	33
2.8	Statistische Methoden.....	34
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Virologie	36
3.2	Einflussfaktoren für Virusinfektionen.....	41
3.2.1	Allgemeine Risikofaktoren	41

3.2.2	GvHD	47
3.2.3	Graftmanipulation	48
3.2.4	Immunrekonstitution	51
3.2.5	Multivariate Analyse.....	57
3.3	Auswirkungen von Virusinfektionen	58
4	Diskussion	63
4.1	EBV	63
4.2	CMV	64
4.3	HHV-6	66
4.4	HSV und VZV	67
4.5	ADV.....	69
4.6	Weitere Risikofaktoren für virale Infektionen.....	69
4.6.1	GvHD	72
4.6.2	Immunrekonstitution	73
4.7	Multivariate Analyse.....	75
4.8	Auswirkungen von Virusinfektionen	75
5	Zusammenfassung	77
6	Anhang	79
	Literaturverzeichnis	82
	Abkürzungsverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis.....	III
	Tabellenverzeichnis.....	IV
	Danksagung	V
	Lebenslauf.....	VI

1 Einleitung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) ist ein effektives, etabliertes Verfahren, das die Heilung einer Vielzahl von Erkrankungen ermöglicht. Weltweit werden jährlich über 68.000 SZT durchgeführt [1], mit stetig steigender Tendenz. In der Pädiatrie stellt dieses Verfahren aufgrund der kurativen Behandlungsmöglichkeiten vieler maligner und nicht-maligner Erkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems eine sehr wichtige Therapiemöglichkeit dar.

Die Stammzelltherapie wird als *die* medizinische Behandlungsform des 21. Jahrhunderts beschrieben [2]. Im Jahre 1990 wurde E. Donnall Thomas, einem der Pioniere auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation, der Nobelpreis für Medizin verliehen. Thomas hatte bereits 1957 die erste SZT am Menschen durchgeführt, damals noch mit wenig Kenntnis der notwendigen Kompatibilität von Spender und Empfänger [3]. 1968 gelangen schließlich die ersten erfolgreichen SZT bei pädiatrischen Patienten mit kompatiblen Geschwisterspendern [4; 5].

Trotz der vielen Fortschritte der letzten Jahrzehnte bleibt die SZT eine risikoreiche Therapie. Die starke Immunsuppression in der Posttransplantationsphase begünstigt opportunistische Infektionen mit Pilzen, Viren und Bakterien, und es kommt gehäuft zur Reaktivierung latenter Viren. Abstoßungsreaktionen und Rezidive sind möglich. Ein großes Problem stellt ebenso die gegen den Patienten gerichtete Immunreaktion von transplantierten Zellen (GvHD, s. Kapitel 1.2) dar. Seit den 1980er Jahren werden deshalb zunehmend Versuche unternommen, das Transplantat gezielt zu verändern, indem einige Zelltypen selektiert oder depletiert werden. Von diesen Maßnahmen erhofft man sich eine Reduktion der Immunreaktion ohne gleichzeitige Einbuße der erwünschten Transplantationseffekte (Graftmanipulation, s. Kapitel 1.3).

In dieser Arbeit wird der Fokus besonders auf die Problematik der Virusreaktivierung nach SZT bei Kindern gelegt und mögliche Risikofaktoren und Folgen untersucht.

1.1 Grundlagen der Stammzelltransplantation in der Pädiatrie

1.1.1 Arten der SZT

Grundsätzlich werden zwei Arten der SZT unterschieden, die autologe und die allogene Transplantation. Bei der autologen Transplantation werden hämatopoetische Stammzellen des Patienten gewonnen, kryokonserviert und dem Patienten später im Sinne eines Stammzellrescues reinfundiert. Dies ermöglicht die Durchführung von myeloablativen Hochdosischemotherapien, deren Einsatz ohne anschließende Transplantation letal wäre.

Bei der allogenen Transplantation hingegen stammen die hämatopoetischen Stammzellen nicht vom Patienten selbst, sondern von einem Familien- oder Fremdspender. Der Therapieeffekt dieser Art der SZT beruht auf drei Prinzipien: Zum einen kann die Maximaldosis der Chemotherapie, wie bei der autologen SZT deutlich gesteigert und dadurch auch ein größerer Anti-Tumor-Effekt erzielt werden. Zum anderen kann mit der allogenen SZT ein maligne verändertes, dysfunktionales oder fehlendes Immunsystem oder hämatopoetisches System ausgetauscht werden. Des Weiteren bewirken alloreaktive Spenderlymphozyten einen sogenannten Graft-versus-Leukaemia- (GvL) oder Graft-versus-Tumor-Effekt (GvT), also eine Immunreaktion des Transplantats gegen residuale, maligne veränderte Zellen, was die Rezidivrate zusätzlich senkt. Eine wichtige Voraussetzung für die allogene SZT ist die Kompatibilität von Spender und Empfänger, worauf in Kapitel 1.1.3 genauer eingegangen wird. Im Jahr 2014 erfolgten in Europa 74,5 % der pädiatrischen Transplantationen allogon und 25,5 % autolog [6].

Insbesondere nach allogenen Transplantationen kommt es durch die verzögerte Immunrekonstitution und notwendige Immunsuppression häufig zu viralen Reaktivierungen, weshalb das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der allogenen SZT liegt.

Das Prinzip der SZT beruht auf der Übertragung von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen. Aus diesen Vorläuferzellen kann sich eine Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten, T- und B-Lymphozyten und Monozyten, differenzieren. Darüber hinaus besitzen sie die

Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Die Stammzellen exprimieren das Protein CD34 auf ihrer Oberfläche, das zur Abgrenzung von anderen Zellpopulationen verwendet werden kann. Ort der Hämatopoese ist das Knochenmark, wo die Vorläuferzellen etwa 0,5 – 5 % der Zellen ausmachen [7; 8, S. 36]. Eine Möglichkeit der Stammzellgewinnung ist folglich die Entnahme von Knochenmark. Sie erfolgt in der Regel unter Vollnarkose durch mehrfache Punktion der hinteren Beckenkämme. Nach Aufreinigung und weiterer Verarbeitung kann das Transplantat dem Empfänger über einen zentralen Zugang transfundiert werden. Auch im peripheren Blut finden sich hämatopoetische Stammzellen, wenn auch in deutlich geringerer Konzentration. Nur etwa 0,06 % der kernhaltigen Zellen im Blut eines gesunden Spenders exprimieren CD34 [7]. Um eine suffiziente Sammlung von Stammzellen aus dem peripheren Blut möglich zu machen, ist eine zusätzliche Mobilisierung von Zellen aus dem Knochenmark erforderlich. Dazu wird dem Spender der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF (engl.: granulocyte colony stimulating factor) über einen Zeitraum von mehreren Tagen verabreicht und im Anschluss eine Stammzellapherese durchgeführt. Mit dieser Technik können ausreichend Blutstammzellen (PBSC, engl.: peripheral blood stem cells) aus dem peripheren Blut gesammelt werden. Wie bei der Knochenmarkspende werden auch PBSC dem Empfänger über zentrale Katheter infundiert. Die Methode der PBSC ist erst seit den 1990er Jahren für den klinischen Einsatz verfügbar und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [9]. Heutzutage werden 31,8 % der allogenen SZT bei Kindern in Europa mit PBSC durchgeführt und 59,5 % mit Knochenmark [6]. Eine dritte Stammzellquelle ist Nabelschnurrestblut. Es enthält eine hohe Konzentration an Vorläuferzellen, dennoch sind die gewonnenen Zellmengen in der Regel nur für Transplantationen von sehr jungen Kindern ausreichend. Bei der pädiatrischen allogenen SZT entfallen etwa 8,7 % auf diese Transplantationsart [6; vgl. zu diesem Abschnitt 10].

1.1.2 Indikation

Durch die allogene SZT kann eine Vielzahl verschiedenster Erkrankungen dauerhaft geheilt werden. Die häufigsten Indikationen sind Leukämien und Lymphome, die in der Pädiatrie auch bei konventioneller Therapie oft eine gute

Prognose aufweisen. Die SZT ist deshalb vor allem Patienten mit einer Hochrisikokonstellation, wie fehlendem Ansprechen auf die konventionelle Therapie, hoher Tumorlast oder speziellen Chromosomenaberrationen und Immunphänotypen, vorbehalten.

Für viele Blutbildungsstörungen, Hämoglobinopathien und Immundefekte ist die allogene SZT die einzige kurative Therapie. Oftmals sind diese Erkrankungen kongenital und sollten so früh wie möglich, noch vor dem Eintreten irreversibler Schäden, therapiert werden. Bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID), kann in der Regel die Konditionierungsphase entfallen, da die Immunabwehr krankheitsbedingt bereits nahezu erloschen ist.

Auch bei einigen metabolischen Störungen und Speicherkrankheiten können durch die allogene SZT funktionstüchtige Zellen eingeschleust und der Krankheitsverlauf dadurch aufgehalten werden. Zahlreiche weitere Anwendungsgebiete, beispielsweise schwerwiegende Autoimmunerkrankungen wie die Multiple Sklerose, werden aktuell erforscht [11].

Abbildung 1.1 bietet einen Überblick über Indikationen der pädiatrischen allogenen SZT in Europa im Jahr 2012.

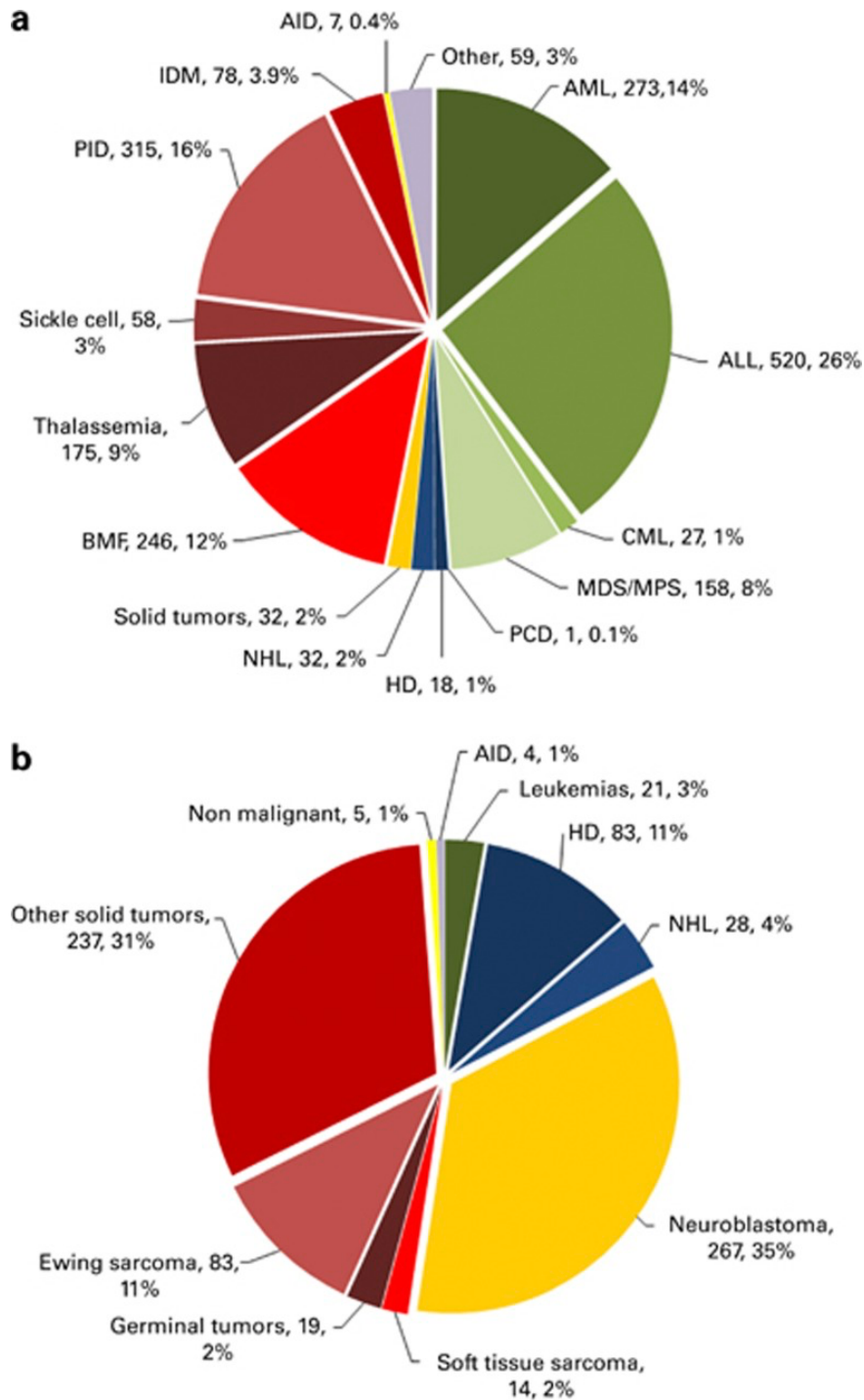


Abbildung 1.1 Verteilung der Indikationen zur pädiatrischen allogenen (a) und autologen (b) SZT in 109 europäischen Zentren im Jahr 2012 (Abbildung übernommen aus: Passweg et al: Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation, Figure 4. Bone Marrow Transplantation 2014, 49(6):744-750, CC-BY-NC-ND 3.0.[12]).

AML, akute myeloische Leukämie; ALL, akute lymphatische Leukämie; CML, chronische myeloische Leukämie; MDS/MPS, myelodysplastisches/myeloproliferatives Syndrom; PCD, plasma cell disorder; HD, Morbus Hodgkin; NHL, non-Hodgkin Lymphom; BMF, Knochenmarksinsuffizienz; PID, primäre Immundefekte; IDM, kongenitale metabolische Erkrankungen; AID, Autoimmunerkrankungen.

1.1.3 Spendersuche

Für eine allogene SZT muss zunächst ein kompatibler Spender gefunden werden. Von großer Bedeutung ist hierbei das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System), die humane Ausprägungsform des major histocompatibility complex (MHC). Dabei handelt es sich um vererbliche Gewebsmerkmale, die in Form von Polypeptidketten auf fast jeder Körperzelle vorhanden sind. Ihre Hauptfunktion besteht in der Vermittlung einer Immunantwort auf körperfremde Substanzen, indem sie die Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen ermöglichen. Das HLA-System unterscheidet topographisch und funktional drei Klassen, die wiederum mehrere Untergruppen aufweisen, die in vielen tausend verschiedenen Ausprägungen vorliegen können [13]. Man schätzt, dass dadurch mehrere Millionen Allel-Kombinationen möglich sind [14]. Für die SZT sind besonders die Klasse-I-Antigene HLA-A, HLA-B und HLA-C, und Klasse-II-Antigene HLA-DRB1 und HLA-DQB1 von Bedeutung, weshalb diese Merkmale bei Spender und Empfänger durch eine molekulargenetische Testung bestimmt und abgeglichen werden. Je größer die Übereinstimmung, desto besser ist das Transplantat für den Patienten geeignet.

Die Vererbung der HLA-Merkmale folgt den Mendelschen Regeln im Sinne einer kodominanten Vererbung mit einer Besonderheit: Die Gene der HLA-Merkmale sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert und bilden zusammen einen sogenannten Haplotyp, der komplett in dieser Ausprägung vererbt wird. Demnach stimmen die HLA-Merkmale eines Kindes zum Beispiel zur Hälfte mit denen eines Elternteils überein.

Da Geschwister des Patienten folglich in 25 % der Fälle übereinstimmende HLA-Merkmale aufweisen, beginnt hier in der Regel die Spendersuche. Findet sich kein passender Spender, kann die Suche auf die restliche Familie erweitert oder auch unverwandte Fremdspender (MUD, engl.: matched unrelated donor) herangezogen werden. 1974 wurde die erste Stammzellbank eingerichtet [15], um auch bei fehlendem Familienspender dem Patienten eine SZT ermöglichen zu können. Aktuell stehen über 34 Millionen registrierte Spender zur Verfügung [16], wodurch für etwa 70 % der Patienten ein kompatibles Transplantat gefunden

werden kann. Für ethnische Minderheiten kann dieser Prozentsatz allerdings deutlich geringer ausfallen [17].

Um in Zukunft jedem Patienten, auch mit sehr seltenen HLA-Merkmalen, eine SZT anbieten zu können, wurden neue Methoden entwickelt, die jedoch mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko vergesellschaftet sein können. Besonders hervorzuheben sind die Transplantation von Nabelschnurblut, für die durch eine verminderte immunologische Reaktivität die HLA-Kompatibilität eine geringere Rolle spielt, und die Verwendung von haploidenten Spendern. Bei haploidenten Transplantaten stimmt die Hälfte der HLA-Merkmale mit denen des Empfängers überein. Dies ist in der Regel bei Eltern, Geschwistern und Kindern des Patienten der Fall, sodass theoretisch für nahezu jeden Patienten ein Spender vorhanden wäre. Ein weiterer Vorteil ist die zeitnahe Verfügbarkeit eines Transplantats und die Erreichbarkeit des Spenders, falls eine erneute Zellspende notwendig werden sollte. Die haploide SZT ist jedoch nur nach einer speziellen Aufarbeitung des Transplantats möglich (s. Kapitel 1.3) und mit höheren Komplikationsraten verbunden.

1.1.4 Ablauf einer SZT

Der zeitliche Verlauf einer SZT lässt sich in die Abschnitte Konditionierung, Transplantation und Aplasie mit nachfolgender Regeneration gliedern.

Zur Konditionierung werden dem Patienten vor der Transplantation verschiedene Chemotherapeutika verabreicht. Zusätzlich kann die medikamentöse Konditionierung je nach Risikoprofil und zugrundeliegender Erkrankung mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI, engl.: total body irradiation) kombiniert werden. Ziel ist die Entfernung der Empfängerhämatopoese (Myeloablation), um die Ansiedlung neuer Stammzellen zu ermöglichen. Die Konditionierung wirkt stark immunsuppressiv, was von großer Bedeutung ist, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern. Je nach Intensität kann sie zu multiplen Nebenwirkungen führen. Schon früh treten Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Haarausfall auf. Seltener kommt es auch zu schweren Nebenwirkungen, wie dem hepatischen sinusoidalen Obstruktionssyndrom oder einer diffusen interstitiellen Pneumonie. Bei

Kindern werden häufig Spätfolgen der Konditionierung beobachtet. Dazu zählen Wachstumsstörungen, Schilddrüsendysfunktion, Katarakt, Infertilität und die Induktion von Zweitmalignomen.

Das Transplantat wird dem Patienten nach erfolgter Konditionierung über einen zentralen Katheter infundiert. Die Zellen finden selbstständig durch eine Reihe von Homing- und Integrinfaktoren den Weg in den „leeren“ Knochenmarksraum. Alternativ zur Verwendung aller gesammelten Zellen kann auch eine Selektion oder Depletion bestimmter Zellgruppen vorgeschaltet werden. Im Kapitel 1.3 werden einige dieser Graftmanipulationsverfahren genauer erläutert.

Der Transplantation folgt eine Aplasiephase, in der sich die Hämatopoese regeneriert. Eine intensive Betreuung und Isolation sind in dieser Zeit notwendig. Meist ist nach der SZT eine Gabe von Immunsuppressiva erforderlich, um eine gegen den Patienten gerichtete Immunreaktion der transplantierten Zellen (GvHD, engl.: Graft-versus-Host-Disease; siehe Kapitel 1.2) zu unterdrücken. Durch das Fehlen einer zellulären Immunabwehr, die Gabe von immunsupprimierenden Medikamenten und der durch die Konditionierung geschädigten Schleimhäute ist der Patient in der Aplasiephase extrem infektionsgefährdet. Mit Umkehrisolation und der Unterbringung des Patienten in speziellen Überdruckzimmern wird neben dem prophylaktischen Einsatz antibiotischer, antifungaler und antiviraler Medikamente versucht, das Infektionsrisiko zu minimieren. Die unzureichende Produktion von Erythrozyten und Thrombozyten kann durch Transfusionen ausgeglichen werden. Auf virale Komplikationen wird im Kapitel 1.4 genauer eingegangen. Weitere Risiken nach einer SZT sind Abstoßungsreaktionen durch verbliebene patienteneigene Immunzellen und das Rezidiv der Grunderkrankung durch verbliebene maligne Zellen.

Verläuft die SZT komplikationsfrei, können die Patienten in der Regel nach 3 - 4 Wochen in die ambulante Nachbetreuung entlassen werden.

1.1.5 Immunrekonstitution nach SZT

Die Rekonstitution des Immunsystems ist ein langwieriger, essentieller Prozess, der von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst wird. Dabei spielen nicht nur

Komplikationen nach Transplantation (z. B. Infektionen und GvHD), sondern auch Faktoren vor (z. B. Alter und Grunderkrankung) und während der SZT (z. B. Konditionierung, Spendereigenschaften und Graftmanipulation) eine große Rolle [18]. Generell ist zu beachten, dass die Wiederherstellung der normalen Zellfunktion meist länger dauert als die Rekonstitution der absoluten Zellzahlen. Überwachen lässt sich dieser Prozess neben den üblichen Zellzahlen im großen Blutbild auch durch regelmäßige Knochenmarkspunktionen und der Erhebung eines Immunstatus mittels Durchflusszytometrie (FACS) aus dem Blut oder KM (Knochenmark). Mit der FACS lassen sich zum Beispiel die Subgruppen der Lymphozyten anhand von Oberflächenmerkmalen quantifizieren. Für die Beurteilung der Effektivität der Immunantwort und der Tumorsurveillance ist vor allem die Analyse ebendieses lymphozytären Kompartiments von Interesse.

Das unspezifische Immunsystem regeneriert bereits in den ersten Monaten nach SZT [19], sodass Monozyten, Granulozyten und NK-Zellen schon früh einen ersten Schutz vor Infektionen bieten. Der Zielwert von über 500 Granulozyten/ μ l an 3 konsekutiven Tagen im Blut wird als frühe Bestätigung eines Engraftments, also des erfolgreichen Anwachsens des Transplantats, verwendet. Dieser Zielwert wird in der Regel nach 2 bis 3 Wochen erreicht.

T-Zellen sind in den ersten Monaten nach SZT noch stark erniedrigt. CD8⁺-Zellen (zytotoxische T-Zellen) erreichen etwa ein Jahr nach SZT wieder Normwerte, während bei CD4⁺-Zellen (T-Helferzellen) mehrere Jahre vergehen können. Zunächst regenerieren die entsprechenden Gedächtnis- und Effektor-T-Zellen, die Zellzahlen von naiven und de-novo T-Zellen erholen sich hingegen langsamer [18; 20] und sind teilweise abhängig von der Thymusfunktion. Eine Normalisierung des T-Zellkompartiments ist bei pädiatrischen Patienten nach 0,5 bis 2 Jahren zu erwarten [21].

Auch B-Zellen finden sich in den ersten Monaten nach SZT kaum im Blut. Nach 2 - 3 Monaten beginnen die Zellzahlen zu steigen, bis sie nach etwa 1 - 2 Jahren sogar supranormale Werte erreichen können. Im Gegensatz zu den T-Zellen finden sich zunächst hauptsächlich naive B-Zellen und erst im Verlauf entwickeln sich Gedächtnis-B-Zellen, ähnlich der Ontogenese des Immunsystems [18; 20].

Abbildung 1.2 zeigt einen schematischen Verlauf der Immunrekonstitution nach SZT.

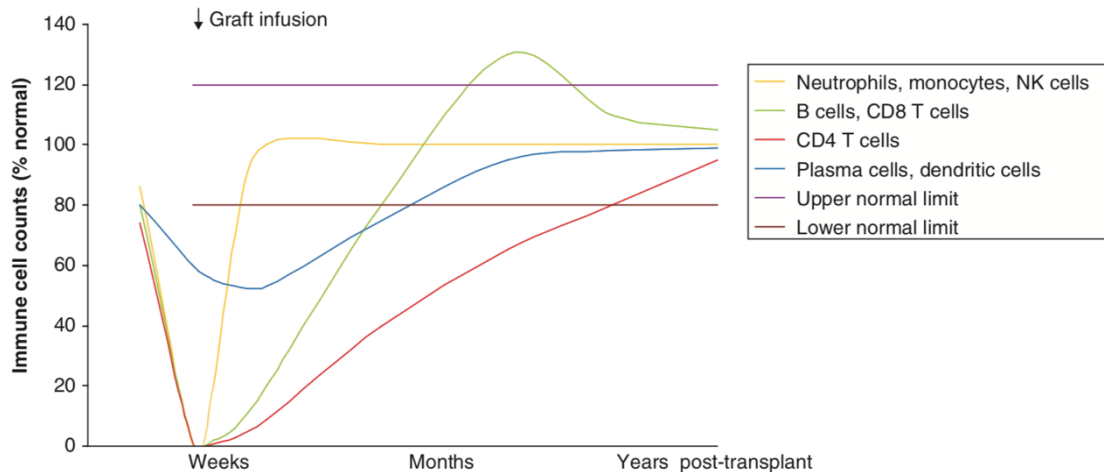


Abbildung 1.2 Schematischer Verlauf der Immunrekonstitution nach myeloablativer SZT. (Abbildung übernommen aus: Storek J: Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. Expert Opinion on Biological Therapy 2008, 8(5):583-597 [20].)

Angabe der Zellzahlen als prozentualer Anteil des Normwerts. Gelbe Linie: angeborene Immunität durch neutrophile Granulozyten, Monozyten und NK-Zellen; grüne Linie: B-Zellen und CD8⁺-Zellen; rote Linie: CD4⁺-Zellen; blaue Linie: Plasmazellen, dendritische Zellen (z. B. Langerhans-Zellen); lila Linie: oberer Normwert; braune Linie: unterer Normwert.

Durch die Transplantation kommt es zum Verlust erworbener spezifischer Immunitäten beim Empfänger, sodass das naive Immunsystem erst wieder durch Antigenkontakt geprägt werden muss. Aus diesem Grund müssen Impfungen nach SZT wiederholt werden. Dies kann bei Totimpfstoffen frühestens nach 6 Monaten, bei Lebendimpfstoffen ab 24 Monaten nach SZT erfolgen, jedoch nur wenn keine Immunsuppression mehr besteht und auch keine aktive GvHD vorliegt [22].

1.2 GvHD

Neben hämatopoetischen Stammzellen ist in den Transplantaten auch ein geringer Anteil immunkompetenter Zellen enthalten, die bei allogener SZT das Gewebe des Empfängers als „fremd“ erkennen und eine Immunreaktion auslösen können. Diese gegen den Empfänger gerichtete Reaktion des Transplantats (GvHD) ist eine häufige und gefährliche Komplikation nach SZT. Andererseits ist diese Immunreaktion auch ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes der

SZT bei maligner Grunderkrankung, da insbesondere T- und NK-Zellen im Transplantat zur Eradikation verbliebener maligner Zellen beitragen. Diese Wirkung ist als Graft-versus-Leukämie- (GvL) oder allgemeiner als Graft-versus-Tumor-Effekt (GvT) bekannt.

Zwar sind Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate in Deutschland standardmäßig leukozytendepletiert, jedoch können auch die wenigen in Blutprodukten verbleibenden Lymphozyten proliferieren und eine GvHD beim stammzelltransplantierten Patienten auslösen. Deshalb dürfen nach SZT nur bestrahlte Konzentrate verabreicht werden.

Grundsätzlich werden zwei Formen der GvHD unterschieden, die akute Form (aGvHD) und die chronische Form (cGvHD), die unterschiedliche Pathomechanismen und Symptome aufweisen. Erfolgte früher die alleinige Unterscheidung anhand des Auftretens vor oder nach Tag 100 post-SZT, wurden inzwischen eine late-onset aGvHD und ein overlap-Syndrom in der Kategorisierung ergänzt, um der unterschiedlichen Symptomatik und Pathogenese besser gerecht zu werden [23].

1.2.1 aGvHD

Ferrara et al. [24] beschreiben die Pathophysiologie der aGvHD als ein Drei-Phasen-Modell (siehe Abbildung 1.3): Die Schädigung des Gewebes im Rahmen der Konditionierung führt zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen und einer gesteigerten Expression von HLA-Molekülen. Die dadurch aktivierten antigen-präsentierenden Zellen (APC) des Empfängers bewirken im zweiten Schritt eine vermehrte Proliferation und Differenzierung von Spender-T-Lymphozyten. Der Kontakt zu Bakterien und Viren an den epithelialen Grenzflächen von Darm und Haut führt zu einer weiteren Verstärkung dieser Aktivierung. In der dritten Phase, der Effektorphase, kommt es schließlich über eine komplexe Kaskade zur Aktivierung zellulärer Faktoren, wie zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen, und löslichen Entzündungsfaktoren, wie beispielsweise TNF- α und Interferon γ . Daraus resultiert eine Apoptose von epithelialen Zielzellen und

eine damit verbundene weitere Schädigung des Gewebes, die sich als aGvHD zeigt.

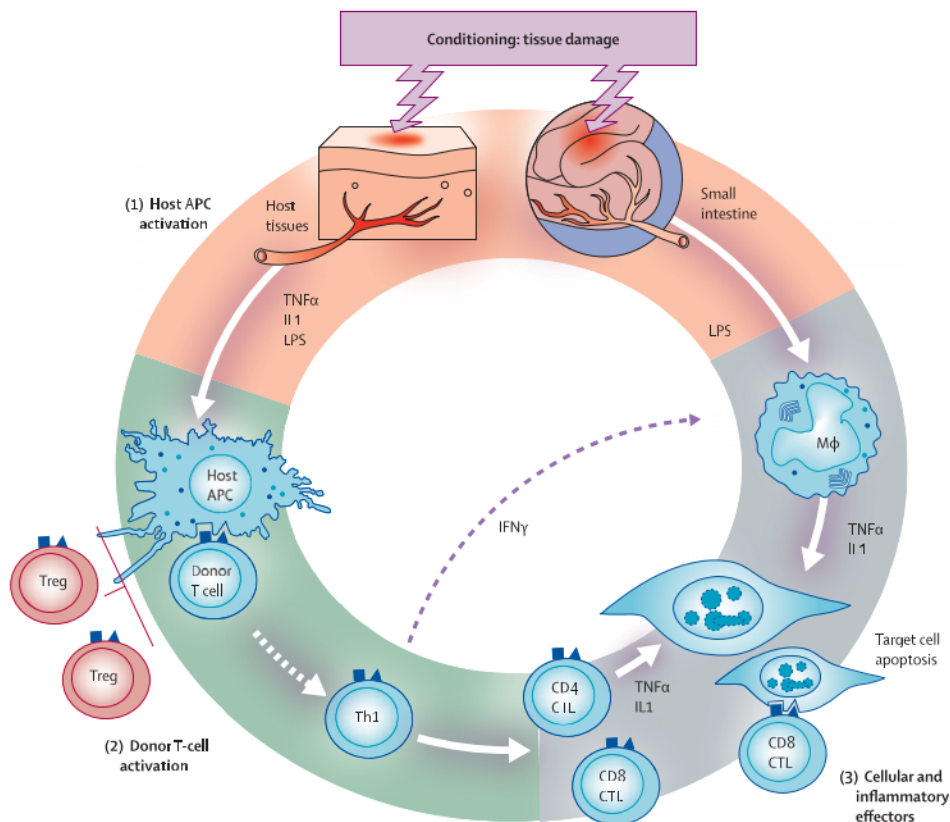


Abbildung 1.3 Pathophysiologie der aGvHD (Abbildung übernommen aus: Ferrara et al.: Graft-versus-host disease. Lancet 2009, 373(9674):1550-1561 [24]).

IL 1, Interleukin 1; IFN γ , Interferon γ ; LPS, Lipopolysaccharid; Treg, T-regulatorische T-Zellen; Th1, Typ 1 T-Helferzellen; CTL, zytotoxische T-Zellen.

An der Haut äußert sich die aGvHD als großflächiges Erythem bis hin zur blasigen Ablösung der Haut, am Darm als fortbestehende blutig-schleimige Durchfälle mit hohen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten und an der Leber als Erhöhung der Leberwerte und Störung der Syntheseleistung. Nach Anzahl und Ausmaß der Organbeteiligung können in der Einteilung nach Glucksberg vier Schweregrade der aGvHD unterschieden werden.

Die Inzidenz nach SZT kann abhängig von Risikofaktoren erheblich schwanken, bewegt sich für die aGvHD Grad III-IV aber etwa im Bereich von 8 - 43 % (mit Prophylaxe) [25-29]. HLA-Differenzen, die Kombination von einem weiblichen Donor mit einem männlichen Empfänger, hohes Alter von Donor und Empfänger

und aggressivere Konditionierungsschemata erhöhen nachweislich die Inzidenz der aGvHD [25; 30].

GvHD-Prophylaxestrategien kommt eine besondere Bedeutung zu, da sich die Therapie oft schwierig gestaltet. Meist kommt dabei eine Kombination von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat mofetil zum Einsatz.

Therapiert wird die aGvHD primär systemisch mit Corticosteroiden unter Fortsetzung der immunsuppressiven Prophylaxe. Ein fehlendes Ansprechen auf die initiale Therapie verschlechtert die Prognose erheblich - nur etwa 30 - 50 % der Patienten mit steroidrefraktärer-GvHD überleben langfristig [31]. Eine Reihe sekundärer Therapieoptionen wird bei der steroidrefraktären aGvHD mit unterschiedlichen Ergebnissen und Nebenwirkungen eingesetzt.

1.2.2 cGvHD

Im Gegensatz zur aGvHD ist noch wenig über die Pathophysiologie der cGvHD bekannt. Eine komplexe Störung der Toleranzmechanismen steht im Vordergrund, an denen auto- und alloreaktive T- und B-Lymphozyten beteiligt sind. Die cGvHD weist multiple Merkmale einer Autoimmunerkrankung auf. Sie kann sich in einer Vielzahl chronischer Hautveränderungen äußern, die z. B. einer Sklerodermie oder einem Lichen planus ähneln. Weitere mögliche Ausprägungsformen sind beispielsweise Siccasymptomatik, Bronchiolitis obliterans, biliäre Zirrhosen, Darmstrikturen oder Arthritiden.

In Bezug auf die aGvHD können drei Formen der cGvHD unterschieden werden: Die progressive cGvHD geht direkt aus einer aGvHD hervor, während bei der quieszenten cGvHD die Erkrankung erst nach abgeklungener früherer aGvHD entsteht. Bei der de-novo cGvHD lag in der Vorgeschichte keine aGvHD vor.

Die cGvHD macht den größten Anteil der Langzeitkomplikationen nach allogener SZT aus. Etwa 20 - 30 % der Kinder entwickeln eine cGvHD [31, S. 111]. Je größer die HLA-Disparität von Spender und Empfänger, desto häufiger tritt diese Komplikation auf. Durch die Symptomatik an sich, aber auch durch die

Nebenwirkungen der Therapie, kann die cGvHD zu einer deutlich verminderten Lebensqualität führen, trägt aber auch deutlich zur späten Mortalität nach SZT bei.

Der größte Risikofaktor für eine cGvHD ist eine anamnestische aGvHD, sodass der Prophylaxe der akuten Form große Bedeutung zukommt.

Therapiert wird die cGvHD in erster Linie systemisch mit Glucocorticoiden, zum Teil auch in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum. Eine langfristige Therapie über mehrere Monate ist erforderlich, auf welche 50 % der Kinder ansprechen [8, S. 86]. Häufig finden zusätzlich topische Immunsuppressiva bei dermatologischen Symptomen Anwendung. Zur Sekundärtherapie kommt eine Vielzahl an Substanzen zum Einsatz, letztendlich steht hier aber noch die Etablierung einer Standardtherapie aus.

1.2.3 GvL/GvT

Bei maligner Grunderkrankung zeigt sich neben der GvHD auch ein positiver Effekt der gegen den Empfänger gerichteten Immunreaktion, die als Graft-versus-Leukaemia- oder allgemeiner als Graft-versus-Tumor-Effekt bezeichnet wird. Lymphozyten im Transplantat können maligne veränderte Zellen erkennen und zerstören, was bei Patienten mit aGvHD oder cGvHD zu erniedrigten Rezidivraten führen kann. Eine GvHD-Prophylaxe muss deshalb mit Bedacht dosiert werden, um diesen Effekt so gut wie möglich nutzen zu können, ohne ein zu großes Risiko für die Entwicklung einer schweren GvHD einzugehen. Darüber hinaus ist die lange andauernde immunsuppressive Therapie mit dem vermehrten Auftreten schwerwiegender Infektionen assoziiert.

Ein anderer Ansatz zur Reduktion der GvHD-Rate, der die negativen Effekte der immunsuppressiven Medikation zu umgehen versucht, ist die Graftmanipulation, die im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

1.3 Graftmanipulation

Neben Stammzellen enthält das Transplantat eine Reihe weiterer Zellen, wie NK-Zellen, dendritische Zellen, verschiedene Untergruppen der T- und B-

Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten. Nach der Entdeckung, dass hauptsächlich alloreaktive T-Zellen die Verursacher der GvHD sind, wurde zunehmend der Ansatz verfolgt, diese in-vitro aus dem Transplantat zu entfernen oder in-vivo zu inaktivieren.

Zur in-vitro-Depletion kommen heutzutage meist immunomagnetische Verfahren zum Einsatz. Dabei werden gegen spezifische Zelloberflächenmoleküle gerichtete monoklonale Antikörper eingesetzt, um die entsprechende Zellpopulation mit magnetischen Mikropartikeln („micro-beads“) zu koppeln. Anschließend können die so markierten Zellen über einen magnetischen Gradienten von der Zellsuspension abgetrennt werden.

Die Selektion von CD34⁺-Blutstammzellen wurde erstmals 1980 angewendet [32] und führte zu einer deutlichen Reduktion der GvHD-Inzidenz, selbst bei Verzicht auf eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Da mit dieser Methode jedoch nicht nur die GvHD-induzierenden T-Zellen, sondern auch sogenannte „facilitating cells“, wie NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten und antigenpräsentierende Zellen, entfernt werden, kann diese Methode mit einer verzögerten Immunrestitution und dem damit verbundenen vermehrten Auftreten von Infektionen einhergehen.

Mit der Entwicklung neuer Antikörper wurde die selektive Depletion von CD3⁺-Zellen, also T-Zellen, möglich. Hier zeigte sich ein neues Problem: Da die Kontrolle von EBV-infizierten B-Zellen hauptsächlich von T-Zellen abhängig ist, bestand ein hohes Risiko einer EBV-assoziierten PTLD (engl.: post-transplant lymphoproliferative disorder), weshalb die CD3⁺-Depletion heutzutage in der Regel mit der Depletion von CD19⁺-B-Zellen kombiniert wird.

Eine neuere Entwicklung stellt die TCR $\alpha\beta$ ⁺-Depletion dar, bei der nur ein Teil der CD3⁺-T-Zellen entfernt wird. TCR $\gamma\delta$ ⁺-T-Lymphozyten, die eine wichtige Rolle in der Abwehr von Infektionen und auch beim GvL-Effekt spielen, bleiben im Transplantat, während die T-Zell-Subgruppe, die vorrangig für die GvHD verantwortlich gemacht wird, depletiert wird.

Die Entwicklung der T-Zell-Depletion (TCD) ist eng mit der Entwicklung der haploidenten SZT verbunden, da hier das GvHD-Risiko besonders hoch ist. Diese Konstellation ist auch heute noch eine der Hauptindikationen der TCD. Auch bei Transplantationen mit einem mismatch in zwei oder mehr Allelen ist eine TCD vor SZT obligat.

1.4 Häufige transplantationsassoziierte Virusinfektionen

Virusinfektionen tragen, trotz bedeutender Fortschritte in Prophylaxe und Therapie, auch heute noch wesentlich zur Morbidität und Mortalität nach SZT bei. Über zwei Drittel aller pädiatrischen SZT-Patienten erkrankt an mindestens einer viralen Infektion in den ersten zwei Jahren nach SZT [33; 34].

Von einer *Infektion* spricht man in der Regel allgemein bei Nachweis viraler Proteine oder Nukleinsäuren oder der Isolation des Virus in jeglicher Körperflüssigkeit oder Gewebe. Die *DNA/RNAämie* beschreibt den speziellen Nachweis von DNA/RNA eines Virus im Blut. Unter einer *Erkrankung* versteht man eine Organerkrankung, die nachweislich durch das jeweilige Virus hervorgerufen wurde.

Herpesviren und Adenoviren besitzen die Eigenschaft, nach einer Infektion im Körper zu überdauern. Dem Immunkompetenten gelingt es normalerweise, diese Erreger unter Kontrolle zu halten. Doch bei Immunsuppression, wie sie beispielsweise mit der SZT einhergeht, geht durch die Fähigkeit zur Reaktivierung eine große Gefahr von diesen latenten Viren aus. Gleichzeitig können durch das Transplantat selbst latente Viren des Spenders auf den Empfänger übertragen werden. Dies trifft insbesondere auf das Cytomegalie- und das Epstein-Barr-Virus zu, die in Blutzellen (vor allem myeloische Vorläuferzellen bzw. B-Zellen) überdauern können.

Srinivasan et al. ermittelten, dass 8 % der Todesfälle in den ersten beiden Jahren nach pädiatrischer SZT durch Infektionen bedingt sind, darunter 24 % durch virale Infektionen. Den größten Anteil machen dabei die Herpesviren aus [35].

Im Folgenden werden die verschiedenen relevanten Herpesviren genauer charakterisiert. Außerdem werden Adenoviren, die ebenfalls häufig nach SZT reaktivieren, näher beschrieben.

1.4.1 EBV

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zu der Gruppe der γ -Herpesviren und persistiert nach einer Primärinfektion lebenslang in B-Zellen [36]. Primärinfektionen verlaufen bei Immunkompetenten meist asymptomatisch, können aber auch das Krankheitsbild der infektiösen Mononukleose hervorrufen.

Es liegen nur wenige Daten zur Seroprävalenz von EBV im Kindesalter vor. Eine Studie aus den USA ermittelte bei Kindern zwischen 6 und 8 Jahren eine Prävalenz von 50 %, bei 18- bis 19-jährigen waren bereits 89 % seropositiv [37]. Zu einer Reaktivierung nach allogener SZT kommt es bei 15,5 - 39,5 % der pädiatrischen Patienten [36; 38-40].

Nach SZT kann das Virus eine Vielzahl von Erkrankungen hervorrufen, darunter fieberhafte Infekte, Pneumonie, Enzephalitis, Hepatitis und PTLD, wovon letztere die häufigste und gefährlichste Form ist [41]. Die PTLD beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die von einer reaktiven polyklonalen Hyperplasie von Lymphozyten bis hin zu aggressiven non-Hodgkin-Lymphomen reichen können. Die Erkrankung tritt nach allogener SZT, je nach vorliegenden Risikofaktoren, mit einer Inzidenz von < 1 % bis 30 % auf [36; 42-44] und ist in über 90 % mit EBV assoziiert. Pathophysiologisch kommt es zu einer übermäßigen B-Lymphozytenproliferation, die durch eine iatrogen supprimierte T-Zell-Funktion nicht ausreichend kontrolliert werden kann. In etwa einem Drittel verläuft die PTLD tödlich [44]. Die PTLD tritt vor allem im ersten Jahr nach SZT auf, die Phase, in der auch die Immunsuppression am intensivsten ist [41; 45]. Da sich die PTLD zu Beginn in der Regel sehr unspezifisch äußert, ein früher Start der Therapie aber elementar für die Reduktion der Letalität ist, versucht man bei Hochrisiko-Patienten durch regelmäßige Kontrollen des EBV-DNA-Gehalts im Blut mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion, engl.: polymerase chain reaction), eine Reaktivierung möglichst früh zu erkennen [36; 43; 45-47]. Therapiemaßnahmen umfassen gegen B-Zellen gerichtete Antikörper wie Rituximab (monoklonaler anti-CD20-Antikörper) und eine beschleunigte Wiederherstellung der T-Zell-Immunität durch Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) oder durch Infusion von spezifisch gegen EBV gerichteten, zytotoxischen T-Zellen [44; 45; 47; 48]. Eine Reduktion der

Immunsuppression kann in der Frühphase versucht werden, wenn dafür keine Kontraindikationen vorliegen [36]. Antivirale Medikamente hingegen zeigen keine Wirksamkeit.

1.4.2 CMV

Das Cytomegalievirus (CMV) gehört zu den β -Herpesviren. Nach einer Primärinfektion, welche im Regelfall mit sehr wenigen klinischen Symptomen einhergeht, entwickelt das Virus eine lebenslange Latenz in myeloischen Vorläuferzellen [49]. Bei Immunkompetenten kann es sporadisch zu subklinischen Reaktivierungen des CMV kommen, während denen eine Übertragung des Virus auf andere Personen möglich ist. In einer Analyse des Registers der *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) waren 53,9 % der Patienten vor SZT seropositiv [50]. Eine Untersuchung von gesunden Blutspendern in Gießen ermittelte eine ähnliche Seroprävalenz von 45,8 % in der Allgemeinbevölkerung [51].

CMV-Primärinfektionen nach SZT sind bei Kindern selten [52]. Die größte Gefahr stellt die Reaktivierung des Virus bei seropositiven Patienten dar, die sich beispielsweise in einer Vielzahl von potentiell lebensbedrohlichen Organerkrankungen, wie Pneumonie, Enteritis, Hepatitis, Retinitis und Encephalitis äußern kann. Zur CMV-Infektion kommt es bei seropositiven pädiatrischen SZT-Patienten in 27 - 62 %, bei seronegativen hingegen nur bei 0 - 17 % [53-57].

Trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie, trägt CMV auch heute noch bedeutend zu Morbidität und Mortalität nach SZT bei [58]. Dies ist zum einen darin begründet, dass die CMV-Erkrankung selbst tödlich verlaufen kann, jedoch auch durch indirekte Mechanismen. Beispielsweise können die gegen die Infektion eingesetzten Medikamente, wie Ganciclovir, eine Neutropenie hervorrufen, die wiederum das Risiko für potenziell tödliche Pilzinfektionen und bakterielle Infektionen erhöht [58]. Aus der Organtransplantation ist bekannt, dass CMV bei Primärinfektionen zusätzlich selbst immunsuppressiv wirken und dadurch ebenfalls das Infektionsrisiko erhöhen kann [59].

Während der Vorteil der Kombination von seronegativem Donor und seronegativem Empfänger in vielen Studien belegt ist [60-62], herrscht Uneinigkeit über den

optimalen Spender für seropositive Patienten. Früher wurden für alle Patienten bevorzugt CMV-seronegative Spender ausgewählt, neuerdings sprechen aber viele Studien für einen Vorteil der Kombination von seropositivem Donor mit seropositivem Empfänger [53; 59; 61; 63].

Alle seropositive und seronegative Patienten mit seropositivem Donor sollten bis mindestens 100 Tage nach Transplantation regelmäßig auf eine mögliche CMV-Infektion untersucht werden [64; 65]. Dadurch kann eine mögliche Reaktivierung schnell erkannt und präemptiv mit antiviralen Medikamenten behandelt werden, um so der Entstehung einer CMV-Erkrankung vorzubeugen. Meist kommt dabei Ganciclovir zum Einsatz. In besonderen Risikokonstellationen kann eine antivirale Prophylaxe erfolgen, bevorzugt ebenfalls mit Ganciclovir. [vgl. zu diesem Absatz 60; 64; 66].

Trotz präemptiver Therapie entwickelt sich bei 4 - 12,5 % der pädiatrischen Patienten aus der CMV-Infektion eine CMV-Erkrankung [54; 55].

In der Erstlinientherapie der CMV-Erkrankung kommt Ganciclovir zum Einsatz. Resistenzen werden nach SZT nur selten beobachtet [66]. Der Einsatz von CMV-spezifischen T-Lymphozyten wurde in einigen Studien erprobt, jedoch sind weitere Untersuchungen zur Effektivität nötig [66].

1.4.3 HHV-6

Das humane Herpesvirus 6 (HHV-6) ist der Erreger des Dreitagefiebers (Exanthema subitum, Roseola infantum) [67], einer klassischen Kinderkrankheit, die sich in der Regel durch 3 - 5 Tage andauerndes, hohes Fieber und ein im Anschluss auftretendes, makulöses Exanthem äußert. Die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend, kann jedoch mit dem vermehrten Auftreten von Fieberkrämpfen einhergehen. Das Virus gehört zur Gruppe der β -Herpesviren und kann während einer Infektion vor allem in CD4⁺-T-Lymphozyten nachgewiesen werden [68]. Der Großteil der Kinder infiziert sich bis zum 2. Lebensjahr mit dem Virus [69; 70], dabei kann diese Primärinfektion auch uncharakteristisch oder asymptomatisch verlaufen. Nach einer Infektion persistiert HHV-6 lebenslang latent in Monozyten und Makrophagen [71; 72]. Seit 2012 werden zwei

verschiedene Spezies, HHV-6A und HHV-6B unterschieden [73], wobei HHV-6B hauptsächlich für die mit HHV-6 assoziierten Infektionen verantwortlich gemacht wird. Die Rolle von HHV-6A ist noch unklar [74].

Bei 48 - 68 % der pädiatrischen Patienten tritt HHV-6 nach Transplantation auf [75-78], damit ist HHV-6 das Virus, das am häufigsten nach SZT reaktiviert. Dennoch herrscht Uneinigkeit über die Bedeutung und Auswirkung dieser Reaktivierung nach SZT, denn diese ist in den meisten Fällen asymptomatisch oder äußert sich lediglich durch eine milde Infektion mit Fieber und Exanthenen, die in der Regel selbstlimitierend verläuft [79; 80]. In seltenen Fällen konnte HHV-6 mit schwereren Komplikationen assoziiert werden, jedoch treten HHV-6-Infektionen häufig gleichzeitig mit anderen Virusinfektionen auf, weshalb die kausale Zuordnung zu klinischen Symptomen erschwert wird. So wird das Virus für Enzephalitiden verantwortlich gemacht, die trotz Therapie eine hohe Letalität aufweisen [78; 80; 81]. Andere Autoren sehen eine Korrelation mit Pneumonien, verzögertem Engraftment, häufigerem Auftreten oder schwererem Verlauf einer aGvHD, dem häufigeren Auftreten einer CMV-Infektion und einer höheren Mortalität [75-77; 82]. In-vitro und in-vivo ließen sich außerdem immunsuppressive und proinflammatorische Effekte des HHV-6 auf das Immunsystem nachweisen [68]. Da schwere Krankheitsverläufe nach Reaktivierung von HHV-6 selten zu sein scheinen, wird die Durchführung einer antiviralen Prophylaxe nicht empfohlen [66]. Therapiert wird eine HHV-6-Reaktivierung nur bei Auftreten von Komplikationen, wie beispielsweise einer Enzephalitis. Foscarnet und Ganciclovir stellen hier die Erstlinientherapie dar [66].

Die meisten Reaktivierungen treten zwischen 2 und 4 Wochen nach SZT auf [75; 77; 79; 83; 84], damit reaktiviert HHV-6 verglichen mit den anderen Vertretern der Herpesviren bereits verhältnismäßig früh nach SZT.

Erschwert wird die Interpretation eines HHV-6-positiven Befundes nach SZT durch die Fähigkeit der chromosomalen Integration des Virus was zu andauernder hoher Viruslast führt, jedoch keinen Krankheitswert hat [85; 86]. Dies ist ein seltenes Phänomen, das nur bei 0,8 - 2 % der Gesamtbevölkerung auftritt [87-

89], jedoch eine unnötige Therapie und damit verbundene Nebenwirkungen nach sich ziehen kann.

1.4.4 HSV

Das Herpes-simplex-Virus gehört zu den α -Herpesviren. Es werden zwei Typen unterschieden: HSV-1, welches bei Immungesunden bevorzugt orolabiale Läsionen verursacht, und HSV-2, welches insbesondere genitale Infektionen hervorruft. Beide Unterformen persistieren nach einer Primärinfektion lebenslang in neuronalen Zellen der sensiblen Ganglien und können durch eine Vielzahl von externen Stimuli auch beim Immungesunden reaktivieren [90]. Für Kinder und Jugendliche gibt es wenige Daten zur Seroprävalenz von HSV in der Allgemeinbevölkerung. Bradley et al. ermittelten bei Jugendlichen zwischen 14 und 19 Jahren in den USA eine Seroprävalenz von 30,1 % für HSV-1 und 1,2 % für HSV-2. Mit zunehmendem Alter steigt die Seroprävalenz beider Typen deutlich an [91].

Immunsupprimierte SZT-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für schwere und disseminierte Infektionen, die trotz antiviraler Therapie einen tödlichen Verlauf nehmen können [90]. In den meisten Fällen äußert sich eine Infektion mit HSV nach SZT als Stomatitis, seltener als genitale Ulzeration oder Ösophagitis. Eine Disseminierung tritt bei 2 - 3 % der Patienten ohne antivirale Prophylaxe auf und kann zu Keratitis, Pneumonie, Encephalitis, Meningitis und Hepatitis führen [92; 93].

Vor der Einführung einer medikamentösen Prophylaxe reaktivierten HSV-1 oder HSV-2 bei über 70 % der allogenen SZT-Patienten mit HSV-positiver Serologie [94; 95], mit Prophylaxe hingegen nur bei < 20 % [33; 93], sodass in aktuellen internationalen Leitlinien eine Prophylaxe mit Aciclovir bei HSV-seropositiven Patienten empfohlen wird [43; 64]. Unter dieser Medikation ist die Reaktivierungsrate so gering, dass auf ein Routinescreening mit PCR verzichtet werden kann und die Testung bei klinischem Verdacht ausreichend ist [92]. Dies ist in Einklang mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinie für adulte Leukämie-Patienten [43]. Primärinfektionen treten bei seronegativen SZT-Patienten nur sehr selten

auf, weshalb der Einsatz einer Prophylaxe auf seropositive Patienten begrenzt werden kann [43].

HSV-Reaktivierungen treten vorwiegend in der Phase zwischen SZT und Entgraftment auf und damit deutlich vor anderen Herpesviren [64; 96]. Aciclovir ist eine sehr effektive Therapiemöglichkeit der symptomatischen HSV-Reaktivierung, da Resistenzen nur selten auftreten [93].

1.4.5 VZV

Ebenso wie HSV gehört auch das Varicella-zoster-Virus (VZV) zu den α -Herpesviren und persistiert in den Spinalganglien. Eine Primärinfektion führt zu Windpocken, die Reaktivierung äußert sich in der Regel als Herpes zoster.

Windpocken sind eine typische Erkrankung des Kindesalters und vor Einführung der Varicellen-Impfung erkrankte nahezu jedes Kind. In der Altersgruppe der 10 bis 11-jährigen waren in den 90er Jahren beispielsweise 94,2 % aller Kinder seropositiv [97]. Seit 2004 besteht in Deutschland eine Impfeempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts für Kinder im Alter von 11 bis 14 Monaten.

Nach SZT besteht ein hohes Risiko der Reaktivierung des VZV. Bei immunkompetenten Patienten beschränkt sich diese in der Regel auf ein Dermatom, bei Immunsuppression kann auch ein disseminierter Befall der ganzen Hautoberfläche auftreten. In seltenen Fällen kommt es zu einer lebensbedrohlichen viszeralen Disseminierung, die sich als Enzephalitis, Pneumonie oder Hepatitis äußern kann [98]. Vermont et al. ermittelten in einem pädiatrischen Patientenkollektiv ohne Prophylaxe eine VZV-Infektionsinzidenz von 25 % im ersten Jahr nach SZT [98]. Auch ältere Studien ohne spezifische VZV-Prophylaxe ermittelten eine Inzidenz zwischen 22 und 31 % nach Transplantation [99; 100]. Betrachtet man nur Patienten, die vor SZT VZV-seropositiv waren, erkrankten sogar mehr als die Hälfte der Patienten an einem Herpes zoster, wenn keine spezifische VZV-Prophylaxe erfolgt [100].

Für VZV-seropositive Empfänger einer allogenen SZT wird in den Leitlinien eine antivirale Prophylaxe bis ein Jahr nach Transplantation empfohlen, um das Risiko einer Reaktivierung zu verringern. Bei Vorliegen von Immunsuppression oder GvHD nach SZT sollte die Dauer der Prophylaxe verlängert werden [43; 64]. Mit antiviraler Prophylaxe werden Inzidenzen von 11,2 - 13,6 % im ersten Jahr nach SZT beobachtet [101; 102]. Therapiert wird eine Primärinfektion oder Reaktivierung nach SZT parenteral mit Aciclovir [43; 103].

Nach SZT ist eine Impfung dringend empfohlen um den verlorenen Impf-/Immunschutz gegenüber dem Virus wiederherzustellen. Da es sich bei der Varicellenimpfung jedoch um einen Lebendimpfstoff handelt, darf dieser frühestens 24 Monate nach SZT, und nur wenn gleichzeitig keine Immunsuppression oder GvHD besteht, eingesetzt werden.

1.4.6 ADV

Die humanen Adenoviren (ADV) gehören zur Familie der Adenoviridae und besitzen wie die Herpesviren ein Genom aus doppelsträngiger linearer DNA. Sehr häufig verursachen sie Infektionen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes, aber auch Infektionen der Augen und Harnwege sind häufig.

Über 80 % der ADV-Infektionen treten bei Kindern unter 4 Jahren auf. Die Viren können im Körper persistieren, jedoch kommt es in der Regel nur bei Immunsuppression zu einer Reaktivierung. Doch auch Primärinfektionen treten nach SZT häufig auf, da eine stattgehabte Infektion nicht zu einem immunologischen Schutz gegenüber allen der über 50 Subtypen führt [104].

Während Infektionen bei Immungesunden meist milde verlaufen und sogar in etwa der Hälfte der Fälle subklinisch bleiben, werden bei immunsupprimierten Patienten gehäuft schwere, zum Teil auch lebensbedrohliche ADV-Infektionen beobachtet, auch Pneumonien, Hepatitis, Encephalitis oder disseminierte Erkrankungen sind möglich. Nach einer Analyse von Lynch et al. kommt es bei 10 - 30 % der ADV-Infektionen nach SZT zu einer Disseminierung [104].

In den letzten Jahrzehnten wurde ein Anstieg der ADV-Infektionen nach SZT beobachtet, sodass sie inzwischen bedeutend zur Morbidität und Mortalität nach Transplantation beitragen. Dies wird zum einen auf den vermehrten Einsatz von T-Zell-depletierten Transplantaten in den letzten Jahren zurückgeführt, da insbesondere die T-Zell-Immunität in der Abwehr der ADV-Infektionen eine wichtige Rolle spielt [8, S. 64; 105], doch auch die vermehrte und genauere ADV-Diagnostik scheint einen Einfluss auf die Statistik zu haben [84].

Ein wöchentliches Screening von Blut und Stuhl bis 100 Tage nach SZT wird in mehreren Studien empfohlen [105; 106], meist ist ein Virusnachweis im Stuhl früher möglich als im Blut [107].

In etwa 6 - 28 % kommt es bei Kindern nach einer allogenen SZT zu einer DNAämie, deutlich häufiger als bei Erwachsenen. Einer der Hauptrisikofaktoren für eine Reaktivierung ist die TCD. Weitere Risikofaktoren beinhalten die Transplantation von einem Fremdspender, die Verwendung von Nabelschnurrestblut und das Vorliegen einer schweren GvHD [vgl. zu diesem Absatz 108]. Zu einer ADV-Erkrankung kommt es nur selten, oft verläuft die Erkrankung auch bei Immunsupprimierten selbstlimitierend. Allerdings ist die Mortalität mit 19 % hoch [109].

Das kapsellose Virus ist sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen und kann mehrere Wochen ansteckend bleiben, weshalb Hygienemaßnahmen, die eine Ansteckung über Schmierinfektionen verhindern sollen, eine große Bedeutung zukommt. In der Regel erfolgt die Therapie bei pädiatrischen Patienten präemptiv, bevorzugt mit off-label Cidofovir [106]. Erprobt wird außerdem ein adaptiver Transfer ADV-spezifischer T-Zellen [110].

1.5 Motivation und Fragestellung

Zahlreiche Arbeiten haben sich in der Vergangenheit bereits mit dem Thema der Virusreaktivierung nach SZT befasst, jedoch beschränken sich die durchgeführten Studien meist auf die Beobachtung nur eines Virus. Viele Patienten sind nach allogener SZT hingegen von multiplen Virusinfektionen betroffen, weshalb in der vorliegenden Arbeit EBV, CMV, HHV-6, ADV, HSV und VZV am selben Kollektiv untersucht werden, um die tatsächliche Situation besser abzubilden. Auch

beschäftigt sich der überwiegende Anteil der Studien zu diesem Thema mit erwachsenen Patienten - viele der so gewonnenen Erkenntnisse können aber nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen werden. Pädiatrische Studien sind deshalb von großer Bedeutung, um speziell für dieses Patientenkollektiv zuverlässige Aussagen treffen zu können. Umfassende Untersuchungen speziell zu viralen Infektionen nach pädiatrischer allogener SZT sind selten und oft in Hinblick auf Therapie- und Diagnostikstandards bereits veraltet [34].

Ziel dieser Arbeit ist die systematische Analyse von Virusinfektionen im ersten Jahr nach SZT anhand einer retrospektiven Analyse bei Kindern und Jugendlichen. Hierfür untersuchten wir die Gruppe der Herpesviren und ADV, da diese unter anderem durch ihre Fähigkeit der Reaktivierung bei Immunsuppression besonders häufig nach SZT auftreten und zu bedeutenden Komplikationen führen können. Der Fokus liegt auf der Charakterisierung von viralen Infektionen nach SZT und deren Wechselwirkungen mit der Immunrestitution, außerdem sollen Risikofaktoren für Virusinfektionen ausfindig gemacht und die Auswirkungen auf den Transplantationserfolg untersucht werden. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen die Entwicklung von individuellen Präventionsstrategien und die Identifizierung von Patienten, die von einem intensivierten Monitoring profitieren können.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle allogenen SZT betrachtet, die in den Jahren 2005 bis einschließlich 2015 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg an Patienten unter 25 Jahren durchgeführt wurden. Zwei Transplantationen, die notfallmäßig erfolgt waren und deshalb insbesondere in Hinblick auf Vorbereitung und Durchführung nicht mit den restlichen SZT vergleichbar sind, wurden ausgeschlossen. Erhielt ein Patient mehr als eine allogene Transplantation, so wurde nur die erste betrachtet und das Datum der zweiten als Ende der Nachverfolgung festgelegt. Insgesamt wurden 107 allogene Stammzelltransplantationen in die Analyse miteinbezogen.

Mit 46,7 % (n = 50) waren Leukämien die häufigste Transplantationsindikation. 11 Transplantationen (10,3 %) wurden aufgrund eines Lymphoms und 12 (11,5 %) bei Erkrankungen mit solidem Tumor (davon 5 bei Rhabdomyosarkom und 3 bei Neuroblastom) durchgeführt. Bei 34 Patienten (31,8 %) war die Transplantation aufgrund anderer Erkrankungen des blutbildenden Systems (z. B. Myelodysplastisches Syndrom (MDS), schwere Aplastische Anämie (SAA), β -Thalassämie), Immundefekten oder seltenen kongenitalen Erkrankungen indiziert. Auch wenn ein MDS oder eine SAA in einigen Fällen zum Zeitpunkt der Transplantation in eine ALL oder AML übergegangen war, wurden diese dennoch nicht zur Gruppe der an Leukämie erkrankten Patienten gezählt, sondern als MDS bzw. SAA gelistet. Von den 85 Patienten, die aufgrund einer malignen Grunderkrankung transplantiert wurden, befanden sich 12,9 % zum Zeitpunkt der SZT im Stadium der „stable disease“ (SD, 11/85). 61,2 % befanden sich in erster kompletter Remission (CR1, 52/85) und 25,9 % in der zweiten kompletten Remission (CR2, 22/85). Autologe Transplantationen waren 9 der erfassten SZT (8,4 %) vorausgegangen. Alle Patienten wurden entsprechend den jeweils aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarks- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) behandelt.

Zum Transplantationszeitpunkt waren die Patienten im Median 9,00 Jahre (IQR = 11,9) alt. Der jüngste Patient wurde kurz nach Geburt im Alter von 2 Monaten transplantiert, während der älteste Patient 22,2 Jahre alt war.

Der Großteil der Stammzellen wurde aus peripherem Blut gewonnen (n = 86; 80,4 %), in 18,7 % der Fälle (n = 20) wurde Knochenmark transplantiert. Nur eine Transplantation von Nabelschnurblut (0,9 %) wurde in unserem Kollektiv durchgeführt. Bei einer Transplantation konnten nicht ausreichend periphere Blutstammzellen gewonnen werden, weshalb eine Knochenmarksentnahme ergänzt wurde. Der Empfänger erhielt demnach ein kombiniertes Präparat von PBSC und KM desselben Spenders, das in der Auswertung als PBSC erfasst wurde. Für 30 Patienten (28,0 %) stand ein HLA-identischer Familienspender zur Verfügung. Für 40 Patienten (37,4 %) konnte ein HLA-identischer Fremdspender über die zentralen Register gefunden werden. In 19 Fällen (17,8 %) wurden Stammzellen eines Fremdspenders mit HLA-mismatch ($\leq 9/10$) verwendet. Für 18 Patienten (16,8 %) wurde ein haploidenten Familienmitglied zur Spende herangezogen.

Alle Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung. 38,5 % der Patienten erhielten eine TBI im Rahmen der Konditionierung.

Die Mehrheit erhielt Cyclosporin A (CSA) als GvHD-Prophylaxe (82,2 %). Die Prophylaxe wurde in der Regel 2 Tage vor Transplantation begonnen und bis Tag 80 – 120 post-SZT fortgeführt, abhängig von GvHD-Zeichen oder anderen individuellen Risikofaktoren. 19,6 % erhielten zusätzlich zu CSA (bei stark T-Zell-depletierter haplo-SZT) oder in Monotherapie Mycophenolat mofetil (MMF). 72,9 % der Patienten erhielten Methotrexat (MTX). Bei den haploidenten Transplantaten kam keine post-SZT Gabe von Cyclophosphamid zum Einsatz.

Für jeden Patienten wurde das Datum der letzten Nachuntersuchung am Universitätsklinikum Würzburg als Ende des follow-ups erfasst. Die Patienten wurden im Median 1393 Tage nachbeobachtet ($R = 22 - 4304$ Tage), was 3,8 Jahren entspricht. Kurze Nachbeobachtungszeiten waren vorrangig durch ein frühzeitiges Versterben der entsprechenden Patienten bedingt.

In Tabelle 6.1 im Anhang sind weitere demographische Daten und Transplantationscharakteristika zusammengefasst.

2.2 Datenquellen

Zur Datenerhebung wurde das elektronische Patientenregister (SAP) der Universitätsklinik verwendet. Zusätzlich wurden die ambulanten und stationären Patientenakten gesichtet und bei Bedarf durch Befragung der behandelnden Ärzte und der Dokumentationsassistentinnen ergänzt. Die Daten wurden tabellarisch in *Microsoft Office Excel* gesammelt und verschlüsselt.

Virologische Befunde wurden aus der Datenbank des Instituts für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg angefordert. Erfasst wurden die Serologien für EBV, CMV, HHV-6, HSV und VZV, die routinemäßig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und erneut kurz vor SZT durchgeführt wurden. Für ADV standen keine serologischen Befunde aus dem Blut zur Verfügung. Das Monitoring von viralen Infektionen erfolgte durch routinemäßige diagnostische PCR-Assays von Serum- und Plasma-Proben. Qualitative PCR mit einem Grenzwert von etwa 200 Kopien wurden für alle Untersuchungen von viralen Infektionen verwendet. Für ADV waren in manchen Jahren nach SZT serologische Untersuchungen von Stuhlproben anstelle von PCR-Methoden verwendet worden. Diese Befunde wurden ebenfalls erhoben.

Durchflusszytometrische Befunde zur Beurteilung des Immunstatus wurden aus der Datenbank des Stammzelllabors des Universitätsklinikums Würzburg abgerufen.

Zu den Stammzellspendern wurden folgende Daten aus dem Transplantationsprotokoll erhoben: Geschlecht, CMV-Serostatus und Blutgruppe. Der HLA-Status (HLA-A, -B, -C_w, -DRB1, -DQB1) wurde mit dem des Empfängers abgeglichen und als identisch, mismatch ($\leq 9/10$) oder haploident vermerkt. Meist war der EBV-Serostatus im Transplantationsprotokoll beschrieben oder durch eine virologische Untersuchung des Transplantats in Würzburg bekannt, sodass auch dieser erfasst werden konnte.

Für das ereignisfreie Überleben wurde das Versterben eines Patienten oder das Auftreten eines Rezidivs als Event gewertet. Es wurde stets das zuerst aufgetretene Event als Limitierung des ereignisfreien Überlebens erfasst. Trat bis zur letzten Nachuntersuchung keines dieser beiden Ereignisse ein, so wurde die Nachbeobachtung der entsprechenden SZT in der Auswertung des ereignisfreien Überlebens als zensiert betrachtet.

2.3 Definitionen

Der Serostatus des Empfängers war routinemäßig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nochmals kurz vor SZT erhoben worden. Die Beurteilung des IgG-Serostatus zum Zeitpunkt der SZT ist erschwert, da häufig im Rahmen der zugrundeliegenden Erkrankung (z. B. chronische Anämie) oder vorausgegangenen Therapien (z. B. Chemotherapie) Transfusionen oder Immunglobuline verabreicht werden müssen, die zu falsch positiven Ergebnissen führen können. Gleichzeitig lag die initiale Serologie bei Erstdiagnose, die nach Möglichkeit vor Einleitung einer Therapie abgenommen wurde, bei vielen Patienten bereits mehrere Jahre zurück, sodass falsch negative Ergebnisse in Bezug auf den Serostatus vor SZT zu erwarten sind. Aus diesem Grund wurden weitere Variablen zur möglichst korrekten Einschätzung des Serostatus herangezogen: In Zusammenschau der routinemäßig erhobenen Serologien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und kurz vor SZT, dem Verlauf der IgG-Titer sowie IgM-Befunden, dem Impfstatus für VZV, bekannter Virämien und Angaben über Transfusionen und Immunglobulingaben aus Arztbriefen wurde versucht, den IgG-Serostatus eines Patienten für jedes Virus so plausibel wie möglich abzubilden. War beispielsweise eine positive Serologie eines Virus in den Nachuntersuchungen wieder negativ, so wurde diese erste positive Serologie als falsch positives Ergebnis (zum Beispiel durch eine Transfusion bedingt) gewertet. Der Serostatus für dieses Virus wurde demnach als negativ erfasst. War umgekehrt bei einem Patienten innerhalb kurzer Zeit für mehrere Viren gleichzeitig der Serostatus von IgG-negativ auf positiv umgeschlagen, so war der Verdacht groß, dass es sich hierbei um eine passive Übertragung von Antikörpern handeln könnte. War zusätzlich bekannt, dass erst kürzlich eine Transfusion oder Immunglobulingabe erfolgt war und keine Infektionssymptomatik in dem Zeitraum aufgetreten war oder waren IgM-Antikörper

durchgehend negativ, so wurde von falsch-positiven Messungen ausgegangen und der Serostatus für die betroffenen Viren als negativ gewertet. Schwierig gestaltete sich die Erhebung des Serostatus insbesondere bei Patienten, die sehr früh nach Geburt transplantiert wurden und bei denen demnach mit großer Wahrscheinlichkeit noch mütterliche Antikörper vorlagen, außerdem bei Patienten, die im Ausland oder externen Kliniken vorbehandelt und nur im Rahmen der SZT in Würzburg betreut wurden und demnach viele Vorbefunde nicht zur Verfügung standen. Lagen nach Zusammenschau aller oben genannten Befunde noch große Unsicherheiten an dem Serostatus des Patienten vor, so wurde der Befund von der Auswertung ausgeschlossen.

Das Engraftment wurde als erster von drei konsekutiven Tagen mit Leukozytenzahlen über 1000/ μ l im Blut definiert.

2.4 Virologie

Folgendes Schema war nach SZT für die virologischen Untersuchungen in der klinischen Routine vorgesehen:

- Bis Tag 40 bzw. bis Ende des stationären Aufenthalts: 1 - 2 x/Woche CMV-, EBV-, HHV-6-PCR im Blut und ADV-PCR* im Stuhl/Blut
- Tag 40 - 60: wöchentlich CMV-, EBV-, HHV-6-PCR im Blut und ADV-PCR* im Stuhl/Blut
- Tag 60 - 100: zweiwöchentlich CMV-, EBV-, HHV-6-PCR im Blut und ADV-PCR* im Stuhl/Blut
- Tag 100 - 180: zweiwöchentlich CMV- und EBV-PCR im Blut
- Nach Tag 180: nur bei klinischem Verdacht

*alternativ ADV-Antigen (Ag)

Bei klinischen Infektionszeichen wurden häufigere Untersuchungen durchgeführt, sowie das Spektrum der untersuchten Viren nach Bedarf erweitert.

Die virologische Nachbeobachtung erfolgte für 365 Tage, beziehungsweise bis zu einem davorliegenden Endpunkt (Sterbedatum oder erneute SZT). Fanden die Nachuntersuchungen in diesem Zeitraum nicht mehr in der Universitätsklinik

Würzburg, sondern extern statt, so wurde das Datum der letzten virologischen Untersuchung in Würzburg als Ende der virologischen Nachbeobachtung definiert.

Eine *Infektion* wurde bei EBV, CMV, HHV-6 und ADV als mindestens ein positiver PCR-Befund definiert. Bei HSV und VZV wurden in diese Definition zusätzlich positive Ergebnisse aus Abstrich, bronchoalveolärer Lavage, Nasenrachensekret/-aspirat, Rachenspülwasser und Sputum eingeschlossen, außerdem, wenn eine rein klinische Diagnosestellung anhand eines charakteristischen Hautbefundes erfolgt war. Dies war für eine bessere Vergleichbarkeit der Viren untereinander nötig, da bei HSV und VZV keine routinemäßigen Tests durchgeführt worden waren und im Gegensatz zu EBV, CMV, HHV-6 und ADV bei der Diagnosestellung wegen der typischen Klinik häufig auf eine virologische Testung verzichtet werden konnte. Eine *Erkrankung* wurde als nachgewiesene Organmanifestation des entsprechenden Virus definiert.

Die erhobenen Befunde wurden in Virusepisoden zusammengefasst, um die Auswertung zu erleichtern. Eine Episode erstreckt sich jeweils vom ersten positiven Befund eines Patienten bis zu dem Zeitpunkt, an dem dieser Befund erstmals wieder negativ wurde. Der nachfolgende positive Befund stellt den Beginn der nächsten Episode dar und so weiter. Dabei wurde jedes Virus getrennt betrachtet.

Zu jeder Episode wurden die aktuelle immunsuppressive und antivirale Medikation, aktuelle Krankheitssymptome und die therapeutischen Konsequenzen vermerkt, außerdem die Immunparameter (FACS-Analyse) wie in Kapitel 2.7 genauer erläutert.

Alle Patienten erhielten eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir (20 - 40 mg/kg/d, bevorzugt oral) bis 4 Wochen nach Ende der Immunsuppression und bis zum Erreichen einer CD4⁺-Zellzahl > 250/µl. Für Patienten, die ein T-Zell-depletiertes Transplantat erhalten hatten, wurde die Prophylaxe bis zur erfolgreichen T- und B-Zellrekonstitution fortgesetzt. War der Einsatz eines weiteren Virustatikums notwendig, wurde die Aciclovirgabe pausiert. Es erfolgte keine spezielle CMV-

Prophylaxe für die Risikokonstellation von CMV-seropositivem Spender mit seronegativem Empfänger. Wurde in der regelmäßig durchgeführten DNA-PCR ein positiver Befund für CMV ermittelt, so erfolgte eine präemptive Therapie. In den Leitlinien wird in erster Linie Ganciclovir für diese Indikation empfohlen, jedoch kam in unserem Kollektiv meist Foscarnet wegen der gleichzeitigen Wirksamkeit sowohl gegen CMV als auch gegen andere Herpesviren wie HSV und VZV zum Einsatz. Positive Nachweise von EBV wurden nur therapiert, wenn der Verdacht auf eine PTLD bestand. Dabei kam Rituximab, ein monoklonaler CD20-Antikörper, zum Einsatz. Symptomatische Infektionen, die am wahrscheinlichsten auf HHV-6 zurückzuführen waren, wurden mit Foscarnet oder Cidofovir therapiert. Für ADV wurde eine präemptive Therapie bei Patienten, die ein T-Zell-depletiertes Transplantat erhalten hatten in Erwägung gezogen, ansonsten erfolgte die Therapie mit Cidofovir nur, wenn die bestehende Symptomatik am ehesten einer ADV-Infektion zuzuschreiben war. HSV- und VZV-Infektionen wurden mit Aciclovir in therapeutischer Dosierung (30 mg/kg/d i.v. + topische Therapie wenn möglich) behandelt.

2.5 Graftmanipulation

Zur Analyse der Graftmanipulation wurde zwischen in-vitro und in-vivo TCD unterschieden. Eine in-vitro TCD wurde bei 33,6 % der SZT durchgeführt, meist in Form einer CD3⁺/CD19⁺-Depletion (16/36; 44,4 %). Andere Depletionsschemata waren die TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-Depletion (7/36; 19,4 %), CD34⁺-Selektion (1/36; 2,8 %) und individuelle T-Zell-Depletionsschemata (z. B. TCD nur einer Fraktion des Präparats). Eine in-vivo TCD wurde mittels der Applikation von 30 mg/kg Antithymozytenglobulin (rabbit ATG) kurz vor SZT bei 66,4 % der Patienten durchgeführt. 23,4 % erhielten sowohl eine in-vitro als auch eine in-vivo TCD. Ebenfalls 23,4 % der Patienten erhielten keinerlei TCD.

2.6 GvHD

Zur Beurteilung einer aGvHD und der Erfassung des Gesamtschweregrades wurden die modifizierten Kriterien nach Glucksberg verwendet [111].

Zur Diagnose einer cGvHD wurden die Kriterien von Filipovich et al. [23] herangezogen.

Die initiale Therapie der aGvHD bestand grundsätzlich in der Gabe von systemischen Corticosteroiden (57/79; 72,2 %). Konnte nach 7 Tagen kein Ansprechen festgestellt werden oder kam es zu einer Zunahme der Symptomatik nach 3 Tagen, wurde eine Zweitlinientherapie eingeleitet. Dies war bei 36,7 % (29/79) der von aGvHD betroffenen Patienten erforderlich und bestand hauptsächlich in der Gabe weiterer Immunsuppressiva wie MMF (24/79) und Tacrolimus (4/79) oder immunmodulatorischen Substanzen wie Etanercept (4/79), Tocilizumab (4/79) und anderen. Bei 18 Patienten, die von einer aGvHD betroffen waren (22,8 %), konnte auf die Einleitung therapeutischer Maßnahmen verzichtet werden.

Für die Therapie der cGvHD wurden verschiedene Ansätze über die beobachteten 11 Jahre verfolgt, diese beinhalteten jedoch in der Regel den Einsatz von topischen oder niedrigdosierten systemischen Corticosteroiden für die isolierte cGvHD. Die extensive cGvHD wurde vorrangig mit hochdosierten systemischen Steroiden behandelt, oft in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. Die Salvage-Therapie setzte sich aus individuellen immunmodulatorischen Therapien mit Medikamenten wie CSA, MMF, systemischen Steroiden, MTX, Everolimus, Etanercept und anderen zusammen, außerdem kamen in einzelnen Fällen Phototherapie und die extrakorporale Photopherese zum Einsatz.

2.7 Immunrekonstitution

Zur Beurteilung der Immunrekonstitution nach SZT wurden FACS-Untersuchungen des peripheren Blutes ausgewertet. Dabei wurden Zellen mit den folgenden Oberflächenmarkern gemessen:

- CD3⁺: Allgemeiner Marker für T-Zellen
- CD3⁺CD4⁺: T-Helferzellen
- CD3⁺CD8⁺: T-Killerzellen
- CD19⁺: B-Zellen
- CD16⁺CD56⁺: Natürliche Killerzellen
- CD4⁺CD45RA⁺: Naive T-Helferzellen

Routinemäßig wurden FACS-Analysen einmal pro Woche von Tag 7 – 30, bis Tag 60 jede zweite Woche, bis Tag 200 jede vierte Woche und danach einmal jährlich durchgeführt.

Es wurde jeweils die am nächsten liegende FACS-Messung zu Beginn und Ende der jeweiligen Virusepisode erfasst. Ausgeschlossen wurden Untersuchungen für den Episodenbeginn, die mehr als 30 Tage vor dem Beginn der Episode lagen; außerdem wurden FACS-Untersuchungen für das Episodenende nicht berücksichtigt, wenn sie mehr als 3 Monate nach Ende der Episode gemessen wurden.

Um die Geschwindigkeit der Immunrestitution beurteilen zu können, wurden die folgenden 3 Zielwerte festgelegt und überprüft, ob und wann ein Patient nach SZT diese dauerhaft (mindestens 3 konsekutive Messungen) erreichte:

- > 500 CD3⁺-Zellen/ μ l
- > 1000 CD3⁺-Zellen/ μ l
- > 10 % CD4⁺CD45RA⁺-Zellen

2.8 Statistische Methoden

Für die statistischen Auswertungen wurde *IBM SPSS Statistics 25* für Windows verwendet.

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse der Daten durchgeführt. Dabei werden jeweils absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Bei metrischen Variablen ist, wenn nicht anders vermerkt, der Median und der Interquartilsabstand (IQR, engl.: interquartile range) angegeben. Ergänzt wurde ein analytischer Abschnitt. Für die univariate Analyse kamen folgende Methoden zum Einsatz:

- Exakter Test nach Fisher für binäre Variablen in unverbundenen Stichproben (2 x 2-Tafeln)
- χ^2 -Test für nominale Variablen mit mehr als 2 Ausprägungen. Dieser Test wurde nur als valide angesehen, „[...] wenn mindestens 80 % aller erwarteten Häufigkeiten größer als 5 und die restlichen 20 % größer als 1 sind.“ [112, S. 99]

- Mann-Whitney-U-Test für ordinale oder stetige Daten ohne Normalverteilung bei zwei unabhängigen Stichproben
- Kaplan-Meier und Log-Rank-Test für Überlebenszeitanalysen
- Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben ohne Normalverteilung

Die Tests wurden zweiseitig durchgeführt und auf statistische Signifikanz zum Niveau $\alpha = 0,05$ geprüft.

Stetige Variablen wurden auf eine Normalverteilung untersucht. Da diese aber in der Regel nicht vorlag, wurden die oben genannten Tests verwendet, für welche die Normalverteilung keine Voraussetzung ist.

Eine multivariate Analyse in Form einer binären logistischen Regression wurde ergänzt, um unabhängige Risikofaktoren für virale Infektionen nach SZT zu identifizieren. Die Variablen Alter bei SZT, HLA-mismatch, Fremdspender, Seropositivität des Donors (wenn verfügbar), Seropositivität des Empfängers (wenn vorhanden), aGvHD, cGvHD, außerdem in-vitro und in-vivo TCD wurden zunächst in einer univariaten Analyse untersucht. Zeigte sich hier ein p-Wert $< 0,20$ wurde die Variable in die multivariate Analyse eingeschlossen.

3 Ergebnisse

Zu Beginn werden Charakteristika von viralen Infektionen nach SZT beschrieben. Im Anschluss erfolgt eine Untersuchung der Risikofaktoren für das Auftreten von Virusinfektionen und der Auswirkungen einer Infektion auf den Patienten und den Transplantationserfolg.

3.1 Virologie

Die angestrebte einjährige Nachbeobachtung der virologischen Daten konnte bei 70,1 % (75/107) erreicht werden. Ein früheres Ausscheiden war hauptsächlich durch frühes Versterben bedingt ($n = 25$). Im Median erfolgte die virologische Nachbeobachtung für 365 Tage ($R = 22 - 365$ Tage).

Nach mehr als zwei Drittel der SZT ($n = 73$; 68,2 %) kam es zu einer Infektion mit EBV, CMV, HHV-6, ADV, HSV oder VZV. Meistens beschränkte sich die Infektion auf nur ein Virus (27/73; 37,0 %) oder zwei verschiedene Viren (26/73; 35,6 %). Multiple Infektionen mit drei (14/73; 19,2 %), vier (5/73; 6,8 %) oder fünf (1/73; 1,4 %) unterschiedlichen Viren innerhalb des Beobachtungszeitraums traten deutlich seltener auf.

In Tabelle 3.1 ist eine Übersicht über Anzahl der betroffenen Patienten, Beginn und Dauer der ersten Virusepisode und die Anzahl der Virusepisoden für jedes Virus dargestellt. Mit 33,6 % ($n = 36$) traten in unserem Kollektiv Infektionen mit HHV-6 am häufigsten auf, gleichzeitig zeigten sich diese Infektionen im Schnitt auch am frühesten (Median = 19,5 Tage; $R = 7 - 80$ Tage). In 58,3 % traten HHV-6-Infektionen erstmals in der 3. und 4. Woche nach SZT auf. Bei zwei der untersuchten Patienten (1,9 %) bestand der Verdacht auf ein chromosomal-integriertes HHV-6, da fortdauernd hohe Viruslasten in der PCR bei fehlender klinischer Symptomatik nachgewiesen werden konnten. 14 der Patienten mit HHV-6-Infektionen wurden mit Foscarnet, 8 mit Cidofovir und 2 mit einer Kombination aus beiden Medikamenten behandelt. 28,0 % der SZT ($n = 30$) waren von EBV-Infektionen betroffen, die im Median nach 41,5 Tagen ($R = 11 - 154$ Tage) auftraten. Den drittgrößten Anteil machten Infektionen mit ADV aus ($n = 29$; 27,1 %), die im Gegensatz zu den bisher genannten Viren eine große Spannweite bis zum

ersten positiven Befund aufweisen (Median = 40,0 Tage; $R = 4 - 350$ Tage). CMV-Infektionen wurden nach 22,4 % der SZT ($n = 24$) festgestellt und traten ähnlich wie HHV-6 früh, mit einem Median von 19,5 Tagen ($R = 4 - 63$ Tage), auf. Infektionen mit HSV und VZV wurden nach 10,3 % ($n = 11$) bzw. 15,0 % ($n = 16$) beobachtet. Dabei entwickelten sich VZV-Infektionen signifikant später als Infektionen mit den anderen Viren ($p < 0,001$), im Median 158,0 Tage nach SZT ($R = 90 - 351$ Tage). HSV-Infektionen entwickelten sich ebenfalls spät (Median = 63,0 Tage; $R = 7 - 285$ Tage), jedoch im Vergleich zu den anderen Virusinfektionen nicht signifikant später. Während Patienten bei HHV-6 und ADV meist nur eine Virämieepisode erlitten (83,3 % bzw. 86,2 %), kam es bei EBV und CMV bei 47,5 % bzw. 66,7 % der SZT zu mehrfachen Episoden. Maximal kam es zu 5 Episoden eines Virus nach SZT.

Tabelle 3.1 Charakterisierung der Infektionen nach SZT

Dargestellt sind Anzahl der Patienten, die nach SZT von einer Infektion betroffen waren, die Zeit bis zum ersten positiven Befund, die Dauer der ersten Infektionsepisode, sowie die Anzahl der Episoden eines Virus pro SZT. Für HSV und VZV konnte nur die Anzahl der Infektionen und die Dauer bis zur ersten Infektion erhoben werden.

	EBV	CMV	HHV-6	ADV	HSV	VZV
Anzahl Infektionen, n (%)	30 (28,0)	24 (22,4)	36 (33,6)	29 (27,1)	11 (10,3)	16 (15,0)
Zeit bis Infektion [Tage]						
Median (IQR)	41,5 (40)	19,5 (31)	19,5 (12)	40,0 (87)	63,0 (175)	158,0 (200)
<i>R</i>	11 - 154	4 - 63	7 - 80	4 - 350	7 - 285	90 - 351
Dauer erste Episode [Tage]						
Median (IQR)	7,0 (19)	7,0 (21)	7,0 (7)	8,0 (24)	-	-
<i>R</i>	3 - 92	2 - 42	3 - 36	1 - 74		
fehlende Daten, n	1	3	3	1		
Anzahl Episoden/SZT, n (%)						
1	16 (53,3)	8 (33,3)	30 (83,3)	25 (86,2)		
2	7 (23,3)	10 (41,7)	1 (2,8)	4 (13,8)		
3	2 (6,7)	3 (12,5)	4 (11,1)	0		
4	3 (10,8)	2 (8,3)	1 (2,8)	0		
5	2 (6,7)	1 (4,2)	0	0		

In Abbildung 3.1 sind die kumulativen Inzidenzen der Virusinfektionen nach SZT in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass HHV-6- und CMV-Infektionen sehr früh, sogar ausschließlich vor Tag 100 auftraten. Auch

EBV, ADV und HSV treten bevorzugt vor Tag 100 erstmalig auf, jedoch sind auch später noch erstmalige Reaktivierungen zu verzeichnen. Anders verhält sich VZV. Während hier in den ersten zwei Monaten nach keiner der Transplantationen Infektionen auftraten, waren auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erstmalig positive PCR-Nachweise zu beobachten, ohne dass eine Plateauphase erreicht wurde.

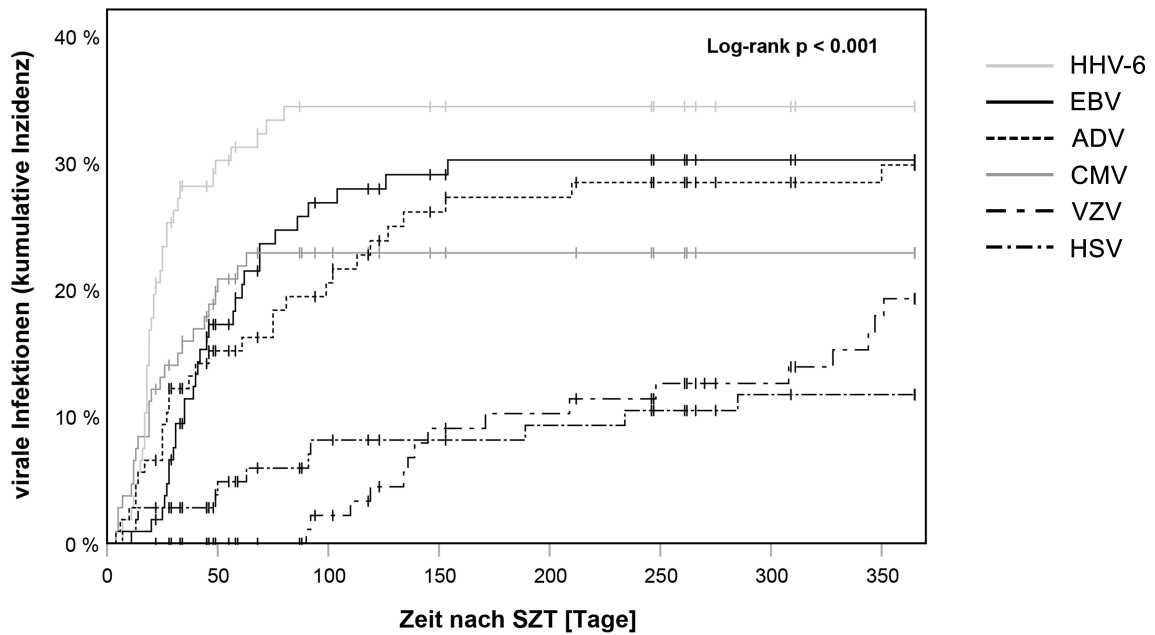


Abbildung 3.1 Inzidenzkurven der Virusinfektionen nach SZT

Dargestellt ist die kumulative Inzidenz der Virusinfektionen nach SZT im zeitlichen Verlauf.

Bei der Analyse der Kombinationshäufigkeiten der Viren innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums (Tabelle 3.2) war zu erkennen, dass EBV, HHV-6 und ADV bevorzugt miteinander auftraten. Während ADV nur sehr selten die einzige Virusinfektion nach SZT war (13,8 %), kommen bei HHV-6 27,8 % der Infektionen isoliert vor. HSV-Infektionen traten meist in Kombination mit HHV-6-Infektionen (54,5 %) auf. Bei VZV ließ sich kein gehäuftes Auftreten mit einem anderen Virus ermitteln.

Tabelle 3.2 Häufigkeitsverteilung der Kombination von Virusinfektionen

Unter Spalte „isoliert“ ist dargestellt, wie häufig das in der linken Spalte genannte Virus alleine ohne weitere Viren auftrat. In den folgenden Spalten ist dargestellt, wie häufig das links aufgeführt Virus in Kombination mit einem anderen Virus auftritt. Dabei sind jeweils die Anzahl der Fälle, sowie der prozentuale Anteil an allen Infektionen mit diesem Virus genannt.

	isoliert	+EBV	+CMV	+HHV-6	+ADV	+HSV	+VZV	Infektionen gesamt
EBV	4 (13,3)		9 (30,0)	14 (46,7)	16 (45,7)	4 (13,3)	6 (20,0)	30
CMV	4 (16,7)	9 (37,5)		8 (33,3)	11 (45,8)	3 (12,5)	5 (20,8)	24
HHV-6	1 0 (27,8)	14 (38,9)	8 (22,2)		14 (38,9)	6 (16,7)	6 (16,7)	36
ADV	4 (13,8)	14 (48,3)	11 (37,9)	14 (48,3)		3 (10,3)	4 (13,8)	29
HSV	2 (18,2)	4 (36,4)	3 (27,3)	6 (54,5)	3 (27,3)		1 (9,1)	11
VZV	3 (18,8)	6 (37,5)	5 (31,3)	6 (37,5)	4 (25,0)	1 (6,3)		16

Da Infektionen mit verschiedenen Viren oftmals zeitgleich auftraten, war die Zuordnung von bestehenden Symptomen zu einem spezifischen Virus erschwert, weshalb auf eine tiefgehende Auswertung verzichtet wird. Im Folgenden werden nur die häufigsten Symptome pro Virus erwähnt: Bei den nur bei klinischem Verdacht untersuchten Viren HSV und VZV war ein positiver Nachweis bei VZV immer von einem typischen Herpes zoster begleitet, während bei HSV teilweise keine typischen Bläschen vorhanden waren. Bei den routinemäßig getesteten Viren EBV, CMV und HHV-6 blieben über die Hälfte der Virusepisoden ohne Symptome. Am häufigsten äußerte sich eine Infektion mit diesen Viren in Form von Fieber, EBV-Infektionen gingen teils auch mit einer Lymphadenopathie einher. Bei ADV blieb etwas weniger als die Hälfte der Episoden symptomlos. Die vorherrschenden Symptome bei ADV-Infektion waren Bauchschmerzen und Diarrhoe, teilweise traten aber auch Fieber, Husten oder ein Exanthem auf.

Nach 7 SZT kam es zu schweren Viruserkrankungen. Bei einem Patienten war eine HHV-6-Pneumonie diagnostiziert worden, bei einem weiteren eine HHV-6-Encephalitis. Zwei Patienten erkrankten an einer EBV-PTLD und ein weiterer Patient litt an einer EBV-Tonsillitis und -Pharyngitis. Ein Patient entwickelte nach SZT eine CMV-assoziierte Colitis, hier war jedoch die Abgrenzung zu einer beginnenden aGvHD des Darmes erschwert. Ein weiterer Patient entwickelte einen generalisierten Herpes zoster. In Tabelle 3.3 sind die entsprechenden Patienten und mögliche Risikofaktoren in einer Übersicht dargestellt. Nur einer der von

schweren Viruserkrankungen betroffenen Patienten verstarb, allerdings nicht aufgrund der viralen Erkrankung. Insgesamt lassen sich bei diesen Patienten aber, wie die Tabelle zeigt, viele Risikofaktoren, wie hohes Alter bei SZT, MUD, aGvHD oder eine risikoreiche Serokonstellation, beobachten.

Tabelle 3.3 Übersicht über die Patienten mit einer schweren Viruserkrankung

id	Diagnose	Grunderkrankung	Alter bei SZT	Spender	Depletion	aGvHD	cGvHD	weitere Viren	outcome	Serokonstellation D/R
18	HHV-6-Pneumonie	AML	10,4	KM-MRD	-	keine	keine	0	alive	(y)+
19	EBV-Tonsillitis	ALL	16,4	KM-MUD	ATG	Haut (insg I°) Haut und Leber (insg II°)	keine	0	alive	(y)+
20	HHV-6-Enzephalitis	MDS	7,6	PBSC-MUD	ATG, partielle in-vitro Depletion	keine	keine	EBV	alive	(y)()
31	EBV-PTLD	Chediak-Higashi	0,5	PBSC-MUD	ATG, partielle in-vitro Depletion	Haut (insg I°)	keine	ADV	alive	+/-
52	EBV-PTLD	ALL	9,1	PBSC-haploident	ATG, partielle in-vitro Depletion	Haut (insg I°)	keine	ADV, CMV, HHV-6, HSV	alive	+/+
86	CMV-assoziierte Colitis	MDS	11,6	PBSC-MRD	-	Haut, Leber, Darm (insg III°)	Haut, Gelenke, Autoimmunhepatitis	ADV	alive	+/+
103	generalisierter Herpes zoster	ALL	9,8	PBSC-MUD	ATG, TCR $\alpha\beta$ /CD19 ⁺ -Depletion	Haut (insg I°)	keine	CMV, EBV	TRM	(y)+

3.2 Einflussfaktoren für Virusinfektionen

Zunächst sollen allgemeine Risikofaktoren für Infektionen nach SZT untersucht werden, anschließend werden GvHD, Graftmanipulation und die Immunrekonstitution getrennt analysiert.

3.2.1 Allgemeine Risikofaktoren

Der Einfluss folgender Parameter auf das Auftreten von Virusinfektionen wurde untersucht:

- Alter bei SZT
- Serostatus von Spender und Empfänger (D/R)
- Stammzellquelle
- Art des Spenders
- Konditionierung mit TBI
- Mismatch von Blutgruppe und Geschlecht
- Engraftment und Abstoßung

Patienten mit Virusinfektionen nach SZT waren deutlich älter (Median = 10,1 Jahre) als die Gruppe welche keinerlei Virusinfektionen entwickelte (Median = 3,4 Jahre). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Werden die Viren getrennt betrachtet, so lässt sich vor allem für VZV-Infektionen eine Altersabhängigkeit feststellen. Patienten, die nach SZT eine VZV-Infektion entwickelten (Median = 14,6) waren mit einem p-Wert von 0,004 signifikant älter als Patienten, die keine Anzeichen einer VZV-Infektion zeigten (Median = 8,2). Gleichzeitig ließ sich bei Patienten über 10 Jahre signifikant häufiger ein positiver Serostatus als bei jüngeren Patienten nachweisen (93,0 % vs. 66,7 %; $p = 0,002$). Auch Patienten mit HSV-Infektion waren signifikant älter, als Patienten ohne Infektion (Median = 14,0 Jahre vs. 8,2 Jahre; $p = 0,025$). Für die anderen Viren ließ sich keine signifikante Altersabhängigkeit darstellen.

Wir untersuchten die Abhängigkeit der Virusinfektionen von dem in Tabelle 3.4 dargestellten IgG-Serostatus von Spender (D+ oder D-) und Empfänger (R+ oder R-) vor Transplantation.

Tabelle 3.4 Überblick über den IgG-Serostatus von Spender und Empfänger

n (%)	Spender			Empfänger		
	seronegativ	seropositiv	unbekannt	seronegativ	seropositiv	unbekannt
EBV	10 (9,3)	83 (77,6)	14	52 (48,6)	48 (44,9)	7
CMV	63 (58,9)	44 (41,1)	-	81 (75,7)	26 (24,3)	-
HHV-6	-	-	-	8 (7,5)	88 (82,2)	11
HSV	-	-	-	63 (58,9)	36 (33,6)	8
VZV	-	-	-	22 (20,6)	78 (72,9)	7

Es zeigten sich eine hohe EBV-IgG-Seroprävalenz bei Spendern (77,6 %) im Vergleich zu Empfängern vor SZT (44,9 %). Mit einem Anteil von 42,5 % zeigte sich das größte Infektionsrisiko für Patienten in der Kombination von seropositivem Donor und seronegativem Empfänger (D+/R-, 17/40; Tabelle 3.5). Eine Tendenz zu weniger Infektionen konnte für D+/R+ (20,5 %; 8/39) im Vergleich zu D+/R- ermittelt werden ($p = 0,053$). Stammte das Transplantat hingegen von einem EBV-seronegativem Spender kam es in keinem Fall zu einer EBV-Infektion. EBV-Seropositivität des Donors korrelierte signifikant mit einer höheren Inzidenz von EBV-Infektionen (27/83; 32,5 %) im Vergleich zu Spendern mit negativem Serostatus (0/10; 0,0 %; $p = 0,032$). Der Unterschied zwischen EBV-Infektionen bei Patienten mit negativem (17/52; 32,7 %) und positivem Serostatus (11/48, 22,9 %) zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,37$).

Tabelle 3.5 Abhängigkeit der EBV/CMV-Infektionen vom Serostatus von Spender und Empfänger.

	keine EBV-Infektion	EBV-Infektion	keine CMV-Infektion	CMV-Infektion
Fälle (%)	77 (72,0)	30 (28,0)	83 (77,6)	24 (22,4)
Serostatus Donor, n (%)				
D-	10 (100)	0 (0,0)	61 (96,8)	2 (3,2)
D+	56 (67,5)	27 (32,5)	22 (50,0)	22 (50,0)
unbekannt	11 (78,6)	3 (21,4)	-	-
p-Wert (χ^2)	0,03		< 0,001	
Serostatus Empfänger, n (%)				
R-	35 (67,3)	17 (32,7)	79 (97,5)	2 (2,5)
R+	37 (77,1)	11 (22,9)	4 (15,4)	22 (84,6)
unbekannt	5 (71,4)	2 (28,6)	-	-
p-Wert (χ^2)	0,37		< 0,001	
Serostatus Donor/Empfänger, n (%)				
D und/oder R unbekannt	15 (75,0)	5 (25,0)	-	-
D-/R-	6 (100)	0 (0,0)	60 (100)	0 (0,0)
D-/R+	2 (100)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
D+/R+	31 (79,5)	8 (20,5)	3 (13,0)	20 (87,0)
D+/R-	23 (57,5)	17 (42,5)	19 (90,5)	2 (9,5)

Bei 41,1 % der Spender konnten CMV-IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu waren 24,3 % der Empfänger vor SZT seropositiv. CMV-Infektionen konnten am häufigsten bei seropositiven Patienten, die ein seropositives Transplantat erhalten hatten, ermittelt werden (20/23; 87,0 %), wohingegen keine Infektion bei der Kombination von seronegativem Donor und Empfänger festgestellt wurde. Eine positive CMV-Serologie des Empfängers war ein signifikanter Risikofaktor für CMV-Infektionen ($p < 0,001$). Unter Patienten, die ein CMV-seropositives Transplantat erhalten hatten, war die Infektionsrate signifikant höher (22/44; 50,0 %) als bei Patienten, die ein seronegatives Transplantat erhalten hatten (2/63; 3,2 %). Mit einem p-Wert von $< 0,001$ war dieser Unterschied signifikant. Für D+/R- konnte eine Tendenz zu mehr CMV-Infektionen (2/21; 9,5 %) im Vergleich zu D-/R- festgestellt werden (0/60; 0,0 %; $p = 0,065$).

Weitere Daten zu Seroprävalenz des Empfängers waren nur für HHV-6, HSV und VZV vorhanden (Tabelle 3.6). HSV-Infektionen traten zu einem größeren Anteil bei Patienten mit positiver HSV-Serologie auf (10/36; 27,8 %), Patienten mit

negativer Serologie waren signifikant seltener betroffen (1/63; 1,6 %; $p < 0,001$). Für HHV-6 und VZV konnte keine Korrelation von Infektionen und IgG-Serostatus des Empfängers ermittelt werden.

Tabelle 3.6 Abhängigkeit von HHV-6-, HSV- und VZV-Infektionen vom entsprechenden Serostatus des Empfängers.

	keine HHV-6- Infektion	HHV-6- Infektion	keine HSV- Infektion	HSV- Infektion	keine VZV- Infektion	VZV- Infektion
Gesamt, n (%)	65 (67,7)	31 (32,3)	88 (88,9)	11 (11,1)	85 (85,0)	15 (15,0)
Serostatus, n (%)						
R-	7 (87,5)	1 (12,5)	62 (98,4)	1 (1,6)	20 (90,9)	2 (9,1)
R+	58 (65,8)	30 (34,1)	26 (72,2)	10 (27,8)	65 (83,3)	13 (16,7)
p-Wert	0,43		< 0,001		0,51	

fehlende Daten: HHV-6 11, HSV 8, VZV 7.

Bei 33 Patienten war der aktuelle Impfstatus vor SZT bekannt, wovon 10 eine ($n = 6$) oder zwei ($n = 4$) Dosen des Varicellen-Impfstoffs erhalten hatten. 23 Patienten hatten nachweislich keine Impfung gegen VZV erhalten und waren vor SZT VZV-seropositiv. Von den Ungeimpften erkrankten 5 (21,7 %) nach SZT an einer VZV-Infektion, während keiner der Geimpften erkrankte. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht signifikant ($p = 0,29$).

Ein Zusammenhang der Stammzellquelle mit dem Auftreten von Infektionen nach SZT konnte in unserem Kollektiv nicht gefunden werden ($p = 0,18$), auch nicht bei der getrennten Analyse der einzelnen Viren, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wurde. Die einzelne Nabelschnurrestbluttransplantation wurde von dieser Auswertung ausgeschlossen. Die kombinierte Transplantation von peripheren Stammzellen und KM war wegen dem hohen Anteil der CD3⁺-Zellen ($98,30 \cdot 10^6/\text{kgKG}$) als PBSC gezählt worden.

In Bezug auf die Art des Spenders konnte die höchste Infektionsrate bei Empfängern eines MMUD-Transplantats (16/19; 84,2 %), und die niedrigste bei MRD (15/30; 50,0 %) gemessen werden. Bei MUD und haploidenter Transplantation waren 70,0 % (28/40) bzw. 77,8 % der Patienten (14/18) von Infektionen betroffen. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Art des Spenders und Virusinfektionen allgemein. Für die einzelnen Viren zeigte sich ein anderes Bild: Für EBV sahen wir Infektionen hauptsächlich bei Patienten, die ein

Transplantat eines Fremdspenders erhalten hatten (MUD 42,5 % (17/40) und MMUD 52,6 % (10/19) vs. MRD 6,7 % (2/30) und haploidente SZT 5,6 % (1/18)). Diese Korrelation war signifikant ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu zeigten sich CMV-Infektionen bevorzugt bei HLA-mismatch (MMUD 26,3 % (5/19) und haploidenter SZT 38,9 % (7/18) vs. MRD 16,7 % (5/30) und MUD 17,5 % (7/40); p -Wert = 0,090). Für HHV-6, ADV, HSV und VZV zeigte sich die geringste Infektionsrate für MRD, eine signifikante Assoziation von Art des Spenders und Infektionsraten konnte jedoch nur für HHV-6 ausgemacht werden. Die meisten Infektionen fanden sich bei HHV-6 bei haploidenter SZT. In Tabelle 3.7 sind die vollständigen Ergebnisse dieser Auswertungen aufgeführt.

Tabelle 3.7 Assoziation zwischen Art des Spenders und viralen Infektionen nach SZT.

	EBV-Infektion		CMV-Infektion		HHV-6-Infektion	
	nein, n = 77	ja, n = 30	nein, n = 83	ja, n = 24	nein, n = 71	ja, n = 36
Spender, n (%)						
MRD	28 (93,3)	2 (6,7)	25 (83,3)	5 (16,7)	26 (86,7)	4 (13,3)
MUD	23 (57,5)	17 (42,5)	33 (82,5)	7 (17,5)	25 (62,5)	15 (37,5)
MMUD	9 (47,4)	10 (52,6)	14 (73,7)	5 (26,3)	12 (63,2)	7 (36,8)
haploident	17 (94,4)	1 (5,6)	11 (61,1)	7 (38,9)	8 (44,4)	10 (55,6)
p-Wert (χ^2)	< 0,001		0,25		0,021	

	ADV-Infektion		HSV-Infektion		VZV-Infektion	
	nein, n = 78	ja, n = 29	nein, n = 96	ja, n = 11	nein, n = 91	ja, n = 16
Spender, n (%)						
MRD	25 (83,3)	5 (16,7)	28 (93,9)	2 (6,7)	27 (90,0)	3 (10,0)
MUD	28 (70,0)	12 (30,0)	36 (90,0)	4 (10,0)	31 (77,5)	9 (22,5)
MMUD	12 (63,2)	7 (36,8)	17 (89,5)	2 (10,5)	17 (89,5)	2 (10,5)
haploident	13 (72,2)	5 (27,8)	15 (83,3)	3 (16,7)	16 (88,9)	2 (11,1)
p-Wert (χ^2)	0,43		-		-	

Es konnten keine signifikanten Korrelationen für TBI oder mismatch der AB0-Blutgruppe festgestellt werden. Für mismatch des Geschlechts konnten nur für HSV signifikant mehr Infektionen festgestellt werden (17,0 % vs. 3,7 %; p -Wert = 0,029).

Nach 3 Transplantationen (2,8 %) konnte kein Engraftment erreicht werden. Die betroffenen Patienten verstarben schon sehr früh nach SZT (Tag 22, 28 und 33) an Komplikationen, jedoch konnte bei einem dieser Patienten bereits EBV-DNA und HHV-6-DNA und bei einem anderen CMV-DNA im Serum nachgewiesen werden. Eine Virusinfektion war allerdings bei keinem der 3 Patienten ursächlich für das Versterben. Im Median wurde das Engraftment am Tag 15 (IQR = 6) nach SZT erreicht, dabei reichte die Zeitspanne von Tag 3 bis Tag 33. Es konnte kein signifikanter Unterschied des Zeitpunkts des Engraftments zwischen Patienten mit (Median = 14,0 Tage) und ohne Infektion (Median = 16,0 Tage) nach Transplantation festgestellt werden ($p = 0,14$). Um den Zusammenhang zwischen Engraftment und Infektionen genauer zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurden alle Werte unter dem Median als frühes und die restlichen Werte als spätes Engraftment gezählt. Das Ergebnis ist in Tabelle 3.8 dargestellt. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch bei Testung der einzelnen Viren ergab sich keine Signifikanz.

Tabelle 3.8 Analyse von viralen Infektionen bei frühem und spätem Engraftment

	Gesamt	keine Infektion, n = 33	Infektion, n = 71	p-Wert
Engraftment, n (%)				0,14
früh (< 15 Tage)	50	12 (24,0)	38 (76,0)	
spät (\geq 15 Tage)	54	21 (38,9)	33 (61,1)	

Zusätzlich wurde untersucht, ob Patienten mit spätem Engraftment häufiger von multiplen Virusinfektionen betroffen sind. Die 38 Patienten mit Infektion in der Gruppe mit frühem Engraftment zeigten im Mittel für 1,92 Viren positive Befunde, während bei den 33 Patienten, die in der Gruppe der Patienten mit spätem Engraftment von Infektionen betroffen waren, im Mittel 2,12 verschiedene Viren auftraten. Der Unterschied zeigte sich mit einem p-Wert von 0,35 im Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant.

In 3 Fällen kam es zu einer Abstoßung des Transplantats (an Tag 16, 21 und 86). Bei einem Patienten war dabei eine CMV-Infektion der Abstoßung vorausgegangen, bei einem anderen Patienten eine Infektion mit HHV-6. Dass diese Infektionen ursächlich für die Abstoßung waren ist jedoch unwahrscheinlich.

3.2.2 GvHD

Eine aGvHD trat nach der überwiegenden Mehrheit der SZT auf. 73,8 % der Patienten (n = 79) waren betroffen, allerdings handelte es sich hierbei zum Großteil um leichte Formen (Grad I: 52/79; 65,8 %). Nach 17,7 % (14/79) der Transplantationen kam es zu einer schweren aGvHD (Grad III-IV).

Es konnte kein signifikanter Unterschied der Infektionsinzidenzen zwischen Patienten mit und ohne aGvHD festgestellt werden (57/79, 72,2 % vs. 16/28, 57,1 %; $p = 0,16$). Bei Betrachtung der einzelnen Viren konnte signifikant mehr ADV-Infektionen bei Patienten mit aGvHD ermittelt werden (26/79, 32,9 % vs. 3/28, 10,7 %, $p = 0,026$). Alle Patienten mit schwerer aGvHD (Grad III oder IV) hatten mindestens eine virale Infektion und es zeigten sich signifikant mehr Infektionen in dieser Gruppe als bei Patienten ohne oder mit nur milder aGvHD (Grad I oder II) (14/14, 100 % vs. 59/93, 63,4 %; $p = 0,004$). Speziell für ADV zeigte sich hier ein noch deutlicherer Zusammenhang, außerdem zeigten sich signifikant mehr EBV-Infektionen bei Patienten mit schwerer aGvHD. In Tabelle 3.9 sind die gesammelten Ergebnisse der Auswertung aufgeführt.

Tabelle 3.9 Infektionen in Bezug auf das Auftreten von aGvHD und cGvHD und den Schweregrad der aGvHD

	virale Infektion		EBV		CMV		HHV-6		ADV		HSV		VZV	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
aGvHD, n														
nein	12	16	23	5	22	6	22	6	25	3	26	2	23	5
ja	22	57	54	25	61	18	49	30	53	26	70	9	68	11
p-Wert (χ^2)	0,16		0,22		> 0,99		0,160		0,026		0,720		0,76	
aGvHD, n														
keine, I-II	34	59	71	22	74	19	64	29	75	18	82	11	80	13
III-IV	0	14	6	8	9	5	7	7	3	11	14	0	11	3
p-Wert (χ^2)	0,004		0,021		0,30		0,23		< 0,001		0,35		0,44	
cGvHD, n														
nein	28	57	60	25	63	22	54	31	65	20	77	8	74	11
ja	6	16	17	5	20	2	17	5	13	9	19	3	17	5
p-Wert (χ^2)	0,80		0,61		0,15		0,31		0,110		0,69		0,31	

Viel seltener als eine aGvHD entwickelten Patienten nach SZT eine cGvHD. Sie trat nach 22 Transplantationen (20,6 %) auf und äußerte sich ebenso wie die akute Form bevorzugt an der Haut (14/22; 63,6 %). Ebenfalls häufig betroffen waren Leber (10/22; 45,5 %) und Darm (7/22; 31,8 %). In 5 Fällen (22,7 %) wurde eine cGvHD der Lunge, meist eine Bronchiolitis obliterans, diagnostiziert. In 4 Fällen (18,2 %) traten Kontrakturen der Gelenke oder eine Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreis in Zusammenhang mit der SZT auf.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer cGvHD und dem Auftreten von Infektionen festgestellt werden. Zusätzlich wurde untersucht, ob das Auftreten von aGvHD oder cGvHD mit multiplen Virusinfektionen assoziiert ist. Dafür wurden drei Gruppen gebildet mit Patienten die nach SZT eine Infektion mit einem, zwei oder mindestens drei verschiedenen Viren hatten. Für aGvHD sowie cGvHD zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,20$ bzw. $p = 0,66$).

3.2.3 Graftmanipulation

In unserer Kohorte hatten 33,6 % (36/107) ein in-vitro T-Zell-depletiertes Transplantat erhalten. Wie in Tabelle 3.10 dargestellt, konnte eine signifikante Assoziation von in-vitro TCD und CMV-Infektionen nach SZT gezeigt werden. Eine in-vivo TCD mittels Applikation von ATG vor SZT wurde in 66,4 % der Fälle durchgeführt. Es zeigten sich signifikant mehr EBV-Infektionen bei Patienten, die ATG erhalten hatten, außerdem eine generelle Tendenz zu mehr viralen Infektionen in der in-vivo-depletierten Gruppe.

Tabelle 3.10 Assoziation viraler Infektionen mit (a) in-vitro T-Zell-Depletion (TCD) und (b) in-vivo TCD mit Antithymozytenglobulin (ATG).

(a)

	keine in-vitro TCD, n = 71	in-vitro TCD, n = 36	p-Wert (Fisher)
virale Infektionen, n (%)	45 (63,4)	28 (77,8)	0,19
EBV-Infektion, n (%)	22 (31,0)	8 (22,2)	0,37
CMV-Infektion, n (%)	11 (15,5)	13 (36,1)	0,026
HHV-6-Infektion, n (%)	19 (26,8)	17 (47,2)	0,051
ADV-Infektion, n (%)	19 (26,8)	10 (27,8)	> 0,999
HSV-Infektion, n (%)	6 (8,5)	5 (13,9)	0,50
VZV-Infektion, n (%)	11 (15,5)	5 (13,9)	> 0,999

(b)

	keine in-vivo TCD, n = 36	in-vivo TCD, n = 71	p-Wert (Fisher)
virale Infektionen, n (%)	20 (55,6)	53 (74,6)	0,051
EBV-Infektion, n (%)	1 (2,8)	29 (40,8)	< 0,001
CMV-Infektion, n (%)	4 (11,1)	20 (28,2)	0,052
HHV-6-Infektion, n (%)	12 (33,3)	24 (33,8)	> 0,999
ADV-Infektion, n (%)	7 (19,4)	22 (31,0)	0,25
HSV-Infektion, n (%)	3 (8,3)	8 (11,3)	0,75
VZV-Infektion, n (%)	4 (11,1)	12 (16,9)	0,57

Von den in Tabelle 3.3 aufgeführten 7 schweren Viruserkrankungen ereigneten sich 4 nach Transplantation eines in-vitro T-Zell-depletierten Präparats (HHV-6-Encephalitis, generalisierter Herpes zoster und zwei Patienten mit EBV-PTLD). Diese Patienten und der von EBV-Tonsillitis/-Pharyngitis betroffene Patient waren außerdem mit ATG behandelt worden.

Beim Vergleich der Anzahl der verschiedenen Viren, die nach einer SZT auftraten, ließen sich gehäuft Infektionen mit multiplen Viren in der Gruppe der Präparate mit in-vivo Depletion feststellen (siehe

Abbildung 3.2). Dieser Zusammenhang war im Mann-Whitney-U-Test signifikant ($p = 0,003$). Für in-vitro-Depletionen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von multiplen Virusinfektionen nach SZT ($p = 0,21$).

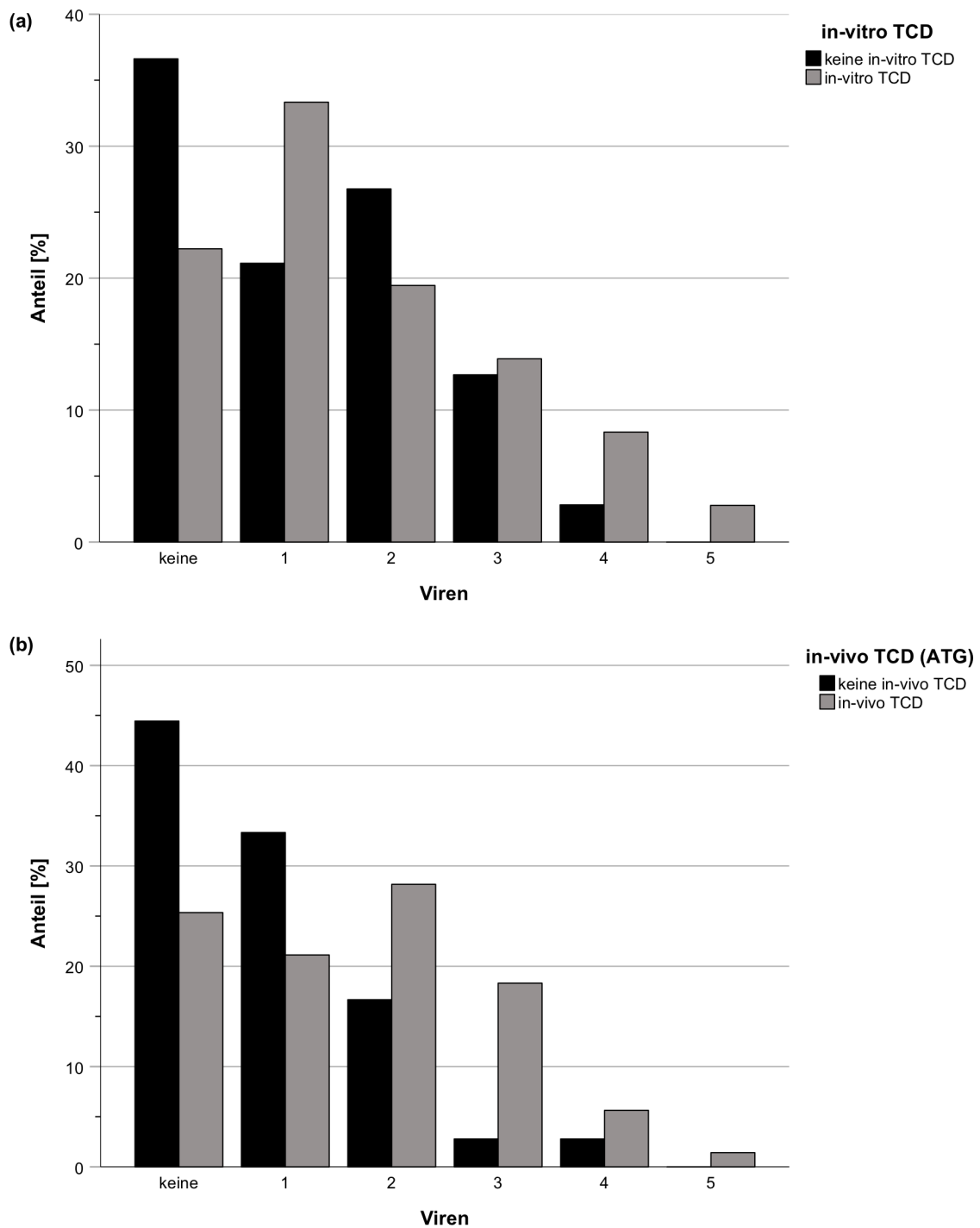


Abbildung 3.2 Anteil der Fälle mit keiner, 1, 2, 3, 4 oder 5 verschiedenen Virusinfektionen nach SZT bei (a) keiner in-vitro T-Zell-Depletion (TCD) vs. in-vitro TCD (MWU $p = 0,21$) und (b) keiner in-vivo TCD vs. in-vivo TCD (MWU $p = 0,003$).

3.2.4 Immunrekonstitution

Viele der zuvor analysierten Parameter, wie beispielsweise die GvHD, das Alter bei SZT oder die immunsuppressive Medikation, können die Immunrekonstitution beeinflussen. Die erhöhte Infektionsgefahr nach SZT geht hauptsächlich von der gestörten Abwehrfunktion während dieser Phase aus. Durch die Bestimmung der Konzentration bestimmter Subgruppen von Leukozyten im Blut ist es möglich, Rückschlüsse auf die Immunfunktion zu ziehen, weshalb diese Werte im Folgenden genauer betrachtet werden.

Zunächst sind in Tabelle 3.11 die zu Beginn jeder Virusepisode ermittelten Werte von CD3⁺-, CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD19⁺-, CD16⁺CD56⁺- und CD4⁺CD45RA⁺-Zellen in einer Übersicht dargestellt. Es zeigte sich grundsätzlich eine sehr breite Streuung der Konzentrationen, dennoch können einige Tendenzen abgegrenzt werden. Bei HHV-6-Episoden wurden für CD3⁺-, CD3⁺CD4⁺- und CD3⁺CD8⁺-Zellen im Mittel und im Median niedrigere Werte als bei allen anderen Viren gemessen. Auch für die restlichen Zelltypen ergaben sich eher niedrige Werte. Bei ADV-Episoden war auffallend, dass diese vor allem niedrige CD19⁺-Zellzahlen aufwiesen, während die anderen Zelltypen nicht niedriger als bei anderen Viren waren. HSV-Episoden wiesen tendenziell niedrige Werte für CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺- und CD4⁺CD45RA⁺-Zellen auf, aber eher hohe Werte für CD19⁺- und CD16⁺CD56⁺-Zellen.

Tabelle 3.11 Übersicht über die gemessenen Immunparameter zu Beginn der Episoden für jedes Virus

	CD3 ⁺ /μl	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /μl	CD3 ⁺ CD8 ⁺ /μl
EBV, n = 49			
Mittelwert (SD)	475,5 (492,7)	84,2 (78,4)	355,0 (401,3)
95 % KI	333,9 - 617,0	61,7 - 106,8	239,8 - 470,3
Median (IQR)	290,0 (710,5)	74,0 (76,0)	205,0 (534,5)
Range	0 - 1812	0 - 330	0 - 1540
CMV, n = 40			
Mittelwert (SD)	430,8 (593,5)	84,5 (92,5)	299,6 (508,9)
95 % KI	241,0 - 620,6	54,9 - 114,1	136,9 - 462,4
Median (IQR)	265,0 (587,3)	63,0 (125,3)	133,0 (441,3)
Range	0 - 3378	0 - 373	0 - 2980
HHV-6, n = 38			
Mittelwert (SD)	148,0 (382,3)	40,5 (72,8)	86,6 (262,2)
95 % KI	22,3 - 273,6	16,6 - 64,5	0,6 - 173,0
Median (IQR)	26,0 (99,5)	6,5 (66,3)	3,5 (35,8)
Range	0 - 2125	0 - 327	0 - 1424
ADV, n = 20			
Mittelwert (SD)	418,6 (510,9)	89,1 (100,3)	287,8 (396,4)
95 % KI	179,4 - 657,7	42,1 - 136,0	102,3 - 473,3
Median (IQR)	198,5 (700,3)	64,5 (125,5)	90,0 (451,3)
Range	0 - 1808	0 - 344	0 - 1411
HSV, n = 14			
Mittelwert (SD)	262,3 (481,2)	54,8 (66,3)	156,3 (285,0)
95 % KI	-15,5 - 540,1	16,5 - 93,0	-8,3 - 320,8
Median (IQR)	84,0 (248,8)	22,5 (87,8)	47,0 (154,0)
Range	0 - 1852	0 - 241	0 - 1074
VZV, n = 6			
Mittelwert (SD)	376,5 (503,2)	90,0 (92,4)	249,3 (408,6)
95 % KI	-151,5 - 904,5	-7,0 - 187,0	-179,5 - 678,1
Median (IQR)	173,5 (754,0)	61,0 (191,5)	85,0 (462,0)
Range	2 - 1308	0 - 211	1 - 1060

Fortsetzung Tabelle 3.11 Übersicht über die gemessenen Immunparameter zu Beginn der Episoden für jedes Virus

	CD19 ⁺ /μl	CD16 ⁺ CD56 ⁺ /μl	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ (%) [*]
EBV, n = 49			
Mittelwert (SD)	54,0 (105,0)	111,5 (87,9)	5,6 (13,0)
95 % KI	23,9 - 84,2	86,3 - 136,8	1,7 - 9,4
Median (IQR)	10,0 (55,0)	103,0 (115,0)	2,0 (4,0)
Range	0 - 598	0 - 372	0 - 78
CMV, n = 40			
Mittelwert (SD)	173,5 (859,4)	169,9 (237,9)	14,0 (21,4)
95 % KI	-101,4 - 448,3	93,9 - 246,0	6,8 - 21,3
Median (IQR)	2,0 (39,0)	78,0 (138,8)	3,0 (22,3)
Range	0 - 5442	0 - 909	0 - 96
HHV-6, n = 38			
Mittelwert (SD)	38,1 (85,6)	161,6 (253,3)	10,5 (19,9)
95 % KI	9,9 - 66,2	78,3 - 244,8	3,0 - 17,9
Median (IQR)	1,0 (9,0)	82,0 (115,8)	2,0 (11,0)
Range	0 - 316	0 - 1052	0 - 96
ADV, n = 20			
Mittelwert (SD)	57,9 (118,4)	123,7 (138,9)	11,8 (19,7)
95 % KI	2,4 - 113,3	58,7 - 188,6	2,3 - 21,3
Median (IQR)	3,5 (26,5)	75,5 (135,5)	2,0 (15,0)
Range	0 - 410	11 - 533	0 - 62
HSV, n = 14			
Mittelwert (SD)	90,9 (156,7)	257,3 (205,2)	3,5 (6,2)
95 % KI	0,5 - 181,4	138,8 - 375,8	-0,2 - 7,3
Median (IQR)	13,5 (113,5)	196,0 (402,8)	1,0 (4,0)
Range	0 - 541	35 - 663	0 - 22
VZV, n = 6			
Mittelwert (SD)	184,2 (65,0)	126,7 (94,5)	17,0 (11,1)
95 % KI	116,0 - 252,4	27,5 - 225,8	3,2 - 30,8
Median (IQR)	185,5 (101,0)	78,5 (171,3)	18,0 (19,5)
Range	88 - 273	48 - 274	0 - 29

^{*}bei CD4⁺CD45RA⁺ (%) fehlen Werte, Anzahl Messungen: EBV 47, CMV 36, HHV-6 30, ADV 19, HSV 13, VZV 5.

Um die Änderungen der Zellzahlen während der Episode zu evaluieren, führten wir einen Wilcoxon-Test durch. Dabei wurden 44 EBV-, 34 CMV-, 33 HHV-6- und 18 ADV-Episoden ausgewertet, von denen eine FACS-Untersuchung zu Beginn und Ende der Episode vorlag. Es wurden nur im Blut gemessene virologische Befunde ausgewertet. Auf eine getrennte Analyse von HSV- und VZV-Episoden wurden wegen zu geringer Fallzahlen (6 und 1) verzichtet. In Tabelle 3.12 sind

die mediane Änderung der Zellzahlen und die minimale und maximale Änderung im Rahmen einer Virusepisode aufgeführt. Auf die Auswertung der CD4⁺CD45RA⁺-Zellzahlen musste wegen zu geringem Datenmaterial verzichtet werden.

Tabelle 3.12 Änderung der Zellzahlen während einer Episode für die einzelnen Subgruppen der Immunzellen. Darstellung als Übersicht über alle Episoden und getrennt für EBV, CMV; HHV-6 und ADV.

	Änderung der Zellzahlen zwischen Episodenbeginn und -ende				
	gesamt (n = 136)	EBV (n = 44)	CMV (n = 34)	HHV-6 (n = 33)	ADV (n = 18)
CD3⁺					
p-Wert	< 0,001	0,004	0,010	0,12	0,007
mediale Änderung	57,5	99,0	87,5	10,0	129,5
Änderung min/max	-1196 - 2464	-592 - 982	-1196 - 2464	-1035 - 2392	-232 - 464
CD3⁺CD4⁺					
p-Wert	< 0,001	< 0,001	0,037	0,35	0,003
mediale Änderung	15,0	27,5	14,0	1,0	27,5
Änderung min/max	-253 - 508	-54 - 06	-152 - 508	-253 - 332	-26 - 120
CD3⁺CD8⁺					
p-Wert	< 0,001	0,006	0,020	0,13	0,025
mediale Änderung	27,0	71,0	69,0	1,0	36,5
Änderung min/max	-1117 - 2246	-623 - 751	-1117 - 2246	-563 - 2172	-292 - 366
CD19⁺					
p-Wert	< 0,001	0,099	0,027	0,12	0,021
mediale Änderung	2,0	2,0	2,5	0,0	5,0
Änderung min/max	-5295 - 5325	-598 - 379	-5295 - 5325	-291 - 266	-226 - 52
CD16⁺CD56⁺					
p-Wert	0,052	0,54	0,094	0,62	0,064
mediale Änderung	12,5	2,0	37,0	-2,0	32,0
Änderung min/max	-880 - 1353	-144 - 295	-648 - 1353	-880 - 684	-288 - 273

Es wurde untersucht, ob Patienten, die nach SZT Virusinfektionen entwickelten, die in 2.2 beschriebenen Zielwerte später erreichten als Patienten, die keinerlei Infektionen hatten. Zu diesem Zweck wurde, wie in Tabelle 3.13 dargestellt, die Dauer bis zum Erreichen des jeweiligen Zielwertes zwischen den beiden Gruppen verglichen. Für 89 SZT lagen entsprechende Daten zum Immunstatus nach Transplantation vor. 66 Patienten konnten das Ziel von über 500 CD3⁺-Zellen/μl erreichen, hingegen nur 52 über 1000 CD3⁺-Zellen/μl. Das Ziel von > 10 % an

CD4⁺CD45RA⁺-Zellen erreichten 74 Patienten. Ein signifikanter Unterschied bis zum Erreichen des entsprechenden Zielwertes zwischen den Patienten mit und ohne Infektion konnte nur für das Ziel > 10 % CD4⁺CD45RA⁺-Zellen ermittelt werden.

Tabelle 3.13 Übersicht über die Dauer bis zum Erreichen der Zielwerte

	Dauer bis Erreichen des Zielwerts [Tage]		
	CD3 ⁺ -Zellen > 500/ μ l, n = 66	CD3 ⁺ -Zellen > 1000/ μ l, n = 52	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ -Zellen > 10 %, n = 74
keine Infektion			
Mittelwert (SD)	188,5 (126,5)	323,2 (179,7)	101,4 (80,1)
95 % KI	127,6 - 249,5	227,5 - 418,9	66,8 - 136,1
Median (IQR)	175,0 (159)	251,5 (148)	102,0 (114)
Infektion			
Mittelwert (SD)	206,0 (260,3)	349,3 (323,2)	194,6 (194,0)
95 % KI	129,6 - 282,5	239,9 - 458,6	140,0 - 249,2
Median (IQR)	129,0 (205)	292,5 (343)	154,0 (166)
p-Wert	0,43	0,72	0,014

KI = Konfidenzintervall

Um diesen Aspekt noch genauer zu betrachten, wurden die in Abbildung 3.3 bis Abbildung 3.5 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für jeden der Zielwerte erstellt. Wurde ein Ziel nach einer SZT bis zur letzten erhobenen Untersuchung des Immunstatus nicht erreicht, so ging diese Transplantation als zensiert in die Untersuchung ein. Auch in dieser Untersuchung konnte lediglich für CD4⁺CD45RA⁺-Zellen ein signifikantes Ergebnis im Log-Rang Test ermittelt werden.

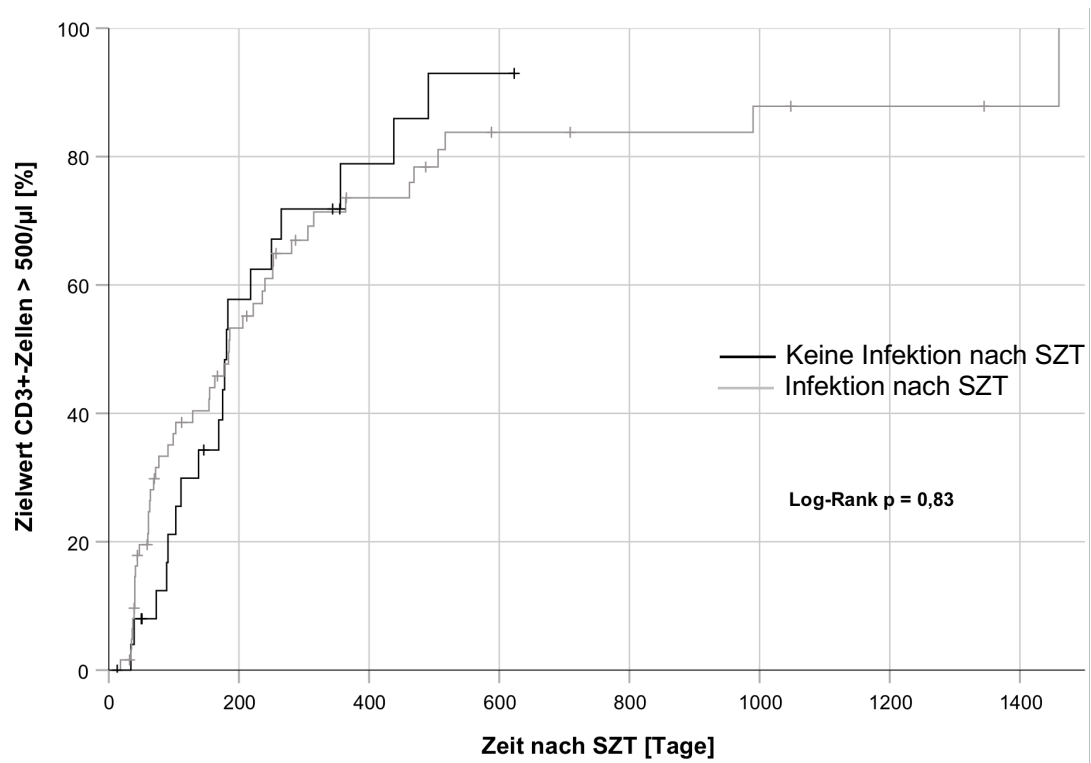


Abbildung 3.3 Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von $> 500/\mu\text{l}$ CD3^+ -Zellen. $p = 0,83$.

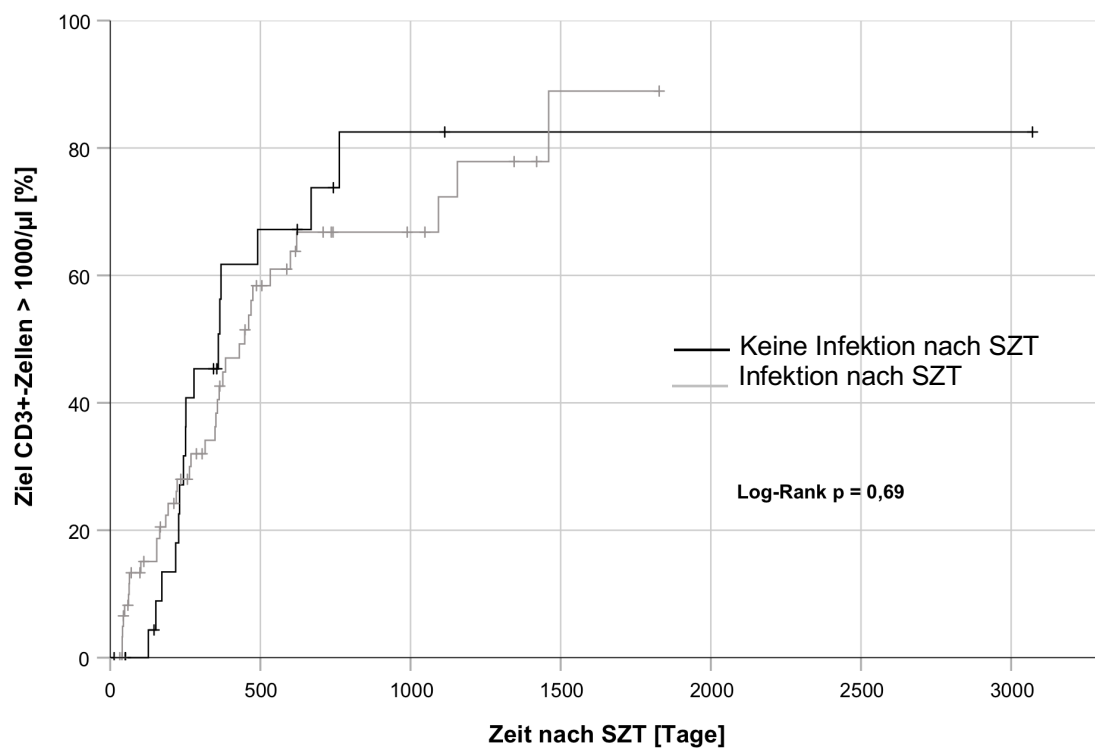


Abbildung 3.4 Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von $> 1000/\mu\text{l}$ CD3^+ -Zellen. $p = 0,69$.

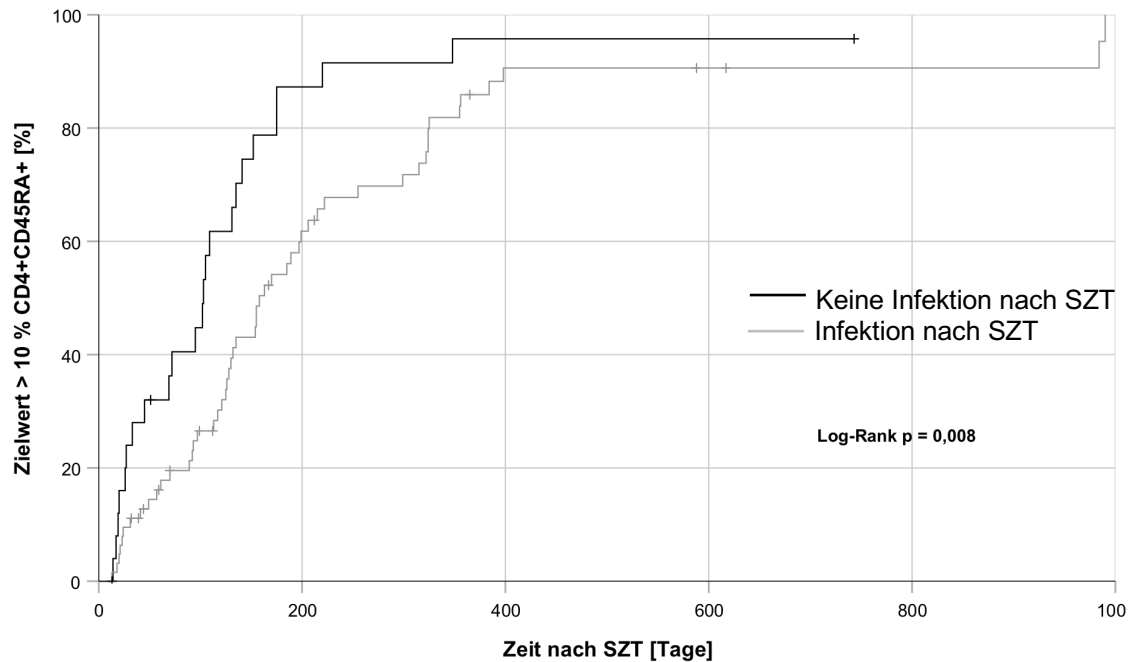


Abbildung 3.5 Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von > 10 % CD4⁺CD45RA⁺-Zellen.

Patienten ohne Infektion erreichten signifikant früher den Zielwert > 10 % CD4⁺CD45RA⁺-Zellen, $p = 0,008$.

3.2.5 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse (Tabelle 3.14) konnten hohes Alter bei SZT, HLA-mismatch und aGvHD als unabhängige Risikofaktoren für virale Infektionen nach SZT identifiziert werden. Patienten, die ein Transplantat mit HLA-mismatch erhalten hatten, zeigten ein 3,92-mal höheres Risiko für virale Infektionen nach SZT (95 % CI: 1,24 – 12,4; $p = 0,020$). Transplantate von Fremd Spendern und in-vivo TCD korrelierten signifikant mit einer erhöhten Inzidenz von EBV-Infektionen, wohingegen dies für hohes Alter bei SZT in der multivariaten Analyse nicht gezeigt werden konnte. CMV-seropositive Patienten hatten die höchsten Odds für eine CMV-Infektion (OR 100,31; 95 % KI: 15,94 – 631,38; $p < 0,001$). Ein signifikanter Einfluss der CMV-Seropositivität des Spenders konnte ebenfalls festgestellt werden (OR 11,59; 95 % KI: 1,22 – 109,95; $p = 0,033$). Patienten mit positivem HSV-Serostatus entwickelten 20,93-mal häufiger HSV-Infektionen im Vergleich zu Patienten mit negativem Serostatus (95 % KI: 2,51 – 174,49; $p = 0,005$). Für HHV-6 und ADV konnte keine signifikante Variable in der multivariaten Analyse gefunden werden. VZV-Infektionen wurden in der multivariaten Analyse nicht

untersucht, da nur eine Variable mit einem p-Wert < 0,20 in der univariaten Analyse identifiziert werden konnte.

Tabelle 3.14 Binäre logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für virale Infektionen nach Stammzelltransplantation.

	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
virale Infektion*			
Hohes Alter bei SZT	1,24	1,12 - 1,37	< 0,001
HLA-mismatch	3,92	1,24 - 12,40	0,02
Fremdspender	1,16	0,27 - 5,02	0,85
aGvHD	3,39	1,08 - 10,63	0,036
in-vivo TCD	2,81	0,62 - 12,71	0,18
EBV*			
Hohes Alter bei SZT	1,08	1,00 - 1,17	0,057
Fremdspender	5,05	1,24 - 20,63	0,024
in-vivo TCD	10,68	1,15 - 98,86	0,037
CMV*			
Seropositivität Donor	11,59	1,22 - 109,95	0,033
Seropositivität Empfänger	100,31	15,94 - 631,38	< 0,001
in-vitro TCD	2,54	0,38 - 16,85	0,34
HHV-6			
Hohes Alter bei SZT	1,07	0,99 - 1,14	0,078
HLA-mismatch	1,54	0,54 - 4,35	0,42
aGvHD	2,43	0,85 - 6,95	0,099
in-vitro TCD	2,08	0,73 - 5,93	0,17
ADV			
aGvHD	3,59	0,97 - 13,33	0,056
cGvHD	1,73	0,63 - 4,76	0,29
HSV			
Hohes Alter bei SZT	1,11	0,97 - 1,28	0,14
Seropositivität Empfänger	20,93	2,51 - 174,49	0,005

* Die Variable mit dem höchsten p-Wert wurde für „virale Infektion“, „CMV“ und „EBV“ zusätzlich aus der Auswertung ausgeschlossen, da die Anzahl der in der Analyse inkludierten Variablen durch die Fallzahlen limitiert wurde.

VZV wurde von der multivariaten Analyse ausgeschlossen, da lediglich eine Variable mit einem p-Wert < 0,2 identifiziert werden konnte.

3.3 Auswirkungen von Virusinfektionen

In unserem Kollektiv ereigneten sich 30 Todesfälle nach SZT (28,0 %), davon waren 9 (9,3 %) mit der Transplantation assoziiert (TRM, engl.: transplant-related mortality), 19 (17,8 %) hingegen durch die Grunderkrankung bedingt (DOD, engl.: dead of disease). Ein Patient (0,9 %) verstarb an einer

Parainfluenzainfektion, die in dieser Studie betrachteten Viren führten zu keinem Todesfall. Ein weiterer Patient (0,9 %) verstarb an einer Lungenembolie, die nicht direkt mit der Transplantation, der Grunderkrankung oder einer Infektion in Verbindung gebracht werden konnten. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen viralen Infektionen und DOD (11/73, 23,5 % vs. 8/34, 15,1 %; $p = 0,29$) oder TRM (8/73, 11,0 % vs. 1/34, 2,9 %; $p = 0,27$) festgestellt werden. In

Abbildung 3.6 ist die Verteilung der Todesursachen bei Patienten mit bzw. ohne Infektion (EBV, CMV, HHV-6, ADV, HSV oder VZV im ersten Jahr nach SZT) dargestellt.

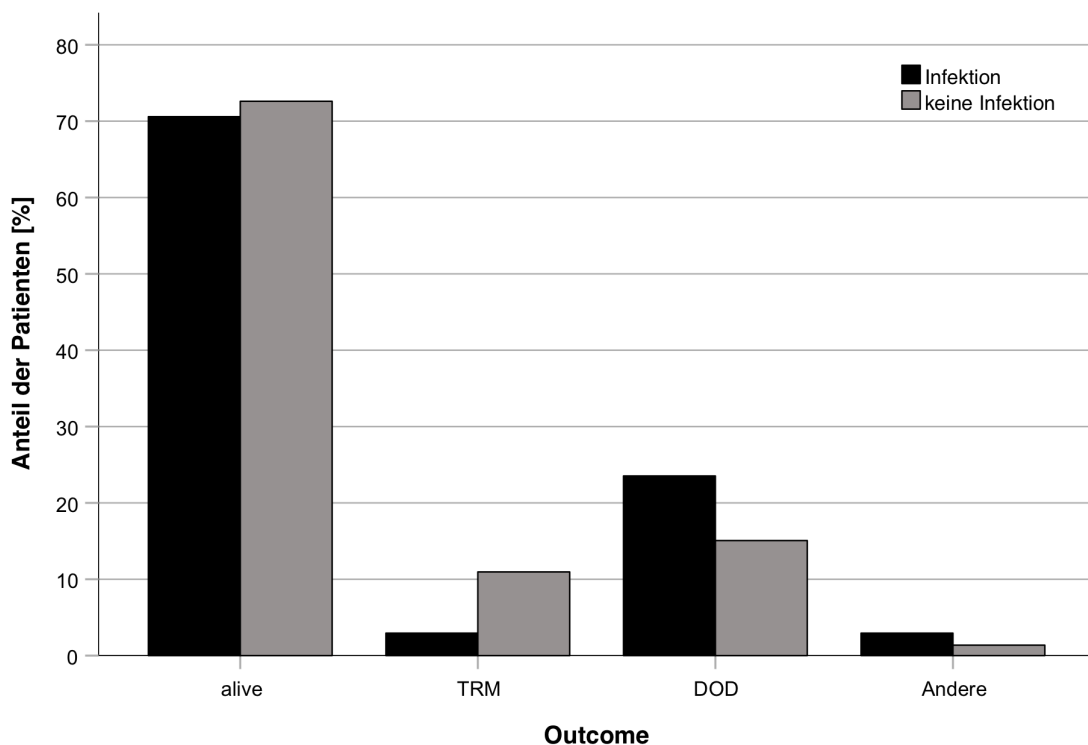


Abbildung 3.6 Übersicht über die Todesursachen nach SZT für Patienten mit und ohne virale Infektionen nach SZT. TRM, transplant-related mortality; DOD, dead of disease.

Wie in Abbildung 3.7 dargestellt, unterscheidet sich das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,69$). Das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben für das Gesamtkollektiv betrug 80,6 % beziehungsweise 76,5 %.

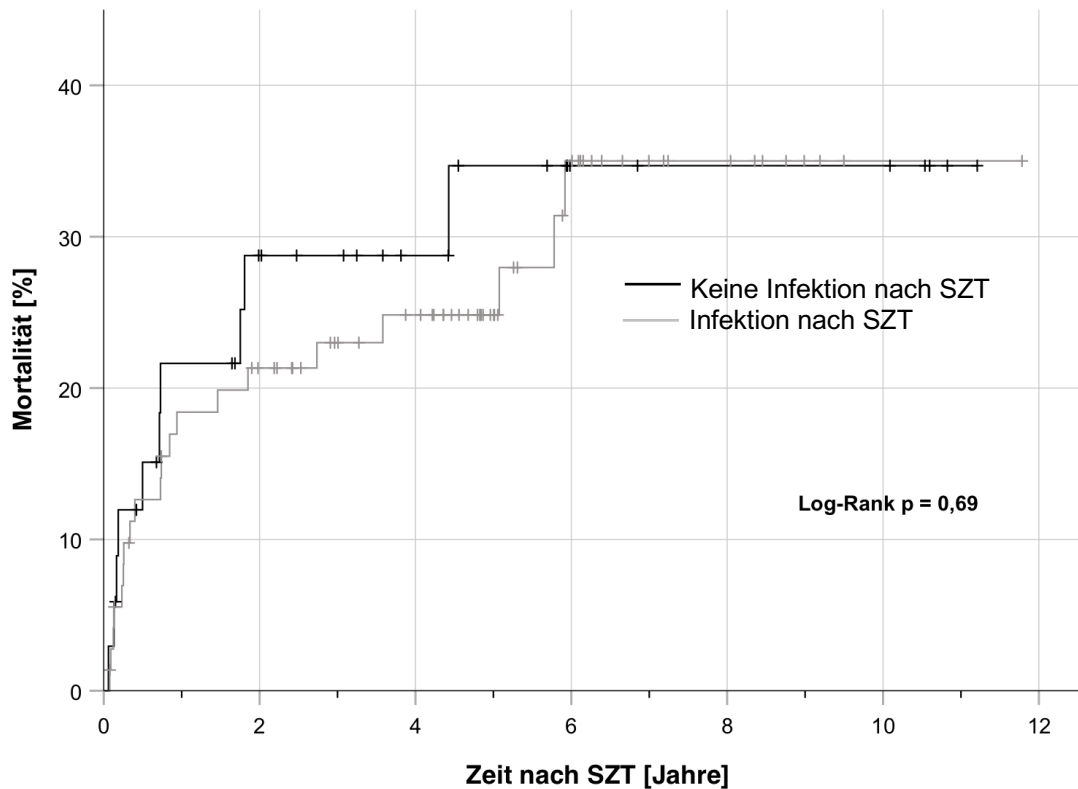


Abbildung 3.7 Gesamtüberleben in den Gruppen mit und ohne Virusinfektion in ersten Jahr nach SZT. Keine Signifikanz im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,69.

In 31 Fällen trat nach SZT ein Rezidiv auf, in 5 Fällen kam es zum Progress der Grunderkrankung. Demnach erlitten 36,5 % der 85 Patienten mit einer malignen Grunderkrankung ein Rezidiv oder einen Progress. In der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 3.8) ließ sich eine Tendenz zu mehr Rezidiven und Progressen bei Patienten ohne Virusinfektionen im Vergleich zu Patienten mit Virusinfektionen erkennen ($p = 0,061$). Das Risiko für Rezidiv oder Progress betrug für Patienten ohne virale Infektion 54,8 %, wohingegen sich bei Patienten mit Infektion nach SZT ein niedrigeres Risiko von 30,9 % fand. Das relative Risiko für Rezidiv oder Progress betrug 1,77. Die geringe Fallzahl in den Subgruppen verhinderte eine virusspezifische Analyse.

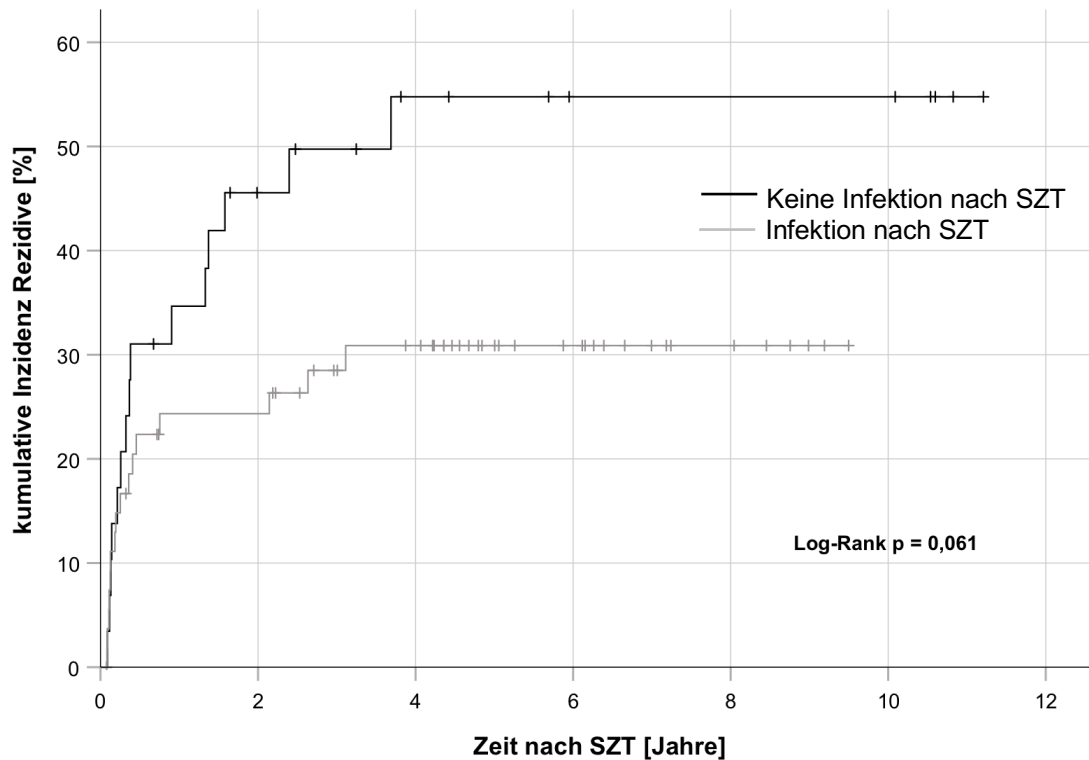


Abbildung 3.8 Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Rezidivinzidenz bei maligner Grunderkrankung aufgeteilt nach Fällen mit und ohne Infektion im ersten Jahr nach SZT.

Mit der in Abbildung 3.9 dargestellten Kaplan-Meier-Kurve wurde das ereignisfreie Überleben für die Gruppe mit Infektion nach SZT und die Gruppe ohne Infektionen nach SZT untersucht. Dabei wurde ein Rezidiv, ein Progress der Grunderkrankung oder das Versterben eines Patienten als Event gewertet, bei multiplen Events jeweils das zuerst eingetretene. Bei Transplantationen mit nachfolgender Infektion entwickelte sich seltener ein Event, dieser Zusammenhang war nicht signifikant ($p = 0,096$).

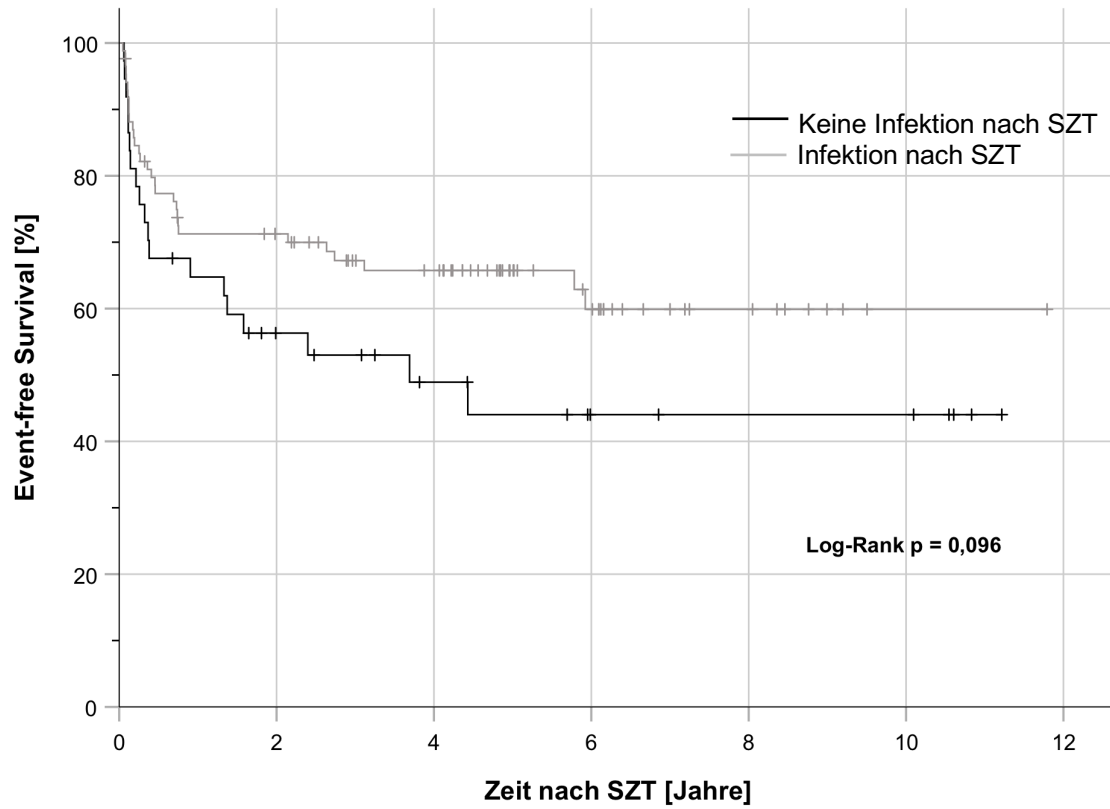


Abbildung 3.9 Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit Infektion im Vergleich mit Patienten ohne Infektion.

4 Diskussion

Unsere retrospektive Untersuchung zeigt, dass virale Infektionen bzw. Reaktivierungen mit EBV, CMV, HHV-6, ADV, HSV und VZV nach pädiatrischer SZT häufig auftreten. Über zwei Drittel der Patienten waren betroffen, schwere virale Erkrankungen stellten jedoch eine Seltenheit dar.

4.1 EBV

Nach 28,0 % der SZT entwickelte sich eine Infektion mit EBV, was sich gut in die bei anderen Studien ermittelten Inzidenzen von 15,5 – 39,5 % einordnen lässt [36; 38-40]. Zwei Patienten entwickelten eine EBV-PTLD, die mit Rituximab erfolgreich therapiert wurde, PTLD-bedingte Todesfälle wurde in unserer Studie nicht beobachtet. Der EBV-Status der Spender entsprach der erwarteten Durchseuchung von etwa 90 % ab dem Erwachsenenalter. Bei den Empfängern lag die Seroprävalenz nur bei 50 %, was zum relativ späten Ersterkrankungsgipfel im Jugendalter passt, den der Großteil unseres Kollektivs noch nicht erreicht hatte [37; 113, S. 249]. Wegen der hohen Durchseuchungsrate in der Population spielt EBV bei der Spenderwahl kaum eine Rolle.

Bei keinem der Patienten, die ein Transplantat eines EBV-seronegativen Spenders erhalten hatten, konnte EBV-DNA nach SZT nachgewiesen werden. Es ist zu vermuten, dass viele Patienten mit EBV-Infektion nach SZT durch im Transplantat enthaltene B-Zellen mit EBV infiziert wurden und dass dieser Übertragungsweg eine der Hauptquellen für EBV-Infektionen nach SZT darstellt, jedoch beschäftigen sich nur wenige Studien mit dieser Fragestellung. Meijer et al. typisierten in einem kleinen Kollektiv EBV-Stämme und konnten nachweisen, dass Primärinfektionen nach SZT ebenfalls auftreten und potentiell schwerer verlaufen, jedoch sind Schlussfolgerungen aus der Studie durch die geringe Fallzahl schwierig [114]. Wie erwartet zeigte sich das größte Infektionsrisiko für D+/R-. Unsere Beobachtung einer Tendenz zu häufigeren EBV-Nachweisen in der Konstellation D+/R- (42,5 %) im Vergleich zu D+/R+ (20,5 %) lässt einen Schutz durch vorherigen Kontakt des Empfängerimmunsystems vermuten, die Literaturrecherche zu dieser Hypothese blieb jedoch ohne Ergebnis. Eine sich daraus

ergebende hypothetische Konsequenz der Berücksichtigung des Serostatus bei der Spenderwahl lässt sich durch die hohe Durchseuchungsrate der Spender wohl nicht sinnvoll realisieren.

4.2 CMV

CMV konnte etwas seltener, nach 22,4 % der Transplantationen, beobachtet werden und stimmt damit mit den in anderen pädiatrischen Studien beobachteten Inzidenzen von 21,4 – 28 % überein [34; 38; 53; 55; 56; 115]. Jedoch besteht eine große Beeinflussung der Infektionsinzidenzen durch den zugrundeliegenden Serostatus vor SZT. Die beobachtete CMV-Durchseuchung von 41,1 % der Spender liegt etwas unter dem für die Gesamtbevölkerung erwarteten Wert von etwa 50 % [113, S. 600], was durch die Bevorzugung von CMV-seronegativen Spendern bedingt sein könnte. Im Kindesalter lässt sich eine niedrigere Seroprävalenz von CMV erwarten. Dementsprechend zeigte sich in unserer Kohorte eine Seroprävalenz von 24,3 % für den Empfänger vor SZT. Oft lässt sich daher eine Kombination von CMV-seropositivem Spender mit einem CMV-seronegativen Patienten nicht verhindern. Auch bei CMV stellten wir fest, dass in der Konstellation D-/R- kein einziger positiver CMV-PCR-Befund ermittelt werden konnte, was die Hypothese der Reaktivierung als Hauptursache für CMV-Infektionen nach SZT stärkt. In der Konstellation D+/R- kam es nach 9,5 % der Transplantationen zu einer CMV-Infektion und damit deutlich seltener als bei CMV-seropositivem Empfänger. Andere pädiatrische Studien ermittelten ebenfalls einheitlich geringere CMV-Infektionsinzidenzen bei D+/R-, was vermuten lässt, dass das latente Virus im Empfängerorganismus eine Hauptquelle von CMV-Infektionen nach SZT darstellt [53-56; 116].

Während der Vorteil der Kombination von seronegativem Donor und seronegativem Empfänger in vielen Studien belegt und in Leitlinien verankert ist [64; 66], fehlt ein Konsens über den optimalen Spender für seropositive Patienten. In unserem Kollektiv reaktivierten 20 der 23 Patienten (87,0 %) in der Gruppe der CMV-seropositiven Empfänger, die ein seropositives Transplantat erhalten hatten. Bei seronegativem Donor reaktivierten 66,7 %, jedoch trat diese Kombination nur in 3 Fällen auf, weshalb das Ergebnis nicht als repräsentativ angesehen

werden kann. Ljungman et al. konnten in einer Analyse der EBMT-Datenbank ein verbessertes Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und eine reduzierte TRM für die Kombination D+/R+ bei myeloablativer Konditionierung zeigen [61]. Eine vorausgehende Studie fand einen positiven Effekt nur bei unverwandten Spendern [59]. Shaw et al. beobachteten ein besseres Survival in der Gruppe D+/R+ verglichen mit D-/R+ [63]. Eine Hypothese für diesen Effekt ist die Übertragung von CMV-reaktiven T-Zellen durch das CMV-seropositive Transplantat, die vor (schweren) Reaktivierungen schützen könnten [63; 117; 118]. Kollman et al. hingegen konnten in einem Kollektiv des National Marrow Donor Program (NMDP) bei CMV-seropositiven Empfängern keinen Einfluss des Donor-Serostatus auf die Inzidenz von CMV-Infektionen feststellen [119]. Auch kleinere Studien kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So ermittelten Pietersma et al. zwar signifikant mehr CMV-Infektionen bei D+/R+ als bei D-/R+, jedoch beobachteten sie bei seronegativem Donor schwerere Verläufe der Reaktivierung [120]. Servais et al. konnten wiederum keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Reaktivierung feststellen, sahen aber ein deutlich schlechteres Therapieansprechen bei D-/R+ als bei D+/R+ [117]. Insbesondere für pädiatrische Patienten liegen zu dieser Fragestellung nur sehr wenige und kleine Studien vor, die zu uneinheitlichen Ergebnissen kommen. So konnten in einigen Kollektiven mehr CMV-Infektionen bei D+/R+ festgestellt werden [56; 116], während andere Studien die höchsten CMV-Infektionsinzidenzen in der Gruppe D-/R+ beobachteten [53-55]. Insgesamt liegen die Inzidenzen in den genannten pädiatrischen Studien von 23,7 – 57 % bei D+/R+ und 16,7 – 71 % bei D-/R+ aber teils deutlich unter den von uns ermittelten Werten. Es könnte sein, dass dies auf die Zunahme von risikoreicheren Transplantationsverfahren wie der haploidenten Transplantation oder den vermehrten Einsatz von Graftmanipulationsverfahren in den letzten Jahren zurückzuführen ist, da viele der Studien über teils Jahrzehnte zurückliegende SZT berichten.

Eine Studie von Zawilinska et al. untersuchte die CMV-Genotypen nach SZT und konnte so nachweisen, dass Infektionen mit verschiedenen CMV-Stämmen, also „Reinfektionen“, ebenfalls nach SZT auftraten und schwieriger zu therapieren seien [121]. Da CMV eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach SZT

darstellt, sind weitere prospektive Studien im Kindesalter sinnvoll, um die Frage nach dem optimalen Spender zu klären.

4.3 HHV-6

Die Bedeutung der CMV-Infektion im Zusammenhang mit der SZT wurde schon früh aufgedeckt und untersucht, sodass für dieses Virus auf umfangreiches Datenmaterial zurückgegriffen werden kann. HHV-6 hingegen konnte erstmals 1986 isoliert werden [122] und durch das meist symptomarme Erscheinungsbild einer HHV-6-Infektion im Rahmen der SZT geriet es erst spät in den Fokus der Forschung. Dementsprechend wenig Erfahrung gibt es in Zusammenhang mit SZT und auch aktuell sind die Bedeutung und die Auswirkungen dieses Erregers noch nicht abschließend geklärt [123; 124]. Mit 33,6 % war HHV-6 das in unserem Kollektiv am häufigsten beobachtete Virus, andere pädiatrische Studien berichten sogar noch höhere Inzidenzen von 48 – 68 % [75-77]. Eine Metaanalyse zeigte eine Inzidenz von 37,4 % bei vorrangig erwachsenen Patienten mit KM- oder PBSC-SZT, die eingeschlossenen pädiatrischen Studien zeigten deutlich höhere Inzidenzen [78]. Wir konnten bei zwei Patienten schwere HHV-6-Erkrankungen beobachten: ein Patient erkrankte an einer HHV-6-Pneumonie, ein weiterer an einer HHV-6-Encephalitis. Dennoch blieben Infektionen mit diesem Virus oft symptomfrei und selbstlimitierend, begleitend traten teils Fieber und Exantheme auf. Schwere Erkrankungen sind auch in der Literatur selten, die wichtigste Komplikation scheint die HHV-6-Encephalitis darzustellen, die mit Inzidenzen von 0,96 – 11,6 % berichtet wird [66; 80].

Der Erreger reaktiviert in der Regel schon sehr früh nach SZT, in der Literatur lässt sich ein Zeitraum von der 3. bis zur 4. Woche nach SZT ausmachen, innerhalb welchem die meisten Infektionen auftreten [74; 77; 85]. Auch unsere Studie zeigte nach Tag 80 keine neu auftretenden Infektionen mehr und 58,3 % der HHV-6-Infektionen ereigneten sich in der 3. und 4. Woche nach SZT. Allgemein infizieren sich über 90 % der Population schon in den ersten zwei Lebensjahren mit dem Erreger des Dreitagfiebers [125], sodass auch in unseren Untersuchungen sehr hohe Seroprävalenzen ermittelt werden konnten: Im ausgewerteten Kollektiv mit einem medianen Alter von 9 Jahren waren 91,7 % seropositiv für

dieses Virus. Infektionen traten fast ausschließlich bei seropositiven Patienten auf, weshalb die Reaktivierung als Ursache von HHV-6-Infektionen nach SZT vorrangig zu sein scheint. Eine Besonderheit von HHV-6 ist die Fähigkeit zur chromosomalen Integration, die bei 0,8 – 2 % der Gesamtpopulation auftritt [87-89]. Bei den von uns untersuchten Patienten bestand passend dazu bei zwei Patienten (1,9 %) der Verdacht auf eine chromosomale Integration des Virus bei andauernd hohen Viruslasten und fehlender klinische Symptomatik.

4.4 HSV und VZV

Im Vergleich zu Studien ohne routinemäßige Aciclovir-Prophylaxe [94; 98-100] beobachteten wir sehr niedrige Inzidenzen von HSV- und VZV-Infektionen mit 10,3 % beziehungsweise 15,0 %. Unsere Zahlen sind jedoch in Übereinstimmung mit den wenigen pädiatrischen Studien mit Aciclovir-Prophylaxe: Maltezou et al. ermittelten beispielsweise eine Inzidenz von 14 % für HSV innerhalb der ersten beiden Jahre nach SZT [33], während Han et al. eine VZV-Inzidenz von 11,2 % und Aytac et al. von 13,6 % im ersten Jahr nach SZT berichteten [101; 102]. HSV wird klassischerweise zu den Viren gezählt, die früh nach SZT reaktivieren, typischerweise in den ersten 4 Wochen nach Transplantation [43; 94; 96; 126]. In unserem Kollektiv wurden HSV-Reaktivierungen jedoch in 8 von 11 Fällen über einen Monat nach SZT beobachtet. Wir führen das spätere Auftreten auf den konsequenten und einheitlichen Einsatz einer Aciclovir-Prophylaxe in unserem Kollektiv zurück. Ebenso traten VZV-Reaktivierungen in unserem Kollektiv erst sehr spät auf, die früheste Infektion verzeichneten wir an Tag 90 nach SZT. VZV trat in unserem Kollektiv signifikant später als die anderen beobachteten Viren auf. Im Median wurde der erste positive Befund nach 5 Monaten gemessen, übereinstimmend damit berichten andere Studien mit antiviraler Prophylaxe ebenfalls verhältnismäßig späte Infektionen mit einem Median zwischen 5 und 6 Monaten [99; 101]. Eine Übereinstimmung mit dem Zeitpunkt des Absetzens der antiviralen Prophylaxe ist denkbar.

Für Kinder und Jugendliche gibt es wenige Daten zur Seroprävalenz von HSV in der Allgemeinbevölkerung. Bradley et al. ermittelten bei Jugendlichen zwischen 14 und 19 Jahren in den USA eine Seroprävalenz von 30,1 % für HSV-1 und

1,2 % für HSV-2, was den in unserem Kollektiv ermittelten 33,6 % für HSV (zwischen Typ 1 und 2 wurde nicht unterschieden) nahekommmt. Die Beurteilung der Seroprävalenz in der Gesamtbevölkerung ist bei VZV durch die Einführung der Varicellen-Impfung 2004 erschwert, die hohe Durchseuchungsrate in unserem Kollektiv von 72,9 % scheint jedoch plausibel, da vor Einführung der Impfung in Deutschland bereits 95 % der 16- bis 17-jährigen seropositiv waren [113, S. 583]. Für HSV und VZV war der Serostatus des Spenders unbekannt. Hier zeigten sich für HSV signifikant häufiger Infektionen bei HSV-seropositiven Patienten. Bei HSV-seronegativen Patienten hingegen trat nur eine HSV-Infektion auf (1,6 %), was darauf schließen lässt, dass HSV-Primärinfektionen eine Ausnahme darstellen. Vermont et al. berichten im Gegensatz zu unserer Studie von einem signifikanten Einfluss des VZV-Serostatus auf das Auftreten von VZV-Infektionen, allerdings in einem Kollektiv ohne routinemäßige Aciclovir-Prophylaxe und bei generell höhere Infektionsinzidenzen [98]. Jedoch kann auch in unserer Studie beobachtet werden, dass der Großteil der Infektionen seropositive Empfänger betrifft und es sich folglich meist um Reaktivierungen handelt. Nur 2 der insgesamt 15 beobachteten VZV-Infektionen traten bei seronegativen Patienten auf.

Seit 2004 besteht in Deutschland eine Impfeempfehlung der STIKO des Robert-Koch-Instituts für VZV bei Kindern im Alter von 11 bis 14 Monaten (seit 2009 auch für eine zweite Dosis im Abstand von mindestens 4 Wochen) [127] wodurch die Inzidenz der primären Varicelleninfektion dauerhaft um schätzungsweise 70 % gesenkt werden konnte [128]. Da es sich um einen Lebendimpfstoff handelt, können auch Geimpfte im Verlauf an einem Herpes zoster erkranken, dies aber deutlich seltener und in leichter Ausprägung als nach Erkrankung mit dem Wildtyp. Welchen Effekt dies auf die Gefahr der Reaktivierung nach SZT hat, ist noch Gegenstand aktueller Forschung, neueste Reviews sehen aber bereits einen möglichen Vorteil einer Impfung von seronegativen SZT-Empfängern mindestens 4 Wochen vor Start der Konditionierung, falls zu diesem Zeitpunkt noch keine Immunsuppression besteht [129; 130]. Positive Effekte werden auch durch den Anstieg der Seroprävalenz und dem damit verbundenen geringeren Risiko für eine Primärinfektion nach SZT und durch das verminderte Risiko der VZV-Exposition nach SZT aufgrund einer Herdenimmunität erwartet [131]. Auch in

pädiatrisch-onkologischen Kollektiven konnte bereits ein Rückgang von VZV-Infektionen nachgewiesen werden [132]. In unserem Kollektiv war von 33 Patienten der Impfstatus vor SZT aus den vorhandenen Patientendaten ersichtlich. Interessanterweise konnte bei keinem der 10 Patienten, die nachweislich eine oder zwei Dosen des Varicellen-Impfstoffes erhalten hatten, VZV-DNA nach SZT nachgewiesen werden. Von den 23 nachweislich ungeimpften Patienten kam es bei 21,7 % zu einer VZV-Reaktivierung. Vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl ließ sich keine statistische Signifikanz ermitteln, aber unsere Ergebnisse könnten auf einen positiven Effekt der Varicellen-Impfung in Bezug auf SZT hindeuten. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die Inzidenzen von VZV-Infektionen nach SZT durch die Impfpflicht gesenkt werden können.

4.5 ADV

Eine Infektion mit ADV trat nach 27,1 % der Transplantationen auf. Hier wurden in den vergangenen Jahren sehr variable Inzidenzen berichtet, die sich wohl teilweise auch auf den zunehmenden Einsatz sensitiverer Testmethoden zurückführen lassen. Während zum Beispiel Rustia et al. und Feghoul et al. bei pädiatrischen allogenen SZT 11,4 % bzw. 24 % ADV-Infektionen beobachteten, ermittelten Bil-Lula et al. und Mynarek et al. Inzidenzen von 44,8 % bzw. 50,4 % [109; 115; 133; 134]. Infektionen scheinen bei Kindern häufiger aufzutreten als bei Erwachsenen [106].

4.6 Weitere Risikofaktoren für virale Infektionen

Wenn nach SZT virale Infektionen auftreten, so sind meist mehrere Viren beteiligt. In unserem Kollektiv wiesen 43,0 % nach SZT positive Befunde für mehr als eines der beobachteten Viren auf. Um mögliche Assoziationen zwischen einzelnen Viren aufzudecken, analysierten wir die Kombinationshäufigkeiten der Viren, verzichteten allerdings auf die Auswertung zeitlicher Zusammenhänge. Aus der Analyse der Kombinationshäufigkeiten ließen sich keine eindeutigen Schlüsse ziehen, EBV, HHV-6 und ADV scheinen jedoch häufig in Kombination aufzutreten, ebenso HHV-6 bei Patienten welche von HSV-Infektionen betroffen waren.

Wie bereits erwähnt, sind Erwachsene und Kinder in Bezug auf virale Infektionen nach SZT nicht immer vergleichbar. Doch auch innerhalb des pädiatrischen Kollektivs lässt sich eine Altersabhängigkeit der beobachteten Infektionen feststellen: Patienten mit einer viralen Infektion nach SZT waren signifikant älter als Patienten ohne Infektion (Median 10,1 vs. 3,4 Jahre). Dies könnte einerseits durch die nachgewiesene Zunahme des Anteils der Seropositiven mit dem Alter sein, andererseits aber auch durch eine schwächere Thymusfunktion und damit langsameren Rekonstitution der Immunabwehr bei älteren Kindern [21; 135] bedingt sein. Übereinstimmend mit unseren Beobachtungen konnten Berman et al. ein Alter > 10 Jahren als Risikofaktor für eine VZV-Infektion nach pädiatrischer allogener SZT ausfindig machen [100]. Vermont et al. konnten ebenfalls zeigen, dass pädiatrische Patienten, die nach SZT von VZV-Infektionen betroffen waren, signifikant älter waren, als Patienten ohne Infektion [98]. Zusätzlich konnten wir in unserem Kollektiv eine Altersabhängigkeit für HSV, aber nicht für die anderen in dieser Studie betrachteten Viren feststellen.

In unserer Studie wurden hauptsächlich KM und PBSC transplantiert. Diese beiden Stammzellquellen unterscheiden sich hinsichtlich Zusammensetzung und Eigenschaften. So enthält das Produkt aus dem peripheren Blut einen höheren Anteil an Vorläuferzellen und T-Zellen, was einerseits ein höheres Risiko für GvHD und andererseits auch eine bessere Abwehr von Infektionen erwarten lassen würde. Während der erwartete Effekt auf die GvHD in Studien nachgewiesen konnte [136], besteht in der Frage der Reduktion viraler Infektionen noch Uneinigkeit. Beispielsweise konnte eine große Studie des „Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network“ zwar eine erhöhte Infektionsinzidenz bei KM-Transplantaten zeigen, jedoch war diese hauptsächlich auf bakterielle Infektionen zurückzuführen. Bezüglich der viralen Infektionen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PBSC und KM nachweisen [137]. Wir konnten in unserem Studienkollektiv ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich dem Auftreten von viralen Infektionen insgesamt und auch spezifisch für die einzelnen untersuchten Viren zwischen Patienten, die ein KM-Transplantat, und Patienten, die ein PBSC-Transplantat erhalten hatten, feststellen.

Im Gegensatz zur Transplantation von soliden Organen scheint die AB0-Blutgruppe bei SZT eine geringere Rolle zu spielen. In manchen Studien konnte eine erhöhte TRM, das vermehrte Auftreten von Komplikationen und aGvHD bei AB0-mismatch nachgewiesen werden [138-140]. Ob ursächlich oder als Folge davon auch höhere Inzidenzen von Virusinfektionen nachgewiesen werden können, wurde in diesen Studien jedoch nicht untersucht. Die Untersuchungen in unserem Kollektiv zeigten keinen signifikanten Zusammenhang der Übereinstimmung der Blutgruppe mit der Inzidenz von Infektionen.

Ein ebenfalls geringer Effekt konnte bezüglich des Geschlechts von Spender und Empfänger festgestellt werden. Während manche Studien ein Geschlechts-mismatch mit einer verzögerten Immunrekonstitution und einem größeren Risiko für GvHD assoziieren, vor allem bei der Kombination von weiblichem Donor mit männlichem Empfänger [119], konnten wir in unseren Daten allgemein keinen Effekt auf Virusinfektionen nachweisen. Lediglich für HSV zeigten sich signifikant mehr Infektionen bei fehlender Übereinstimmung des Geschlechts von Spender und Empfänger.

Als wichtiger Risikofaktor ließ sich die Art des Spenders ausmachen. Wie erwartet wurden die höchsten Infektionsinzidenzen bei MMUD und die niedrigsten bei MRD beobachtet. Interessanterweise konnten wir speziell EBV-Infektionen bei haploidenter Transplantation am seltensten nachweisen. Dies könnte durch den vermehrten Einsatz von B-Zell-Depletionen (CD19⁺-Depletion) in diesem Kollektiv bedingt sein. Allgemein scheint für EBV-Infektionen vor allem ein Fremdspendertransplantat einen Risikofaktor darzustellen, wie auch Bordon et al. zeigen konnten [36]. Im Gegensatz dazu zeigte sich für CMV eine Tendenz zu mehr Infektionen bei mismatch-Konstellationen wie MMUD und haploidenter Transplantation. Der vermehrte Einsatz von in-vitro TCD im Kontext der Transplantation mit HLA-mismatch könnte eine Erklärung für diese Beobachtung sein, da auch signifikant mehr CMV-Infektionen bei Patienten beobachtet werden konnten, die ein in-vitro T-Zell-depletiertes Transplantat erhalten hatten.

Mit Ausnahme von CMV konnte in unserem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang von in-vitro TCD und einer erhöhten Rate von Virusinfektionen

festgestellt werden. Für die in-vivo TCD konnte lediglich eine Assoziation mit EBV-Infektionen beobachtet werden. Auch in anderen Studien wurde dies hauptsächlich für EBV beschrieben [141-143]. Zusätzlich waren einige Tendenzen zu erhöhten Infektionsraten bei TCD abgrenzbar und ein Großteil der Patienten mit schwerer Viruserkrankung hatte eine Form der TCD erhalten. Außerdem traten nach in-vivo depletierten Transplantationen signifikant häufiger multiple Virusinfektionen auf, jedoch war der insgesamt beobachtete Effekt der TCD auf Virusinfektionen schwächer als erwartet. Dies könnte auf die Heterogenität des Kollektivs mit vielen unterschiedlichen Formen der TCD und einer geringen Fallzahl zurückzuführen sein. Möglich scheint auch, dass Patienten mit depletiertem Transplantat eine längere antivirale Prophylaxe aufgrund einer verzögerten Immunrestitution erhalten hatten. Der negative Effekt der TCD auf Infektionsraten wurde bisher vor allem für adulte Kollektive gezeigt. Denkbar ist, dass der Effekt in pädiatrischen Kollektiven durch eine im Allgemeinen abweichende und schnellere Immunrestitution schwächer ausfällt.

4.6.1 GvHD

Schwere GvHD-Reaktionen stellen eine typische Komplikation nach SZT dar. Wie in Kapitel 1.2 ausführlicher erklärt, handelt es sich dabei um eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion des Transplantats gegen den immunkompromittierten Empfänger. Die in unserem Kollektiv ermittelten Inzidenzen von 17,7 % für aGvHD Grad III-IV und von 20,6 % für cGvHD waren vergleichbar mit anderen pädiatrischen Studien, die allerdings abhängig von Patientenkollektiv, Grunderkrankungen, Stammzellquellen und weiteren Einflussfaktoren zum Teil sehr breit gestreute Inzidenzen berichten [25; 26; 34; 77; 136; 144-146]. Lediglich für das Auftreten von ADV-Infektionen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit aGvHD gezeigt werden. Greift man die schwere Form heraus, zeigte sich, dass alle Patienten mit aGvHD Grad III-IV von viralen Infektionen betroffen waren. Auch EBV- und ADV-Infektionen konnten in diesem Kollektiv signifikant häufiger beobachtet werden. Da virale Infektionen und aGvHD beide in einem ähnlichen Zeitrahmen früh nach Transplantation auftreten, kann mit unserem Studienmodell keine Aussagen zur Kausalität getroffen werden, jedoch stehen unsere

Ergebnisse in Übereinstimmung mit einer Vielzahl von anderen Studien. Diese sehen die Ursache in einer gestörten Schutzbarriere an Haut und Schleimhäute, die wechselseitig Infektionen und aGvHD begünstigen. Die zur Prophylaxe und Therapie der GvHD eingesetzten Immunsuppressiva verstärken und verlängern die Immuninsuffizienz nach SZT und erhöhen dadurch ebenfalls das Risiko für virale Infektionen. Umgekehrt sollen auch virale Infektionen durch immunmodulatorische Effekte die Entstehung einer GvHD triggern können [147]. Die in Verhoeven et al., de Pagter et al. und Fule Robles et al. beschriebene Korrelation von HHV-6-Infektionen mit dem Schweregrad der aGvHD konnte in unserer Studie jedoch nicht bestätigt werden [75; 77; 79].

Interessanterweise konnten wir für cGvHD keine Korrelation mit viralen Infektionen zeigen. Als letzten Punkt untersuchten wir, ob Patienten, die von Infektionen mit multiplen Viren betroffen waren, auch ein höheres Risiko für aGvHD oder cGvHD aufwiesen. Hier zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang.

4.6.2 Immunrekonstitution

Das erfolgreiche Engraftment ist einer der frühesten Parameter für eine erfolgreiche Transplantation und damit auch für die Immunrekonstitution. Virusinfektionen können einerseits das Engraftment durch immunsuppressive Effekte verzögern, andererseits führt ein verzögertes Engraftment durch die länger andauernde Abwehrschwäche zu einem höheren Infektionsrisiko. In unseren Untersuchungen konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Engraftments und Infektionen festgestellt werden.

Die Immunsuppression, die mit einer allogenen SZT einhergeht, macht Patienten anfällig für Infektionen und Reaktivierungen. Für das Auftreten von EBV, CMV, HHV-6 und ADV konnten wir eine Gleichzeitigkeit mit der Phase der größten Immunsuppression nach SZT nachweisen. Alle Infektionen mit CMV und HHV-6 entwickelten sich in den ersten 100 Tagen nach Transplantation und auch EBV- und ADV-Infektionen traten bevorzugt in dieser Zeitspanne auf.

Eine Vielzahl verschiedener Faktoren beeinflusst die Immunrekonstitution nach SZT, die über eine FACS-Analyse beurteilt werden kann: Wir verglichen die pro

Episode mit der FACS ermittelten Zellzahlen der Subpopulationen. Die für HHV-6 ermittelten niedrigen Werte passen zu dem bevorzugt frühen Auftreten nach SZT. Da HHV-6-Episoden im Schnitt auch nur von kurzer Dauer waren und später nur noch selten auftraten, kann vermutet werden, dass die Immunfunktion schon früh ausreicht, um HHV-6 kontrollieren zu können. Bei ADV konnten auffallend niedrige CD19⁺-Konzentrationen beobachtet werden, was auf eine mögliche wichtige Rolle der B-Zellen bei der Kontrolle von ADV schließen lässt.

Bezüglich der Änderung der Zellzahlen zwischen Beginn und Ende der Episode, fand sich teilweise eine große Streuung der Werte, die wahrscheinlich auch durch das Einbeziehen von Episoden zu verschiedenen Zeitpunkten der Immunrekonstitution bedingt sind. Dennoch zeigte sich insgesamt ein Anstieg der Zellzahlen im Verlauf, was Hinweis auf eine bessere Immunfunktion zum Ende der Virusepisode und einer damit verbundenen besseren Kontrolle der viralen Infektion sein könnte.

Die Zeit bis zum Erreichen der in 2.7 definierten Zielwerte der Immunrekonstitution wurde zwischen den Gruppen mit und ohne Infektion nach SZT verglichen. Dabei zeigte sich lediglich für das Ziel von > 10 % CD4⁺CD45RA⁺-Zellen ein signifikantes Ergebnis im Log-Rang-Test. Diese naiven T-Helferzellen spielen eine wichtige Rolle in der Immunabwehr. Sie sind an der primären Immunantwort nach Kontakt mit einem neuen Antigen beteiligt und aus der Geschwindigkeit ihrer Rekonstitution können Rückschlüsse auf die Thymusaktivität gezogen werden [148; 149]. Die Ausweitung der T-Zell-Rezeptor-Repertoires ist abhängig von CD4⁺CD45RA⁺-Zellen [150; 151]. Diese stellen deshalb einen Hinweis auf die Effektivität der Immunabwehr nach SZT dar. Aus unseren Analysen lässt sich folgern, dass weniger die Anzahl an T-Zellen als vielmehr die Qualität dieser in Bezug auf die Immunabwehr von Bedeutung ist. Die mittlere Dauer bis zum Erreichen der vorgegebenen Zielwerte für CD3⁺ von etwa 6 Monaten bis > 500/ μ l und 11 Monaten bei > 1000/ μ l, entsprach dabei den aus anderen Studien erwarteten Werten. Eine gute Übersicht über die wenigen zu diesem Thema vorhandenen Zahlen bietet dabei das Review von de Koning et al., das pädiatrische Studien zu diesem Thema zusammenfasst [21].

Wie schon erwähnt spielt das Alter eine große Rolle bei der Immunrekonstitution. Bei weiteren Studien eines größeren Kollektivs sollte die Altersabhängigkeit der Immunrekonstitution zusätzlich berücksichtigt werden. Außerdem sind weiterführende prospektive Studien zur Ermittlung von Zielwerten, ab welchen auf eine antivirale Prophylaxe verzichtet werden kann, anzustreben.

4.7 Multivariate Analyse

Zur weiteren Untersuchung unabhängiger Risikofaktoren für Virusinfektionen, ergänzten wir eine multivariate Analyse. Wir konnten hohes Alter bei SZT als Risikofaktor bestätigen, gleichzeitig zeigten sich auch ein HLA-mismatch und die aGvHD als signifikante Risikofaktoren für Virusinfektionen nach SZT. Die stärkste Beeinflussung der Infektionsrate wurde dabei für HLA-mismatch ermittelt. Für EBV konnten sich die Transplantation von einem Fremdspender und die in-vivo TCD als Risikofaktoren behaupten, die Seropositivität des Donors zeigte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf Virusinfektionen allgemein. Mit einer Odds Ratio von 100,31 zeigte sich wie erwartet die Seropositivität des Donors als größter Einflussfaktor auf das Auftreten von CMV-Infektionen nach SZT. Die Seropositivität des Empfängers konnten wir ebenfalls als Risikofaktor bestätigen, die in-vitro-TCD zeigte sich hingegen nicht als signifikanter Risikofaktor. Für HHV-6 und ADV konnte in der multivariaten Analyse kein signifikanter Risikofaktor ermittelt werden. Für HSV zeigte sich lediglich der Serostatus des Empfängers als signifikanter Risikofaktor, die Altersabhängigkeit konnte nicht bestätigt werden.

4.8 Auswirkungen von Virusinfektionen

Trotz der hohen Inzidenz von Virusinfektionen nach SZT ließen sich wenige Komplikationen beobachten. In unserer Studie wurde kein Todesfall in Verbindung mit einem der in dieser Arbeit betrachteten Viren erfasst. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben war 80,6 %; 2 Jahre nach SZT lebten noch 76,5 % der Patienten, was insgesamt den in pädiatrischen Kollektiven erwarteten Werten entspricht [115; 152].

Bei den 85 Patienten, die aufgrund einer malignen Grunderkrankung eine Transplantation erhalten hatten, zeigte sich eine Tendenz zu weniger Rezidiven für die

Gruppe mit Virusinfektion. Einige Forschungsgruppen beschreiben für einzelne Viren einen signifikanten Effekt auf die Rückfallrate: So beschreiben beispielsweise Elmaagacli et al. und Takenaka et al. ein geringeres Rezidivrisiko bei CMV-Reaktivierung, insbesondere für AML-Patienten [153; 154]. Ähnliche Ergebnisse konnten Auger et al. für EBV und Nordlander et al. für HSV-Infektionen zeigen, außerdem Guenouno et al. für virale Infektionen allgemein [155-157]. Der mögliche zugrundeliegende Mechanismus für diese Beobachtung ist noch unklar. Erklärungsversuche beinhalten beispielsweise eine CMV-getriggerte Expression spezifischer Oberflächenmoleküle auf AML-Blasten, die als Ziel für Immunzellen dienen können und dadurch den GvL-Effekt verstärken. Auch ist unklar, in wie weit diese Beobachtungen auf pädiatrische Kollektive übertragbar sind. So konnten Inagaki et al. die Ergebnisse aus den oben genannten Studien an einem pädiatrischen Kollektiv bestätigen, während Jeljeli et al. ein höheres Risiko für Rezidive nach Auftreten einer CMV-Infektion berichten [158; 159].

Der retrospektive Charakter dieser Studie mit Daten eines einzigen Zentrums limitiert die Übertragbarkeit unserer Erkenntnisse auf andere Kollektive. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, sollten prospektive Studien in einem größeren Kollektiv, vorzugsweise zentrumsübergreifend, durchgeführt werden. Eine zusätzliche Einbeziehung quantitativer virologischer Daten könnte zusätzliche Erkenntnisse liefern. Eine uniforme virologische Detektionsmethode im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns würde die erhobenen Daten zuverlässiger machen. Ergänzend bedarf es Untersuchungen zur Auswirkung von VZV-Impfungen nach Empfehlungen der STIKO auf die Reaktivierung von VZV nach SZT.

5 Zusammenfassung

Die Entwicklung der SZT ermöglichte die Heilung einer Vielzahl von Erkrankungen und bot auch in zuvor aussichtslosen Rezidivsituationen weitere Perspektiven. Jedoch ist diese Therapieform auch heute, nach den Weiterentwicklungen der letzten 50 Jahre, weiterhin mit vielfältigen Risiken und Komplikationen verbunden, die bedeutend zur Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität nach Transplantation beitragen. Es ist von elementarer Bedeutung, Risikofaktoren und Risikokollektive ausfindig zu machen, um gezieltere Prophylaxe- und Überwachungsstrategien entwickeln zu können. In dieser Arbeit lag der Fokus insbesondere auf viralen Reaktivierungen nach pädiatrischer allogener SZT. Analysiert wurden die Herpesviren EBV, CMV, HHV-6, HSV und VZV, außerdem ADV, welche nach Primärinfektion im Körper persistieren und bei Immunsuppression im Rahmen der SZT reaktivieren können. Untersucht wurde ein Kollektiv von 107 pädiatrischen Patienten die in den Jahren 2005 bis einschließlich 2015 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg ein allogenes Transplantat erhalten hatten.

Zusammenfassend treten virale Infektion nach pädiatrischer allo-SZT häufig auf, unsere Daten zeigen jedoch, dass schwere Erkrankungen und Todesfälle selten sind. Das Alter bei Transplantation, das Auftreten von aGvHD und ein HLA-mismatch stellten die wichtigsten Risikofaktoren für Virusinfektionen mit den von uns untersuchten Viren nach SZT dar. Besonders Transplantate eines Fremdspenders und die in-vivo TCD erhöhen das Risiko für EBV-Infektionen, auch der Serostatus des Spenders scheint einen Einfluss zu haben. Für CMV bestand das höchste Infektionsrisiko bei positivem Serostatus von Spender und Empfänger. Dabei war die CMV-Seropositivität des Empfängers am stärksten prädiktiv für CMV-Infektionen. Das Auftreten einer schweren aGvHD war assoziiert mit EBV- und ADV-Infektionen. Infektionen mit HHV-6 konnten wir in unserem Kollektiv am häufigsten beobachten. Diese traten meist schon sehr früh, in der 3. bis 4. Woche, nach SZT auf. Bei HSV-Infektionen konnte der positive Serostatus des Empfängers als prognostischer Faktor identifiziert werden, während ein höheres Alter bei SZT einen Risikofaktor für VZV-Infektionen darstellte. Diese ermittelten

Risikofaktoren werden eine weitere Anpassung der Prophylaxestrategien ermöglichen. Zur Verifizierung der Ergebnisse dieser Studie sollten weitere prospektive und multizentrische Untersuchungen erfolgen. Eine weitere Abklärung der Auswirkung von Routine-VZV-Impfungen auf die Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung nach SZT und eines möglichen protektiven Effekts viraler Infektionen in Bezug auf die Rezidivneigung nach SZT sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

6 Anhang

Tabelle 6.1 Patienten- und Transplantationscharakteristika

Charakteristik	
Geschlecht, n (%)	
männlich	60 (56,1)
weiblich	47 (43,9)
Medianes Alter in Jahren (Wertebereich)	
	9,0 (0,2 – 22,2)
Diagnose, n (%)	
Leukämie	50 (46,7)
Lymphom	11 (10,3)
solider Tumor	12 (11,2)
andere benigne	22 (20,6)
andere maligne	12 (11,2)
maligne Erkrankung, n (%)	
	85 (79,4)
Status bei Transplantation	
SD	11/85 (12,9)
CR1	52/85 (61,2)
CR2	22/85 (25,9)
Spender, n (%)	
MRD	30 (28,0)
MUD	40 (37,4)
MMUD	19 (17,8)
haploident	18 (16,8)
Stammzellquelle, n (%)	
PBSC	86 (80,4)
BM	20 (18,7)
CB	1 (0,9)
TBI Konditionierung, n (%)	
	38 (35,5)
keine T-Zell-Depletion, n (%)	
	25 (23,4)
nur in-vitro T-Zell-Depletion, n (%)	
CD34 ⁺ -Selektion	1 (0,9)
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -Depletion	8 (7,5)
TCRαβ ⁺ /CD19 ⁺ -Depletion	0 (0,0)
andere Schemata*	2 (1,9)
nur in -vivo T-Zell-Depletion (ATG), n (%)	
	46 (43,0)
in-vivo und in-vitro T-Zell-Depletion, n (%)	
CD34 ⁺ -Selektion	0 (0,0)
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -Depletion	8 (7,5)
TCRαβ ⁺ /CD19 ⁺ -Depletion	7 (6,5)
andere Schemata*	10 (9,3)

*individuelle TCD, TCD nur einer Fraktion des Transplantats.

Fortsetzung Tabelle 6.1 Patienten- und Transplantationscharakteristika

Mismatch Geschlecht, n (%)	53 (49,5)
Mismatch AB0-Blutgruppe, n (%)	
nein	52 (48,6)
ja	54 (50,5)
unbestimmbar	1 (0,9)
GvHD Prophylaxe, n (%)	
nur CSA	75 (70,1)
nur MMF	9 (8,4)
CSA + MMF	9 (8,4)
andere	14 (13,1)
medianes follow-up in Tagen (IQR)	1393,0 (1860)
GvHD, n (%)	
akut	79 (73,8)
chronisch	22 (20,6)
aGvHD Lokalisation, n (%)	
Haut	77/79 (97,5)
Leber	12/79 (15,2)
Gastrointestinal	13/79 (16,5)
aGvHD Schweregrad, n (%)	
I	52/79 (65,8)
II	13/79 (16,5)
III	11/79 (13,9)
IV	3/79 (3,8)
aGvHD Therapie, n (%)	
keine	18/79 (22,8)
Steroide	57/79 (72,4)
zusätzliche Zweitlinientherapie	29/79 (36,7)
cGvHD Lokalisation, n (%)	
Haut	14/22 (63,6)
Leber	10/22 (45,5)
Gastrointestinal	7/22 (31,8)
Lunge	5/22 (22,7)
Gelenke/rheumatisch	4/22 (18,2)
cGvHD Schweregrad, n (%)	
1	6/22 (27,3)
2	7/22 (31,8)
3	9/22 (40,9)

Fortsetzung Tabelle 6.1 Patienten- und Transplantationscharakteristika

<hr/>	
outcome, n (%)	
alive	72 (67,3)
TRM	11 (10,3)
DOD	22 (20,6)
andere Todesursache	2 (1,8)
<hr/>	
Maligne Erkrankung, n (%)	85 (79,4)
Rezidiv/Progress nach SZT, n (%)	31/85 (36,5)
<hr/>	

Literaturverzeichnis

1. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, Bouzas LF, Confer D, Greinix H, Horowitz M *et al*: Hematopoietic stem cell transplantation worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016, 51(6):778-785.
2. Gratwohl A, Niederwieser D: History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Curr Probl Dermatol* 2012, 43:81-90.
3. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957, 257(11):491-496.
4. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM: Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968, 2(7583):1364-1366.
5. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968, 2(7583):1366-1369.
6. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D *et al*: Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016, 51(6):786-792.
7. Gadner H: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer; 2006.
8. Haas R: Blutstammzelltransplantation. Düsseldorf: Dup; 2012.
9. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, Oudshoorn M, Dickinson A, Greinix HT: Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation – From First Human Studies to Current Developments. *Frontiers in Immunology* 2016, 7:470.
10. Kasper DL, Fauci AS, Sattorp N: Harrison's Innere Medizin. Berlin [Stuttgart]: ABW, Wissenschaftsverlag/Thieme; 2016.
11. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, Burman J, Moore J, Rovira M, Wulffraat NM *et al*: Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv* 2017, 1(27):2742-2755.
12. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A *et al*: Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2014, 49(6):744-750.
13. HLA Alleles Numbers [<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>], zuletzt aufgerufen am 04.09.2019
14. Fuhrer M, Schuster F, Henneberger S, Peters C: New forms of stem cell transplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003, 151(2):146-153.
15. Porta F, Locatelli F, Burgio GR: Hematopoietic stem cell transplantation: 40 years of continuous progress and evolution. *Haematologica* 2008, 93(11):1607-1610.
16. Total Number of Donors and Cord blood units [<https://statistics.wmda.info/>], zuletzt aufgerufen am 26.06.2019
17. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Hartzman R, Rizzo JD, Horowitz M, Confer D *et al*: HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine* 2014, 371(4):339-348.
18. Bosch M, Khan FM, Storek J: Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2012, 19(4):324-335.

19. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, Passweg J, Roosnek E: Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Seminars in Immunopathology* 2008, 30(4):425-437.
20. Storek J: Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2008, 8(5):583-597.
21. de Koning C, Plantinga M, Besseling P, Boelens JJ, Nierkens S: Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22(2):195-206.
22. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, Halter J, Lawitschka A, Wolff D, Meisel R: Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011, 29(16):2825-2833.
23. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D *et al*: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, 11(12):945-956.
24. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009, 373(9674):1550-1561.
25. Jacobsohn DA: Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41(2):215-221.
26. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Jr., Ringden O, Wagner JE: Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22(24):4872-4880.
27. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL, Carpenter P, Martin P, Petersdorf E, Appelbaum FR *et al*: Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 2002, 99(6):2002-2008.
28. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, Remberger M, Michel G, Arcese W, Dallorso S *et al*: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001, 97(10):2962-2971.
29. Giebel S, Giorgiani G, Martinetti M, Zecca M, Maccario R, Salvaneschi L, Holowiecki J, Locatelli F: Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively matched for HLA class I and II alleles with high-resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2003, 31(11):987-993.
30. Messina C, Faraci M, de Fazio V, Dini G, Calo MP, Calore E: Prevention and treatment of acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41 Suppl 2:S65-70.
31. Herr W, Bader P: Hämatopoetische Stammzellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2015.
32. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, Dupont B, Good RA, O'Reilly RJ: Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet* 1981, 2(8242):327-331.
33. Maltezou HC, Kafetzis DA, Abisaid D, Mantzouranis EC, Chan KW, Rolston KVI: Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000, 19(4):307-312.

34. Olkinuora HA, Taskinen MH, Saarinen-Pihkala UM, Vetterranta KK: Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatr Transplant* 2010, 14(2):242-248.
35. Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, Burnette K, Shenep JL, Leung W, Hayden RT: Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013, 19(1):94-101.
36. Bordon V, Padalko E, Benoit Y, Dhooge C, Laureys G: Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein-Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2012, 16(2):144-150.
37. Balfour HH, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W: Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection Among Individuals Aged 6-19 Years in the United States and Factors Affecting Its Acquisition. *Journal of Infectious Diseases* 2013, 208(8):1286-1293.
38. Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Kolodziejczyk-Gietka A, Salamonowicz M, Hutnik L, Zajac-Spychala O, Zaucha-Prazmo A, Chelmecka-Wiktorczyk L *et al*: Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clinical Microbiology and Infection* 2016, 22(2):179.e171-179.e110.
39. Janeczko M, Mielcarek M, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Noworolska-Sauren D, Kalwak K: Immune recovery and the risk of CMV/ EBV reactivation in children post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Cent Eur J Immunol* 2016, 41(3):287-296.
40. Faraci M, Caviglia I, Morreale G, Lanino E, Cuzzubbo D, Giardino S, Di Marco E, Cirillo C, Scuderi F, Dallorso S *et al*: Viral-load and B-lymphocyte monitoring of EBV reactivation after allogeneic hemopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2010, 45(6):1052-1055.
41. Lin R, Liu Q: Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2013, 6:94.
42. Laberko A, Bogoyavlenskaya A, Shelikhova L, Shekhovtsova Z, Balashov D, Voronin K, Kurnikova E, Boyakova E, Raykina E, Brilliantova V *et al*: Risk Factors for and the Clinical Impact of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections in Pediatric Recipients of TCR-alpha/beta- and CD19-Depleted Grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017, 23(3):483-490.
43. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, Ljungman P, Engelhard D: Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009, 43(10):757-770.
44. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P, Sixth European Conference on Infections in Leukemia ajvotlDWPotESoB, Marrow Transplantation tIDGotEOfR, Treatment of Cancer tIIHS *et al*: Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016, 101(7):803-811.
45. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE: Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: *Annual Review of Medicine. Volume 56*, edn. Palo Alto: Annual Reviews; 2005: 29-44.
46. Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, Claas EC, Kroes AC, Hislop AD, van Baarle D, Egeler RM, van Tol MJ, Lankester AC: Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV

- DNA load and EBV-specific T cell reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006, 42(12):1743-1748.
47. Comoli P, Basso S, Zecca M, Pagliara D, Baldanti F, Bernardo ME, Barberi W, Moretta A, Labirio M, Paulli M *et al*: Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007, 7(6):1648-1655.
 48. Zallio F, Primon V, Tamiazzo S, Pini M, Baraldi A, Corsetti MT, Gotta F, Bertassello C, Salvi F, Rocchetti A *et al*: Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem cell transplantation is highly related to cytomegalovirus reactivation. *Clin Transplant* 2013, 27(4):E491-497.
 49. Sinclair J: Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage. *Journal of Clinical Virology* 2008, 41(3):180-185.
 50. Ljungman P, Brand R: Factors influencing cytomegalovirus seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica-the Hematology Journal* 2007, 92(8):1139-1142.
 51. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sanguinis* 2004, 86(1):41-44.
 52. Lilleri D, Gerna G, Fornara C, Chiesa A, Comolli G, Zecca M, Locatelli F: Human cytomegalovirus-specific T cell reconstitution in young patients receiving T cell-depleted, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2009, 199(6):829-836.
 53. Matthes-Martin S, Lion T, Aberle SW, Fritsch G, Lawitschka A, Bittner B, Frommlet F, Gadner H, Peters C: Pre-emptive treatment of CMV DNAemia in paediatric stem cell transplantation: the impact of recipient and donor CMV serostatus on the incidence of CMV disease and CMV-related mortality. *Bone Marrow Transplantation* 2003, 31(9):803-808.
 54. Bordon V, Bravo S, Van Renterghem L, de Moerloose B, Benoit Y, Laureys G, Dhooge C: Surveillance of cytomegalovirus (CMV) DNAemia in pediatric allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome of CMV infection and disease. *Transplant Infectious Disease* 2008, 10(1):19-23.
 55. Haastrup E, Muller K, Baekgaard H, Heilmann C: Cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplant in children. *Pediatric Transplantation* 2005, 9(6):734-740.
 56. Yoon HS, Lee JH, Choi ES, Seo JJ, Moon HN, Kim MN, Im HJ: Cytomegalovirus infection in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation at a single center: A retrospective study of the risk factors. *Pediatric Transplantation* 2009, 13(7):898-905.
 57. Lilleri D, Gerna G, Zelini P, Chiesa A, Rognoni V, Mastronuzzi A, Giorgiani G, Zecca M, Locatelli F: Monitoring of human cytomegalovirus and virus-specific T-cell response in young patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PloS One* 2012, 7(7):e41648.
 58. Boeckh M, Nichols WG: The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004, 103(6):2003-2008.
 59. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C: Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003, 102(13):4255-4260.
 60. Boeckh M, Ljungman P: How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009, 113(23):5711-5719.

61. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Styczynski J, Ward KN, Cesaro S, Infectious Diseases Working Party of the European Group for B *et al*: 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* 2014, 59(4):473-481.
62. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M: 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. *Journal of Infectious Diseases* 2002, 185(3):273-282.
63. Shaw BE, Mayor NP, Szydlo RM, Bultitude WP, Anthias C, Kirkland K, Perry J, Clark A, Mackinnon S, Marks DI *et al*: Recipient/donor HLA and CMV matching in recipients of T-cell-depleted unrelated donor haematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2017.
64. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ, Center for International B *et al*: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15(10):1143-1238.
65. Pollack M, Heugel J, Xie H, Leisenring W, Storek J, Young JA, Kukreja M, Gress R, Tomblyn M, Boeckh M *et al*: An International Comparison of Current Strategies to Prevent Herpesvirus and Fungal Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17(5):664-673.
66. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J, Ward K: Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008, 42(4):227-240.
67. Yamanishi K, Shiraki K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Asano Y, Kurata T: IDENTIFICATION OF HUMAN HERPESVIRUS-6 AS A CAUSAL AGENT FOR EXANTHEM SUBITUM. *Lancet* 1988, 1(8594):1065-1067.
68. Lusso P: HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *Journal of Clinical Virology* 2006, 37:S4-S10.
69. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang M, Wald A, Rhoads MP, Nguy L, Bornemann R, Morrow RA *et al*: A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *New England Journal of Medicine* 2005, 352(8):768-776.
70. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M, Baba K: SEROEPIDEMIOLOGY OF HUMAN HERPESVIRUS-6 INFECTION IN NORMAL-CHILDREN AND ADULTS. *Journal of Clinical Microbiology* 1989, 27(4):651-653.
71. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K: LATENT HUMAN HERPESVIRUS-6 INFECTION OF HUMAN MONOCYTES MACROPHAGES. *Journal of General Virology* 1991, 72:1401-1408.
72. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E: Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews* 2005, 18(1):217-245.
73. Adams MJ, Carstens EB: Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Archives of Virology* 2012, 157(7):1411-1422.
74. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, Ueki T, Nagafuji K, Kako S, Uoshima N *et al*: Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* 2013, 57(5):671-681.
75. de Pagter PJA, Schuurman R, Visscher H, de Vos M, Bierings M, van Loon AM, Uiterwaal C, van Baawle D, Sandeers EAM, Boelens J: Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk

- factor for clinical outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008, 14(7):831-839.
76. Shachor-Meyouhas Y, Fesenko A, Kra-Oz Z, Zaidman I, Szwarcwort-Cohen M, Shafran E, Kassis I: Human Herpes Virus-6 Following Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Israel Medical Association Journal* 2015, 17(1565-1088 (Print)):302-305.
 77. Verhoeven DHJ, Claas ECJ, Jol-van der Zijde CM, Thijssen JCP, Lankester AC, Bredius RGM, Putter H, Kroes ACM, Egeler RM, Schilham MW *et al*: Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2015, 34(10):1118-1127.
 78. Scheurer ME, Pritchett JC, Amirian ES, Zemke NR, Lusso P, Ljungman P: HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48(4):574-580.
 79. Fule Robles JD, Cheuk DK, Ha SY, Chiang AK, Chan GC: Human herpesvirus types 6 and 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Transplant* 2014, 19:269-276.
 80. Ogata M, Fukuda T, Teshima T: Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015, 50(8):1030-1036.
 81. Ongradi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, Stercz B, Ogata M: Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Journal of Neurovirology* 2017, 23(1):1-19.
 82. Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, Martin PJ, Xie H, Adler AL, Huang ML, Corey L, Leisenring WM: HHV-6 Reactivation and Associated Sequelae after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012, 18(11):1700-1708.
 83. Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, Saarinen-Pihkala U, Hovi L, Vetteranta K: Human herpesvirus-6 and-7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer* 2005, 45(6):820-825.
 84. Ljungman P: Molecular monitoring of viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* 2010, 91(4):596-601.
 85. Zerr DM: Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2012, 25(4):438-444.
 86. Mori T, Tanaka-Taya K, Satoh H, Aisa Y, Yamazaki R, Kato J, Ikeda Y, Okamoto S: Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transplant Infectious Disease* 2009, 11(6):503-506.
 87. Leong HN, Tuke PW, Tedder RS, Khanom AB, Eglin RP, Atkinson CE, Ward KN, Griffiths PD, Clark DA: The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *Journal of Medical Virology* 2007, 79(1):45-51.
 88. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, Flamand L, Gautheret-Dejean A, Hall CB, Kamble RT *et al*: Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Reviews in Medical Virology* 2012, 22(3):144-155.
 89. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A: Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2015, 28(2):313-335.
 90. Whitley RJ, Roizman B: Herpes simplex virus infections. *The Lancet* 2001, 357(9267):1513-1518.

91. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM: Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2—United States, 1999–2010. *The Journal of Infectious Diseases* 2014, 209(3):325-333.
92. Patrick K, Ali M, Richardson SE, Gassas A, Egeler M, Krueger J, Lowry J, Allen U, Schechter T: The yield of monitoring for HSV and VZV viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Transplant* 2015, 19(6):640-644.
93. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ, Holler E, Beck R, Schwerdfeger R, Schumacher U *et al*: Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003, 82 Suppl 2:S175-185.
94. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980, 142(3):338-346.
95. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS: Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981, 305(2):63-67.
96. Przybylski M, Majewska A, Dzieciatkowski T, Rusicka P, Basak GW, Nasilowska-Adamska B, Bilinski J, Jedrzejczak WW, Wroblewska M, Halaburda K *et al*: Infections due to alphaherpesviruses in early post-transplant period after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Results of a 5-year survey. *Journal of Clinical Virology* 2017, 87:67-72.
97. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A: Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001, 20(1-2):121-124.
98. Vermont CL, Jol-van der Zijde EC, Hissink Muller P, Ball LM, Bredius RG, Vossen AC, Lankester AC: Varicella zoster reactivation after hematopoietic stem cell transplant in children is strongly correlated with leukemia treatment and suppression of host T-lymphocyte immunity. *Transpl Infect Dis* 2014, 16(2):188-194.
99. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MMK, Chan PKS, Lee V, Yuen PMP: Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000, 25(2):167-172.
100. Berman JN, Wang M, Berry W, Neuberg DS, Guinan EC: Herpes zoster infection in the post-hematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis: an institutional experience. *Bone Marrow Transplantation* 2006, 37(1):73-80.
101. Han SB, Kim SK, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC, Cho B, Kang JH: Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96(14):e6546.
102. Aytaç S, Yalçın SS, Küçükbayrak Ö, Çetin M, Uçkan D: Dynamics in children and adolescents who experience varicella zoster virus infections after haematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Epidemiology and Infection* 2011, 139(11):1701-1709.
103. Wiegering V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlohner S, Girschick HJ, Liese J, Schlegel PG, Eyrich M: Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *Bmc Pediatrics* 2011, 11:7.
104. Lynch JP, Fishbein M, Echavarría M: Adenovirus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2011, 32(4):494-511.
105. Feuchtinger T, Lang P, Handgretinger R: Adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2007, 48(2):244-255.

106. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T, Mozaffari E, Nichols G, Rao K: Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. *European Journal of Haematology* 2019, 102(3):210-217.
107. Breuer S, Rauch M, Matthes-Martin S, Lion T: Molecular Diagnosis and Management of Viral Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2012, 16(2):63-77.
108. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, Ljungman P: European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012, 14(6):555-563.
109. Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, Wendycz-Domalewska D, Ryczan R, Gorczynska E, Kalwak K, Wozniak M: PCR diagnostics and monitoring of adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Archives of Virology* 2010, 155(12):2007-2015.
110. Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T: Strategies of adoptive T - cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2019, 12(1):13.
111. Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED: CONSENSUS CONFERENCE ON ACUTE GVHD GRADING. *Bone Marrow Transplantation* 1995, 15(6):825-828.
112. Bortz J, Lienert GA: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Heidelberg: Springer; 2008.
113. Berner R, Scholz H, Infektiologie DGfP: DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2013.
114. Meijer E, Spijkers S, Moschatsis S, Boland GJ, Thijsen SF, van Loon AM, Verdonck LF: Active Epstein-Barr virus infection after allogeneic stem cell transplantation: re-infection or reactivation? *Transpl Infect Dis* 2005, 7(1):4-10.
115. Rustia E, Violago L, Jin Z, Foca MD, Kahn JM, Arnold S, Sosna J, Bhatia M, Kung AL, George D *et al*: Risk Factors and Utility of a Risk-Based Algorithm for Monitoring Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections in Pediatric Recipients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22(9):1646-1653.
116. Qayed M, Khurana M, Hilinski J, Gillespie S, McCracken C, Applegate K, Chiang KY, Horan J: Risk for CMV Reactivation in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatric Blood & Cancer* 2015, 62(2):364-366.
117. Servais S, Dumontier N, Biard L, Schnepf N, Resche-Rigon M, Peffault de Latour R, Scieux C, Robin M, Meunier M, Xhaard A *et al*: Response to antiviral therapy in haematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) reactivation according to the donor CMV serological status. *Clin Microbiol Infect* 2016, 22(3):289 e281-287.
118. Seckert CK, Renzaho A, Reddehase MJ, Grzimek NKA: Hematopoietic stem cell transplantation with latently infected donors does not transmit virus to immunocompromised recipients in the murine model of cytomegalovirus infection. *Medical Microbiology and Immunology* 2008, 197(2):251-259.
119. Kollman C, Howe CWS, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R *et al*: Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001, 98(7):2043-2051.
120. Pietersma FL, van Dorp S, Minnema MC, Kuball J, Meijer E, Schuurman R, van Baarle D: Influence of Donor Cytomegalovirus (CMV) Status on Severity of Viral Reactivation

- after Allogeneic Stem Cell Transplantation in CMV-Seropositive Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2011, 52(7):E144-E148.
121. Zawilinska B, Szostek S, Kopec J, Piatkowska-Jakubas B, Kosz-Vnenchak M: Multiplex real-time PCR to identify a possible reinfection with different strains of human cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Acta Biochim Pol* 2016, 63(1):161-166.
 122. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Staal F, Kramarsky B *et al*: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986, 234(4776):596-601.
 123. Fischer SA: Emerging viruses in transplantation: there is more to infection after transplant than CMV and EBV. *Transplantation* 2008, 86(10):1327-1339.
 124. Boeckh M, Erard V, Zerr D, Englund J: Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2005, 9 Suppl 7:48-54.
 125. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE: Human herpesvirus 6. *Clinical Microbiology Reviews* 1997, 10(3):521-567.
 126. Cheng FWT, Chan PKS, Lee V, Leung WK, Shing MK, Li CK, Leung TF: Lymphoproliferative response to herpes simplex virus type 1, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6, 7, and 8 antigen stimulation in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2010, 14(6):761-769.
 127. Epidemiologisches Bulletin 01 / 2013. In.: Robert Koch-Institut; 2013.
 128. Horn J, Karch A, Damm O, Kretzschmar ME, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Hengel H, Greiner W *et al*: Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany - Insights from a mathematical model in a country with universal varicella vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016, 12(7):1766-1776.
 129. Tsigrelis C, Ljungman P: Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Reviews* 2016, 30(2):139-147.
 130. L'Huillier AG, Kumar D: Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015, 11(12):2852-2863.
 131. Fisher JPH, Bate J, Hambleton S: Preventing varicella in children with malignancies: what is the evidence? *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011, 24(3):203-211.
 132. Streng A, Wiegering V, Liese JG: Varicella in pediatric oncology patients in the post-vaccine era-Analysis of routine hospital data from Bavaria (Germany), 2005-2011. *Pediatric Hematology and Oncology* 2016, 33(7-8):468-479.
 133. Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnermann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW *et al*: Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(2):250-256.
 134. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle JH, Ouachee M, Yacouben K, Fahd M, Guerin-El Khourouj V, Roupret-Serzec J, Sterkers G *et al*: Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* 2015, 21(7):701-709.
 135. Eyrych M, Wollny G, Tzaribashev N, Dietz K, Brugger D, Bader P, Lang P, Schilbach K, Winkler B, Niethammer D *et al*: Onset of thymic recovery and plateau of thymic output are differentially regulated after stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, 11(3):194-205.

136. Jacobsohn DA: Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol* 2010, 150(3):278-292.
137. Young J-AH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C, Knust K, Horowitz MM, Confer DL, Dubberke ER *et al*: Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016, 22(2):359-370.
138. Worel N: ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie* 2016, 43(1):3-12.
139. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN: Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013, 19(8):1152-1158.
140. Grube M, Wolff D, Ahrens N, Herzberg PY, Herr W, Holler E: ABO blood group antigen mismatch has an impact on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2016, 30(11):1457-1465.
141. Storek J, Mohty M, Boelens JJ: Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21(6):959-970.
142. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemery M, Gallagher G, Kerr H, Kuruvilla J, Lee SJ *et al*: Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncology* 2016, 17(2):164-173.
143. Inazawa N, Hori T, Hatakeyama N, Yamamoto M, Yoto Y, Nojima M, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H: Large-scale multiplex polymerase chain reaction assay for diagnosis of viral reactivations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Medical Virology* 2015, 87(8):1427-1435.
144. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, Fagioli F, Porta F, Favre C, Pession A *et al*: Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002, 100(4):1192-1200.
145. Faraci M, Caviglia I, Biral E, Morreale G, Giardino S, Garbarino L, Castagnola E, Dini G, Lanino E: Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant* 2012, 16(8):887-893.
146. Liu Y-M, Hockenberry M: Review of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Children After Allogeneic Stem Cell Transplantation:Nursing Perspective. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2011, 28(1):6-15.
147. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A *et al*: Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16(9):1309-1314.
148. Azuma E, Hirayama M, Yamamoto H, Komada Y: The role of donor age in naive T-cell recovery following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the younger the better. *Leukemia and Lymphoma* 2002, 43(4):735-739.
149. Dumont-Girard F, Roux E, van Lier RA, Hale G, Helg C, Chapuis B, Starobinski M, Roosnek E: Reconstitution of the T-Cell Compartment After Bone Marrow Transplantation: Restoration of the Repertoire by Thymic Emigrants. *Blood* 1998, 92(11):4464-4471.
150. Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist C-A, Helg C, Chapuis B, Roosnek E: Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood* 2000, 96(6):2299-2303.

151. van Heijst JW, Ceberio I, Lipuma LB, Samilo DW, Wasilewski GD, Gonzales AM, Nieves JL, van den Brink MR, Perales MA, Pamer EG: Quantitative assessment of T cell repertoire recovery after hematopoietic stem cell transplantation. *Nature Medicine* 2013, 19(3):372-377.
152. Svenberg P, Remberger M, Uzunel M, Mattsson J, Gustafsson B, Fjaertoft G, Sundin M, Winiarski J, Ringden O: Improved overall survival for pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - A comparison of the last two decades. *Pediatr Transplant* 2016, 20(5):667-674.
153. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenschele R, Ditschkowski M, Christoph S, Gromke T, Kordelas L, Ottinger HD *et al*: Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011, 118(5):1402-1412.
154. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, Kanamori H, Miyamura K, Kato C, Kobayashi N *et al*: Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21(11):2008-2016.
155. Nordlander A, Mattsson J, Ringden O, Leblanc K, Gustafsson B, Ljungman P, Svenberg P, Svennilson J, Remberger M: Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004, 10(3):195-203.
156. Auger S, Orsini M, Ceballos P, Fegueux N, Kanouni T, Caumes B, Klein B, Villalba M, Rossi JF: Controlled Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic transplantation is associated with improved survival. *Eur J Haematol* 2014, 92(5):421-428.
157. Guenounou S, Borel C, Berard E, Yon E, Fort M, Mengelle C, Bertoli S, Sarry A, Tavitian S, Huguet F *et al*: Prognostic impact of viral reactivations in acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in first complete response. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(48):e5356.
158. Inagaki J, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Fukano R, Okamura J: Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22(2):300-306.
159. Jeljeli M, Guerin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveille S, Yakouben K, Ouachee-Chardin M, LeGoff J, Cordeiro DJ, Pedron B *et al*: Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol* 2014, 166(2):229-239.

Abkürzungsverzeichnis

χ^2	χ^2 -Test
Abb.	Abbildung
ADV	Adenovirus
Ag	Antigen
aGvHD	akute Graft-versus-Host Disease
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
cGvHD	chronische Graft-versus-Host Disease
CMV	Cytomegalievirus
D	Serostatus des Spenders (engl.: Donor)
DOD	Krankheitsbedingter Tod (engl.: dead of disease)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
et al.	et alii
FACS	Durchflusszytometrie (engl.: fluorescent-activated cell sorter)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (engl.: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL/GvT	Graft-versus-Leukämie / Graft-versus-Tumor
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
IgG	Immunglobulin G
IQR	Interquartilsabstand (engl.: interquartile range)
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
MDS	Myelodysplastisches Syndrom

MMUD	HLA-inkompatibler Fremdspender (engl.: mismatched unrelated donor)
MRD	HLA-kompatibler Familienspender (engl.: matched related donor)
MUD	HLA-kompatibler Fremdspender (engl.: matched unrelated donor)
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NMDP	National Marrow Donor Program
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PBSC	Periphere Blutstammzellen (engl.: peripheral blood stem cells)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction)
<i>R</i>	Wertebereich (engl.: range)
R	Serostatus des Empfängers (engl.: Recipient)
RKI	Robert Koch-Institut
STIKO	Ständige Impfkommission
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung (engl.: total body irradiation)
TRM	Transplantationsassoziierte Mortalität (engl.: transplant-related mortality)
VZV	Varicella-zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Verteilung der Indikationen zur pädiatrischen allogenen (a) und autologen (b) SZT in 109 europäischen Zentren im Jahr 2012 (Abbildung übernommen aus: Passweg et al: Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation, Figure 4. Bone Marrow Transplantation 2014, 49(6):744-750, CC-BY-NC-ND 3.0.[12]),.....	5
Abbildung 1.2	Schematischer Verlauf der Immunrekonstitution nach myeloablativer SZT. (Abbildung übernommen aus: Storek J: Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. Expert Opinion on Biological Therapy 2008, 8(5):583-597 [20].)	10
Abbildung 1.3	Pathophysiologie der aGvHD (Abbildung übernommen aus: Ferrara et al.: Graft-versus-host disease. Lancet 2009, 373(9674):1550-1561 [24]).	12
Abbildung 3.1	Inzidenzkurven der Virusinfektionen nach SZT	38
Abbildung 3.2	Anteil der Fälle mit keiner, 1, 2, 3, 4 oder 5 verschiedenen Virusinfektionen nach SZT bei (a) keiner in-vitro T-Zell-Depletion (TCD) vs. in-vitro TCD (MWU p = 0,21) und (b) keiner in-vivo TCD vs. in-vivo TCD (MWU p = 0,003).	50
Abbildung 3.3	Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von > 500/µl CD3 ⁺ -Zellen. p = 0,83. ...	56
Abbildung 3.4	Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von > 1000/µl CD3 ⁺ -Zellen. p = 0,69. ...	56
Abbildung 3.5	Kaplan-Meier Kurve für den Zielwert von > 10 % CD4 ⁺ CD45RA ⁺ -Zellen. ...	57
Abbildung 3.6	Übersicht über die Todesursachen nach SZT für Patienten mit und ohne virale Infektionen nach SZT. TRM, transplant-related mortality; DOD, dead of disease.	59
Abbildung 3.7	Gesamtüberleben in den Gruppen mit und ohne Virusinfektion in ersten Jahr nach SZT. Keine Signifikanz im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,69.	60
Abbildung 3.8	Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Rezidivinzidenz bei maligner Grunderkrankung aufgeteilt nach Fällen mit und ohne Infektion im ersten Jahr nach SZT	61
Abbildung 3.9	Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit Infektion im Vergleich mit Patienten ohne Infektion.	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Charakterisierung der Infektionen nach SZT	37
Tabelle 3.2	Häufigkeitsverteilung der Kombination von Virusinfektionen	39
Tabelle 3.3	Übersicht über die Patienten mit einer schweren Viruserkrankung	40
Tabelle 3.4	Überblick über den IgG-Serostatus von Spender und Empfänger.....	42
Tabelle 3.5	Abhängigkeit der EBV/CMV-Infektionen vom Serostatus von Spender und Empfänger.....	43
Tabelle 3.6	Abhängigkeit von HHV-6-, HSV- und VZV-Infektionen vom entsprechenden Serostatus des Empfängers.....	44
Tabelle 3.7	Assoziation zwischen Art des Spenders und viralen Infektionen nach SZT.	45
Tabelle 3.8	Analyse von viralen Infektionen bei frühem und spätem Engraftment	46
Tabelle 3.9	Infektionen in Bezug auf das Auftreten von aGvHD und cGvHD und den Schweregrad der aGvHD	47
Tabelle 3.10	Assoziation viraler Infektionen mit (a) in-vitro T-Zell-Depletion (TCD) und (b) in-vivo TCD mit Antithymozytenglobulin (ATG).....	48
Tabelle 3.11	Übersicht über die gemessenen Immunparameter zu Beginn der Episoden für jedes Virus	52
Tabelle 3.12	Änderung der Zellzahlen während einer Episode für die einzelnen Subgruppen der Immunzellen. Darstellung als Übersicht über alle Episoden und getrennt für EBV, CMV; HHV-6 und ADV.	54
Tabelle 3.13	Übersicht über die Dauer bis zum Erreichen der Zielwerte.....	55
Tabelle 3.14	Binäre logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für virale Infektionen nach Stammzelltransplantation.	58
Tabelle 6.1	Patienten- und Transplantationscharakteristika	79

Danksagung

Für die Möglichkeit in der pädiatrischen Onkologie der Universitätskinderklinik Würzburg zu provieren möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Schlegel und Prof. Dr. Speer bedanken.

Besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. Wiegering für die intensive Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Sie beantwortete meine unzähligen Fragen und war jederzeit erreichbar, was ich nicht für selbstverständlich halte. Darüber hinaus möchte ich mich für ihre stetige Unterstützung meines akademischen Werdegangs, sowie für all die freundlichen Gespräche und hilfreichen Ideen bedanken!

Auf virologischer Seite unterstützten diese Arbeit Prof. Bodem und Dr. Weißbrich. Für die freundliche Bereitstellung der benötigten Daten und die gute Zusammenarbeit möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Herzlicher Dank gilt zudem allen, die sich im stressigen Alltag Zeit genommen haben, diese Arbeit Korrektur zu lesen und mir wertvolle Rückmeldungen zu geben.

Mein besonderer Dank gilt Artur, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, unglaublich viel Verständnis und Geduld aufbrachte, stets ein offenes Ohr hatte und ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zum Schluss möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die stets an mich geglaubt haben und immer für mich da waren.

Lebenslauf

2012 –2019	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2019	Approbation als Ärztin

Veröffentlichung

Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V (2020) Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. PLoS ONE 15(2): e0228451.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228451>