

**Wirksamkeit und Sicherheit einer intravesikalen
Cidofovir-Therapie bei BK-Virus-assoziiertes
hämorrhagischer Zystitis nach allogener
Stammzelltransplantation**

Eine retrospektive Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Martin Andreas Schumacher

aus Wuppertal

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dominik Wolf
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Ellinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.10.2019

Aus der Medizinischen Klinik III (Onkologie)

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Brossart

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Ziel der Studie	8
1.2 Grundlagen	9
2. Material und Methoden	22
2.1 Patientenidentifikation	22
2.2 Definitionen	23
2.3 Analytik	26
2.4 Klinischer Verlauf	26
2.5 Behandlungsindikation	27
2.6 Statistische Analyse	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Patientencharakteristika	28
3.2 Auftreten einer BKV-Zystitis	30
3.3 Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis	32
3.4 Therapieindikation für Cidofovir	32
3.5 Risikofaktoren für BKV-Zystitis Schweregrad ≥ 2	34
3.6 Therapieansprechen	35
3.7 Unerwünschte Wirkungen einer intravesikalen Cidofovirtherapie	36
3.8 Auswirkungen auf Gesamtüberleben, Rückfall-freies Überleben und kumulative Rückfallwahrscheinlichkeit	37
3.9 BK-Viruslast	46
4. Diskussion	49
4.1 Qualität der Daten	49
4.2 Häufigkeit und Risikofaktoren	49
4.3 Topische Therapie der BKV-Zystitis	50
4.4 Therapieversagen unter topischer Therapie	52

4.5 Auswirkung auf das Behandlungsergebnis	53
5. Zusammenfassung	54
6. Abbildungsverzeichnis	55
7. Tabellenverzeichnis	56
8. Literaturverzeichnis	57
9. Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

ABL	Akute biphänotypische Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Anti-human T-Zell Immunglobulin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin)
BKV	BK Virus
BM	Knochenmark
BKPyV	humanes Polyomavirus 1 (gen. BK-Virus)
Bu	Busulfan
CB	Nabelschnurblut
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CSA	Ciclosporin A
Cy	Cyclophosphamid
DIPPS	Dynamic international prognostic scoring system
EBMT	Europäische Gesellschaft für Knochenmarktransplantation
ECIL	Europäische Konferenz zu Infektionen bei Leukämiepatienten
FLAMSA	Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin

Flu	Fludarabin
GEq	Genomisches Äquivalent
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GvHD	Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
GvL	Spender-gegen-Leukämie-Reaktion
Gy	Gray (Einheit Strahlendosis, 1Gy=1J/kg)
IPSS	International prognostic scoring system
IPSS-R	Revised international prognostic scoring system
KIR	Killer cell immunoglobulin-like Rezeptor
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mel	Melphalan
mHA	Minor Histokompatibilitätsantigen
MHC	Haupthistokompatibilitätsantigen
MM	Multiplés Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMUD	Nicht-vollpassender Fremdspender
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRD	Vollpassender Fremdspender
MTX	Methotrexat

MUD	Vollpassender Fremdspender
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK Zelle	Natürliche Killerzelle
PBSC	Periphere Blutstammzelle
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pgCy	Post-grafting Cyclophosphamid
TAC	Tacrolimus
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TG	Thymoglobulin
Treo	Treosulfan
TRM	Transplantations-assoziierte Mortalität
TT	Thiotepa
UPN	Eindeutige Patientenidentifikationsnummer
vsAA	Sehr schwere Aplastische Anämie
Zev	Zevalin (Ibritumomab-Tiuxetan)

1. Einleitung

1.1 Ziel der Studie

In der vorgelegten Arbeit werden Wirksamkeit und Toxizität einer Therapie mit intravesikal appliziertem Cidofovir in einem Patientenkollektiv aus allogenen Stammzell-transplantierten Patienten mit nachgewiesener BKV-Virus-assoziiertes hämorrhagischer Zystitis (BKV-Zystitis) retrospektiv analysiert. Eine standardisierte Therapie der BKV-HC bei diesen Patienten existiert bislang nicht. In den Leitlinien der Europäischen Konferenz zu Infektion bei Leukämiepatienten (ECIL) existieren Empfehlungen zum Einsatz von supportiven Therapiemaßnahmen wie Hyperhydratation, Blasenspülung, Gerinnungsoptimierung und Schmerztherapie. Der Einsatz von intravenösem Cidofovir kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden. Für eine Empfehlung zur intravesikalen Cidofovir-Therapie besteht bislang keine ausreichende Datenlage (Cesaro et al. 2018), bedingt durch die geringe Anzahl an retrospektiv ausgewerteten Verläufen. Prospektiv randomisierte Daten zum Einsatz von intravesikal appliziertem Cidofovir fehlen gänzlich. In dieser Arbeit sollen aus einer Kohorte von 221 allogenen Stammzell-transplantierten Patienten diejenigen mit einer BKV-Zystitis identifiziert und der Verlauf derer, die nach einem definierten Therapieprotokoll mit intravesikal appliziertem Cidofovir behandelt wurden, bezüglich der Endpunkte i) klinische Symptomatik, ii) Hämaturie, Nierenfunktionsstörung und iii) Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie untersucht werden. Darüber hinaus werden Daten über die Häufigkeit des Auftretens, Risikofaktoren, sowie Einflussgrößen auf den klinischen Verlauf analysiert.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Allogene Stammzelltransplantation

1.2.1.1 Indikation

Die allogene Stammzelltransplantation kann als Therapie für eine Vielzahl maligner aber auch benignen hämatologischer Erkrankungen eingesetzt werden. Für einige Erkrankungen ist sie ein sicher etablierter Bestandteil der Therapie, während für andere die Entscheidung zur allogenen Stammzelltransplantation nach individueller Abwägung bezüglich der Erfolgschance und des Risikos getroffen werden muss. Insgesamt zeigt sich in den letzten Jahren eine Tendenz zur erweiterten Indikationsstellung auf Grund der besseren Verfügbarkeit von alternativen Spendern, neuen Konditionierungsprotokollen mit reduziertem Risiko für Therapie-assoziierte Morbidität und Mortalität, sowie verbesserte periprozedurale Prophylaxe- und Therapie-Optionen für infektiöse Komplikationen, Toxizitäten und Erkrankungsrückfälle. Es existieren mehrere Leitlinien über den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation, wie z.B. die der Europäischen Gesellschaft für Knochenmarktransplantation (EBMT), der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), die trotz geringer Differenzen zwischen den einzelnen Leitlinien alle als Referenz zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können (Dreger et al., 2016, Majhail et al., 2015, Sureda et al., 2015). Fest etabliert ist die allogene Stammzelltransplantation bei der Behandlung von akuten myeloischen Leukämien (AML) mit intermediärem und hohem zytogenetischen Risikoprofil nach Erreichen einer ersten kompletten Remission nach Induktions- bzw. Salvagechemotherapie, bei Persistenz eines molekularen Markers eigentlicher low-risk AML (Bsp.: NPM-1 mutierte AML) als Ausdruck einer minimalen Resterkrankung und bei rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung unabhängig vom zytogenetischen Risikoprofil bei Vorhandensein eines vollpassenden Familien- oder Fremdspenders. Die akute Promyelozytenleukämie nimmt hier eine Sonderstellung ein und führt in der Regel nur bei Versagen der Primärtherapie zu einer Evaluation bezüglich einer allogenen Stammzelltransplantation. Die akute lymphatische Leukämie mit Hoch- oder Höchsttrisikokonstellation sowie bei drohendem oder vorhandenem Rückfall oder refraktärer Erkrankung stellt, bei Verfügbarkeit eines vollpassenden

Spenders, ebenso eine Standardindikation zur allogenen Stammzelltransplantation dar. Die akuten Leukämien werden in Deutschland häufig nach Studienprotokollen behandelt und die genauen Therapieempfehlungen ergeben sich aus den Vorgaben der jeweiligen Studiengruppe (AML-CG, GMALL, AML-SG, OSHO, SAL). Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) ist die Abwägung einer allogenen Stammzelltransplantation in den Hochrisiko-Stadien (nach IPSS/IPSS-R) gerechtfertigt. Bei den myeloproliferativen Erkrankungen (MPN) besteht für die primäre Myelofibrose mit Hochrisiko-Konstellation [nach (D)IPPS] prinzipiell eine Indikation, ebenso für die chronische myeloische Leukämie nach Versagen der Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapieoptionen (TKI) oder in fortgeschrittener Phase (Blastenkrise). Bei den reifzelligen B-Zell-Neoplasien führen die chronische lymphatische Leukämie mit Hochrisikokonstellation (Dreger et al., 2014), das Follikuläre Lymphom (Montoto et al., 2013), das Mantelzell-Lymphom (Robinson et al., 2015) sowie das diffus-großzellige Lymphom (Sureda et al. 2015) im Chemotherapie-sensiblen Rezidiv nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrefusion zur Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation. Jedoch wird hier die Verfügbarkeit genetisch modifizierter CAR-tg T Zellen die Behandlungsalgorithmen bei den hochmalignen Lymphomen sicher neu schreiben. Für das Multiple Myelom wird in keiner der genannten Leitlinien eine generelle Empfehlung zur allogenen Stammzelltransplantation ausgesprochen. Nichtsdestotrotz können selektierte Patienten mit einer primären Tandemtherapie aus autologer und nachfolgender allogener Stammzelltransplantation behandelt werden, ebenso wie Patienten im Rezidiv nach autologer Transplantation bei Erfüllen gewisser Voraussetzungen (z.B. sehr frühes Rezidiv) in die allogene Transplantation übergehen können (Bruno et al., 2007, Gahrton et al., 2013). Bei den nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen stellt die schwere aplastische Anämie des jungen Erwachsenen bei Vorhandensein eines vollpassenden Familienspenders eine Indikation zur Knochenmarktransplantation oder bei älteren Patienten nach Versagen der immunsuppressiven Therapie auch von nicht-verwandten aber HLA-identen Spendern dar (Passweg et al., 2010). Für pädiatrische Patienten bestehen gesonderte Indikationen, die nicht Gegenstand dieser Dissertationsschrift sind und aus diesem Grund hier auch nicht angeführt werden.

1.2.1.2 Funktionsweise

Die Effektivität der allogenen Stammzelltransplantation fußt auf einem immunologischen Überwachungseffekt, der vornehmlich durch Spender T-Zellen oder Spender NK-Zellen ausgelöst wird. Die Elimination residueller maligner hämatologischer Zellen kann über CD8-positive zytotoxische T-Zellen des Spender erfolgen, die nach Aktivierung über Interaktionen mit Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers über MHC Klasse I Moleküle zu einer zytotoxischen Antwort gegen die Tumorzellen aktiviert werden (Kolb, 2017). Zielstruktur für die aktivierten T-Zellen können humane Leukozyten-Antigene (HLA), minor Histokompatibilitätsantigene (mHA) (Warren et al., 2013) oder Leukämie-assoziierte Antigene wie z.B. WT-1 sein (Gao et al., 2000). Darüber hinaus können Natürliche Killer Zellen (NK-Zellen) zytotoxische Effekte gegen hämatopoetische Zellen des Empfängers bewirken. NK-Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) über die sie in der Interaktion mit MHC Klasse I Molekülen ein inhibitorisches (iKIR) oder aktivierendes (aKIR) Signal erhalten können. Bei Kontakt einer NK-Zelle mit einer anderen Zelle, auf deren Oberfläche das passende MHC Klasse I Molekül zur Inhibition der NK-Zellaktivität fehlt kann eine hieraus hervorgehende direkte zytotoxische Aktivität der NK-Zellen zur Abtötung der Zielzellen führen. Mögliche Zielzellen sind hierbei Zellen mit herabgesetzter MHC Klasse I Expression oder Zellen mit nicht-passenden MHC Klasse I Molekülen, wie z.B. im Rahmen einer haploidenten Stammzelltransplantation. Gerade im letzteren Fall scheinen NK-Zellen eine besondere Bedeutung für die Ausbildung eines Graft-gegen-Leukämie-Effektes (GvL) zu haben (Locatelli et al., 2018, Ruggeri et al., 2002).

1.2.1.3 Durchführung

Patienten erhalten vor Applikation des Transplantats eine Konditionierungstherapie, die mehrere notwendige Voraussetzungen für die nachfolgende Transplantation erfüllen soll. Zum einen erfolgt, in Abhängigkeit von der Intensität der Konditionierung, die totale oder subtotale Elimination der gesunden Spenderhämatopoese. Insbesondere die Elimination der hämatopoetischen Stammzellen des Empfängers aus dem Knochenmark fördert das Anwachsen der Spenderzellen und langfristig die Ausbildung eines vollständigen hämatopoetischen Spenderchimärismus (Vriesendorp, 2003).

Darüber hinaus soll sie immunsuppressiv wirken, um die Abstoßung des Transplantats durch Spender T-Zellen oder NK-Zellen, die über die Erkennung von MHC oder mHA zur immunologischen Antwort gegen die hämatopoetischen Zellen des Spenders führen, zu verhindern (Locatelli et al., 2014). Hinzu kommt die direkte antineoplastische Wirkung der Konditionierungstherapie, deren Ausmaß jedoch von der eingesetzten Intensität abhängt. Klassische myeloablative Konditionierungsprotokolle mit hochdosierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) in Kombination mit einem Alkylanz oder eine Kombinationschemotherapie wie Busulfan/ Cyclophosphamid zeigen in vielen klinischen Studien eine signifikant geringere Rate an Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation im Vergleich zu Konditionierungen mit reduzierter Intensität, jedoch häufig durch eine gleichzeitig bestehende erhöhte Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) keinen Überlebensvorteil (Weisdorf, 2017). Nach erfolgter Konditionierungstherapie erfolgt die Applikation des Transplantates als Infusion eines aus dem Spender gewonnenen Zellgemisches, welches eine für eine zeitnahe hämatologische Regeneration ausreichende Anzahl an multipotenten hämatopoetischen Stammzellen enthält. Schon in der Chemo-/ Strahlentherapie-induzierten Aplasiaphase erfolgt darüber hinaus eine systemische medikamentöse Immunsuppression, um eventuelle Immunreaktionen des Spenders gegen Organsysteme des Empfängers (akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion, aGvHD) zu unterdrücken (Storb et al., 1986). Im weiteren Verlauf kann diese immunsuppressive Therapie je nach klinischem Verlauf in einem Teil der Empfänger dauerhaft beendet werden.

1.2.1.4 Stammzellquelle

Voraussetzung für die Durchführbarkeit der allogenen Stammzelltransplantation ist die Verfügbarkeit eines passenden Stammzellspenders. Nach europäischen und nordamerikanischen Standards werden hierbei zur Überprüfung der HLA-Kompatibilität die HLA-Klasse I Moleküle HLA-A, HLA-B und HLA-C sowie die HLA-Klasse II Moleküle HLA-DRB1 und häufig auch HLA-DQ analysiert. Die Analyse sollte hochauflösend bis auf Allel-Ebene durchgeführt werden (Spellman et al., 2012). Mögliche Stammzellspender sind hierbei HLA-idente Geschwisterspender, sowie HLA-idente Fremdspender und Fremdspender, die sich in einem HLA-Merkmal vom Empfänger

unterscheiden (sog. Mismatch-Spender). Eine neuere Transplantationsform, die in den letzten Jahren vermehrt angewandt wird, erlaubt darüber hinaus die Stammzellspende von Familienspendern, die nur in der Hälfte der HLA-Merkmale mit dem Empfänger übereinstimmen (haploidente Stammzelltransplantation). Als Stammzellquelle ist die Verwendung von peripheren Blutstammzellen (peripheral blood stem cells: PBSC), Knochenmark (bone marrow: BM) sowie Nabelschnurblut (cord blood: CB) möglich. Die Gesamtzahl an Transplantationen, die PBSC als Stammzellquelle nutzen übersteigt die Anzahl an BM- oder CB-Transplantationen deutlich, mit Ausnahme der Transplantationsindikationen für nicht-maligne Knochenmarkerkrankungen (Passweg et al., 2018). PBSC führen nach Infusion zu einer schnelleren hämatologischen Regeneration und zu geringeren Rückfallraten jedoch besteht nach PBSC-Transplantation ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer chronisch-extensiven GvHD. Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Transplantationen mit PBSC und BM war in einer großen Metaanalyse mehrerer retrospektiver Studien nicht nachweisbar (Djulgovic et al. im Namen der Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005). Auf Grund Ihres Einflusses auf Gesamtüberleben, Therapie-assoziierte Mortalität und GvHD-Risiko sind in der Priorisierung potentieller Stammzellspender HLA-identen Geschwisterspendern und unverwandten HLA-identen Spendern vor unverwandten Mismatch-Spendern der Vorzug zu geben (Saber et al., 2012, Yakoub-Agha et al., 2006). Weitere für die Spenderauswahl relevante Größen sind Alter, Geschlecht, ABO-Kompatibilität und CMV-Status (Kollman et al., 2016).

1.2.1.5 Konditionierung

Vor der Transplantation der hämatopoetischen Stammzellen durchläuft der Patient eine vorbereitende Chemotherapie oder kombinierte Chemo- und Strahlentherapie, um die oben erläuterten Ziele einer Entfernung des originären hämatopoetischen Systems, einer immunsuppressiven Wirkung auf gesunde Empfängerzellen und einer zytotoxischen Wirkung auf den malignen Klon zu erreichen. Es existieren zahlreiche Protokolle zur Empfängerkonditionierung, die nach dem Grad der Intensität in der klinischen Praxis in myeloablative Konditionierung (MAC), Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) und in nicht-myeloablative Konditionierungen (NMA)

unterteilt werden. Myeloablative Konditionierung führen hierbei in fast allen Patienten zu einer irreversiblen Panzytopenie und enthalten in der Regel Cyclophosphamid in einer Dosierung von 120 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung von 12 Gy (Cy/TBI) oder mit Busulfan in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht oral oder dem intravenösen Äquivalent (Bu/Cy) (Bacigalupo et al., 2009). Bei der nicht-myeloablativen Konditionierung ist hingegen nicht mit dem Auftreten von prolongierten schweren Zytopenien zu rechnen. Sie erlaubt das Anwachsen hämatopoetischer Stammzellen durch Ihren ausgeprägten immunsuppressiven Effekt und enthalten in der Regel das Purin-Analogon Fludarabin (Khouri et al., 1998). Die Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Intensität stehen als Kontinuum aus Dosisintensitäten zwischen diesen beiden Enden des Spektrums (Saber et al., 2012). Myeloablative Konditionierungsprotokolle sind in der Regel jüngeren Patienten (<45 Jahre) in gutem körperlichen Zustand vorbehalten, da die Durchführung einer allogenen Transplantation mit dieser Form der Konditionierung mit einer erheblichen Transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität einhergehen kann. RIC- oder NMA-Protokolle wurden mit dem Ziel entwickelt, diese unerwünschten Effekte zu reduzieren und die allogene Transplantation bei Patienten mit höherem Alter und signifikanten Komorbiditäten zu ermöglichen. Vergleiche von MAC- und RIC-Transplantationen zeigen in vielen Fällen eine höhere Transplantations-assoziierte Mortalität und höhere Rate an akuter Graft-versus-Hosterkrankung bei gleichzeitig reduzierter Rückfall-Rate für MAC-Konditionierungen. Die Effekte von reduzierter TRM und vermehrten Rückfällen bei RIC-konditionierten Patienten heben sich bezüglich des Gesamtüberlebens in vielen Fällen annähernd auf (Weisdorf et al., 2017).

1.2.2 Graft-versus-Host-Erkrankung

1.2.2.1 Klinische Manifestationsformen

Spender-gegen-Empfänger-Reaktionen (Graft-versus-Host Disease, GvHD) ist eine häufige, potentiell lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzell-Transplantation. Sie entsteht, wenn eine gegen den Empfänger gerichtete Immunantwort von den transplantierten Zellen des Spenders ausgeht. Sie wird unterteilt in eine akute und eine chronische Form, wobei es zu Überlappungen beider Formen

kommen kann. Die klassische akute GvHD beginnt innerhalb von 100 Tagen nach Stammzellrefusion und betrifft in der Regel die Organsysteme Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt ohne gleichzeitig bestehende klinische Zeichen einer chronischen GvHD. An der Haut zeigt sich ein makulopapulöses Exanthem oder eine Erythrodermie mit einer variierenden Menge an betroffener Körperoberfläche, in schweren Fällen bis zur Blasenbildung oder Hautablösung. Eine Leberbeteiligung geht mit einer Erhöhung des Serumbilirubins einher, ausgelöst durch eine Schädigung der kleinen Gallenwege mit nachfolgender Cholestase. Symptome einer gastrointestinalen GvHD reichen von Übelkeit, Erbrechen und Ernährungsstörung bis zu Diarrhö und starken Bauchschmerzen. Die Einteilung der akuten GvHD erfolgt nach Organsystem und Gesamtstadium nach Glucksberg (Glucksberg et al., 1974).

Tab. 1: Schweregrade und Stadium der Akuten Graft-versus-Hosterkrankung nach Glucksberg

Schweregrad	Haut	Leber	Gastrointestinal-Trakt
I	Makulopapulöses Exanthem <25% KOF	Bilirubin 2-3mg/dl	Diarrhö >500ml/d
II	Makulopapulöses Exanthem 25%-50% KOF	Bilirubin >3-5,9mg/dl	Diarrhö >1000ml/d
III	Generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 6-14,9mg/dl	Diarrhö >1500ml/d
IV	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung	Bilirubin >15mg/dl	Diarrhö >2000ml/d oder starke Schmerzen/Ileus
Stadium			
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Symptome, die später als 100 Tage nach Stammzellrefusion auftreten und die dem klinischen Bild einer akuten GvHD entsprechen, können als rekurrente, persistierende oder späte akute GvHD klassifiziert werden. Die chronische GvHD kann zu jedem Zeitpunkt nach allogener Stammzelltransplantation auftreten und zeigt im Vergleich zur akuten GvHD ein unterscheidbares Muster an Organbeteiligung und klinischer Manifestation. Sie wird nach den Kriterien der amerikanischen National Institutes of Health (NIH) eingeteilt, die 2005 erstmals aufgestellt und zuletzt 2014 überholt wurden (Jagasia et al., 2015). Die klinischen Manifestationsformen der chronischen GvHD sind vielfältig, die aktuellen NIH Kriterien beinhalten Leitlinien zur Schweregradbestimmung für den Aktivitätsstatus (ECOG) sowie für die Organsysteme Haut, Mundschleimhaut, Auge, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, Gelenke und Bindegewebe, hämatopoetisches System sowie den Urogenitaltrakt. Ein Gesamtschweregrad kann analog der akuten GvHD aus den Schweregraden der einzelnen Organsysteme erstellt werden und dient zur Risikoabschätzung und Indikationsstellung für eine i.d.R. immunsuppressive GvHD-Therapie. Auch das gleichzeitige Auftreten von akuten und chronischen Anteilen einer GvHD ist möglich und wird als overlap GvHD bezeichnet.

1.2.2.2 Risikofaktoren

Für die Ausbildung einer Graft-versus-Hosterkrankung existieren multiple etablierte Risikofaktoren. Hierzu gehören Alter des Empfängers, Alter des Spenders, HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger, Intensität der Konditionierungstherapie, Einsatz peripherer Blutstammzellen als Stammzellquelle sowie der Einsatz weiblicher Spender für männliche Empfänger (Zeiser et al., 2017).

1.2.2.3 Prophylaxe

1.2.2.3.1 T-Zelldepletion

Als prophylaktische Maßnahme zur Reduktion des Risikos der Ausbildung einer GvHD wurden Strategien entwickelt, um die Anzahl der Spender-T-Zellen sowohl *ex vivo* als auch *in vivo* zu reduzieren. So besteht die Möglichkeit einer selektiven Depletion der Spender T-Zellen aus dem Stammzellpräparat oder einer Selektion von CD34-positiven

Stammzellen mittels immunomagnetischer Zellseparation (Bayraktar et al., 2013). Darüber hinaus können in die Konditionierungstherapie vor Transplantation antikörperbasierte Anti-T-Zell Strategien implementiert werden, wie z.B. in Form von Anti-human T-Zell Immunglobulin (ATG) (Finke et al., 2009) oder dem Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (Robin et al., 2018). Als nachteilige Effekte einer T-Zelldepletion oder CD34-Selektion werden erhöhte Raten an Transplantatversagen, eine verzögerte T-Zell Immunrekonstitution nach Transplantation und ein erhöhtes Rückfallrisiko bei malignen Grunderkrankungen diskutiert, die Ergebnisse klinischer Studien diesbezüglich zeigen zum Teil gegensätzliche Ergebnisse (Bayraktar et al., 2013, Devine et al., 2011, Goldberg et al., 2017, Saad et al., 2017).

1.2.2.3.2 Post-Grafting Cyclophosphamid

Bei der haploidenten Transplantation wird neben der vorgeschalteten Konditionierung nach erfolgter Stammzellgabe eine erneute Chemotherapie mit Cyclophosphamid eingesetzt. Diese wird an Tag 3 und 4 nach Transplantation appliziert und erlaubt die Reduktion von alloreaktiven T-Zellen durch Zellzyklus-abhängige Zytotoxizität, da die alloreaktiven T-Zellen des Stammzellproduktes nach Transplantation durch die vorhandenen Zielantigene zur Expansion stimuliert werden und proliferierende Zellen gegenüber den DNA-alkylierenden Effekten von Cyclophosphamid sensibler sind als nicht-proliferierende Zellen (Al-Homsi et al., 2015).

1.2.2.3.3 Immunsuppressive Therapie

Zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion nach allogener Stammzelltransplantation bedarf es einer immunsuppressiven Therapie, die häufig aus einer Kombinationstherapie zweier Partner besteht. Zu den verfügbaren prophylaktisch eingesetzten Substanzen gehören der Folsäure-Antagonist Methotrexat (MTX), Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin A (CSA) und Tacrolimus (TAC), sowie der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-Inhibitor Mycophenolat-Mofetil (MMF). In der Transplantationseinheit der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Bonn werden feste Kombinationen an Immunsuppressiva in Abhängigkeit von der

Transplantationsform angewendet. Für myeloablativ konditionierte Patienten wird die Kombination aus Methotrexat und Ciclosporin A eingesetzt (CsA ab d-1, Zielspiegel 200-300 ng/ml; MTX 15mg/m² an d+1, MTX 10mg/m² an d+3, d+6, d+11) (Finke et al., 2009). Nach erfolgter NMA- oder RIC-Konditionierung besteht die Immunsuppression aus Ciclosporin A und Mycophenolat (CsA ab d-1, Zielspiegel 200-300ng/ml; MMF 30mg/kg KG ab d+1) (Niederwieser et al., 2003). Nach haploidenter Transplantation besteht die Immunsuppression aus Tacrolimus und Mycophenolat (TAC ab d+5, Zielspiegel 5-10ng/ml; MMF 30mg/kg ab d+5) (Kasamon et al., 2010). Im Falle eines Auftretens von Abstoßungsreaktionen stehen weitere immunsuppressive Therapeutika zur Verfügung. Etablierter Standard zur Therapie der akuten GvHD ist Methylprednisolon in einer Dosierung von 1.5-2mg/kg KG (Mielcarek et al., 2015). Indikationen zur Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Steroidrefraktärität nach den Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Stammzelltransplantation (ASBMT) sind ein Progress der akuten GvHD länger als 3 Tage nach Beginn der Kortikosteroid-Therapie, fehlende Verbesserung einer akuten GvHD Grad ≥ 3 innerhalb von 7 Tagen oder fehlende Verbesserung einer akuten GvHD Grad 2 innerhalb von 14 Tagen (Martin et al., 2012). Hierfür, sowie zur Therapie chronischer Graft-versus-Hosterkrankungen werden im klinischen Alltag multiple weitere immunmodulatorische Therapieformen eingesetzt, wobei für die meisten keine ausreichenden Daten aus vergleichenden prospektiv randomisierten Studien zur Verfügung stehen. Eingesetzt werden unter anderem Pentostatin (Ragon et al., 2018), mTOR-Inhibitoren (Lutz et al., 2016), monoklonale Antikörper gegen CD20 (Kharfan-Dabaja et al., 2009), CD52 (Schub et al., 2011), TNF- α und andere Zielstrukturen (Wolff et al., 2005), Ruxolitinib (Zeiser et al., 2015) und die Extrakorporale Photophorese (Greinix et al., 2014).

1.2.3 BK-Virus

1.2.3.1 Struktur

Humanes Polyomavirus 1 (BKPyV), genannt BK Virus nach den Initialen des Patienten aus dem der Virus erstmalig isoliert wurde (Gardner et al., 1971), ist ein unbehülltes DNA-Virus aus der Gruppe der Polyomaviren (Rinaldo et al., 2013). Es existieren 4 Hauptgenotypen, von denen Genotyp 1 die häufigste Variante darstellt (Jin et al., 1993).

Das zirkuläre, doppelsträngige Genom besteht aus ca. 5000 BP und kodiert für die regulatorischen Proteine LTag, sTAG und truncTag, die Strukturproteine VP1, VP2 und VP3, das Agnoprotein sowie zwei miRNAs (Rinaldo et al., 2013). Die Aufnahme des Virus in die Wirtszelle erfolgt per Endozytose über Interaktion mit dem GT1b- und GD1b-Rezeptor (Dugan et al., 2006).

1.2.3.2 Epidemiologie

Primärinfektionen mit BKV finden wahrscheinlich über den Gastrointestinal- und Respirationstrakt statt, zeigen in der Regel einen uncharakteristischen oligosymptomatischen oder asymptomatischen Verlauf (Hirsch et al., 2003) und führen häufig zu einer Viruspersistenz in den Epithelzellen der Niere und der ableitenden Harnwege (Chesters et al., 1983). Die Rate an seropositiven Individuen im Erwachsenenalter wird mit bis zu 90% angegeben (Knowles et al., 2003). Klinisch relevante Infektion durch BKV können bei immun-inkompetenten Patienten z.B. bei angeborenen Immundefizienzsyndromen, AIDS-Patienten oder Patienten unter systemischer Immunsuppression auftreten. Unterschiedliche klinische Manifestationen sind möglich, unter anderem Polyomavirus-assoziierte Nephropathie, BKV-assoziierte hämorrhagische Zystitis und in seltenen Fällen Ureter-Stenosen (nach Nierentransplantation), Pneumonien und ZNS-Infektionen (Rinaldo et al., 2013).

1.2.3.3 Risikofaktoren für das Auftreten von BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitiden nach allogener Stammzelltransplantation

Mehrere Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis sind von mehreren Autoren postuliert worden. Die stärkste Assoziation besteht für BKV-Nachweis im Urin und im Blut, weitere beschriebene Risikofaktoren beinhalten periphere Blutstammzellen als Graft, unverwandte Spender, aGvHD, Cyclophosphamid- oder Busulfan-basierte Konditionierung, Myeloablative Konditionierungen, die Gabe von ATG und begleitende Virämien mit CMV oder HHV-6 (Cesaro et al., 2018).

1.2.3.4 Prophylaxe BKV-assoziiertes hämorrhagischer Zystitiden

Prophylaktische Maßnahmen, die mit dem Ziel einer Reduktion der Rate an BKV Zystitiden eingesetzt wurden, sind unter anderem Hyperhydratation mit forcierter Diurese, der prophylaktische Einsatz von Fluorchinolonen und die prophylaktische Blasenspülung. In einer retrospektiven Studie von Leung konnte ein protektiver Effekt von Ciprofloxacin im Vergleich zu Cephalosporinen im Bezug auf BKV-Last im Urin und das Auftreten von BKV Zystitiden gefunden werden (Leung et al., 2005). Eine weitere retrospektive Analyse von Miller konnte ebenfalls eine Reduktion der Rate an schweren BKV Zystitiden unter einer prophylaktischen Medikation mit Ciprofloxacin nachweisen (Miller et al., 2011). Eine dritte Studie über den Einsatz von Ciprofloxacin zeigte hingegen keinen signifikanten Nutzen (Phipps et al., 2013). Grundlage für den prophylaktischen Einsatz von Fluorchinolonen war der Nachweis einer Inhibition der Virusreplikation von BKV in vitro durch Ciprofloxacin und andere Fluorchinolone (Randhawa 2005). In einer prospektiv randomisierten Studie von Bedi wurde der Einfluss einer Hyperhydratation in Kombination mit forcierter Diurese gegen den Kontrollarm aus Standardvolumentherapie und Uromitexan auf das Auftreten einer BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis untersucht. Zwischen den Therapiearmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit einer Inzidenz von etwa 25% in beiden Therapiegruppen (Bedi et al., 1995). Auch in einer nicht-randomisierten prospektiven Analyse von Hadjibabaie konnte für eine prophylaktische Blasenspülung keine signifikante Reduktion der Gesamtanzahl an hämorrhagischen Zystitiden gezeigt werden, lediglich Episodenlänge, die Länge des stationären Aufenthaltes und das Auftreten später Zystitis-Ereignisse >4 Wochen nach Stammzellrefusion konnten positiv beeinflusst werden (Hadjibabie et al., 2008).

1.2.3.5 Cidofovir in der Therapie der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis

Cidofovir ist zugelassen für die Therapie der CMV-Retinitis bei HIV-Patienten, klinisch eingesetzt (off-Label) wird es jedoch einer Reihe weiterer Virusinfektion wie Herpes simplex, Varizella zoster, EBV, HHV, JCPyV, BKV und Adenoviren. Cidofovir gehört zur Klasse der Nukleosidanaloga, seine intrazellulär auftretenden Metaboliten wirken als alternatives Substrat von DNA Polymerasen und führen nach Einbau in den zu

replizierenden DNA-Strang zur Terminierung der DNA-Replikation und kann somit die Virusreplikation in infizierten Zellen unterbinden (Andrei et al., 2015). Obwohl BKV keine eigene DNA-Polymerase besitzt scheint Cidofovir die Replikation viraler DNA im Vergleich zur Replikation der Wirtszelle mit einer gewissen Selektivität zu inhibieren (Bernhoff et al., 2008). Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Cidofovir bei intravenöser Applikation ist die Nephrotoxizität. Sie entsteht durch die Akkumulation von Cidofovir im proximalen Tubulussystem, wo es über das Transportprotein hOAT1 in die Zelle aufgenommen wird. Die Akkumulation und konsekutive Nephrotoxizität von Cidofovir kann durch die gleichzeitige Gabe von Probenecid, einem Inhibitor von hOAT1 reduziert werden (Cihlar et al., 2001). Der klinische Einsatz von Cidofovir in der Therapie von BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitiden wurde in mehreren retrospektiven Analysen untersucht. Eine Zusammenfassung der vorhandenen Daten lieferte Schneidewind in einer Übersichtsarbeit in 2018 (Schneidewind et al., 2018). Die hierin beschriebenen 5 retrospektiven Fallserien über den Einsatz von i.v. Cidofovir zur Therapie der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis umfassten 172 Patienten. Ein Ansprechen mit Erreichen einer kompletten Remission wurde für 68% des kumulativen Patientenkollektivs beschrieben, sowie das Auftreten von Cidofovir-assoziiierter Nierenschädigung in 9,3% der Fälle. Die Behandlungsprotokolle unterschieden sich bezüglich Dosis und Anwendungshäufigkeit (Cesaro et al., 2009, Chu et al., 2010, Gilis et al., 2014, Philippe et al., 2016, Savona et al., 2007). In der gleichen Übersichtsarbeit wurden darüber hinaus 17 Patienten identifiziert, die Cidofovir als intravesikale Instillation erhalten hatten. Die kumulative Rate an kompletten Remissionen wird mit 88,2 % angegeben, eine relevante Nephrotoxizität wurde von keinem der Autoren beschrieben. Die jeweilige Anzahl an intravesikal behandelten Patienten war klein, pro publizierter Kohorte wurden 1, 5, 6, 4 und 1 Patient behandelt (Bridges et al., 2006, Buie et al., 2007, Cesaro et al., 2009, Philippe et al., 2016, Rao et al., 2009).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenidentifikation

Im Bereich für allogene Stammzelltransplantation der Medizinischen Klinik III an der Universitätsklinik Bonn (UKB) erfolgt für jeden Patienten die Vergabe einer individuellen eindeutigen Patientennummer (UPN). Am UKB wird seit 01.10.2012 allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Vergabe der UPN erfolgt in der Reihenfolge des Transplantationsdatums. Es existiert eine Datenbank, in der die Basisdaten für jede Transplantation nach UPN erfasst werden. Diese Datenbank enthält Klarnamen des Patienten, Geburtsdatum, Transplantationsindikation, Datum der Transplantation, Konditionierungsprotokoll, Art des Spenders (Familien- oder Fremdspender, vollpassender, nicht-vollpassender oder haploidenter Spender), Blutgruppen sowie CMV-Status von Spender und Empfänger. Die Patienten mit den UPN-Nummern 1- 249 (ohne die hierin enthaltenen pädiatrischen Patienten) wurden in einer retrospektiven Analyse auf das Auftreten einer BKV-Zystitis nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation untersucht. Das Auftreten einer BKV-Zystitis wurde definiert als anamnestizierbare typische klinische Symptomatik mit Dysurie, Algurie und/oder Pollakisurie mit begleitender Hämaturie und dem positiven Nachweis von BK-Virus im Nativurin mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit einer Viruslast von $>1 \times 10^7$ Genomische Äquivalente (Geq)/ml sowie dem Fehlen anderer möglicher Ursachen für die angegebenen Kriterien (Cesaro et al., 2018).

2.2 Definitionen

2.2.1 Konditionierungsintensität

Als myeloablative Konditionierung werden Protokolle mit Ganzkörperbestrahlung ab einer Dosis von 12Gy in Kombination mit Cyclophosphamid in einer Gesamtdosis von 120mg/kg KG (Cy/TBI12Gy) sowie Kombinationschemotherapien mit Busulfan in einer Gesamtdosis Busulfan i.v. von 12,8 mg/kg KG und einer Gesamtdosis Cyclophosphamid von 120 mg/kg KG bezeichnet. Alle Protokolle, die nicht der Definition einer myeloablativen Konditionierung entsprechen werden in dieser Arbeit als Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) bezeichnet. Nicht-myeloablative Konditionierungen nach der Definition der Amerikanischen Gesellschaft für Stammzelltransplantation (ASBMT) wurden in der untersuchten Kohorte nicht eingesetzt (Bacigalupo et al., 2009).

Tab. 2: Eingesetzte Konditionierungsprotokolle

MAC-Protokolle	
Bu/Cy	Busulfan 12,8mg/kg, Cyclophosphamid 120mg/kg
Cy/TBI	Cyclophosphamid 120mg/kg, TBI 12Gy
RIC-Protokolle	
Flu/BCNU/Mel	Fludarabin 150mg/m ² , BCNU 300-400mg/m ² , Melphalan 110-140mg/m ²
Flu/TBI8Gy	Fludarabin 120mg/m ² , TBI 8Gy
TT/Bu/Flu	Thiotepa 10mg/kg, Busulfan 6,4-9,6mg/kg, Fludarabin 150mg/m ²
Flu/Treo	Fludarabin 150mg/m ² , Treosulfan 36-42g/m ²
Zev/Rituximab/Flu/Cy	Ibritumomab-Tiuxetan 0,4mCi/kg, Rituximab 500mg/m ² , Fludarabin 90mg/m ² , Cyclophosphamid 2250mg/m ²
Bu/Flu	Busulfan 8mg/kg, Fludarabin 180mg/m ²
FLAMSA/Treo	Fludarabin 120mg/m ² , Cytarabin 8000mg/m ² , Amsacrin 400mg/m ² , Treosulfan 30g/m ² , Cyclophosphamid 100-120mg/kg
FLAMSA/Bu/Flu	Fludarabin 180mg/m ² , Cytarabin 4000mg/m ² , Amsacrin 400mg/m ² , Busulfan 3,2mg/kg
FLAMSA/Cy/TBI4Gy	Fludarabin 120mg/m ² , Cytarabin 8000mg/m ² , Amsacrin 400mg/m ² , Cyclophosphamid 80mg/kg, TBI 4Gy
Mel/Flu/TBI4Gy	Melphalan 140mg/m ² , Fludarabin 120mg/m ² , TBI 4Gy
TT/Flu/TBI8Gy	Thiotepa 400mg/m ² , Fludarabin 120mg/m ² , TBI 8Gy
Flu/Cy/TBI	Fludarabin 150mg/m ² , Cyclophosphamid 29mg/kg, TBI 2-4Gy
Flu/TT/Cy	Fludarabin 60mg/m ² , Thiotepa 10mg/kg, Cyclophosphamid 60mg/kg
FB3	Fludarabin 150mg/m ² , Busulfan 3x3,2mg/kg

2.2.2 Spenderdefinition

Für den Vergleich der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger wurden die HLA-Merkmale HLA-A, HLA-B, HLA-C sowie HLA-DQB1 und HLA-DRB1 hochauflösend analysiert (sog. 4 Ziffern-Code). Vollpassende Familienspender (MRD) sind Geschwister, die in beiden Allelen der oben genannten Merkmale mit dem Empfänger übereinstimmen. Vollpassender Fremdspender sind nicht-verwandte Spender, die in gleicher Weise in ihren HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmen. Sie werden in anonymisierter Form über ein Spender-Register rekrutiert. Nicht-vollpassender Fremdspender (MMUD) sind nicht-verwandte Spender, die in mindestens einem Allel nicht mit dem Empfänger übereinstimmen. Alle in dieser Arbeit analysierten MMUD-Transplantation wiesen maximal 1 nicht-übereinstimmendes Allel auf (sog. 9/10-Spender). Haploidente Spender sind Elternteile oder Kinder des Patienten, die nach den allgemeinen Vererbungsregeln in jeweils einem Allel der oben genannten Merkmale mit dem Empfänger übereinstimmen. Eine zufällige Übereinstimmung eines HLA-Merkmals in dem anderen Allelsatz (6/10-Spender) ändert nicht die Definition dieser Spender als haploidente Spender.

2.2.3 Anti-T-Zell Therapie

Anti-T-Zell Therapien sind Bestandteil der Konditionierung und dienen der Prophylaxe einer akuten und chronischen GvHD. Sie kann mit Hilfe von gegen T-Zell-Oberflächenmerkmalen gerichteten Antikörpern (Anti-human T-Zell Immunglobulin, Thymoglobulin, Alemtuzumab) oder mit Hilfe von Chemotherapeutika mit Zellzyklus-abhängiger Zytotoxizität zur Elimination von durch Antigen-Kontakt stimulierten und expandieren alloreaktiven T-Zellen erfolgen (post-grafting Cyclophosphamid, pgCy). Eine Manipulation des Transplantats vor Reinfusion zur selektiven Reduktion der T-Zellzahl ist prinzipiell möglich, wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit bei keiner der durchgeführten Transplantationen durchgeführt.

2.3 Analytik

2.3.1 Hämaturie

Der laborchemische Nachweis von Blut im Urin erfolgte semiquantitativ im Nativurin am Entnahmetag. Die Analytik wird im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn maschinell oder visuell durchgeführt. Hierfür wird ein automatisiertes Urinanalysegerät (iCHEM VELOCITY) der Firma Beckman Coulter mit den zugehörigen Harnteststreifen oder bei der manuellen Messung Teststreifen (vCHEM 10 SG Urine Chemistry Strips) der Firma Beckman Coulter genutzt.

2.3.2 Serumkreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate

Die Bestimmung des Serumkreatinins erfolgt im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn mittels VIS Photometrie. Verwendet wird ein Analysegerät (cobas c702) mit dem Reagenz CREJ2 der Firma Roche Diagnostics. Darüber hinaus erfolgt die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel für Filtrationsraten <70ml/min: $GFR = 175 \times (([Kreatinin \text{ (mg/dl)}] + 0,008) / 0,976)^{-1,154} \times (\text{Alter (Jahre)})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$.

2.3.3 Quantitative BKV-PCR

Die quantitative BKV-PCR erfolgte im Nativurin am Entnahme- oder Folgetag. Die Messung wurde durchgeführt im Institut für Virologie der Universitätsklinik Bonn. Für die Bestimmungen wurde das Real Star BKV PCR Kit 1.0 CE der Firma Altona Diagnostics (Ref.No. 031013) verwendet.

2.4 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf wurde anhand der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation nachvollzogen. Für den primären stationären Aufenthalt stehen die täglich erstellten Anordnungs- und Dokumentationsbögen im Handarchiv der KMT-Ambulanz zur Verfügung. Mit Hilfe dieser kann die tagesaktuelle Medikation sowie der handschriftlich dokumentierte klinische Status des Patienten nachvollzogen werden. Eine

zusammenfassende Beurteilung erfolgt anhand des Entlassbriefes nach vollzogenem stationärem Aufenthalt. Im ambulanten Bereich existiert ein standardisierter klinischer Dokumentationsbogen der in der elektronischen Patientenakte angelegt wird. Es erfolgt die Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie die Dokumentation einer eventuell vorhandenen akuten Graft-versus-Hosterkrankung nach dem Glucksberg Scoring System oder einer chronischen GvHD nach den NIH Consensus Kriterien von 2014. Eine aktualisierte Medikamentenliste wird bei jeder ambulanten Vorstellung angelegt und elektronisch dokumentiert.

2.5 Behandlungsindikation

Rechtfertigende Indikation zur Therapie ist ein Schweregrad der BKV-Zystitis ≥ 2 (Klinische Symptomatik, Viruslast im Urin $>1 \times 10^7$ GEq/ml) (Lunde et al., 2015). Als primäre Therapieoption wurde dem Patienten eine intravesikale Cidofovir-Instillation empfohlen, eine Eskalation auf eine intravenöse Applikation erfolgt bei fehlendem oder nicht ausreichendem Ansprechen, Progress oder bei Ablehnung der topischen Therapie durch den Patienten.

2.6 Statistische Analyse

Für die Kontrollgruppe, die Gruppe der Patienten mit BKV-Zystitis und die Subgruppen BKV-Zystitis Grad 1 (ohne Behandlungsindikation) und BKV-Zystitis Grad ≥ 2 wurden nach der Methode von Kaplan und Meier Schätzungen der Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit, der Rückfall-freien Überlebenswahrscheinlichkeit, der kumulativen Rückfallswahrscheinlichkeit sowie die zugehörigen Signifikanzniveaus mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Microsoft Excel sowie der Statistiksoftware SPSS der Firma IBM, Version 25.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden alle allogenen Transplantationen, die im Zeitraum Oktober 2012 bis März 2018 an der Universitätsklinik Bonn durchgeführt wurden, in einer retrospektiven Analyse auf das Auftreten einer BKV-Zystitis untersucht. 221 Transplantationen bei 213 Patienten wurden identifiziert. Bei 11 Patienten erfolgte eine Zweittransplantation, 8 Patienten sind mit Erst- und Zweittransplantation in dem oben genannten Patientenkollektiv vertreten. Bei einem dieser Patienten kam es zu einem primären Graft-Versagen, so dass eine Zweittransplantation ohne zwischenzeitliche hämatologische Regeneration in direktem Anschluss an die Ersttransplantation durchgeführt wurde. Die Geschlechtsverteilung betrug 116 (52,5%) männliche zu 105 (47,5%) weibliche Patienten. Das mediane Alter betrug 58 Jahre, mit 58,5 Jahren bei den männlichen und 56 Jahren bei den weiblichen Patienten. Die Transplantationsindikationen umfassten 110 akute myeloische Leukämien (49,8%), 24 myelodysplastische Syndrome (10,9%), 24 myeloproliferative Neoplasien (10,9%), 14 MDS/MPN Overlap-Erkrankungen (6,3%), 23 Non-Hodgkin-Lymphome (10,4%), 15 akute lymphatische Leukämien (6,8%), 4 akute bilineäre Leukämien (1,8%), 4 multiple Myelome (1,8%) sowie 3 sehr schwere aplastische Anämien (1,4%). 24 (10,9%) Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung, 197 (89,1%) Patienten wurden mit reduzierter Intensität konditioniert. 54 Patienten erhielten eine TBI-basierte Konditionierung. 47 Patienten (21,3%) wurden von vollpassenden Familienspendern transplantiert, 114 Patienten (51,6%) von vollpassenden Fremdspendern. 29 Patienten (13,1%) wurden von nicht-voll HLA-identen Spendern und 31 Patienten (14,0%) von haploidenten Spendern transplantiert. 195 Patienten (88,2%) erhielten periphere Blutstammzellen, 26 Patienten (11,8%) erhielten Knochenmark. 138 Patienten (62,4%) erhielten im Rahmen der Konditionierung Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Thymoglobulin (TG). Alle Patienten, die von einem haploidenten Spender transplantiert wurden, erhielten Cyclophosphamid an d+3 und d+4 (pgCy).

Tab. 3: Patientencharakteristika des Gesamtkollektives

Alter, Median (Jahre)	58	(Verteilungsbreite 17-73)
Alter, männlich, Median	58,5	(Verteilungsbreite 17-72)
Alter, weiblich, Median	56	(Verteilungsbreite 21-73)
Geschlecht:		
Männlich	116	(52,5%)
Weiblich	105	(47,5%)
Transplantationsindikation:		
AML	110	(49,8%)
MDS	24	(10,9%)
MPN	24	(10,9%)
MDS/MPN	14	(6,3%)
NHL	23	(10,4%)
ALL	15	(6,8%)
ABL	4	(1,8%)
MM	4	(1,8%)
vsAA	3	(1,4%)
Konditionierung:		
Myeloablativ	24	(10,9%)
Reduzierte Intensität	197	(89,1%)
TBI-basierte Konditionierung	54	(24,4%)
HLA Kompatibilität		
MRD 10/10	47	(21,3%)
MUD 10/10	114	(51,6%)
MMUD 9/10	29	(13,1%)
Haplo	31	(14,0%)
Stammzellquelle		
PBSC	195	(88,2%)
BM	26	(11,8%)
Zweittransplantationen		
11		
Anti-T-Zell-Therapie		
Keine	52	(23,5%)
ATG/TG	138	(62,4%)
pgCy	31	(14,0%)

3.2 Auftreten einer BKV-Zystitis

Es wurden 39 Patienten mit BKV-Zystitis nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation identifiziert. 3 Patientinnen entwickelten jeweils 2 isolierte Episoden einer BKV-Zystitis (2 Patientinnen jeweils nach 1. und 2. allogener Transplantation, 1 Patientin mit 2 Episoden in einem Abstand von 234 Tagen mit zwischenzeitlich bestehender kompletter Remission). Bei diesen 3 Patientinnen wurden jeweils beide Episoden getrennt ausgewertet, sodass insgesamt 42 BK-Virus Zystitiden ausgewertet werden konnten. Eine Patientin entwickelte eine BKV-Zystitis im Rahmen eines AML-Rezidivs und musste sich bei bestehender aktiver Zystitis einer Zweittransplantation unterziehen. Da der Beginn der Symptomatik vor Start der 2. Konditionierungstherapie lag, wurde dies als BKV-Zystitis in Assoziation zur 1. Transplantation gewertet. Das mediane Alter aller Patienten betrug 53 Jahre. Das mediane Alter der weiblichen Patienten betrug 50,5 Jahre, das der männlichen Patienten 55 Jahre. 29 (69,0%) aller BK-Virus Zystitiden traten bei weiblichen Patienten auf, 13 (31,0%) bei männlichen Patienten. Drei (7,1%) BK-Virus Zystitiden traten nach myeloablativer Konditionierung und 39 (92,9%) nach Konditionierung mit reduzierter Intensität auf. 12 (28,6%) der BK-Virus Zystitiden traten nach TBI-basierter Konditionierung auf. 7 (16,7%) BK-Virus Zystitiden traten bei Patienten mit vollpassendem Familienspender, 15 (35,7%) bei vollpassenden Fremdspendern, 12 (28,6%) bei nicht-vollpassenden Fremdspendern und 7 (16,7%) bei haploidenten Spendern. 37 (90,2%) erhielten periphere Blutstammzellen, 4 (9,8%) erhielten Knochenmark. Insgesamt 5 (11,9%) BK-Virus Zystitiden traten nach 2. allogener Transplantation auf. 29 (69,1%) erhielten ATG oder TG im Rahmen der Konditionierungstherapie.

Tab. 4: Patientencharakteristika bei Auftreten einer BKV-Zystitis

Alter, Median (Jahre)	53	(Verteilungsbreite 24-66)
Alter, weiblich, Median	50,5	(Verteilungsbreite 24-66)
Alter, männlich, Median	55	(Verteilungsbreite 27-65)
Geschlecht:		
Männlich	13	(31,0%)
Weiblich	29	(69,0%)
Transplantationsindikation:		
AML	24	(61,5%)
NHL	8	(20,5%)
MDS	2	(5,1%)
ALL	1	(2,6%)
ABL	1	(2,6%)
MPN	1	(2,6%)
MDS/MPN Overlap	1	(2,6%)
vsAA	1	(2,6%)
Myeloablative Konditionierung:	3	(7,1%)
Bu/Cy	2	
Cy/TBI	1	
Konditionierung Reduzierter Intensität	38	(92,9%)
Flu/BCNU/Mel	10	
Flu/TBI8Gy	4	
TBF	4	
Flu/Treo	3	
Zev/Ritux/Flu/Cy	3	
Bu/Flu	2	
Flamsa/Treo	2	
Flamsa/Bu/Flu	1	
Flamsa/Cy/TBI4Gy	1	
Mel/Flu/TBI8Gy	2	
TT/Flu/TBI8Gy	1	
Flu/Cy/TBI4Gy	1	
Flu/Cy/TBI2Gy	2	
Flu/TT/Cy	1	
FB3	1	
TBI-basierte Konditionierung	12	(28,6%)
HLA Kompatibilität		
MRD 10/10	7	
MUD 10/10	15	
MMUD 9/10	12	
Haplo	7	
PBSC	37	
BM	4	
Zweittransplantation	5	
Keine Anti-T-Zell-Therapie	5	
ATG/TG	29	
pgCy	7	

3.3 Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis

Das beschriebene Patientenkollektiv wurde auf das Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis untersucht. Für die Variablen Alter unterhalb des medianen Alters, weibliches Geschlecht, myeloablative Konditionierung, unverwandter voll passender, unverwandter nicht-voll passender und haploidenter Spender, Zweittransplantation, TBI-basierte Konditionierung sowie ATG/TG-Gabe wurde das Relative Risiko, die Odds-Ratio sowie der p-Wert mittels Fishers Exakt-Test berechnet. Für die Risikofaktoren Alter unterhalb des medianen Alters (RR 2,43, OR 2,95, p-Wert 0,003), weibliches Geschlecht (RR 2,46, OR 3,02, p-Wert 0,002), nicht-voll passender Fremdspender (RR 2,78, OR 4,03, p-Wert 0,014) sowie Zweittransplantation (RR 2,58, OR 3,90, p-Wert 0,037) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 5: Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis

Risikofaktor	Relatives Risiko	Odds-Ratio	p-Wert
Alter < 58	2,43	2,95	0,003
Weibliches Geschlecht	2,46	3,02	0,002
MAC	0,63	0,58	0,58
TBI-basierte Kond.	1,24	1,30	0,55
MUD 10/10	0,88	0,87	0,80
MMUD 09/10	2,78	4,03	0,014
Haplo	1,52	1,67	0,548
Zweittransplantation	2,58	3,90	0,037
Stammzellquelle BM	0,79	0,75	0,792
ATG/TG Gabe	2,19	2,50	0,089

3.4 Therapieindikation für Cidofovir

Der mediane Abstand von Stammzellrefusion bis zum Auftreten einer BKV-Zystitis betrug 36 Tage. 31 (73,8%) BK-Virus Zystitiden traten zwischen Tag 0 und Tag 50, 4 (9,5%) zwischen Tag 51 und Tag 100 und 7 (16,7%) nach Tag 100 auf. Eine Behandlungspflichtigkeit mit Cidofovir bei Schweregrad ≥ 2 bestand bei 24 von 42 Patienten (57,1%), insbesondere bei 8/13 der männlichen Patienten (61,5%) und bei 16/29 der weiblichen Patienten (55,2%). 18 Zystitiden wurden mit alleiniger supportiver Therapie behandelt. Bei 40 Patienten bestand zum Zeitpunkt des Auftretens der Zystitis eine systemische Immunsuppression, bei einem Patienten bestand ein zytologisches

Rezidiv der vorbestehenden AML, ein weiterer Patient befand sich unter präemptiver Therapie mit Azacitidin bei drohendem zytologischem Rezidiv. Bei 6 (14,3%) Patienten bestand eine immunsuppressive Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitor oder mTOR-Inhibitor (4 CSA, 1 TAC, 1 Everolimus), bei 5 (11,9%) Patienten bestand eine ebensolche Monotherapie mit zusätzlich stattgehabter MTX-Gabe in den letzten 30 Tagen (3 CSA/MTX, 2 TAC/MTX). Bei 8 (19,1%) Patienten bestand eine Kombinationstherapie aus CSA und Mycophenolat-Mofetil, bei 6 (14,3%) eine Kombinationstherapie aus TAC und Mycophenolat-Mofetil. 1 (2,4%) Patient erhielt CSA und Kortikosteroide, 1 (2,4%) Patient erhielt TAC und Kortikosteroide, jeweils mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 7,5 mg Prednison. 4 (9,5%) Patienten erhielten eine Triple-Therapie aus CSA, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden, 6 (14,9%) Patienten erhielten eine Triple-Therapie aus TAC, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden und 2 (4,8%) erhielt eine Triple-Therapie aus Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden, jeweils mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 7,5 mg Prednison. 20 von 42 Patienten entwickelten zwischen Stammzellrefusion und dem Auftreten der BKV-Zystitis eine akute Graft-versus-Host-Erkrankung von mindestens Grad II in mindestens einem Organsystem. Hierbei traten 12 Graft-versus-Host-Erkrankungen in der Gruppe der behandlungspflichtigen und 8 in der Gruppe der nicht-behandlungspflichtigen Zystitiden auf.

Tab. 6: Einflussgrößen auf die Behandlungspflichtigkeit einer BKV-Zystitis

Tage bis Auftreten (median)	36 Tage (Verteilungsbreite 3-312 Tage)	
Auftreten BKV-Zystitis Tag 0-50	31	(73,8%)
Auftreten BKV-Zystitis Tag 51-100	4	(9,5%)
Auftreten BKV-Zystitis ab Tag 101	7	(16,7%)
Behandlung		
Supportiv (Schweregrad I)	18 (5 männlich, 13 weiblich)	
Cidofovir (Schweregrad ≥ 2)	24 (8 männlich, 16 weiblich)	
Primäre topische Therapie	23	
Primäre i.v. Therapie	1	
Spender	Cidofovir	Supportiv
10/10 MRD	4	3
10/10 MUD	7	8
09/10 MMUD	9	4
Haplo	4	3
TBI-basierte Konditionierung	Cidofovir	Supportiv
	10	2
Anti-T-Zelltherapie	Cidofovir	Supportiv
keine	2	3
ATG/TG	18	12
pgCy	4	3
Zweittransplantation	Cidofovir	Supportiv
	5	0
Immunsuppression nach Kombinationen	Cidofovir	Supportiv
Ohne	1	0
Azacitidin	0	1
CNI o. mTOR-I Monotherapie	2	4
CNI o. mTOR-I /MMF	7	8
CNI o. mTOR-I/MTX	5	0
CNI o. mTOR-I /CS	1	1
CNI o. mTOR-I /MMF/CS	8	4
Akute GvHD II-IV°	Cidofovir	Supportiv
Ja	12	8
Nein	12	10

3.5 Risikofaktoren für BKV-Zystitis Schweregrad ≥ 2

In dem Kollektiv an Patienten, bei denen eine BK-Virus Zystitis auftrat wurde nach Risikofaktoren für die Ausbildung eine Schweregrades ≥ 2 gesucht. Für die Variablen Alter, weibliches Geschlecht, vollpassender Fremdspender, nicht-vollpassender Fremdspender, haploidenter Spender, TBI-basierte Konditionierung, Zweittransplantation, ATG/TG-Gabe und das Auftreten einer akuten GvHD II-IV° wurde

das Relative Risiko, die Odds-Ratio sowie der p-Wert mittels Fishers Exact-Test berechnet. Für den Risikofaktor TBI-basierte Konditionierung (RR 1,79, OR 5,71, p-Wert 0,0415) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 7: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Behandlungspflichtigen BKV-Zystitis

Risikofaktor	Relatives Risiko	Odds-Ratio	p-Wert
Alter < 53	1,54	2,80	0,131
Weibliches Geschlecht	0,90	0,77	0,748
MUD 10/10	0,82	0,66	1,000
MMUD 09/10	1,21	1,69	0,651
Haplo	1,00	1,00	1,0000
TBI-basierte Kond.	1,79	5,71	0,0415
Zweittransplantation	1,93	104,36	0,060
ATG/TG Gabe	1,00	1,00	1,000
aGvHD II-IV°	1,10	1,25	0,764

3.6 Therapieansprechen

Bei 23 von 24 behandlungspflichtigen Patienten erfolgte primär eine Therapie mit intravesikal instilliertem Cidofovir. 1 Patient wurde primär mit Cidofovir intravenös behandelt. Bei 15 von 23 Patienten konnte durch eine lokale Therapie eine komplette Remission erreicht werden (65,2%, mediane Anzahl an Behandlungszyklen 2). 8 von 23 Patienten zeigten auf eine topische Therapie kein oder kein ausreichendes Ansprechen und mussten in 2. Linie mit intravenösem Cidofovir behandelt werden (34,8%, median Anzahl an Behandlungszyklen 2). Von diesen 8 Patienten erreichten 6 unter intravenöser Therapie eine komplette Remission (75%). Die verbliebenen 2 Patienten ohne Ansprechen auf intravenöse Therapie befanden sich zum Zeitpunkt der intravenösen Therapie auf Grund einer Sepsis in intensivmedizinischer Betreuung. Beide Patienten starben an septischem Multiorganversagen. Bei 4 Patienten erforderte die klinische Symptomatik repetitive intravesikale Cidofovir-Instillationen mit zwischenzeitlich vorhandenen Therapiepausen (max. Abstand zwischen den Therapien 32, 32, 33 und 79 Tage) in denen keine komplette Remission aber eine Besserung auf einen Schweregrad I erreicht werden konnte.

Tab. 8: Ansprechen und unerwünschte Nebenwirkung der Cidofovir-Therapie

Alter, Median (Jahre)	48
Alter, weiblich, Median	45
Alter, männlich, Median	54
Viruslast im Urin (Median)	
Grad I	8,2e+7
Grad ≥ 2	2,4e+9
CR nach topischer Therapie	15 (65,2%)
Notwendigkeit i.v. Therapie	8 (34,8%)
CR nach i.v.	6 (75%)
CR nach primärer i.v. Therapie	1 (100%)
Anzahl topische Therapien (Median)	2
1	5
2	10
3	4
4	2
5	0
6	2
Anzahl intravenöser Therapien (Median)	2
1	2
2	4
3	2
Akute Nierenschädigung n. intraves. Ther.	
Keine	20 (87%)
Grad I	3 (13%)*
Grad II	0
Grad III	0

3.7 Unerwünschte Wirkungen einer intravesikalen Cidofovir-Therapie

Bei allen Patienten, bei denen eine Indikation zur Therapie mit Cidofovir bestand und die in die Therapie einwilligten konnte diese wie geplant erfolgen. Therapieabbrüche wegen Unmöglichkeit einer Blasenkatheterisierung oder Schmerzhaftigkeit traten nicht auf. Klinisch apparente traumatische Verletzungsfolgen traten nicht auf. Ein Patient entwickelte nach der zweiten intravesikalen Cidofovir-Instillation eine begleitende bakterielle Harnwegsinfektion, die ambulant Antibiogramm-gerecht erfolgreich mit Levofloxacin behandelt werden konnte. Zwei Patienten zeigten nach 2. und ein Patient nach 4. erfolgter Cidofovir-Instillation einen Anstieg des Serumkreatinins auf das 1,5-2-fache des Ausgangswert innerhalb von 7 Tagen des jeweiligen Therapietages. Eine Patientin erhielt intravesikale Cidofovir-Instillationen parallel zur allogenen, haploidenten Zweittransplantation. Der beobachtete Kreatinin-Anstieg nach 2. Cidofovir-Instillation auf

das maximal 2-fache des Ausgangswertes begann unter Konditionierungstherapie mit Fludarabin/TBI, mit einem Kreatinin-Maximum nach Beginn der postgrafting-Cyclophosphamidtherapie und ist ätiologisch am ehesten der kombinierten Chemostrahlentherapie-Wirkung zuzuordnen. Ein Patient konnte bezüglich der Nierenfunktion nicht evaluiert werden, da zum Zeitpunkt der Cidofovir-Instillation eine kontinuierliche Hämodiafiltration bei septischem Multiorganversagen bestand.

3.8. Auswirkungen auf Gesamtüberleben, Rückfall-freies Überleben und kumulative Rückfallwahrscheinlichkeit

Um die Auswirkungen einer BKV-Zystitis auf das Gesamtüberleben zu erfassen, erfolgte die Durchführung einer Kaplan-Meier-Schätzung für die Gruppe der Patienten ohne und mit BKV-Zystitis sowie eine Subgruppen-Analyse der BKV-Zystitis mit Schweregrad 1 und der Schweregrade ≥ 2 (Abbildung 1-3). Hierbei zeigte kein Einfluss einer BKV-Zystitis auf das Gesamtüberleben, da beide Gruppen mit jeweils 21,0 Monaten eine vergleichbare mediane Überlebenszeit aufwiesen (Abbildung 1).

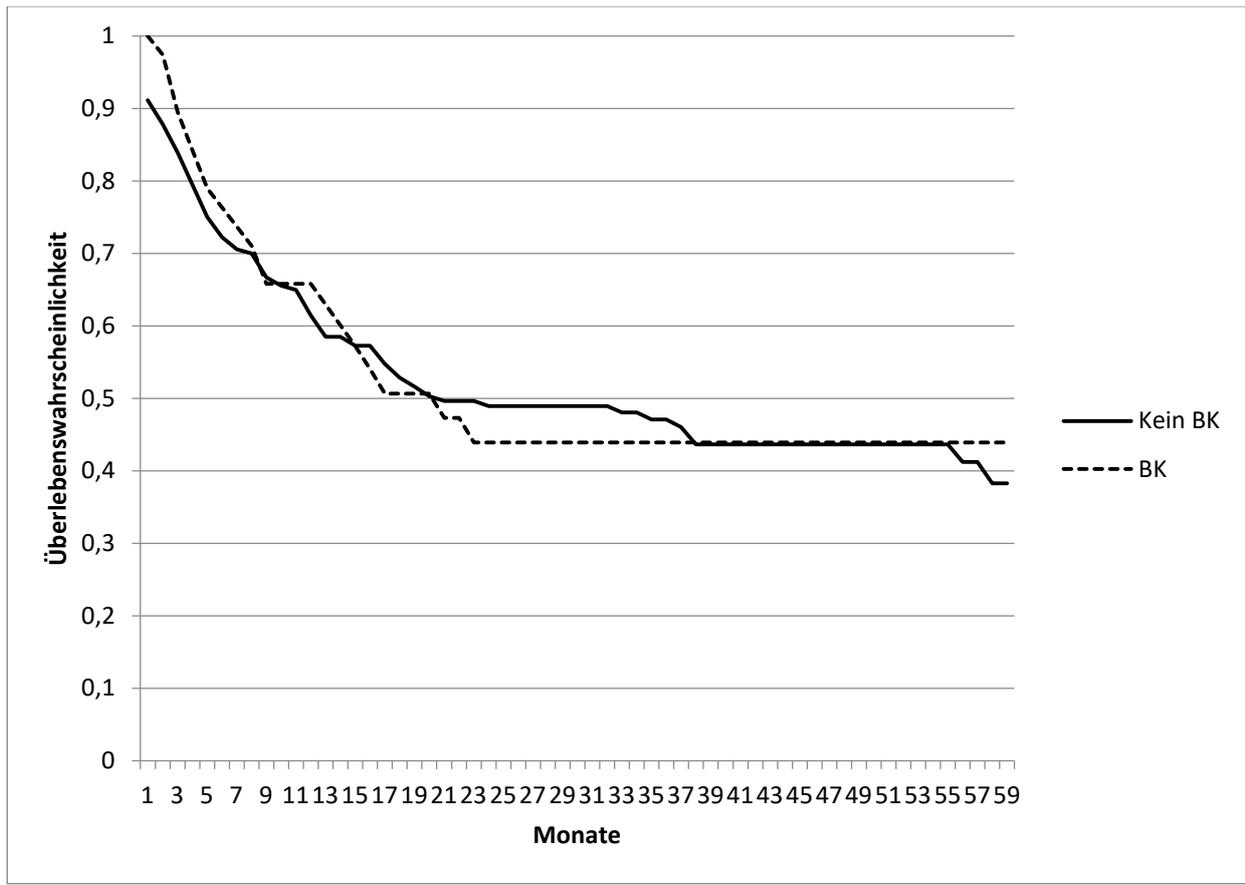


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten). Mediane Überlebenszeit Kontrollgruppe 21,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 8,0-34,0 Monate), Mediane Überlebenszeit BKV-Gruppe 21,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 10,7-31,3 Monate), p-Wert: 0,921.

Im Vergleich der Subgruppen mit BKV-Zystitis Grad 1 und BKV-Zystitis Grad ≥ 2 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten. Das mediane Überleben in der Gruppe der BKV-Zystitis Grad 1 wurde hier nicht erreicht, das mediane Überleben in der Gruppe der BKV-Zystitis Grad ≥ 2 betrug 17,0 Monate (Abbildung 2).

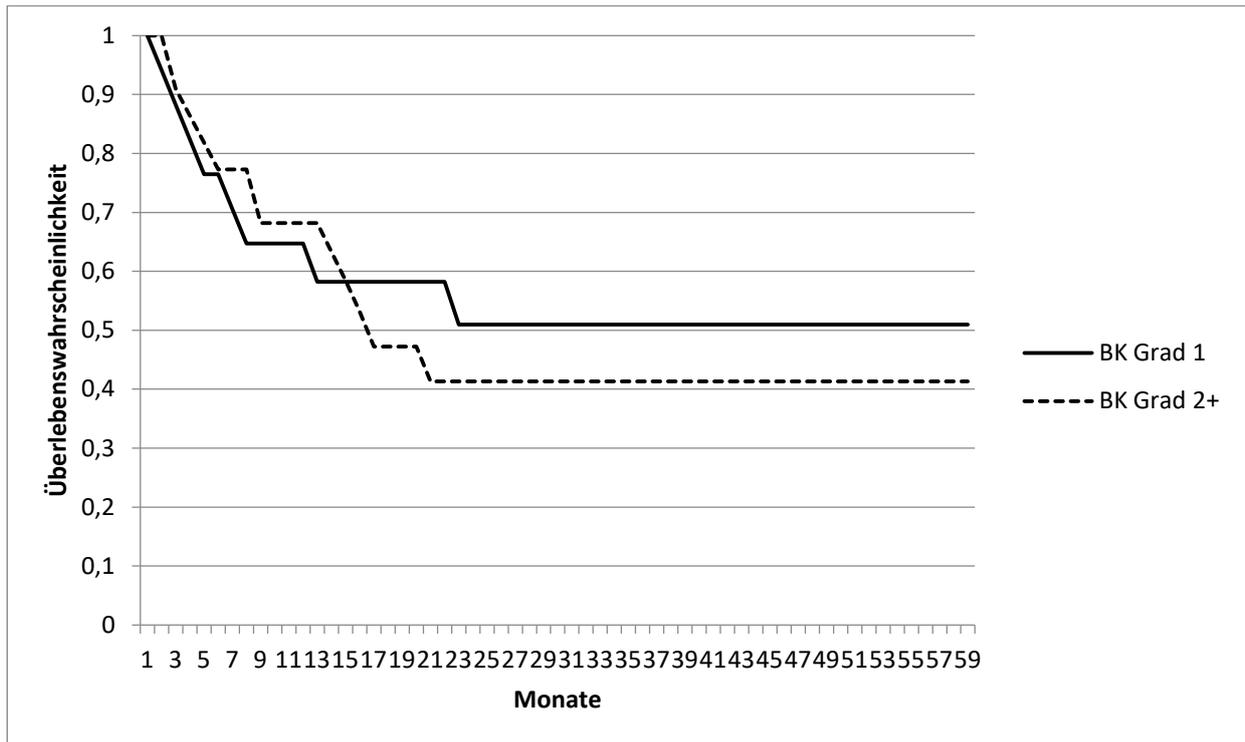


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens im Vergleich der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . Mediane Überlebenszeit BKV Grad I nicht erreicht, Mediane Überlebenszeit BKV Grad ≥ 2 17,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 9,1-24,9 Monate), p-Wert: 0,791.

Im Vergleich der Gruppe ohne BKV-Zystitis mit der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 war ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisbar (Abbildung 3).

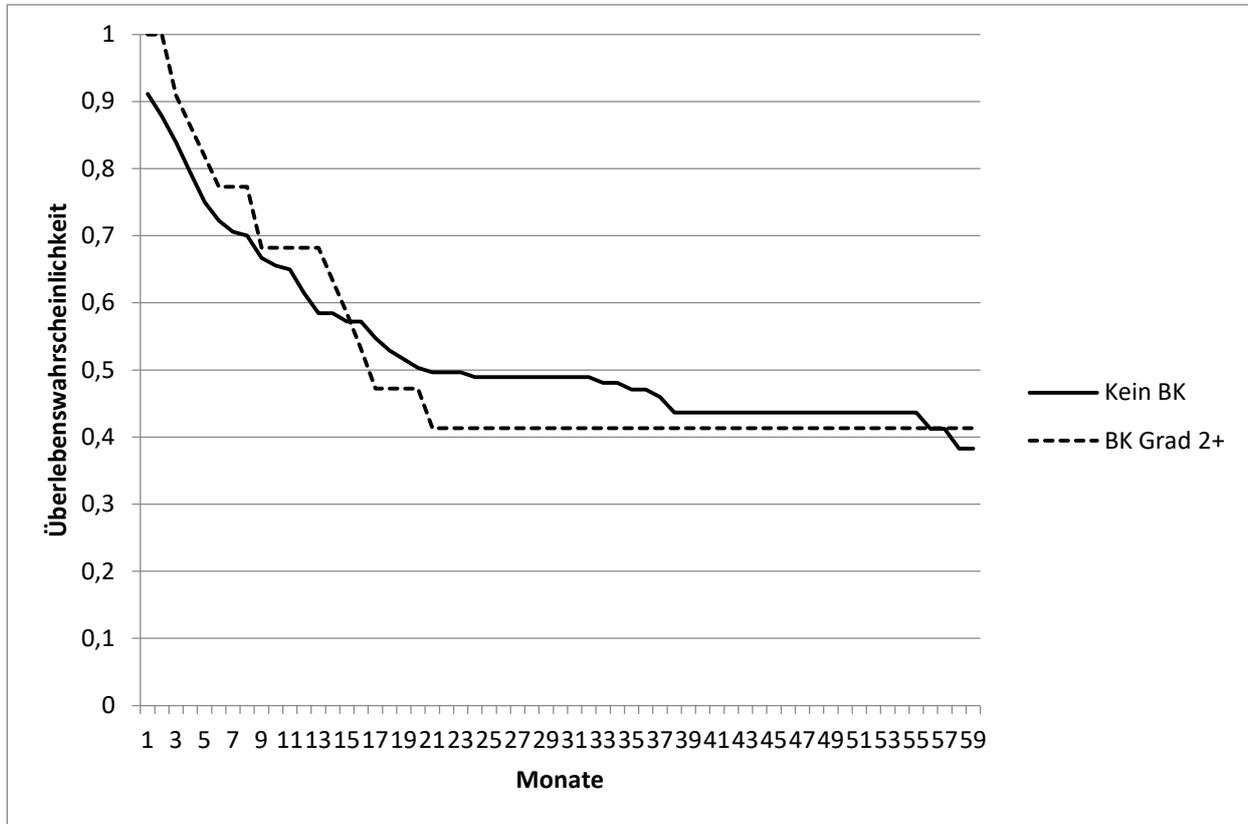


Abb. 3: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . Mediane Überlebenszeit Kontrollgruppe 21,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 8,0-34,0 Monate), Mediane Überlebenszeit BKV Grad ≥ 2 17,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 9,1-24,9 Monate), p-Wert: 0,972.

In gleicher Weise wurde für die o.g. Gruppen eine Analyse der Rückfalls-freien Überlebenswahrscheinlichkeit durchgeführt (Abbildung 4-6). In keinem der drei Gruppenvergleiche konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Rückfalls-freien Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Die mediane Rückfalls-freie Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in keiner der drei Patientengruppen erreicht.

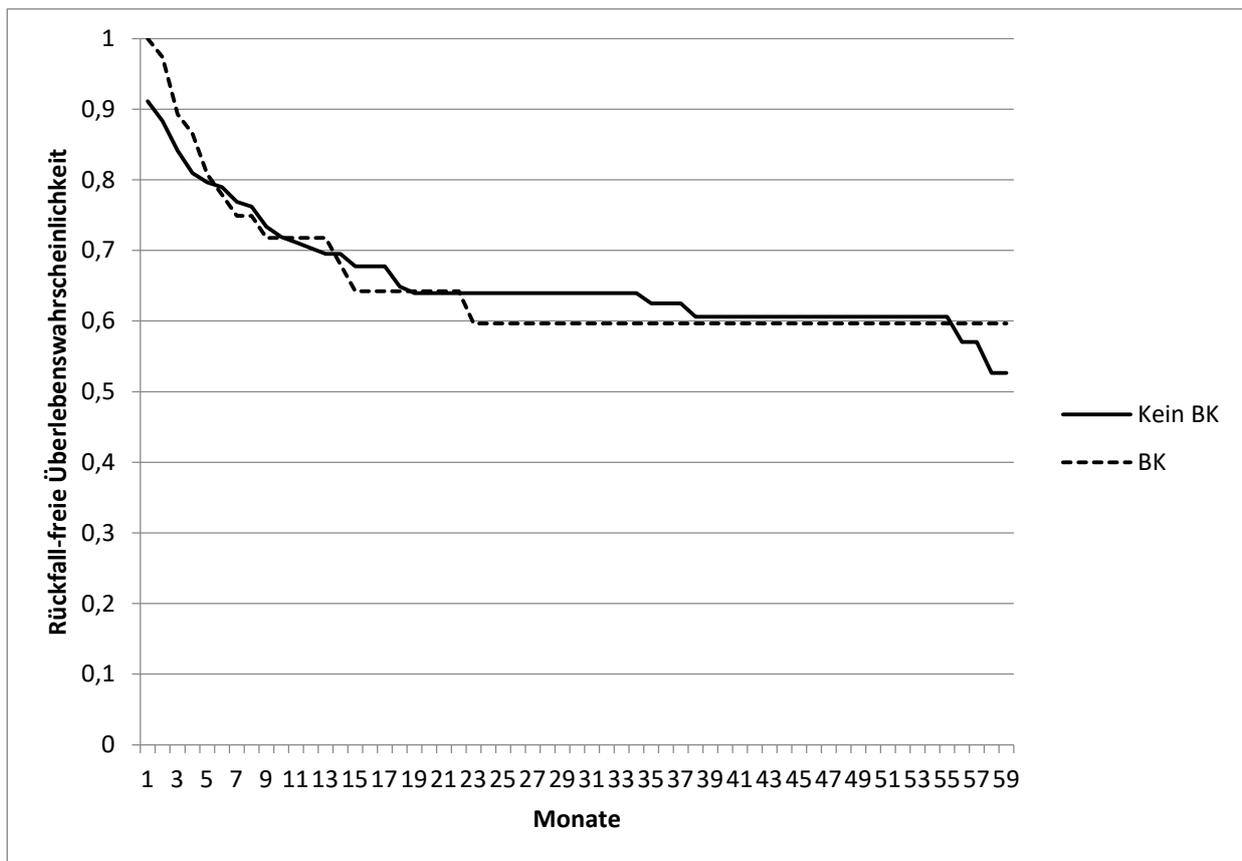


Abb. 4: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten). Mediane Überlebenszeit Kontrollgruppe nicht erreicht, Mediane Überlebenszeit BKV-Gruppe nicht erreicht, p-Wert: 0,971.

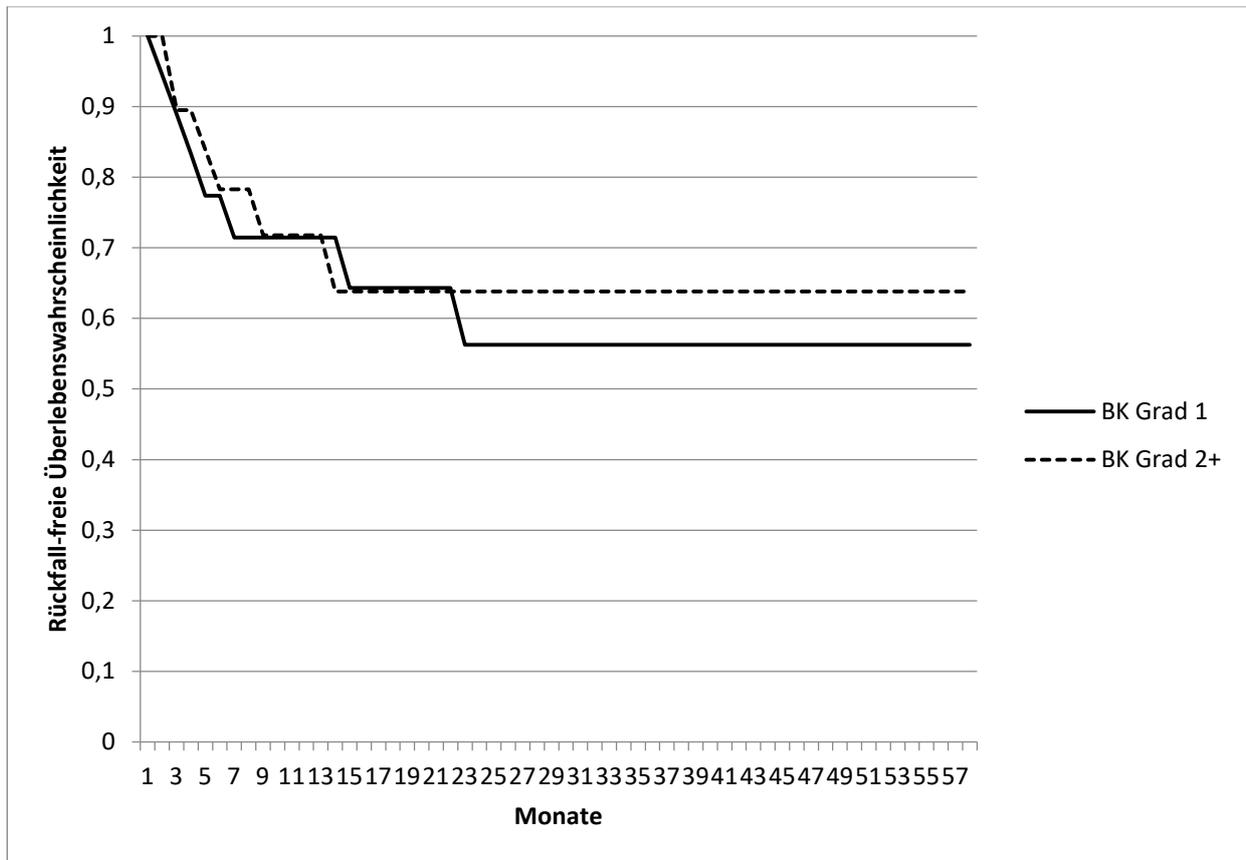


Abb. 5: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens im Vergleich der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . Mediane Überlebenszeit BKV Grad I nicht erreicht, Mediane Überlebenszeit BKV Grad ≥ 2 nicht erreicht, p-Wert: 0,717.

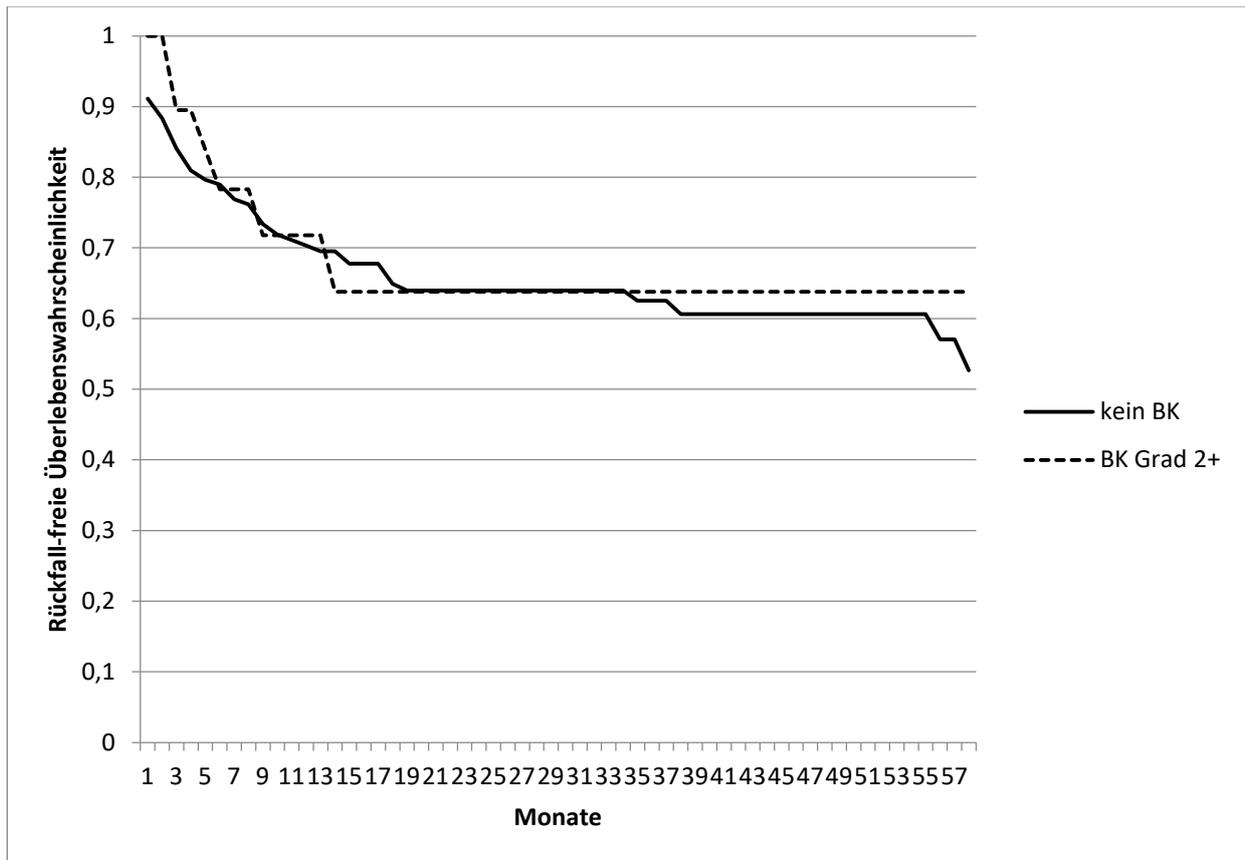


Abb. 6: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . Mediane Überlebenszeit Kontrollgruppe nicht erreicht, Mediane Überlebenszeit BKV Grad ≥ 2 nicht erreicht, p-Wert: 0,808.

In den o.g. Gruppen wurde ein Vergleich des kumulativen Rückfallrisikos durchgeführt (Abbildung 7-9). In keinem der drei Gruppenvergleiche konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des kumulativen Rückfall-Risikos nachgewiesen werden.

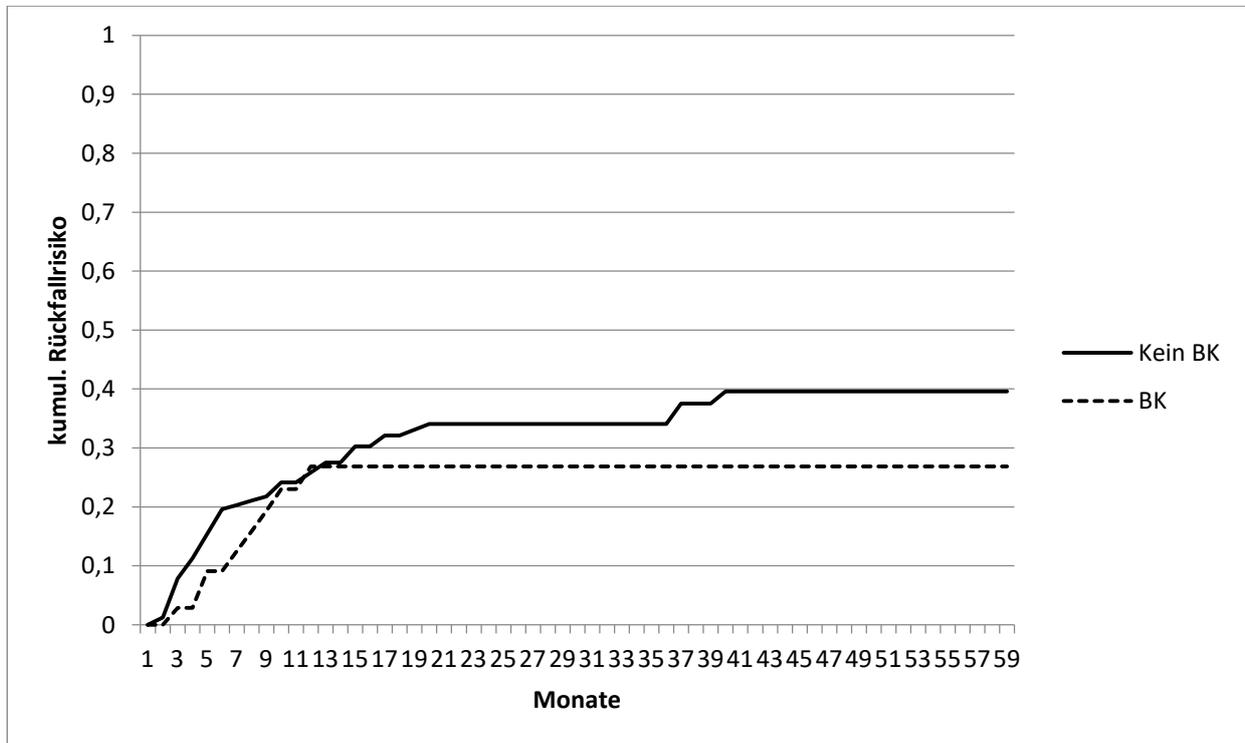


Abb. 7: Kumulatives Rückfallrisiko im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten). p-Wert: 0,324.

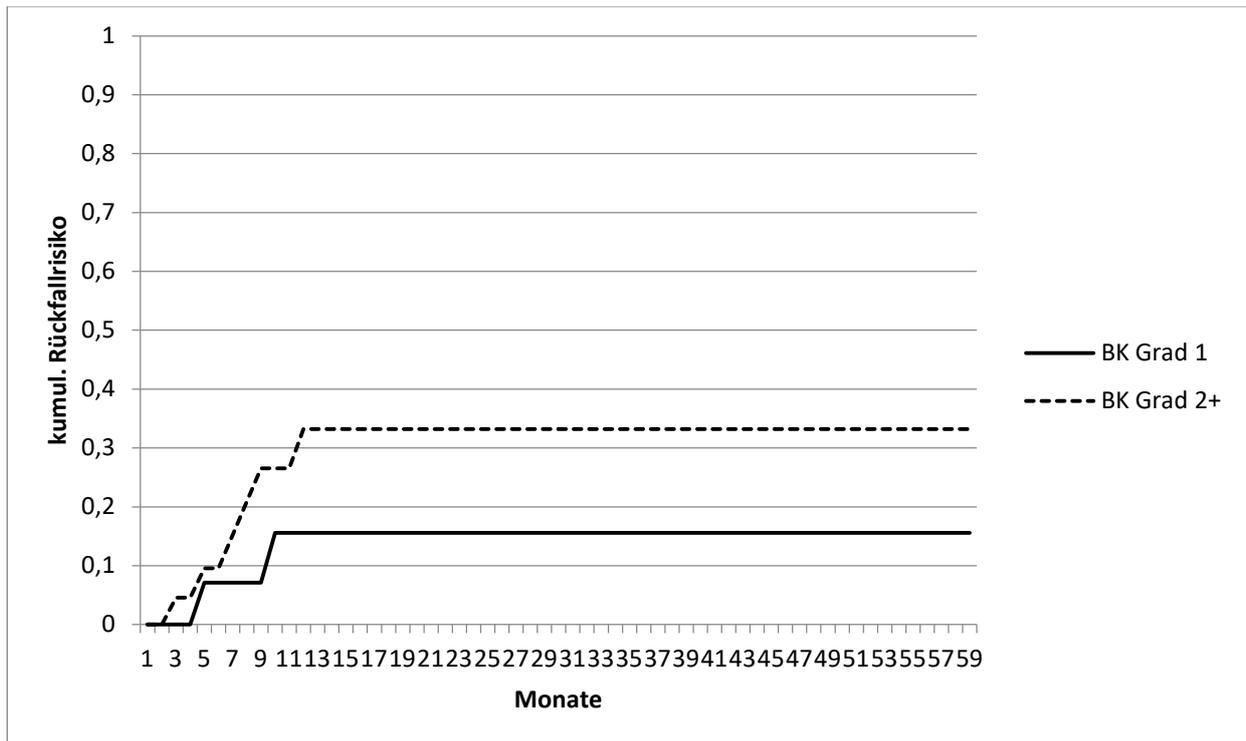


Abb. 8: Kumulatives Rückfallrisiko im Vergleich der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . p-Wert: 0,239.

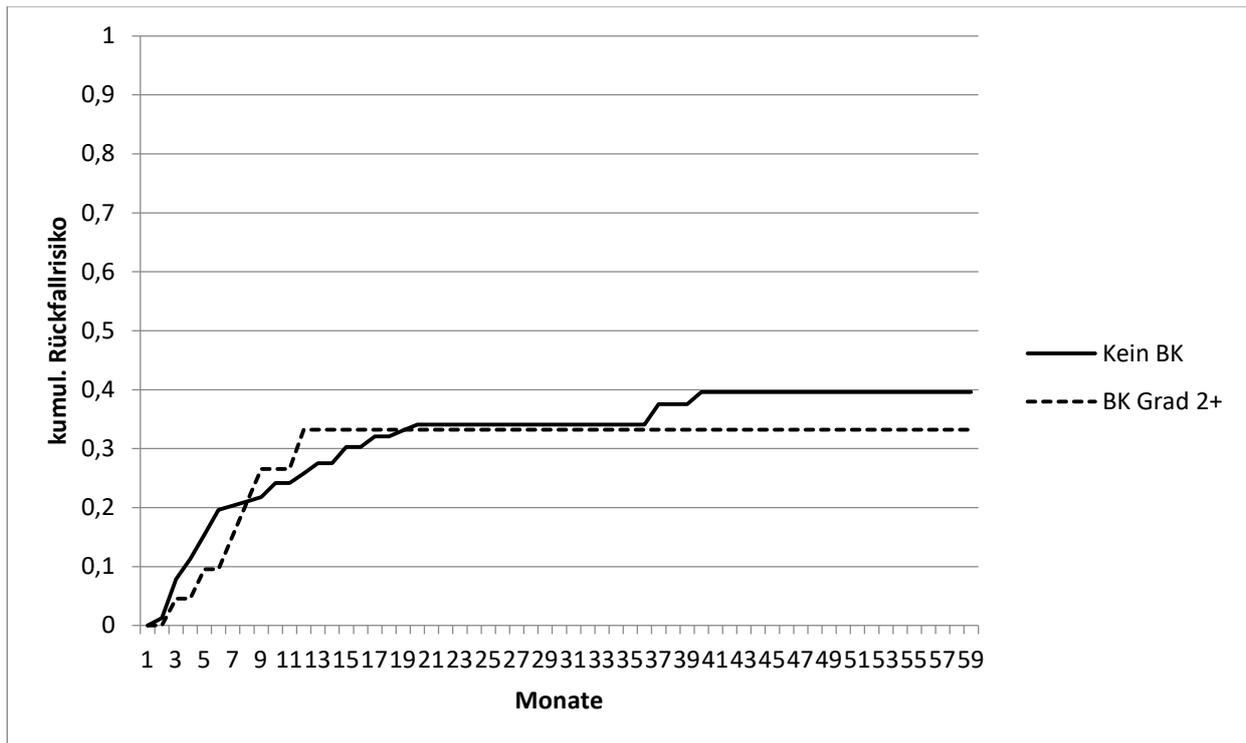


Abb. 9: kumulatives Rückfallrisiko im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 . p-Wert: 0,929.

3.9 BK-Viruslast

Die mediane Viruslast im Urin bei Diagnosestellung in der Gruppe der Patienten mit BKV-Zystitis Grad I lag mit $8,2 \times 10^7$ GEq/ml um etwa 1,5 Logstufen unter der Gruppe der Patienten mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2 mit einer medianen Viruslast von $2,4 \times 10^9$ GEq/ml. Eine stringente Überwachung der Viruslast im Sinne eines Monitorings nach erhaltener Therapie und vor eventuellen Wiederholungstherapien wurde nicht durchgeführt. Quantitative BKV-PCR wurde nach klinischer Notwendigkeit veranlasst, sodass eine Vergleichbarkeit der Viruslast in Abhängigkeit vom Therapieverlauf in dem untersuchten Kollektiv nicht gegeben ist (vgl. Tabelle 10).

Tab. 9: Kreatininwerte nach repetitive Gaben von intravesikal appliziertem Cidofovir, Krea vor: Kreatininwert am Tag der jeweiligen Applikation vor Instillation in mg/dl, Krea nach: höchster Kreatininwert innerhalb von 7 Tagen nach letzter Instillation in mg/dl, i.v.: Tag des Wechsels der Therapie auf intravenöse Cidofovirtherapie

Pat. Nr.	1. Gabe	Krea vor	Krea nach	2. Gabe	Krea vor	Krea nach	3. Gabe	Krea vor	Krea nach	4. Gabe	Krea vor	Krea nach	5. Gabe	Krea vor	Krea nach	6. Gabe	Krea vor	Krea nach	i.v.
1	+9	0,96	1,4	+17	1,39	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+29
2	+11	0,27	0,3	+19	0,25	0,35	+52	0,35	0,47	+73	0,71	0,77	+105	0,48	0,44	+116	0,55	0,49	nein
3	+13	0,53	0,61	+20	0,62	0,66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
4	+13	0,7	0,76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+35
5	+24	0,88	1,3	+34	1,2	0,99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
6	+20	0,49	0,59	+27	0,32	0,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
7	+24	0,62	0,68	+30	0,68	0,75	+37	0,75	0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
8	+24	0,79	0,85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
9	+31	0,84	0,99	+38	0,95	0,86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
10	+33	0,88	1,19	+39	1,19	1,4	+54	0,67	0,94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+62
11	+34	1,24	1,19	+113	0,73	0,85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
12	+36	1,41	1,35	+43	1,26	1,58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
13	+39	1,27	0,98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
14	+43	1,26	1,43	+50	1,43	1,43	+57	1,31	1,43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+68
15	+41	0,88	0,91	+48	0,91	0,78	+80	0,87	0,98	+87	0,87	1,34	-	-	-	-	-	-	nein
16	+43	HD	HD	+50	HD	HD	+57	HD	HD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+61
17	+48	1,2	1,3	+55	1,3	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
18	+49	1,23	1,16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
19	+61	0,79	0,83	+68	0,72	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+85
20	+118	0,45	0,43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
21	+151	0,73	1	+158	0,84	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	175
22	+303	0,67	0,74	+309	0,65	0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nein
23	+315	0,99	1,1	+322	1	1,9	+329	1,4	1,2	+361	1,2	1,4	+371	0,86	1,1	+376	0,8	1,4	+458

Tab. 10: Verlauf der BK-Viruslast unter repetitiven Gaben von intravesikal appliziertem Cidofovir: Angegeben ist die Viruslast in GEq/ml in Exponentialschreibweise

Pat. Nr.	Viruslast vor 1. Gabe	Viruslast nach 1. Gabe	Viruslast vor 2. Gabe	Viruslast nach 2. Gabe	Viruslast vor 3. Gabe	Viruslast nach 3. Gabe	Viruslast vor 4. Gabe	Viruslast nach 4. Gabe	Viruslast vor 5. Gabe	Viruslast nach 5. Gabe	Viruslast vor 6. Gabe	Viruslast nach 6. Gabe	Last vor i.v.
1	2,4e+9	9,4e+9	-	1,1e+10	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1e+10
2	2,6e+9	8,9e+8	4,2e+10	1,6e+10	2,1e+10	3,5e+9	3,2e+9	-	-	-	-	3,7e+6	-
3	2,8e+9	1,9e+9	-	1,2e+9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1,2e+9	3,3e+7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,7e+9
5	>1e+7	1,6e+10	-	5,1e+9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	3,9e+9	3,7e+8	-	3,6e+9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	7,4e+9	1,3e+10	-	-	-	1,5e+9	-	-	-	-	-	-	-
8	2,3e+9	4,6e+9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	1,9e+9	4,3e+9	-	1,2e+8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1,0e+10	-	-	>1e+7	1,9e+8	1,6e+9	-	-	-	-	-	-	4,1e+10
11	1,5e+10	1,9e+8	1,8e+5	3,3e+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	1,5e+10	-	-	>1e+7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	9,0e+9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	>1e+7	-	-	8e+9	-	1,7e+10	-	-	-	-	-	-	1,7e+10
15	3,0e+9	1,1e+10	-	1,2e+10	-	>1e+7	-	8,8e+7	-	-	-	-	-
16	2,2e+11	-	-	1,8e+6	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8e+6
17	9,7e+8	2,9e+7	-	7,8e+5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	>1e+7	5,7e+6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	>1e+7	2,1e+8	-	1,5e+8	-	-	-	-	-	-	-	-	6,2e+7
20	4,1e+12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	1,1e+9	2,4e+7	-	3,3e+5	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4e+7
22	3,3e+7	7,3e+7	-	1,0e+6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	4,6e+6	1,2e+5	-	-	-	2,3e+4	2,0e+9	9,9e+8	1,0e+9	-	-	3,1e+8	7,3e+8

4. Diskussion

4.1 Qualität der Daten

Alle nicht-pädiatrischen Patienten, die im Zeitraum Oktober 2012 bis März 2018 (221 Transplantationen bei 213 Patienten) in der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Bonn allogene Stammzell-transplantiert wurden waren der Auswertung zugänglich. Der Basisdatensatz für jede Transplantation, bestehend aus UPN, Geburtsdatum, Transplantationsindikation, Transplantationsdatum, Geschlecht von Spender und Empfänger, HLA-Muster von Spender und Empfänger, Konditionierungsprotokoll und Stammzellquelle, war für alle Patienten vollständig. Das Auftreten einer BKV-Zystitis konnte über die Dokumentation des klinischen Verlaufes sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich und über die positiven BKV-PCR Ergebnisse des Instituts für Virologie über das klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) nachvollzogen werden. Für das Auftreten jeder BKV-Zystitis konnte über die klinische Symptomatik bei gleichzeitig vorhandenem BK-Virus Nachweis ein Tag der Erstmanifestation definiert werden. Die Indikation zur Therapie (Klinische Beschwerden, Hämaturie) sowie der Tag jeder Applikation von Cidofovir (intravesikal und systemisch) konnte bei jedem Patienten anhand der vorliegenden Dokumentation nachvollzogen werden. Ebenso war für jeden Patienten mit BKV-Zystitis der Stand der systemischen Immunsuppression zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sowie das Auftreten einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung von mindestens Grad II in einem Organsystem zwischen Stammzellrefusion und Zystitis nachvollziehbar. Der Verlauf der Viruslast im Urin und Serum in der Behandlungsgruppe ist lückenhaft, da die vorliegenden Daten eine retrospektive Analyse darstellen und die Messung der BK-Viruslast im Verlauf bei fehlender klinischer Indikation aus wirtschaftlichen Gründen nicht regelhaft durchgeführt wurde.

4.2 Häufigkeit und Risikofaktoren

Die BKV-Zystitis nach allogener Stammzelltransplantation ist nach den vorliegenden Daten mit 42 Episoden auf 221 Transplantation eine häufige opportunistische Infektion (19% aller Patienten). Sie tritt nach dieser Analyse früh nach erfolgter Stammzellrefusion auf (medianer Tag der Erstmanifestation d+36, 73,8% aller Episoden zwischen d0 und d+50) und tritt in der Regel bei Patienten unter starker

systemischer Immunsuppression auf (95,2% aller betroffenen Patienten nahmen bei Erstmanifestation ein Immunsuppression ein, 81% aller Patienten eine Doppel- oder Tripletherapie). In der Auswertung bezüglich Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für jüngere Patienten (Alter unterhalb des Medians des Gesamtkollektives), weibliches Geschlecht, nicht-voll passenden Fremdspender sowie für eine Zweittransplantation. Die Inzidenz der BKV-Zystitis nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland wurde von Schneidewind 2017 in einer retrospektiven Analyse in 39 Transplantationszentren mittels Fragebogen evaluiert und nach statistischer Analyse der eingegangenen Daten mit 13,3% angegeben (Schneidewind et al., 2017). Eine weitere retrospektive single-center Analyse von Gilis et al. aus dem Jahr 2014, in der eine Kohorte aus 323 französischen Patienten bezüglich des Auftretens einer BKV-Zystitis untersucht wurden, fand ebenfalls eine Inzidenz von 13,3% und Giraud et al. fanden 2008 in einer schwedischen Kohorte von 175 Patienten eine Inzidenz von 15%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer BKV-Zystitis wurde von Gilis et al. mit 37 Tagen angegeben. Bezüglich der Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis werden von Gilis et al. ebenso wie in der hier vorliegenden Analyse ein jüngeres Alter sowie die Verwendung eines nicht-vollpassenden Fremdspenders, jedoch zusätzlich auch die Verwendung von unverwandten Spendern, peripheren Blutstammzellen und Busulfan in der Konditionierung angegeben (Gilis et al., 2014). Giraud et al. fanden ebenfalls eine Assoziation von der Verwendung nicht-vollpassenden Fremdspendern zu dem Auftreten einer BKV-Zystitis. Die vorliegende Patientenkohorte erscheint damit bezüglich Inzidenz und Risikofaktoren weitgehend kongruent zu den genannten publizierten Ergebnissen.

4.3 Topische Therapie der BKV-Zystitis

Eine standardisierte Empfehlung über Therapieindikationen und -Modalitäten für die BKV-Zystitis ist nicht verfügbar. In der klinischen Praxis wird die Indikation zur Therapie im Kontext der klinischen Gesamtsituation und dem Risiko für eine schwerwiegende Komplikation bei Persistenz der Infektion gestellt. Zugelassene Medikamente für die Therapie einer BK-Virus Infektion sind nicht verfügbar. Über die Wirksamkeit von Cidofovir mittels topischer oder systemischer Applikation wurde in Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien berichtet. Der Off-Label Einsatz von

Medikamenten bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation ist häufig, da auf Grund der kleinen Patientenzahl, der Heterogenität des Kollektives und fehlenden prospektiv randomisierten Studien eine zugelassene Behandlungsoption häufig fehlt. In der vorliegenden Kohorte wurde anhand der beschriebenen Entscheidungskriterien die Indikation zur Therapie bei 24 von 42 Patienten mit BKV Zystitis gestellt. Als Risikofaktor für die Ausbildung einer BKV-Zystitis Grad ≥ 2 mit konsekutiver Behandlungsindikation konnte eine stattgehabter Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierungstherapie identifiziert werden. Darüber hinaus mussten sich 5/5 Patienten mit stattgehabter Immunsuppression mit Methotrexat nach dem Seattle-Protokoll einer Behandlung unterziehen. Eine statistische Auswertung dieses Umstandes war auf Grund der Heterogenität der Vergleichsgruppe nicht möglich. 23 dieser Patienten erhielten nach dem standardisierten Vorgehen für den Transplantationsbereich der Medizinischen Klinik III eine Therapie mit intravesikal instilliertem Cidofovir nach einem definierten Behandlungsschema. Grundlage für den primären Verzicht auf eine systemische Applikation waren die beschriebene Nephro- und Hämatotoxizität von Cidofovir und die beschriebene Wirksamkeit des Medikaments bei intravesikaler Applikation. Alle Patienten wurden über den Off-Label Einsatz aufgeklärt. 15 dieser 23 (Patienten erreichten unter einer medianen Therapieanzahl von 2 Behandlungszyklen eine komplette Remission der klinischen Symptomatik und der vorbestehenden Makrohämaturie. Die Adhärenz an die topische Therapie war gut, alle Patienten konnten jeden vorgesehenen Therapietag vollziehen. Prozedurale Komplikationen bei der Katheteranlage traten nicht auf, Schmerzen oder Beschwerden, die zum Abbruch der Therapie führten traten ebenfalls nicht auf. Ein Patient entwickelte nach Abschluss des zweiten Therapiezyklus einen bakteriellen Harnwegsinfekt, der unter ambulanter oraler antibiotischer Therapie folgenlos ausheilte. Eine Assoziation zur stattgehabten Blasenkatheteranlage ist möglich, jedoch unter bestehender systemischer Immunsuppression nach allogener Stammzelltransplantation möglicherweise auch anderen Faktoren zuzuschreiben. Eine akute Nierenschädigung Grad I nach den KDIGO-Kriterien (Khwaja, 2012) mit einem Anstieg des Serumkreatinins auf das 1,5-1,9fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen konnte bei 3 Patienten nachgewiesen werden, wobei ein Ereignis in den Zeitraum der Konditionierungstherapie bei Zweittransplantation fiel. Schwere akute Nierenschädigungen von Grad II-III traten nicht auf. Bezüglich einer Hämatotoxizität

durch unerwünschte systemische Wirkung des lokal applizierten Cidofovirs kann in dem vorliegenden Kollektiv keine sinnvolle Aussage gemacht werden. Dies ist vor allem der variablen Transplantat-Funktion früh nach allogener Stammzelltransplantation und der Fülle an möglichen Störgrößen (toxische Markschädigung, unerwünschte Medikamentenwirkungen, Graft-versus-Hosterkrankung, CMV-Reaktivierungen) geschuldet. Auswertungen größerer Patientengruppen, die nach einem standardisierten Therapieprotokoll mit intravesikal appliziertem Cidofovir behandelt wurden, sind bislang nicht publiziert. Mehrere Fallserien mit geringer Patientenzahl sind jedoch verfügbar und wurden von Schneidewind et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (Schneidewind et al., 2018). In einer retrospektiven Analyse von Cesaro et al. 2009 wurden 5 Patienten mit intravesikal appliziertem Cidofovir behandelt, von denen drei eine komplette und ein Patient eine partielle Remission erreichte. Relevante Toxizitäten traten bei diesen Patienten nicht auf. Rao et al publizierten 2009 die retrospektive Analyse einer Fallserie von 6 Patienten, die mit intravesikal appliziertem Cidofovir behandelt wurden und alle eine klinische komplette Remission erreichten, ohne dass relevante Toxizitäten auftraten. Buie et al zeigten 2007 ebenso eine komplette Remission in drei Patienten nach intravesikaler Cidofovir-Therapie ohne relevante Toxizitäten. Anhand der hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse kann für die intravesikale Cidofovirtherapie ebenfalls ein gutes Nebenwirkungsprofil postuliert werden, es traten lediglich eine infektiöse Komplikation Grad II nach CTC Kriterien (U.S. Department Of Health And Human Services 2017) und 3 akute Nierenschädigungen Grad I nach KDIGO Kriterien auf.

4.4 Therapieversagen unter topischer Therapie

Bei 8 von 23 (34,8%) Patienten konnte unter topischer Therapie keine Verbesserung der klinischen Symptomatik oder der Hämaturie erreicht werden. Diese Patienten wurden nach einer medianen Anzahl von 3 Therapiezyklen topischer Applikation intravenös mit Cidofovir behandelt. 6 (75%) dieser Patienten erreichte nach einer medianen Behandlungshäufigkeit von 2 Zyklen eine komplette Remission der klinischen Symptomatik und der Makrohämaturie. Beide Patienten ohne Ansprechen auf beide Therapieformen starben im septischen Multiorganversagen aus anderen Ursachen. Bei keinem Patienten der gesamten Behandlungsgruppe musste eine

trans-urethrale oder operative Blutstillung, Blasenausräumung oder Zystektomie erfolgen. Die Ansprechrate liegt in einem ähnlichen Bereich wie in der von Gilis et al. 2014 publizierten Kohorte (64% komplette Remissionen, 7,7% partielle Remissionen) und der von Cesaro et al. 2009 publizierten Kohorte (67% komplette Remissionen, 12% partielle Remissionen). In beiden genannten Publikationen wird jedoch von nicht unerheblichen Toxizitäten durch eine intravenöse Cidofovir-Therapie berichtet (mediane Reduktion der Kreatinin-Clearance 35ml/min bei Gilis et al. 2014 sowie 32% Patienten mit Cidofovir-Toxizität bei Cesaro et al. 2009).

4.5 Auswirkung auf das Behandlungsergebnis

Die statistische Auswertung bezüglich Gesamtüberleben, Rückfall-freies Überleben und kumulatives Rückfallrisiko erbrachte in keinem der durchgeführten Gruppenvergleiche einen statistisch signifikanten Unterschied. Die vorliegenden Daten bestätigen die Ergebnisse von Gilis et al 2014, die in einer ähnlichen Kohorte ebenfalls keine Auswirkungen des Auftretens einer BKV-Zystitis auf das Gesamtüberleben nachweisen konnten, jedoch bestand die Intervention bei nachgewiesener BKV-Zystitis bei 91% dieser Patienten aus intravenös appliziertem Cidofovir. Abudayyeh et al. 2016 konnten zwar eine statistisch signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens einer Kohorte aus 324 Patienten mit BKV-Infektion der Blase nachweisen, Informationen zum Schweregrad der Zystitis oder eventuelle Interventionen wurden jedoch in der Arbeit nicht angegeben. Lunde et al. sehen in einer retrospektiven Analyse aus 2015 (1321 Patienten, 219 mit BKV-Zystitis) keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, jedoch einen signifikanten Anstieg der Therapie-assoziierten Mortalität in der Patientengruppe mit BKV-Zystitis Grad III/IV (HR 1,52). Dabei erhielten aber die Mehrzahl der Patienten in dieser Auswertung eine rein supportive Therapie, Cidofovir kam nur in 6% der Fälle zum Einsatz. Daten über die Auswirkungen einer BKV-Infektion auf die Rückfallrate wurden in keiner der o.g. Publikationen angegeben.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt an einem Kollektiv von 221 Patienten, dass Infektionen der Harnblase durch das BK Virus eine häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation darstellt. Bei 19% aller Patienten konnte eine BKV-Zystitis nachgewiesen werden, bei 57% dieser Patienten bestand eine Behandlungsindikation. BK- Virus Zystitiden treten früh nach allogener Stammzelltransplantation auf, bei etwa $\frac{3}{4}$ der ausgewerteten Patienten bis d+50 nach Stammzellrefusion. Die überwiegende Anzahl an Patienten (95%) nahm zum Zeitpunkt des Auftretens mindestens ein Medikament zur systemischen Immunsuppression ein. Ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, ein nicht-vollpassender Fremdspender sowie eine Zweittransplantation gingen mit einer signifikanten Risikoerhöhung für das Auftreten einer BKV-Zystitis einher. Das Risiko einer Behandlungsindikation bei Auftreten einer BKV-Zystitis Grad ≥ 2 war in der Gruppe der Patienten mit Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierungstherapie signifikant erhöht. Die Indikation zur Therapie wurde anhand der klinischen Symptomatik und dem Grad der Hämaturie gestellt. 23 Patienten erhielten eine Therapie mit intravesikal instilliertem Cidofovir als Erstlinientherapie. Diese Therapieform war gut verträglich, schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf. Bei 3 (13%) Patienten trat eine akute Nierenschädigung 1. Grades nach den KDIGO-Kriterien auf. 65% der Patienten erreichte unter dieser Therapieform eine komplette Remission. 8 Patienten mussten auf Grund von nicht-Ansprechen eine Zweitlinientherapie mit intravenös appliziertem Cidofovir erhalten, bei 75% konnte hierunter eine komplette Remission erreicht werden. 2 Patienten zeigten kein Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, beide verstarben an Therapie-assoziierten Komplikationen anderer Ursache. Die gute Verträglichkeit und das Erreichen einer kompletten Remission in zwei Dritteln der Patienten rechtfertigt die weitere klinische Prüfung von topisch appliziertem Cidofovir bei Patienten mit BKV-Zystitis nach allogener Stammzelltransplantation.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten)	37
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	38
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	39
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten).	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzung des Rückfall-freien Gesamtüberlebens der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	42
Abbildung 7: Kumulatives Rückfallrisiko der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis (alle Patienten)	43
Abbildung 8: Kumulatives Rückfallrisiko der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad I und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	44
Abbildung 9: kumulatives Rückfallrisiko im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit BKV-Zystitis Grad ≥ 2	45

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade und Stadium der Akuten Graft-versus-Hosterkrankung nach Glucksberg	14
Tabelle 2: Eingesetzte Konditionierungsprotokolle	23
Tabelle 3: Patientencharakteristika des Gesamtkollektives	28
Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Auftreten einer BKV-Zystitis	30
Tabelle 5: Risikofaktoren für das Auftreten einer BKV-Zystitis	31
Tabelle 6: Einflussgrößen auf die Behandlungspflichtigkeit einer BKV-Zystitis	33
Tabelle 7: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Behandlungspflichtigen BKV-Zystitis	34
Tabelle 8: Ansprechen und unerwünschte Nebenwirkung der Cidofovir-Therapie	35
Tabelle 9: Kreatininwerte nach repetitive Gaben von intravesikal appliziertem Cidofovir	46
Tabelle 10: Verlauf der BK-Viruslast unter repetitiven Gaben von intravesikal appliziertem Cidofovir	47

8. Literaturverzeichnis

Abudayyeh A, Hamdi A, Lin H, Abdelrahim M, Rondon G, Andersson BS, Afrough A, Martinez CS, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP, Marin D, Gaber AO, Salahudeen A, Oran B, Chemaly RF, Olson A, Jones R, Popat U, Champlin RE, Shpall EJ, Winkelmayr WC, Rezvani K. Symptomatic BK Virus Infection Is Associated with Kidney Function Decline and Poor Overall Survival in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Am J Transplant* 2016; 16: 1492-1502

Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 604-611

Andrei G, Topalis D, De Schutter T, Snoeck R. Insights into the mechanism of action of cidofovir and other acyclic nucleoside phosphonates against polyoma- and papillomaviruses and non-viral induced neoplasia. *Antiviral Res* 2015; 114: 21-46

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1628-1633

Bayraktar UD, de Lima M, Saliba RM, Maloy M, Castro-Malaspina HR, Chen J, Rondon G, Chiattoni A, Jakubowski AA, Boulad F, Kernan NA, O'Reilly RJ, Champlin RE, Giralt S, Andersson BS, Papadopoulos EB. Ex vivo T cell-depleted versus unmodified allografts in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 898-903

Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, Arthur RR, Jones RJ. Association of BK Virus with Failure of Prophylaxis Against Hemorrhagic Cystitis Following Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1103-1109

Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, Hirsch HH, Rinaldo CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant* 2008; 8: 1413-1422

Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *AM J Hematol* 2006; 81: 535-537

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, Giaccone L, Sorasio R, Omedè P, Baldi I, Bringham S, Massaia M, Aglietta M, Levis A, Gallamini A, Fanin R, Palumbo A, Storb R, Ciccone G, Boccadoro M. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 1110-1120

Buie LW, Rao KV, Epstein S, Shea TC, Comeau T, Gabriel DA, Irons R, Eron B, Serody J. Symptomatic Improvement Following Intravesicular Cidofovir for the Management of BK Virus Associated Cystitis. *Blood* 2007; 110: 3007

Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A, Baltadakis I, Dalle JH, Koc Y, Toporski J, Styczynski J, Yesilipek MA, Heinz W, Caniglia M, Rascon J, Fauser AA, Michallet M, Lopez-Corral L, Neuburger S, Tridello G, Einsele H; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 233-240

Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch H. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyoma-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 12-21

Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; 147: 676-684

Chu DT, Gulbis AM, Howell JE, de Lima M, Matteo P, Ciurea S, Thall PF, Champlin RE, Andersson BS. Cidofovir treatment of Bk-virus related hemorrhagic cystitis early after allogeneic stem cell transplantation (HSCT) for malignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 256 (Supplement 2)

Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* 2001; 20: 641-648

Devine SM, Carter S, Soiffer RJ, Pasquini MC, Hari PN, Stein A, Lazarus HM, Linker C, Stadtmauer EA, Alyea EP 3rd, Keever-Taylor CA, O'Reilly RJ. Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: Results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1343-1351

Djulgovic B im Namen der Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-5087

Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Stilgenbauer S, Montserrat E. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents. *Blood* 2014; 124: 3841-3849

Dreger P, Beelen W, Bornhäuser M, Einsele H., Kröger N., Passweg R., Zeiser R., 2016: Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) – Kap.4: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation. <https://www.dag-kbt.de/Leitlinie.html> (Zugriffsdatum 19.04.2019)

Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 62-67

Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens JA, Linkesch W, Holler E, Koza V, Bornhäuser M, Einsele H, Kolb HJ, Bertz H, Egger M, Grishina O, Socié G; ATG-Fresenius Trial Group. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial, Finke, *Lancet Oncol* 2009

Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, Narni F, Carella AM, Beksac M, Bosi A, Milone G, Corradini P, Schönland S, Friberg K, van Biezen A, Goldschmidt H, de Witte T, Morris C, Niederwieser D, Garderet L, Kröger N. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs.

autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013; 121: 5055-5063

Gao L, Bellantuono I, Elsässer A, Marley SB, Gordon MY, Goldman JM, Stauss HJ. Selective elimination of leukemic CD34+ progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1. *Blood* 2000; 95: 2198-2203

Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 19: 1253-1257

Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolini FE, Barraco F, Detrait M, Thomas X, Tedone N, Sobh M, Chidiac C, Ferry T, Salles G, Michallet M, Ader F; Lyon BK virus Study group. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 664-670

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304

Goldberg JD, Zheng J, Ratan R, Small TN, Lai KC, Boulad F, Castro-Malaspina H, Giralt SA, Jakubowski AA, Kernan NA, O'Reilly RJ, Papadopoulos EB, Young JW, van den Brink MR, Heller G, Perales MA. Early recovery of T cell function predicts improved survival after T-cell depleted allogeneic transplant. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1859-1871

Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2014; 50: 349-357

Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Shamshiri AR, Irvani M, Bahar B, Mousavi A, Jahani M, Khodabandeh A, Anvari Y, Gholami K, Ghavamzadeh A. Continuous bladder irrigation prevents hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Urol Oncol* 2008; 26: 43-46

Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611-623

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ,

Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 389-401

Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* 1993; 39: 50-56

Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Morris LE, Crilly PA, O'Donnell PV, Rossiter N, Huff CA, Brodsky RA, Matsui WH, Swinnen LJ, Borrello I, Powell JD, Ambinder RF, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 482-489

Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1005-1013

Khoury IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, Giralt S, Ippoliti C, von Wolff B, Gajewski J, Donato M, Claxton D, Ueno N, Andersson B, Gee A, Champlin R. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2817-2824

Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: 179-184

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71: 115-123

Kolb HJ. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy. *HLA* 2017; 89: 267-277

Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, Champlin RE, Confer DL, DiPersio JF, Fernandez-Viña M, Hartzman RJ, Horowitz MM, Hurley CK, Karanes C, Maiers M, Mueller CR, Perales MA, Setterholm M, Woolfrey AE, Yu

N, Eapen M. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016; 127: 260-267

Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, Liang R, Lie AK, Kwong YL. Ciprofloxacin Decreased Polyoma BK Virus Load in Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 528-537

Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15: 23-36

Locatelli F, Pende D, Falco M, Della Chiesa M, Moretta A, Moretta L. NK Cells Mediate a Crucial Graft-versus-Leukemia Effect in Haploidentical-HSCT to Cure High-Risk Acute Leukemia. *Trends Immunol* 2018; 39: 577-590

Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trottier B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1432-1437

Lutz M, Mielke S. New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Br J Pharmacol* 2016; 82: 1171-1179

Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giralt SA, LeMaistre CF. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1863-1869

Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1150-1163

Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, Green ML, McDonald GB, Carpenter PA, Flowers ME, Storb R, Boeckh M, Martin PJ. Effectiveness and safety of lower dose

prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* 2015; 100: 842-848

Miller AN, Glode A, Hogan KR, Schaub C, Kramer C, Stuart RK, Costa LJ. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin for Prophylaxis of Polyomavirus BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1176-1181

Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, Mackinnon S, Marcus RE, Salles G, Schouten HC, Sureda A, Dreger P. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-1021

Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B, Lange T, Chauncey T, Deininger M, Pönisch W, Anasetti C, Woolfrey A, Little MT, Blume KG, McSweeney PA, Storb RF. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101: 1620-1629

Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 36-42

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 1139-1148

Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, Labussiere-Wallet H, Thomas X, Nicolini FE, Wattel E, Ducastelle-Leprêtre S, Barraco F, Lebras L, Salles G, Michallet M, Rioufol C. Cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 723-730

Phipps C, Ng HY, Appan P, Loh Y, Koh M, Ho AY, Lee JJ, Linn YC, Tan BH, Goh YT, Hwang W. BK-virus prophylaxis: still no answer. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1362-1363

Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, Saliba RM, Chen J, Rondon G, Popat UR, Nieto Y, Oran B, Olson AL, Patel K, Hosing CM, Qazilbash MH, Shah N, Kebriaei P, Shpall EJ, Champlin RE, Alousi AM. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 315-325

Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1366-1367

Rao KV, Buie LW, Shea T, Gabriel DA, Comeau T, Irons R, Serody J, Eron B, Epstein S. Intravesicular cidofovir for the management of BK virus-associated cystitis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 391-392

Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS* 2013; 121: 728-745

Robin M, Raj K, Chevret S, Gauthier J, de Lavallade H, Michonneau D, McLornan D, Peffault de Latour R, Potter V, Kulasekararaj A, Sicre de Fontbrune F, Pagliuca A, Yakoub-Agha I, Socié G, Mufti GJ. Alemtuzumab versus anti-thymocyte globulin in patients transplanted from an unrelated donor after a reduced intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2018; 101: 466-474

Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, Le Gouill S, Kimby E, Rule S, Vitolo U, Dreyling M, Hermine O. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015; 29: 464-473

Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frassoni F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295: 2097-2100

Saad A, Lamb LS. Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 1241-1248

Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012; 119: 3908-3916

Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 783-787

Schneidewind L, Neumann T, Kranz J, Knoll F, Pelzer AE, Schmidt C, Krüger W. Nationwide survey of BK polyomavirus associated hemorrhagic cystitis in adult allogeneic stem cell transplantation among haematologists and urologists. *Ann Hematol* 2017; 96: 797-803

Schneidewind L, Neumann T, Schmidt CA, Krüger W. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation - A systematic review. *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e12914

Schub N, Günther A, Schrauder A, Claviez A, Ehlert C, Gramatzki M, Repp R. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 143-147

Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, Woolfrey AE, Horowitz MM, Confer DL, Hurley CK. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood* 2012; 120: 259-265

Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729-735

Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1037-1056

U.S. Department Of Health And Human Services, 2017: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (Zugriffsdatum 19.04.2019)

Vriesendorp HM. Aims of Conditioning. *Exp Hematol* 2003; 31: 844-854

Warren EH, Deeg HJ. Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies. *Tissue Antigens* 2013; 81: 183-193

Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10: 321-326

Wolff D, Roessler V, Steiner B, Wilhelm S, Weirich V, Brenmoehl J, Leithaeuser M, Hofmeister N, Junghanss C, Casper J, Hartung G, Holler E, Freund M. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1003-1010

Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5695-5702

Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, Du J, Blazar BR, Arnold R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015; 29: 2062-2068

Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease – Biologic Process, Prevention and Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 2167-2179

9. Danksagung

Ich danke meiner Ehefrau Silvia Schumacher

und

meinen Eltern Huberta und Reinhard Schumacher

sowie

Herrn Prof. Dr. Dominik Wolf und Herrn Prof. Dr. Peter Brossart