

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C Hämatologie und Onkologie
- Transplantationszentrum Palliativmedizin
(Kommissarische Direktoren: Prof. Dr. med. William Krüger, Prof. Dr. Dr.
med. Adrian Schwarzer)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Thema: Prospektive klinische Kohortenstudie zu Langzeitergebnissen
nach allogener Stammzelltransplantation**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2024

vorgelegt von:
Nadette Peters
geb. am: 1. Oktober 1988
in: Duisburg

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. William Krüger

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Igor-Wolfgang Blau

Tag der Disputation: 25.08.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	
1.1. Allogene Stammzelltransplantation und deren Langzeitergebnisse	6
1.2. Resultierende Fragestellungen	10
2 Material und Methoden	
2.1. Entwicklung der Studie und der Studienpopulation	13
2.2. Statistische Analyse	17
3 Ergebnisse	
3.1. Demographische Charakteristika der Studienpopulation	18
3.2. Ergebnisse zur Bedeutung des BK-Polyomavirus bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation	
3.2.1. Urologische Infektionen und Nierenfunktion	19
3.2.2. Zusammenhang zwischen BKPyV-Virurie und immunologischen Faktoren	19
3.3. Ergebnisse zur Bedeutung der Männergesundheit bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation	
3.3.1. Klinische Zusammenhänge mit urologischen Erkrankungen	20
3.3.2. Lebensqualität	20
4 Diskussion	23
5 Zusammenfassung	27
6 Abkürzungsverzeichnis	29
7 Literaturverzeichnis	32
8 Anhang	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktions-Scores in EORTC-QLQ-C30	21
Abbildung 2: Symptom-Scores in EORTC-QLQ-C30	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der durchgeführten Untersuchungen	14
Tabelle 2: Demographische Charakteristika der Studienpopulation	18

1 Einleitung

1.1. Allogene Stammzelltransplantation und deren Langzeitergebnisse

Jährlich erhalten in Deutschland über 3.000 Patienten eine allogene Stammzellentransplantation. Für viele hämatopoetische Grunderkrankungen bietet die Transplantation von Stammzellen eine kurative Therapieoption. Hauptindikation ist die akute myeloische Leukämie [1]. Dabei handelt es sich um eine biologisch heterogene Erkrankung, die auf Grundlage der WHO/ICC-Klassifikationen zytomorphologisch, zytogenetisch und molekulargenetisch unterteilt wird [2]. Für eine allogene Stammzelltransplantation kommen folgende an AML erkrankte Patienten in Frage. CR1 (ELN niedrig, MDR+), CR1 (ELN intermediär), CR1 (adverse risk), CR>1 und rezidiert/refraktär [3]. Die Indikation richtet sich also in erster Linie nach dem Remissionsstatus und der Risikosituation der Grunderkrankung. Weitere häufige Indikationen neben der AML sind das myelodysplastische Syndrom, die akute lymphatische Leukämie, das Non-Hodgkin Lymphom sowie das multiple Myelom. Auch bei nicht malignen Erkrankungen wie dem primären Immundefekt, der Knochenmarkaplasie und der Thalassämie kommt die Stammzelltransplantation zum Einsatz [1].

Die intensive, kurative Therapie der AML umfasst sowohl die Induktionstherapie als auch die Postremissionstherapie, die sich wiederum in Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie unterteilen lässt. Gemäß dem 3+7 Schema umfasst die Standard-Induktionstherapie die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions und der Gabe von Cytarabin für weitere sieben Tage. Abhängig von der Subgruppe der AML kann dieses Schema erweitert werden. Beispielsweise erhalten Patienten mit

FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation zusätzlich zur Standard-Chemotherapie Midostaurin von Tag 8-21. Nach Erreichen der kompletten Remission durch die Induktionstherapie ist eine Konsolidierungstherapie notwendig, andernfalls ist mit einem Rückfall der AML zu rechnen. Diese kann sowohl aus einer hochdosierten Gabe von Cytarabin als auch aus einer allogenen Stammzelltransplantation bestehen. Die Wahl der Therapie richtet sich dabei nach dem Risikoprofil, den Subgruppen der AML sowie dem Allgemeinzustand des Patienten [2].

Die allogene Stammzelltransplantation verläuft wie folgt. Zunächst muss ein geeigneter Spender gefunden werden. Entscheidend hierbei sind die HLA-Merkmale, das Spenderalter, der Zytomegalievirus-Serostatus und die Geschlechterkonstellation. Die Blutgruppenkompatibilität spielt eine untergeordnete Rolle [4]. Mit Hilfe einer hochdosierten Chemotherapie oder einer Ganzkörperbestrahlung, ggf. einer Kombination aus beidem, wird die Eradikation des Knochenmarks und seiner erkrankten Zellen bewirkt. Diese Methode wird als Konditionierung bezeichnet. Daraufhin können dem Patienten die gesunden Stammzellen, die dem Spender sowohl aus dem peripheren Blut als auch per Knochenmarkpunktion entnommen werden können, infundiert werden. Im Anschluss wandern die Blutstammzellen in die Markhöhlen der Knochen und siedeln sich dort an. Es dauert in etwa zwei bis drei Wochen, bis die übertragenen Stammzellen im Knochenmark des Patienten anwachsen und schrittweise ein neues blutbildendes System und damit ein neues Immunsystem aufgebaut wird [5].

Die meisten Todesfälle ereignen sich innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Hauptgründe hierfür sind Rezidive, eine akute oder chronische Graft-versus-host Disease, bakterielle Infektionen, Virusinfektionen (z.B. Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus oder Adenovirus) und Pilzinfektionen (z.B. Schimmelpilze oder Hefepilze) sowie akute und subakute Toxizitäten durch die Stammzelltransplantation [6].

Mit Fortschritten in der Transplantationspraxis und der unterstützenden Pflege steigt die Zahl der Langzeitüberlebenden [7]. Dies stellt die Medizin vor die Herausforderung, Langzeitkomplikationen frühzeitig zu erkennen und rasch zu behandeln. Aufgrund der Vielfalt möglicher Spätfolgen sind eine gute Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachdisziplinen und eine genaue Abstimmung der Aufgabenverteilung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung unerlässlich. Alle Patienten sollten nach erfolgreicher Stammzelltransplantation an ein Nachsorgeprogramm angebunden werden. Internationale konsensbasierte Leitlinien geben bereits einen Überblick über mögliche Folgekomplikationen, empfohlene Vorsorgeuntersuchungen und mögliche Präventionsmaßnahmen, wie Impfungen beispielsweise gegen Pneumokokken, Meningokokken und Influenza. Eine gute Übersicht bietet die Leitlinie zur Langzeitnachsorge nach Stammzelltransplantation der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) [8].

Prinzipiell kann jedes Organ bzw. jedes Gewebe betroffen sein. So können mögliche Langzeitfolgen beispielsweise kardiovaskulärer Natur sein. Es besteht die Gefahr, nach allogener Stammzelltransplantation an einer koronaren Herzerkrankung oder einer Kardiomyopathie zu erkranken. Auch das respiratorische System kann langfristig geschädigt werden. Einige Patienten entwickeln in der Folge eine Bronchiolitis obliterans. Zu den urogenitalen Spätfolgen gehören unter anderem die chronische Niereninsuffizienz, das nephrotische Syndrom sowie die BK-Virus-assoziierte Nephropathie. Endokrine Störungen wie die Hypothyreose und der Hypogonadismus gehören ebenfalls zu den möglichen Langzeitfolgen. Darüber hinaus sollten neuropsychologische Störungen wie beispielsweise Depressionen nicht außer Acht gelassen werden [5].

Ein gutes Beispiel für die Komplexität der Langzeitfolgen und die dafür benötigte interdisziplinäre Nachsorge bietet die chronische Graft-versus-Host

Disease. Hierbei handelt es sich um eine chronische Multisystemerkrankung, bei der eine Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers in Folge eines gestörten Toleranzmechanismus auftritt. Dabei spielen sowohl alloreaktive als auch autoreaktive T- und B-Zellen eine Rolle. Zusätzlich führt die cGvHD zu einer Schädigung des Thymus und des Knochenmarkstromas, was die Neubildung von T- und B-Lymphozyten verringert. Die cGvHD tritt bei ca. 50% der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auf und ist für ca. 25% der Todesfälle mitverantwortlich. Bei dieser Erkrankung kann die Funktion bei einer Vielzahl von Organsystemen beeinträchtigt werden. Zu den am häufigsten betroffenen Organen gehören Augen, Haut und Schleimhaut, Speicheldrüsen sowie Lunge, Leber und der Gastrointestinaltrakt. Symptome der Schleimhaut sind beispielsweise Lichen-Planus-artige und Lichen-Sklerosus-artige Veränderungen. Daher sollte bei jeder körperlichen Untersuchung die Mundschleimhaut auf Erythem, Ulzera und lichenoide Veränderungen inspiziert werden. Der Organschweregrad der cGvHD lässt sich in mild (I), moderat (II) und schwer (III) unterteilen. In Bezug auf die Schleimhaut lassen sich die Stadien wie folgt einteilen. Das Stadium I geht mit milden Symptomen, bei der eine orale Ernährung noch möglich ist, einher. Im Stadium II sind die Symptome als moderat zu bewerten und bereits Einschränkungen in der oralen Einnahme zu erwarten. Schwere Symptome und erhebliche Einschränkungen bei der oralen Ernährung kommen im dritten und letzten Stadium vor. Um den Gesamtschweregrad der cGvHD zu beurteilen, werden die Anzahl der betroffenen Organe mit dem Schweregrad der Organmanifestation verrechnet. Die Therapie der cGvHD sollte symptomorientiert ausgerichtet werden. Als Erstlinientherapie werden Steroide eingesetzt, diese können sowohl topisch als auch systemisch verabreicht werden. Diese Therapieform kann im Beispiel der

Mundschleimhaut mit einem gesteigerten Risiko für lokale Infektionen durch Pilze und Viren einhergehen [9].

1.2. Resultierende Fragestellungen

Speziell das Wissen über Langzeitüberlebende, sprich mehr als fünf Jahre nach allogener Stammzelltransplantation, ist limitiert. Die meisten bisher veröffentlichten Analysen, die über Langzeitüberlebende berichten, charakterisieren Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Im Gegensatz dazu liefert diese Studie erste Hinweise auf Langzeitkomplikationen über diesen Zeitraum hinaus und bietet eine ausführliche Deskription des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten mindestens fünf Jahre nach Transplantation. Dabei sollen die Prävalenz der Spätkomplikationen und Toxizitäten sowie die Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikationen bzw. Erkrankungen identifiziert werden. Insbesondere bestehen Wissenslücken urologischer Art wie der chronischen Nierenerkrankung, urologische Komplikationen und Infektionen. Wingard et al. ist in seiner Arbeit beispielsweise nicht auf die Nierenfunktion eingegangen [6]. Jo et al. führten die einzige in der Literatur verfügbare Analyse zur Nierenfunktion bei 5-Jahres-Überlebenden nach allogener Stammzelltransplantation durch. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation, insbesondere bei Patienten mit akuter Nierenschädigung und bei älteren Patienten, erforderlich ist. Sie analysierten allerdings keine urologischen Komplikationen bzw. auch keine chronischen Infektionen des Harntrakts [10]. Dies ist jedoch von großem Interesse, da das BK-Polyomavirus (BKPyV) eine BKPyV-assoziierte Nephropathie mit Nierenversagen auslösen kann. Eine weitere spezifische akute Komplikation der Stammzelltransplantation ist die BK-Polyomavirus-

assoziierte hämorrhagische Zystitis. Weitere Viren, die mit urologischen Komplikationen nach einer allogener Stammzelltransplantation im Zusammenhang stehen, sind das JC-Polyomavirus (JCPyV) und uropathogene Adenoviren. Aktuell liegen noch keine Daten zur Relevanz dieser Viren bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation vor.

Auch Daten zur Männergesundheit, einschließlich dem Hypogonadismus als endokrine Komplikation sowie der männlichen Sexualfunktion in dieser speziellen Patientengruppe sind noch spärlicher. Dies ist die erste prospektive Studie, die sich mit diesen Problemen befasst.

Daraus resultiert die Frage nach der Bedeutung des BK-Polyomavirus bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen. Dabei konzentriert sich diese deskriptive Analyse auf urologische Ereignisse, Nierenfunktion und Virusinfektionen. Außerdem wird der Zusammenhang urologischer Schwierigkeiten und die Identifizierung von Risikofaktoren für BK-Polyomavirus-assoziierte Erkrankungen beleuchtet [11]. Zudem werden Antworten in Bezug auf die Bedeutung der Männergesundheit bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation gesucht. In dieser Subgruppenanalyse steht das Augenmerk auf urologischen Beschwerden und Gesundheitsproblemen bei Männern. Außerdem werden Zusammenhänge und Risikofaktoren dieser klinischen Zustände, der Lebensqualität und der Auswirkungen von Gesundheitsproblemen bei Männern auf die Lebensqualität analysiert [12].

Künftig sollen noch weitere offene Fragen anhand dieser prospektiven Studie beantwortet werden. Dabei handelt es sich zum einen um die Aufklärung des Einflusses des Vitamin-D-Stoffwechsels auf immunologische Faktoren bei Langzeitüberlebenden einer allogenen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen, zum anderen sollen die Auswirkungen des kardiovaskulären Risikos und der cGvHD auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

bei Langzeitüberlebenden einer allogenen Stammzelltransplantation aus diesem Datensatz untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1. Entwicklung der Studie und der Studienpopulation

Diese Studie wurde gemäß den Richtlinien der ENTREQ (enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research) konzipiert [13]. Vor Beginn der Studie wurde die Genehmigung der örtlichen Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald eingeholt (BB 146/15 vom 20. Oktober 2015). Darüber hinaus wurde die Studie im WHO-Register für klinische Studien registriert (Universal Trial Number UTN U1111-1176-5256). Formal handelt es sich bei dieser Studie um eine einarmige, prospektive, unizentrische, nicht interventionelle Studie.

Das primäre Ziel der Studie besteht darin, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität nach allogener Stammzelltransplantation als Langzeitergebnis sowie die Prävalenz von Langzeitkomplikationen zu beschreiben. Das sekundäre Studienziel umfasst die Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten von späten Komplikationen und Erkrankungen nach allogener Stammzelltransplantation.

Die Einschlusskriterien lauten wie folgt: Die Patienten müssen über 18 Jahre alt sein. Es ist erforderlich, dass die allogene Stammzelltransplantation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt worden ist. Die Indikation für die Stammzelltransplantation muss einer hämatologischen Erkrankung zu Grunde liegen. Die Transplantation soll mindestens fünf Jahre zurückliegen. Außerdem dürfen keine klinischen Zeichen eines Rezidivs oder Progredienz der Grunderkrankung vorliegen und eine Einwilligungserklärung muss unterzeichnet werden.

Zwischen April 2019 und August 2020 konnten 33 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Drei Teilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten, lehnten die Teilnahme an der Studie ab.

Der Versuchsablauf gestaltete sich folgendermaßen: Zunächst wurden die Patienten postalisch über die Studie informiert und anschließend telefonisch kontaktiert. Der Einschluss in die Studie war mit der jährlichen Transplantationsnachsorge in der hämatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Greifswald verbunden. Bei Einverständnis des Patienten wurden Labor und Urinprobe entnommen. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten, selbst eine Stuhlprobe zu entnehmen und diese per Post an das Studienzentrum zu senden. Die Laboruntersuchungen erfolgten entsprechend den Standards des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie des Institutes für Mikrobiologie der Universitätsmedizin Greifswald. Die Laborwerte wurden in SI-Einheiten angegeben. Die Urinanalyse auf BK-, JC- und Adenovirus wurde mittels quantitativer PCR durchgeführt. Die Urinuntersuchung erfolgte ausschließlich aus dem Mittelstrahlurin. Zusätzlich zu den bereits genannten Untersuchungen erhielten die Patienten eine Echokardiographie, eine sonographische Untersuchung des Abdomens sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung.

Tabelle 1: Übersicht der durchgeführten Untersuchungen

<i>Labor</i>	Blutbild: Differentialblutbild Gerinnung: aPTT, INR Klinische Chemie: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Kreatinin, Cystatin C, Harnsäure, Harnstoff, NT-pro-BNP, Albumin, Billirubin (gesamt), ALAT, ASAT, γ -GT, AP, Lipase, Amylase, Cholinesterase, Eisen, Ferritin, sTFR, Vitamin B12, Folsäure, HbA1c, CRP, BSG, TSH, fT3, fT4, 25-Hydroxy-VitaminD3, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3, Parathormon, Cortisol, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Lp(a) Immunologische Untersuchungen: Immunstatus (FACS), Immunglobuline im Serum, Impftiter (falls nachgeimpft) Urindiagnostik: Urinsediment (Erythrozyten, Leukozyten)
--------------	--

	Stuhldiagnostik: Elastase Hormone (männliche Patienten): Testosteron, FSH, LH
<i>Klinische Untersuchungen</i>	Caput Pulmo Cor Abdomen Lymphknoten Neuro Extremitäten
<i>Apparative Diagnostik</i>	Abdomensonographie Transthorakale Echokardiographie, Ejektionsfraktion Lungenfunktion incl. Diffusion
<i>Mikrobiologie</i>	Standardmikrobiologie E+R Urin: BK-Virus, JC-Virus, Adenovirus
<i>Fragebögen</i>	Lebensqualitätsfragebogen QLQ-C30 Charlson Comorbidity Index Selbstbeurteilungsbogen für männliche Patienten (IIEF-5, Hypogonadismus, IPSS)

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten gebeten, Fragebögen auszufüllen. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-Selbstbewertungsinstrument QLQ-C30 in der aktuellen Version 3.0 erfasst. Hierbei handelt es sich um einen international anerkannten und validierten Fragebogen, der nicht krankheitsspezifisch ist. Der Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patienten. Er dient dazu, Aussagen über das Outcome von onkologischen Patienten zu treffen [14] [15].

Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurden der ECOG Performance Status und der Charlson Comorbidity Index herangezogen. Dabei handelt es sich ebenfalls um international anerkannte und validierte Bewertungsinstrumente. Der ECOG Performance Status beschreibt den körperlichen Zustand onkologischer Patienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens [16]. Der Charlson Comorbidity Index ist wiederum ein Scoring-System zur ungefähren Beurteilung der Mortalität von Patienten, die möglicherweise an einer Reihe von Erkrankungen gleichzeitig leiden.

Insgesamt werden 19 Grunderkrankungen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankungen und Demenz, abgebildet. Durch die festgestellte Komorbidität können dann Therapieentscheidungen abgeleitet werden [17].

Das Symptom der erektilen Dysfunktion wurde mithilfe des IIEF-5 bewertet. Dieser Selbsteinschätzungsfragebogen wurde als verkürztes Diagnoseinstrument (fünf Fragen) für erektile Dysfunktion auf Basis des „International Index of Erectile Function (IIEF)“ unter Beibehaltung seiner hohen Sensitivität und Spezifität entwickelt. Die fünf Fragen des verkürzten Fragebogens weisen eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 88 % zur Unterscheidung von Patienten mit erektiler Dysfunktion und solchen ohne erektile Dysfunktion auf. Das Beobachtungsintervall zur Symptombewertung wurde von den letzten sechs Monaten auf die letzten vier Wochen verkürzt [18].

Der IPSS-Fragebogen (International Prostate Symptom Score) ist ein international anerkannter und validierter Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Objektivierung irritativer und obstruktiver Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung. Der Fragebogen besteht aus sieben Fragen zum Thema Wasserlassen und quantifiziert die Symptomstärke einer prostatabedingten Miktionsstörung [19, 20].

Weitere Symptome des männlichen Hypogonadismus, wie Libidoverlust oder Verlust der sekundären Körperbehaarung, werden lediglich anhand eines Selbstbeurteilungsbogens nach ihrem Vorliegen abgefragt. Dieser Fragebogen ist, wie alle internationalen Fragebögen zum Hypogonadismus, nicht validiert und wird somit auch nicht in den Leitlinien empfohlen (vgl. EAU Guidelines) [21]. Hypogonadale Fälle lassen sich mithilfe eines Fragebogens nicht zuverlässig herausfiltern. Sie geben lediglich einen Hinweis darauf, dass ein Hypogonadismus vorliegen könnte. Für die Diagnosestellung ist die Bestimmung des Gesamttestosterons bzw. der LH-Serumspiegel, um

zwischen primären und sekundären Formen des Hypogonadismus differenzieren zu können, notwendig [22].

Alle Untersuchungsergebnisse wurden im Anschluss per Post an den jeweiligen Hausarzt übermittelt.

2.2. Statistische Analyse

Für jede numerische Variable wurde die numerische Verteilung vorab mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests bewertet. Deskriptive Statistiken wurden mit Mittelwert und Standardabweichung für Normalverteilung oder mit Median und IQR für nichtparametrische Daten durchgeführt. Für parametrische kontinuierliche Variablen wurde der Student-t-Test und für parametrische kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test verwendet. Für die univariate und multivariate Risikofaktorbewertung wurde die Cox-Regressionsmethode eingesetzt und die Signifikanz mit der Wald-Statistik überprüft. Zur Schätzung des mittleren Gesamtüberlebens wurden Kaplan-Meier-Diagramme verwendet. Alle p -Werte basierten auf einer zweiseitigen Hypothese; $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit einem Statistikpaket für die Software Social Sciences 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1. Demographische Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt konnten 33 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Weitere drei Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, lehnten die Teilnahme an der Studie ab (zwei Männer und eine Frau). Das Durchschnittsalter betrug 60,5 Jahre (*SD* 11,1). Die AML war die häufigste hämatologische Grunderkrankung (36,4%). Die mittlere Überlebenszeit nach allogener Stammzelltransplantation betrug 9,0 Jahre (*IQR* 8,5–13,0). Tabelle 2 verschafft einen Überblick über die demographischen Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 2: Demographische Charakteristika der Studienpopulation

<i>Charakteristika</i>	<i>Stichprobengröße (%)</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Median (IQR)</i>
Geschlecht	Weiblich 13 (39,4%) Männlich 20 (60,6%)		
Alter		60,5 (11,1)	
Zugrundeliegende hämatopoetische Erkrankung	AML 12 (36,4%) NHL 11 (33,3%) MPS 4 (12,1%) ALL 2 (6,1%) MDS 2 (6,1%) MM 2 (6,1%)		
Überlebenszeit nach Stammzelltransplantation in Jahren			9,00 (8,5-13,0)
Spender	Related 9 (27,3%) Matched-unrelated 15 (45,5%) Mismatched-unrelated 9 (27,3%)		
Number of mismatches			0 (0,0-0,5)
Spenderchimärismus >95%	33 (100%)		
BMI		28,4 (4,9)	
ECOG Performance Status	0→ 21 (63,6%)		

	1→ 10 (30,3%)		
	2→ 2 (6,1%)		

3.2. Ergebnisse zur Bedeutung des BK-Polyomavirus bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation

3.2.1. Urologische Infektionen und Nierenfunktion

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie hatten sechs Patienten (18,2%) einen erhöhten Kreatinspiegel ($>100\mu\text{mol/L}$) und zehn Patienten (30,3%) einen erhöhten Cystatin-C-Wert ($>1,11\text{mg/L}$). Bei diesen Patienten konnte mittels Ultraschalluntersuchungen eine postrenale Genese eines Nierenversagens ausgeschlossen werden. Darüber hinaus hatten drei Patienten (9,1%) eine signifikante asymptomatische Bakteriurie, alle mit *E. coli* und fünf Patienten (15,2%) eine BKPyV-Virurie mit durchschnittlich 218,3 (*SD* 674,2) Kopien/ml. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang mit Mikrohämaturie oder Leukozyturie. Außerdem berichtete kein Patient über Harnwegssymptome. Die BKPyV-Virurie war signifikant mit einem bereits bestehenden chronischen Nierenversagen ($p=0,019$), Kreatin $>100\mu\text{mol/L}$ ($p<0,001$) bzw. Cystatin C $>1,11\text{mg/L}$ ($p=0,021$) verbunden.

3.2.2. Zusammenhang zwischen BKPyV-Virurie und immunologischen Faktoren

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einem immunologischen Faktor und einer BKPyV-Virurie wie Leukopenie, Immunglobulinmangel oder GvHD festgestellt werden. Darüber hinaus wurde in der univariaten sowie der multivariaten Cox-Regression kein einziger Risikofaktor für BKPyV-Virurie

identifiziert. Alle fünf Patienten hatten einen relativen oder absoluten Mangel an T4-Helferzellen (drei Patienten hatten einen relativen, zwei Patienten einen absoluten Mangel).

3.3. Ergebnisse zur Bedeutung der Männergesundheit bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation

3.3.1. Klinische Zusammenhänge mit urologischen Erkrankungen

Die BKPyV-Virurie war signifikant mit einer bereits bestehenden chronischen Nierenerkrankung ($p=0,001$) und einem Kreatininwert von $>100\mu\text{mol/L}$ ($p<0,001$) assoziiert. In statistischen Tests und der univariaten Cox-Regression konnten keine Zusammenhänge oder Risikofaktoren für einen primären Hypogonadismus identifiziert werden. Die schwere erektile Dysfunktion ($n=8$; 40,0%) ist mit früherer akuter GvHD ($p=0,046$) signifikant assoziiert, jedoch nicht mit chronischer GvHD ($p=0,268$). Darüber hinaus zeigten alle Fälle von aGvHD eine Hautbeteiligung.

3.3.2. Lebensqualität

Der mittlere globale Gesundheitsstatus (GHS) betrug 75,6 (SD 13,7). Ein beeinträchtigter GHS unter 80 war nicht signifikant mit einem primären Hypogonadismus ($p=0,317$), einer schweren erektilen Dysfunktion ($p=0,374$) bzw. einem schwerem LUTS ($p=0,317$) verbunden. In Bezug auf die Funktionsskalen von EORTC-QLQ-C30 betrug die mittlere physische Funktion 76,1 (SD 21,5), die Rollenfunktion 83,4 (SD 20,3), die emotionale Funktion 81,5 (SD 17,8), die kognitive Funktion 80,7 (SD 27,2) und die soziale Funktion

92,2 (*SD* 11,0). Somit ist ein primärer Hypogonadismus in erheblichem Maße mit einer Beeinträchtigung der physischen Funktion und Rollenfunktion verknüpft. Eine schwere erektile Dysfunktion ist mit einer Störung der kognitiven Funktion verbunden und schweres LUTS führt zu einer deutlichen Beeinflussung aller Funktionsskalen.

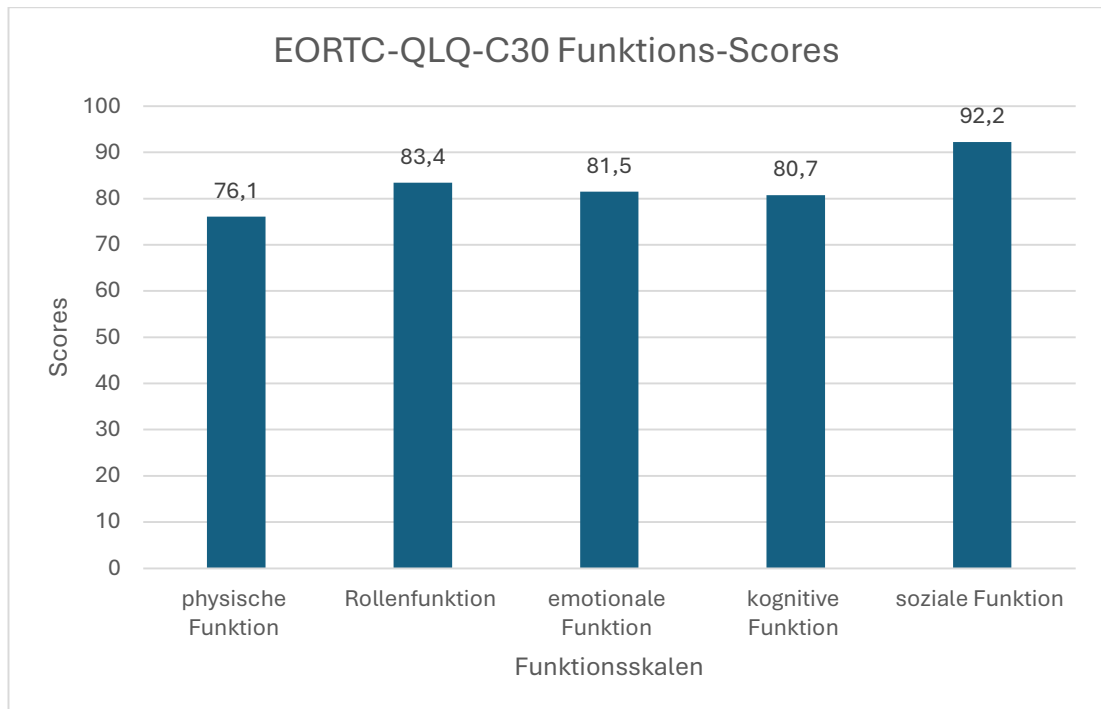


Abbildung 1: Funktions-Scores in EORTC-QLQ-C30

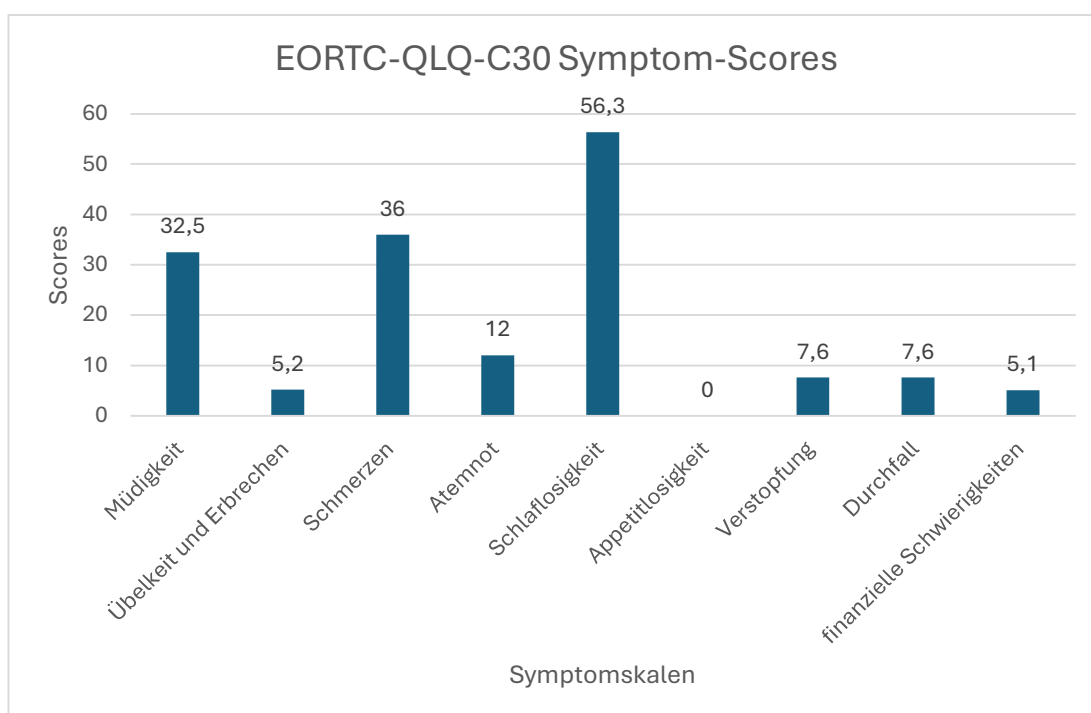


Abbildung 2: Symptom-Scores in EORTC-QLQ-C30

Bezüglich der Symptomskalen von EORTC-QLQ-C30 ergaben sich folgende Mittelwerte: Müdigkeit 32,5 (*SD* 26,4), Übelkeit und Erbrechen 5,2 (*SD* 18,6), Schmerzen 36,0 (*SD* 33,9), Atemnot 12,0 (*SD* 25,7), Schlaflosigkeit 56,3 (*SD* 34,5), Appetitlosigkeit 0 (*SD* 0), Verstopfung 7,6 (*SD* 14,5), Durchfall 7,6 (*SD* 14,5) und finanzielle Schwierigkeiten 5,1 (*SD* 12,4). Insgesamt sind Schlaflosigkeit und Schmerzen die häufigsten Symptome bei dieser Patientengruppe. Überraschenderweise ist ein primärer Hypogonadismus signifikant mit Müdigkeit ($p=0,006$) und Atemnot ($p=0,049$) assoziiert, während schweres LUTS signifikant mit Müdigkeit ($p=0,006$), Schmerzen ($p=0,001$), Atemnot ($p=0,040$), Schlaflosigkeit ($p<0,001$) und Appetitlosigkeit ($p<0,001$) assoziiert ist. Es wurden keine signifikanten Assoziationen der Symptome mit schwerer erektiler Dysfunktion festgestellt.

4 Diskussion

Es wurde eine einarmige, prospektive, unizentrische, nicht-interventionelle Studie durchgeführt, um den Gesundheitszustand von Langzeitüberlebenden (über fünf Jahre) nach allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen zu analysieren. Dabei handelte es sich um Subgruppenanalysen, die sich zum einen auf urologischen Komplikationen, Infektionen und die Funktion der Nieren konzentriert und zum anderen den Fokus auf die Gesundheit von Männern setzt. Bezüglich der Studienpopulation wird über eine Patientenkohorte mit einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren berichtet. Die häufigste Grunderkrankung war die akute myeloische Leukämie. Bemerkenswert ist die lange Nachbeobachtungszeit der Studienteilnehmer mit einer mittleren Überlebenszeit von 9,0 Jahren.

Die meisten bisher veröffentlichten Arbeiten, die über Langzeitüberlebende nach allogener Stammzelltransplantation berichten, untersuchten Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Im Gegensatz dazu liefert diese Studie erste Hinweise auf Langzeitkomplikationen über diesen Zeitraum hinaus. In ihrer Studie an 2-Jahres-Überlebenden nach allogener Stammzelltransplantation schlussfolgern Wingard et al., dass die Aussicht auf ein langfristiges Überleben hervorragend sei. Allerdings bleibt die Lebenserwartung niedriger als erwartet. Wingard et al. konzentrierten sich in ihrer Studie nicht auf die Funktion der Nieren [6]. Jo et al. führten die einzige in der Literatur verfügbare Analyse zur Nierenfunktion bei 5-Jahres-Überlebenden nach allogener Stammzelltransplantation durch. Dabei handelte es sich um eine retrospektive, unizentrische Fallserie mit 106 Patienten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation erforderlich ist, insbesondere bei Patienten mit

akuter Nierenschädigung und bei älteren Patienten. Darüber hinaus berichteten sie, dass Patienten mit CKD eine niedrigere Gesamtüberlebensrate (HR 4,11; 95 % KI 1,3–13,0) aufweisen, im Vergleich zu Patienten ohne CKD. Die kumulative Inzidenz von CKD über zehn Jahre betrug 25,1% [10]. Allerdings wurden keine urologischen Komplikationen oder Infektionen analysiert. Dies ist jedoch von großem Interesse, da BK-Polyomaviren eine BK-Polyomavirus-assoziierte Nephropathie mit Nierenversagen verursachen können. Insgesamt ist die Relevanz von BK-Polyomaviren bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation bisher noch nie untersucht worden. Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich CKD und Nierenversagen sind vergleichbar mit denen von Jo et al. [10].

Interessanterweise war die BKPyV-Virurie signifikant mit einem bereits bestehenden chronischen Nierenversagen ($p=0,019$) und damit einhergehenden hohen Nierenwerten (Kreatin $>100\mu\text{mol/L}$ ($p<0,001$) bzw. Cystatin C $>1,11\text{mg/L}$ ($p=0,021$)) assoziiert. Dies wurde noch nie zuvor beschrieben. Spezifische Risikofaktoren für die BKPyV-Virurie in der univariaten und multivariaten Cox-Regression konnten nicht identifiziert werden. Außerdem konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einem immunologischen Faktor und einer BKPyV-Virurie wie Leukopenie, Immunglobulinmangel oder GvHD festgestellt werden. Ein interessanter Aspekt hinsichtlich der fehlgeschlagenen Viruskontrolle ist, dass alle fünf Patienten, bei denen eine BKPyV-Virurie diagnostiziert wurde, einen relativen oder absoluten Mangel an T4-Helferzellen aufwiesen.

In Bezug auf die Männergesundheit war das häufigste urologische Problem der Studienteilnehmer die schwere erektile Dysfunktion. Erstaunlicherweise besteht ein signifikanter Zusammenhang mit einer akuten GvHD. Darüber hinaus zeigten alle an akuter GvHD betroffenen Patienten eine Hautbeteiligung. In klinischen und experimentellen Studien wird beschrieben,

dass eine Fibrosierung an der Pathogenese der erektilen Dysfunktion beteiligt ist [23]. Daher wird die Hypothese aufgestellt, dass die akute GvHD zu einer Fibrose im Schwellkörper des Penis führen kann. Ein großer Vorteil dieser Untersuchung ist die detaillierte Beschreibung der Lebensqualität männlicher Patienten. So wurden Schmerzen und Schlaflosigkeit als Leitsymptome identifiziert.

Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Studie trotz des prospektiven Charakters mehrere Einschränkungen aufweist wie eine Selektionsverzerrung aufgrund des unizentrischen Studiendesigns und der geringen Stichprobengröße. Auch die Neuheit der Bedeutung von BK-Polyomaviren bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation weist Einschränkungen auf, da weder die Viruslast von BK-Polyomaviren im Plasma noch die Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen bewertet wurde.

Der Fakt, dass alle fünf Patienten, bei denen eine BKPyV-Virurie diagnostiziert wurde, einen absoluten oder relativen Mangel an T4-Helferzellen aufwiesen, rechtfertigt weitere Untersuchungen dieses Phänomens. Viruspezifische T-Zellen können zur Überwachung und Behandlung einer BK-Polyomavirus-assoziierten Nephropathie verwendet werden, wie bereits bei Patienten nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte [24-27]. Folglich stellt sich die Frage nach einer Therapie für eine BK-Polyomavirus-assoziierte Nephropathie. Bisher konnte keine kausale Behandlung etabliert werden [28]. Es wurden mehrere Wirkstoffe mit Aktivität gegen BK-Polyomaviren beschrieben. Cidofovir wurde ausführlich untersucht, ist jedoch äußerst nephrotoxisch und daher nicht empfehlenswert bei Patienten, die bereits an Nierenversagen leiden [29]. Die Ergebnisse legen nahe, dass die gezielte Immunantwort auf BK-Polyomaviren ein vielversprechender Ansatz für weitere Studien sein könnte. Bisher ist die sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion

und der BKPyV-Viruslast der Standard der Langzeitbeobachtung von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

Diese Studie liefert die ersten Daten über die Gesundheit von Männern bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation. Es ist wünschenswert, Ärzte für dieses Thema zu sensibilisieren, damit sie sich besser mit der Erhaltung der Fruchtbarkeit, der Diagnose und Behandlung von Hypogonadismus und LUTS vertraut machen können, da diese tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebensqualität haben können. Gerade sensible Themen wie die sexuelle Funktion der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation erfordern geschultes Personal, um Patienten vertraulich und kompetent ansprechen zu können und dieses Thema in geeigneter Weise zu diskutieren. Eine Ausgangsbewertung hilft, die Auswirkung der Behandlung auf die sexuelle Funktion zu beurteilen [30-33]. Detaillierte Ergebnisse und Diskussionen sind in den Vollpublikationen zu finden [11, 12].

5 Zusammenfassung

Jährlich erhalten in Deutschland über 3.000 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. Insbesondere das Wissen über Langzeitüberlebende, sprich mehr als 5 Jahre nach allogener Stammzelltransplantation, ist sehr begrenzt.

Es bestehen Wissenslücken in Bezug auf urologische Probleme wie akute Komplikationen, chronische Nierenerkrankungen und Infektionen. Eine akute Komplikation der Transplantation ist die durch das BK-Polyomavirus verursachte BKPyV-assoziierte Nephropathie, die Nierenversagen auslösen kann. Dies wirft die Frage auf, welche Rolle das BK-Polyomavirus bei Langzeitüberlebenden spielt. Vor diesem Hintergrund wurde der Zusammenhang urologischer Schwierigkeiten und die Identifizierung von Risikofaktoren für BK-Polyomavirus-assoziierte Erkrankungen beleuchtet.

Auch hinsichtlich der Männergesundheit, einschließlich Hypogonadismus als endokriner Komplikation und der männlichen Sexualfunktion, gibt es nur wenige Daten. Aus diesem Grund wurde in dieser Subgruppenanalyse besonderes Augenmerk auf urologische Beschwerden und Gesundheitsprobleme bei Männern gelegt. Ziel war es, Zusammenhänge, Risikofaktoren und die Auswirkungen dieser Gesundheitsprobleme auf die Lebensqualität zu beleuchten.

Zur Klärung dieser Fragestellungen wurde eine einarmige, prospektive, unizentrische, nicht interventionelle Studie durchgeführt. Diese wurde nach den ENTREQ-Richtlinien (enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research) konzipiert. Die statistischen Analysen erfolgten mit der Software Social Sciences Version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), wobei ein p -Wert von $<0,05$ als signifikant galt.

Bemerkenswert war, dass die BKPyV-Virurie signifikant mit bestehendem chronischen Nierenversagen ($p=0,019$) und damit einhergehenden erhöhten Nierenwerten (Kreatinin $>100\mu\text{mol/L}$ ($p<0,001$) bzw. Cystatin C $>1,11\text{mg/L}$ ($p=0,021$)) in Verbindung stand. Bei allen fünf Patienten mit diagnostizierter BKPyV-Virurie wurde zudem ein relativer oder absoluter Mangel an T4-Helferzellen festgestellt.

Das häufigste urologische Problem der männlichen Studienteilnehmer war die schwere erektile Dysfunktion, die signifikant mit einer akuten GvHD assoziiert war. Alle Patienten mit akuter GvHD zeigten auch Hautveränderungen. Bei der Untersuchung der Lebensqualität männlicher Patienten stellten sich Schmerzen und Schlaflosigkeit als wesentliche Symptome heraus, die das Wohlbefinden beeinträchtigten.

Trotz des prospektiven Charakters weist die Studie einige Einschränkungen auf, insbesondere eine mögliche Selektionsverzerrung durch das unizentrische Design und die geringe Stichprobengröße.

Besonders hervorzuheben ist, dass bei allen Patienten mit BKPyV-Virurie ein Mangel an T4-Helferzellen vorlag. Dies unterstreicht den Bedarf an weiteren Untersuchungen, um eine gezielte Therapie für die BKPyV-assoziierte Nephropathie zu entwickeln.

Diese Studie liefert die ersten Daten über die Gesundheit von Männern bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation. Auch in diesem Bereich gibt es noch Wissenslücken, die weitere Forschungsbemühungen erforderlich machen, da urologische Probleme die allgemeine Gesundheit beeinträchtigen können.

6 Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Graft-versus-Host Disease
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
aSCT	allogene Stammzelltransplantation
BKPyV	BK-Polyomavirus
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cGvHD	chronische Graft-versus-Host Disease
CKD	chronic kidney disease
CR 1	erste komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.
EAU-Guidelines	European Association of Urology-Guidelines
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E. coli	Escherichia coli
ELN	European Leukemia Network
ENTREQ	enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment Core - Quality of Life Questionnaire - Version 3.0
Et al.	et alia

E+R	Erreger und Resistenz
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FLT3-ITD	fms like tyrosine kinase 3-internal tandem duplications
FLT3-TKD	fms like tyrosine kinase 3-Tyrosinkinaseinhibitor
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
ggf.	gegebenenfalls
GHS	global health status
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICC	International Consensus Classification
IIEF	International Index of Erectile Function
IL	Illinois
Inc.	incorporated
incl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQR	Interquartilsabstand
JCPyV	JC-Polyomavirus
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	luteinisierendes Hormon

Lp (a)	Lipoprotein a
LUTS	Lower Urinary Tract Symptom
MDR+	messbare Resterkrankung
MDS	Myelodysplastische Syndrome
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MPS	Myeloproliferative Syndrome
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NT-pro-BNP	N terminales pro brain natriuretic peptide
QLQ	Quality of Life Questionnaire
SD	Standardabweichung
SI	Système international d'unités
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sTFR	soluble transferrin receptor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
USA	United States of America
UTN	Universal Trial Number
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
y-GT	Gamma-Glutamyltransferase
µmol	Mikromol

7 Literaturverzeichnis

1. *Jahresbericht 2023*. Available from:
<https://www.drst.de/drst/download/jb2023.pdf>.
2. *onkopedia Leitlinien Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@raw/pdf/index.pdf?download=1&filename=akute-myeloische-leukaemie-aml.pdf>.
3. *Leitlinie Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie: Indikationen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen bei Erwachsenen*. Available from:
https://dag-hszt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04-HSCT%20CAR%20Indikationen%202022%20V4_20220704_.pdf.
4. Ayuk, F. and A. Balduzzi, *Donor Selection for Adults and Pediatrics*, in *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing, 2019. p. 87-97.
5. Bazinet, A. and G. Popradi, *A General Practitioner's Guide to Hematopoietic Stem-cell Transplantation*. *Current Oncology*, 2019. **26**(3): p. 187-191.
6. Wingard, J.R., et al., *Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(16): p. 2230-2239.
7. Hilgendorf, I., et al., *Long-Term Follow-up After Allogeneic Stem Cell Transplantation*. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2015.

8. *Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*. Available from: https://dag-hszt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-11_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf.
9. *onkopedia Leitlinien Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch*. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@raw/pdf/index.pdf?download=1&filename=graft-versus-host-erkrankung-chronisch.pdf>.
10. Jo, T., et al., *Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2017. **23**(12): p. 2159-2165.
11. Neumann, T., et al., *Significance of BK Polyomavirus in Long-Term Survivors after Adult Allogeneic Stem Cell Transplantation*. *Biology*, 2021. **10**(6): p. 553.
12. Schneidewind, L., et al., *Significance of men's health in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplantation*, 2022. **57**(6): p. 998-1000.
13. Tong, A., et al., *Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ*. *BMC Medical Research Methodology*, 2012. **12**(1): p. 181.

14. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-376.
15. Niezgoda, H.E. and J.L. Pater, *A validation study of the domains of the core EORTC quality of life questionnaire*. Qual Life Res, 1993. **2**(5): p. 319-325.
16. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-655.
17. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-383.
18. Rosen, R.C., et al., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 1999. **11**(6): p. 319-326.
19. Barry, M.J., et al., *The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association*. J Urol, 1992. **148**(5): p. 1549-1557; discussion 1564.
20. Yao, M.W. and J.S.A. Green, *How international is the International Prostate Symptom Score? A literature review of validated translations of the IPSS, the most widely used self-administered patient questionnaire for male lower urinary tract symptoms*. Low Urin Tract Symptoms, 2022. **14**(2): p. 92-101.
21. Salonia, A., et al., *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. European Association of Urology, 2024.

22. Dohle, G.R., et al., *EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2020. **17**(2): p. 66-68.
23. Liu, K., et al., *JTE-013 supplementation improves erectile dysfunction in rats with streptozotocin-induced type I diabetes through the inhibition of the rho-kinase pathway, fibrosis, and apoptosis*. Andrology, 2020. **8**(2): p. 497-508.
24. Ambalathingal, G.R., et al., *Proteome-wide analysis of T-cell response to BK polyomavirus in healthy virus carriers and kidney transplant recipients reveals a unique transcriptional and functional profile*. Clinical & Translational Immunology, 2020. **9**(1).
25. Blyth, E., et al., *BK virus-specific T cells for use in cellular therapy show specificity to multiple antigens and polyfunctional cytokine responses*. Transplantation, 2011. **92**(10): p. 1077-1084.
26. Schachtner, T., et al., *BK Virus-Specific Immunity Kinetics: A Predictor of Recovery From Polyomavirus BK-Associated Nephropathy*. American Journal of Transplantation, 2011. **11**(11): p. 2443-2452.
27. Ahlenstiel-Grunow, T., et al., *BK Polyomavirus-specific T Cells as a Diagnostic and Prognostic Marker for BK Polyomavirus Infections After Pediatric Kidney Transplantation*. Transplantation, 2020. **104**(11): p. 2393-2402.
28. Schneidewind, L., et al., *Urological Complications and BK Virus-Associated Diseases Under Allogenic Stem Cell Transplantation*. Urol Int, 2016. **97**(4): p. 434-439.

29. Schneidewind, L., et al., *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**(4): p. e12914.
30. Yi, J.C. and K.L. Syrjala, *Sexuality After Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *The Cancer Journal*, 2009. **15**(1): p. 57-64.
31. Li, Z., et al., *Sexual health in hematopoietic stem cell transplant recipients*. *Cancer*, 2015. **121**(23): p. 4124-4131.
32. Liptrott, S.J., E. Shash, and G. Martinelli, *Sexuality in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation*. *Int J Hematol*, 2011. **94**(6): p. 519-524.
33. Thygesen, K.H., I. Schjødt, and M. Jarden, *The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature*. *Bone Marrow Transplant*, 2012. **47**(5): p. 716-724.

8 Anhang



Article

Significance of BK Polyomavirus in Long-Term Survivors after Adult Allogeneic Stem Cell Transplantation

Thomas Neumann ¹ , Nadette Peters ¹, Jennifer Kranz ^{2,3}, Desiree L. Dräger ⁴, Florian H. Heidel ¹ ,
William Krüger ^{1,*} and Laila Schneidewind ^{4,*}

¹ Department of Hematology/Oncology, University Medical Center Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; thomas.neumann@med.uni-greifswald.de (T.N.); nadette.peters@gmx.de (N.P.); Florian.heidel@uni-greifswald.de (F.H.H.)

² Department of Urology and Kidney Transplantation, Martin-Luther-University, 06120 Halle/Saale, Germany; jennifer.kranz@rwth-aachen.de

³ Department of Urology, St. Antonius Hospital gGmbH, 52249 Eschweiler, Germany

⁴ Department of Urology, University Medical Center Rostock, 18055 Rostock, Germany; desiree.draeger@med.uni-rostock.de

* Correspondence: william.krueger@med.uni-greifswald.de (W.K.);

laila.schneidewind@med.uni-rostock.de (L.S.); Tel.: +49-3834-86-22007 (W.K.); +49-381-494-7850 (L.S.)



Citation: Neumann, T.; Peters, N.; Kranz, J.; Dräger, D.L.; Heidel, F.H.; Krüger, W.; Schneidewind, L. Significance of BK Polyomavirus in Long-Term Survivors after Adult Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology* **2021**, *10*, 553. <https://doi.org/10.3390/biology10060553>

Academic Editor: Armand Keating
Received: 2 May 2021
Accepted: 8 June 2021
Published: 19 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Correction Statement: This article has been republished with a minor change. The change does not affect the scientific content of the article and further details are available within the back-matter of the website version of this article.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Allogeneic stem cell transplantation is a curative treatment option for several hematological diseases. Data about health status and late complications of long-term survivors of this therapy are limited, so we conducted a prospective study. This analysis focusses on kidney function and urological complications. Interestingly, the BK polyomavirus plays an important role in this patient population and can lead to severe impairment of kidney function. This was only previously described in the acute situation following transplantation. Further studies should address causal therapy development for this severe viral infection.

Abstract: Background: Allogeneic stem cell transplantation (aSCT) is a common treatment for a variety of hematological diseases. Advances in transplantation practices have led to an increasing number of long-term aSCT survivors, but data about health status and late complications are sparse. This analysis focusses on kidney function and urological complications in this population. Methods: This study is a prospective unicentric non-interventional trial. Before starting the study, we obtained the approval of the local ethics review board. Furthermore, the study was registered at WHO Clinical Trial Registry. The study protocol is available via UTN. Results: We were able to include 33 patients with a mean age of 60.5 years (SD 11.1). The median survival time following allogeneic stem cell transplantation was 9.0 years (IQR 8.5–13.0). Five patients (15.2%) had BKPyV viruria with mean 218.3 (SD 674.2) copies/mL. BKPyV viruria was significantly linked to pre-existing chronic kidney failure ($p = 0.019$), creatine $> 100 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$), and cystatin c $> 1.11 \text{ mg/L}$ ($p = 0.021$), respectively. We were not able to identify a single risk factor for BKPyV viruria in univariate or multivariate Cox regression. Conclusions: BKPyV-associated nephropathy might be one reason for impaired kidney function in long-term survivors of aSCT.

Keywords: allogeneic stem cell transplantation; BK polyomavirus (BKPyV); chronic kidney disease

1. Introduction

Allogeneic stem cell transplantation (aSCT) is a common treatment for a variety of hematological diseases. Advances in transplantation practices and supportive care have led to improved outcomes and an increasing number of long-term aSCT survivors. Most deaths after aSCT occur within the first 2 years as a result of relapse, acute or chronic Graft-versus-host disease (GvHD), infections, or other acute or subacute toxicities [1]. However, patients who survive beyond 2 years after aSCT also have an increased risk of long-term

complications, which may impact on their survival and quality of life [2]. Furthermore, chronic kidney disease (CKD) is an important late morbidity among the long-term survivors of aSCT [3–8]. Reported risk factors for CKD after aSCT include older age at the time of transplantation, exposure to total body irradiation as part of the conditioning regimen, chronic GvHD, and post-transplant event of acute kidney injury [3,7,9]. Unfortunately, the knowledge about chronic kidney disease, urological complications, and infections is very limited, especially in adult aSCT and in very long-term survivors (more than 5 years after aSCT) [3].

One specific acute complication of aSCT is the BK polyomavirus (BKPyV)-associated hemorrhagic cystitis, which can occur in 5–60% of cases. Likewise, BKPyV-associated nephropathy (BKVAN) is a major challenge in the management of aSCT patients and can lead to severe morbidity and even mortality [10–14]. Other viruses associated with urological complications following aSCT are JC polyomavirus (JCPyV) and uro-pathogenic adenoviruses [10,15–17]. To the best of our knowledge, data concerning the relevance of these viruses in long-term survivors of aSCT are not available.

Consequently, we conducted a prospective clinical study to assess the health status and quality of life in long-term survivors of adult aSCT (>5 years following transplantation) at our institution. Regarding the primary end point, this descriptive analysis focuses on urological complications, kidney function, and viral infections. Secondary endpoints included association of urological complications, kidney function, and BKPyV, with the main clinical parameters and identification of risk factors for BKPyV-associated diseases.

2. Materials and Methods

2.1. Development of the Study and Study Population

The study was designed according to the guidelines in the synthesis of qualitative research (ENTREQ) found on the equatornetwork.org [18]. Before starting the study, we obtained the approval of the local ethics review board at the University Medicine in Greifswald (BB 146/15 from 20 October 2015). Furthermore, the study was registered at the WHO Clinical Trial Registry (Universal Trial Number UTN U1111-1176-5256). Formally, this study is a prospective unicentric non-interventional trial. The inclusion criteria were adult patients over 18 years receiving their first allogeneic stem cell transplantation at the University Medical Center Greifswald for underlying hematological disease, after at least 5 years of survival following stem cell transplantation and no clinical signs of relapse or progress of underlying hematological disease. If the inclusion criteria were met and an informed consent was obtained from the patient, there were no further exclusion criteria. All relevant patient data were collected according to the study protocol, which can be assessed with the Universal Trial number (UTN). From April 2019 until August 2020, we were able to include 33 patients in our study. Three patients from our center, who met the inclusion criteria, declined to participate in the study.

2.2. Definitions and Statistical Analysis

The term “viruria” was defined as positive quantitative polymerase chain reaction (PCR) for the viruses BKPyV, JCPyV (LightMix Polyoma JC-BK, manufacturer Tib Molbiol, Berlin, Germany), and adenovirus (LightMix adenoviruses, manufacturer Tib Molbiol, Berlin, Germany) in the urine. Bacterial urinary tract infection (UTI) was defined as urogenital symptoms with positive urine culture and more than 10^5 bacterial colony forming units (CFU). Additionally, we defined cytomegalovirus (CMV) reactivation as a reactivation requiring treatment according to international standards. Chronic kidney failure was defined according to the KDIGO clinical practice guidelines (Kidney Disease Improving Global Outcome), and acute renal failure was defined according to the definition of the Acute Kidney Injury Network (AKIN).

For each numeric variable, the numeric distribution was preliminarily assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Descriptive statistics were performed with mean and standard deviation for normal distribution or with median and IQR for non-parametric data. For

parametric continuous variables, the Student t-test was used, and for parametric categorical variables, the chi-square test or the Fisher exact test was used. For risk factor assessment univariate and multivariate, the Cox regression method was used, and the significance was tested with the Wald statistic. Kaplan–Meier plots were used to estimate the median overall survival. All reported *p*-values were based on a two-sided hypothesis; *p* < 0.05 was considered to be significant. All statistical calculations were performed using a statistical package for the Social Sciences 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. Demographic Characterization of the Study Population

We included 33 patients with a mean age of 60.5 years (SD 11.1). Another three patients who met the inclusion criteria declined to participate in this study (2 males; 1 female). Acute myeloid leukemia (AML) was the most frequent underlying hematological disease (36.4%). The median survival time following allogeneic stem cell transplantation was 9.0 years (IQR 8.5–13.0). Pre-existing chronic kidney failure was seen in two patients (6.1%), while preexisting urological disease was quite frequent, e.g., 21.2% urolithiasis in the patient history. Table 1 gives an overview of the demographic characteristics of the study population.

Table 1. Demographic characterization of the study population (n = 33).

Sex	Female 13 (39.4%) Male 20 (60.6%)	-	-
Age	-	60.5 (11.1)	-
Underlying hematological disease	AML 12 (36.4%) NHL 11 (33.3%) MPS 4 (12.1%) ALL 2 (6.1%) MDS 2 (6.1%) MM 2 (6.1%)	-	-
Survival in years following transplantation	-	-	9.00 (8.5–13.0)
Donor	Related 9 (27.3%) Matched-unrelated 15 (45.5%) Mismatched-unrelated 9 (27.3%)	-	-
Number of mismatches	-	-	0 (0.0–0.5)
Donor chimerism > 95%	33 (100.0%)	-	-
BMI	-	28.4 (4.9)	-
ECOG Performance Status	0-> 21 (63.6%) 1-> 10 (30.3%) 2-> 2 (6.1%)	-	-
Preexisting chronic kidney failure	KDIGO II 1 (3.0%) KDIGO III 1 (3.0%)	-	-
Preexisting urological disease	Urolithiasis 7 (21.2%) Voiding dysfunction 5 (15.2%) Phimosis 1 (3.0%) Varicocele 1 (3.0%) NMBC 1 (3.0%) VUR 1 (3.0%) BPH 1 (3.0%)	-	-

AML = acute myeloid leukemia; NHL = non-Hodgkin lymphoma; MPS = myeloid proliferative syndrome; ALL = acute lymphatic leukemia; MDS = myeloid dysplastic syndrome; MM = multiple myeloma; BMI = Body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; KDIGO = kidney disease improving global outcome; NMBC = non-muscle invasive bladder cancer; VUR = vesicoureteral reflux; BPH = benign prostatic hyperplasia.

3.2. Urological Infections and Kidney Function

At the time of presentation for our study, 6 patients (18.2%) had abnormal high creatine and 10 patients had abnormal high cystatin C (30.3%). Postrenal genesis of kidney failure was ruled out by ultrasound in these patients. Furthermore, 3 patients (9.1%) had significant asymptomatic bacteriuria all with *E. coli* and 5 patients (15.2%) had BKPyV viruria with mean 218.3 (SD 674.2) copies/mL. These findings were difficult to predict since there was no significant association with microhematuria or leucocyturia and no patient reported urinary tract symptoms. Interestingly, BKPyV viruria was significantly linked to preexisting chronic kidney failure ($p = 0.019$), creatine $> 100 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$), and cystatin c $> 1.11 \text{ mg/L}$ ($p = 0.021$), respectively. Table 2 gives an overview about urological infections, kidney function, and their associations with BKPyV viruria, while Figure 1 illustrates the association of creatine, BKPyV copies in urine, and chronic kidney failure.

Table 2. Urogenital infections, kidney function, and association with BKPyV viruria (n = 33).

Parameter	N (%)	Mean (SD)	Median (IQR)	Association with BKPyV Viruria <i>p</i> -Value
BKPyV viruria	5 (15.2%)	Mean copies/mL 218.3 (674.2)	-	-
Preexisting chronic kidney failure	2 (6.1%)	-	-	$p = 0.019$
Creatine $> 100 \mu\text{mol/L}$	6 (18.2%)	-	-	$p < 0.0001$
Cystatin C $> 1.11 \text{ mg/L}$	10 (30.3%)	-	-	$p = 0.021$
Microhematuria	0 (0.0%)	-	-	-
Leukocyturia	9 (27.3%)	-	-	$p = 0.597$
Significant positive bacterial urine culture (10^5 CFU)	3 (9.1%) All <i>E. coli</i>	-	-	$p = 0.400$
Preexisting urolithiasis	7 (21.2%)	-	-	$p = 0.282$
Preexisting voiding dysfunction	5 (15.2%)	-	-	$p = 0.569$

BKPyV = BK polyomavirus; CFU = colony forming units.

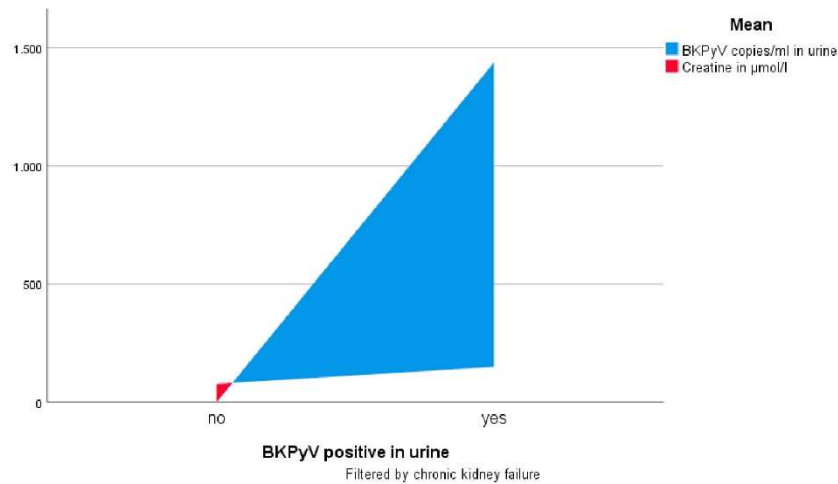


Figure 1. Association of creatine, BKPyV copies in urine, and chronic kidney failure.

3.3. Association of BKPyV Viruria with Immunological Factors

The presence of BKPyV in urine was very difficult to predict, since we were not able to identify a significant association with any immunological factor and BKPyV viruria, such as leukopenia, shortage of immunoglobulins, or GvHD. Table 3 shows in detail the associations of BKPyV with immunological factors. Furthermore, we were not able to identify a single risk factor for BKPyV viruria in univariate or multivariate Cox regression. However, we visualized the lymphocyte subtyping of all five patients with BKPyV viruria in Table 4. All five patients had a relative or absolute shortage of T4 helper cells (three patients with relative shortage, two patients with absolute shortage, respectively).

Table 3. Association of BKPyV viruria with immunological factors (n = 33).

Parameter	N (%)	Mean (SD) of Whole Population	Median (IQR) of Whole Population	Association with BKPyV Viruria p-Value
Leukopenia (<4.3 Gpt/L)	5 (15.2%)	6.0 (1.6)	-	p = 1.000
Lymphopenia (<1.0 Gpt/L)	3 (9.1%)	2.1 (0.9)	-	p = 0.400
CRP > 5.0 mg/dL	8 (24.2%)	2.5 (3.7)	-	p = 0.302
Shortage of Immunoglobulin G (<7.0 g/L)	4 (12.1)	2.2 (4.3)	-	p = 0.500
Shortage of Immunoglobulin A (<0.7 g/L)	2 (6.1%)	-	2.2 (1.8–2.8)	p = 1.000
Shortage of Immunoglobulin M (<0.4 g/L)	2 (6.1%)	1.0 (0.6)	-	p = 1.000
More than 4 infections/year	2 (6.1%)	-	-	p = 1.000
CMV reactivation post-transplant	4 (12.1%)	-	-	p = 0.571
EBV/PTLD post-transplant	0 (0.0%)	-	-	-
Toxoplasmosis post-transplant	1 (3.0%)	-	-	p = 1.000
Acute GvHD post-transplant	14 (42.4%)	-	-	p = 0.628
Chronic GvHD post-transplant	6 (18.2%)	-	-	p = 0.216
Still existing chronic GvHD	6 (18.2%)	-	-	p = 0.216
Mismatched Donor	8 (24.2%)	-	-	p = 0.574

BKPyV = BK polyomavirus; CRP = C-reactive protein; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; PTLD = post-transplant lymphoproliferative disease; GvHD = Graft-versus-host disease.

Table 4. Subtyping of lymphocytes with fluorescence-activated cell sorting of BKPyV viruria patients (n = 5).

Parameter	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5		Reference
	%	/ μ L	%	/ μ L	%	/ μ L	%	/ μ L	%	/ μ L	/ μ L
T cells	62.96	1146	44.88+	1176	77.47	1193	53.60–	525–	71.42	1321	690–2450
Ga/de T cells (indirect)	1.87	34	8.13+	213+	4.11	63	6.69+	66	4.60	85	<5%
T4 cells	26.47–	482	20.47–	536	31.05–	478	26.14–	256–	21.08–	390–	410–1590
T8 cells	35.16	640	16.80–	440	42.97+	662	21.13	207	46.79–	866	190–1140
NK cells	23.70	431	16.44	431	9.93	153	18.47	181	12.02	222	90–590
B cells	13.25	241	38.48+	1008+	12.20	188	27.51+	270	16.49	305	90–660
CD3+ HLA-DR+	9.42	171	8.06	211	12.59	194	4.39	43	13.06+	242+	<230
CD3+ CD57+	10.88+	198	12.91+	338+	16.69+	257+	14.17+	139	31.83+	589+	2–10%
T4/T8 ratio	0.75	-	1.22	-	0.72	-	1.24	-	0.45–	-	0.6–2.8
Monocytes	Normal CD13 cluster		Normal CD13 cluster		Normal CD13 cluster		Normal CD13 cluster		Normal CD13 cluster		-

4. Discussion

We conducted a prospective single-institutional non-interventional clinical study and sought to analyze health status of long-term (>5 years) survivors of adult aSCT. This was a subgroup-analysis focusing on urological complications, kidney function, and urological infections. Regarding the study population, we reported on an older patient cohort with a mean age of 60.5 years. As expected, the most frequent underlying disease was AML. Otherwise, the study population appeared heterogenous, which is also expected in studies analyzing patients undergoing adult aSCT for various diseases [1]. Of note, follow-up of our patient cohort was long (median survival 9.0 years). Most analyses published so far, that report on aSCT long-term survivors include patients who survived 2 years after transplantation. In contrast, our study provides first evidence for long-term complications. In their landmark study of 2-year survivors of aSCT, Wingard et al. concluded that the prospect for long-term survival was excellent for 2-year survivors of aSCT. However, life-expectancy remains lower than expected. Performance of aSCT earlier in the course of disease, control of GvHD, and enhancement of immune reconstruction, less toxic regimens, and prevention, as well as early treatment of late complications, are needed [1]. Consequently, a rigorous follow-up to trigger early intervention and prevent late complications is necessary, and further studies in long-term survivors of aSCT are clearly warranted. Notably, Wingard et al. did not focus on kidney function. To our knowledge, Jo et al. conducted the only analysis available in the literature on kidney function in 5-year survivors of aSCT. This was a retrospective single-institutional case-series including 106 patients. The authors concluded that careful monitoring of renal function is required for long-term survivors after aSCT, especially in patients who experienced acute kidney injury and in older patients. Furthermore, they reported that patients with CKD had a lower overall survival rate (HR 4.11; 95% CI 1.3–13.0) than patients without CKD and the cumulative incidence of CKD was 25.1% over 10 years [3]. However, they did not analyze urological complications or infections. This is of major interest, since BKPyV could induce BKPyV-associated nephropathy with kidney failure. Taken together, the relevance of BKPyV in long-term survivors of aSCT was never studied before.

Our results regarding CKD and renal failure are comparable to the study from Jo et al. [3]. At the time of presentation of the study, there were no urological infections or other complications, while pre-existing urological diseases were frequently detectable, except from asymptomatic bacteriuria and BKPyV viruria. Surprisingly, BKPyV viruria was significantly associated with pre-existing CKD and abnormal high kidney values (creatinine, cystatin C). This was never described before, and we must assume that BKPyV also plays a significant role in long-term survivors of aSCT, while the other important BKPyV-associated disease, hemorrhagic cystitis, was not detected in this population. However, it is still difficult to predict the presence of BKPyV viruria, especially when not associated with microhematuria. Moreover, association of BKPyV viruria with immunological factors remained a challenge, and specific risk factors for BKPyV viruria in univariate and multivariate Cox regression could not be identified. One interesting aspect regarding failed virus control is that all five patients diagnosed with BKPyV viruria showed relative or absolute shortage of T4 helper cells. Further evaluation of the phenomenon is clearly warranted, since virus-specific T cells can be used to monitor and treat BKPyV, as shown for patients undergoing kidney transplantation [19–22].

Consequently, this raises the question for BKPyV therapy. So far, no causal treatment has been established [13]. Several compounds with activity against BKPyV have been described. Here, cidofovir was studied extensively; however, it is very nephrotoxic itself. Therefore, application in patients who already suffer from kidney failure is not reasonable [23]. Our results suggest that targeting the immune response to BKPyV might be a promising approach for further studies. Recently, approaches for experimental evaluation in long-term survivors of aSCT have been described. Our group reported on interleukin 11 (IL-11), which may represent a promising therapeutic target to treat BKPyV infections [24].

So far, careful monitoring of kidney function and BKPyV viral load remain the standard of care in the long-term follow up of aSCT patients.

Despite the prospective nature and novelty regarding BKPyV in long-term survivors of aSCT, we must assume that our study also has several limitations, for example, exposure to nephrotoxic substances and plasma viral loads of BKPyV have not been assessed.

5. Conclusions

CKD is a clinical challenge in long-term survivors of aSCT. BKVAN may contribute to CKD in this population. Here, we present the first study investigating this phenomenon. BKVAN is difficult to predict, and no therapy is established. Further studies in long-term survivors of aSCT should focus on careful monitoring of kidney function, BKPyV viruria, plasma viral load, and therapy development by targeting the immune response.

Author Contributions: Conceptualization, T.N. and L.S.; methodology, L.S.; software, L.S.; validation, T.N., N.P. and L.S.; formal analysis, T.N. and L.S.; investigation, all authors; resources, all authors; data curation, all authors.; writing—original draft preparation, T.N. and L.S.; writing—review and editing, all authors; visualization, L.S.; supervision, W.K., L.S. and F.H.H.; project administration, T.N. and L.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of University Medical Center Greifswald (protocol code BB 146/15 from 20 October 2015). Furthermore, the study was registered at the WHO Clinical Trial Registry (Universal Trial Number UTN U1111-1176-5256).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: All data are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We would like to thank all nurses and study coordinators at our institution for their excellent assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wingard, J.R.; Majhail, N.S.; Brazauskas, R.; Wang, Z.; Sobocinski, K.A.; Jacobsohn, D.; Sorror, M.L.; Horowitz, M.M.; Bolwell, B.; Rizzo, J.D.; et al. Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 2230–2239. [[CrossRef](#)]
2. Torrent, A.; Ferrá, C.; Batlle, M.; Hidalgo, F.; Jiménez-Lorenzo, M.-J.; Ribera, J.-M. Estudio prospectivo del seguimiento de pacientes largos supervivientes a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Med. Clin.* **2020**. [[CrossRef](#)]
3. Jo, T.; Arai, Y.; Kondo, T.; Kitano, T.; Hishizawa, M.; Yamashita, K.; Takaori-Kondo, A. Chronic kidney disease in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Retrospective analysis at a single institution. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2017**, *23*, 2159–2165. [[CrossRef](#)]
4. Piñana, J.L.; Valcárcel, D.; Martino, R.; Barba, P.; Moreno, E.; Sureda, A.; Vega, M.; Delgado, J.; Briones, J.; Brunet, S.; et al. Study of Kidney Function Impairment after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Single-Center Experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2009**, *15*, 21–29. [[CrossRef](#)]
5. Liu, H.; Li, Y.-F.; Liu, B.-C.; Ding, J.-H.; Chen, B.-A.; Xu, W.-L.; Qian, J. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* **2010**, *45*, 153–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Kagoya, Y.; Kataoka, K.; Nannya, Y.; Kurokawa, M. Pretransplant Predictors and Posttransplant Sequels of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2011**, *17*, 394–400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Shimoi, T.; Ando, M.; Munakata, W.; Kobayashi, T.; Kakahana, K.; Ohashi, K.; Akiyama, H.; Sakamaki, H. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* **2012**, *48*, 80–84. [[CrossRef](#)]
8. Hingorani, S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2256–2267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Sakellari, I.; Barbouti, A.; I Bamichas, G.; Mallouri, D.; Kaloyannidis, P.; Fragidis, S.K.; Batsis, I.; Apostolou, C.; Karpouza, A.; Yannaki, E.; et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **2013**, *48*, 1329–1334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Schneidewind, L.; Neumann, T.; Burchardt, M.; Krüger, W. Urological Complications and BK Virus-Associated Diseases Under Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Urol. Int.* **2016**, *97*, 434–439. [[CrossRef](#)]

11. Kwak, E.J.; Vilchez, R.A.; Randhawa, P.; Shapiro, R.; Butel, J.; Kusne, S. Pathogenesis and Management of Polyomavirus Infection in Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *35*, 1081–1087. [[CrossRef](#)]
12. Siguier, M.; Sellier, P.; Bergmann, J.-F. BK-virus infections: A literature review. *Médecine Mal. Infect.* **2012**, *42*, 181–187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Schneidewind, L.; Neumann, T.; Zimmermann, K.; Schmidt, C.A.; Krüger, W. Urological complications associated with adult allogeneic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* **2017**, *93*, E3–E4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Schneidewind, L.; Neumann, T.; Kranz, J.; Knoll, F.; Pelzer, A.E.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gorczynska, E.; Turkiewicz, D.; Rybka, K.; Toporski, J.; Kalwak, K.; Dyla, A.; Szczyra, Z.; Chybicka, A. Incidence, Clinical Outcome, and Management of Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2005**, *11*, 797–804. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Toyoda, M.; Puliyaanda, D.P.; Amet, N.; Baden, L.; Cam, V.; Radha, R.; Pao, A.; Vo, A.; Bunnapradist, S.; Moudgil, A.; et al. Co-infection of Polyomavirus-BK and Cytomegalovirus in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* **2005**, *80*, 198–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Daibata, M.; Hatakeyama, N.; Kamioka, M.; Nemoto, Y.; Hiroi, M.; Miyoshi, I.; Taguchi, H. Detection of human herpesvirus 6 and JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy complicating follicular lymphoma. *Am. J. Hematol.* **2001**, *67*, 200–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Tong, A.; Flemming, K.; McInnes, E.; Oliver, S.; Craig, J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med. Res. Methodol.* **2012**, *12*, 181. [[CrossRef](#)]
19. Ambalathingal, G.R.; Francis, R.S.; Corvino, D.; Srihari, S.; Aftab, B.T.; Smith, C.; Khanna, R. Proteome-wide analysis of T-cell response to BK polyomavirus in healthy virus carriers and kidney transplant recipients reveals a unique transcriptional and functional profile. *Clin. Transl. Immunol.* **2020**, *9*, e01102. [[CrossRef](#)]
20. Blyth, E.; Clancy, L.; Simms, R.; Gaundar, S.; O'Connell, P.; Mickelthwaite, K.; Gottlieb, D.J. BK virus-specific T cells for use in cellular therapy show specificity to multiple antigens and polyfunctional cytokine responses. *Transplantation* **2011**, *92*, 1077–1084. [[CrossRef](#)]
21. Schachtner, T.; Müller, K.; Stein, M.; Diezemann, C.; Sefrin, A.; Babel, N.; Reinke, P. BK Virus-Specific Immunity Kinetics: A Predictor of Recovery from Polyomavirus BK-Associated Nephropathy. *Arab. Archaeol. Epigr.* **2011**, *11*, 2443–2452. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Ahlenstiel-Grunow, T.; Sester, M.; Sester, U.; Hirsch, H.H.; Pape, L. BK Polyomavirus-specific T Cells as a Diagnostic and Prognostic Marker for BK Polyomavirus Infections After Pediatric Kidney Transplantation. *Transplantation* **2020**, *104*, 2393–2402. [[CrossRef](#)]
23. Schneidewind, L.; Neumann, T.; Schmidt, C.A.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Schneidewind, L.; Neumann, T.; Krüger, W.; Hakenberg, O.W.; Schmidt, C.A. Targeting IL-11 in the treatment of BK virus-associated haemorrhagic cystitis—A promising new approach. *J. Cell. Mol. Med.* **2020**, *24*, 9097–9100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

CORRESPONDENCE OPEN



Significance of men's health in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation

© The Author(s) 2022, corrected publication 2024

Bone Marrow Transplantation (2022) 57:998–1000; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01638-1>

TO THE EDITOR:

Allogeneic stem cell transplantation (aSCT) is a common treatment for a variety of hematological diseases. Advances in the transplantation practices and supportive care have led to improved outcomes and an increasing number of long-term aSCT survivors. Most deaths after aSCT occur within the first 2 years as a result of relapse, acute or chronic Graft versus host disease (GvHD), infections or other acute or subacute toxicities [1, 2]. However, patients who survive beyond these 2 years after aSCT have also an increased risk of long-term complications, which may impact on their survival and quality of life [2, 3]. Reported long-term complications in this special patient population include chronic kidney disease, viral infections, e.g., BK polyomavirus (BKPyV) associated nephropathy (BKVAN) or even hypogonadism [2, 4–10]. Unfortunately, the knowledge about chronic kidney disease, urological complications as well as infections is very limited, especially in adult aSCT and in long-term survivors (more than 5 years after aSCT) [2, 4]. Furthermore, data about men's health including hypogonadism as well as male sexual function are even more sparse in this special patient population [10, 11].

Consequently, we conducted a prospective clinical study to assess the health status and quality of life in long-term survivors of adult aSCT (>5 years following transplantation) at our institution. This is a subgroup analysis focusing on men's health. Regarding the primary end point, this descriptive analysis focusses on urological complications and men's health issues, e.g. hypogonadism. Secondary endpoints included associations and risk factors of these clinical conditions, quality of life as well as the impact of men's health issues on quality of life. To the best of our knowledge, this is the first prospective study addressing these problems in male long-term survivors of aSCT.

SUBJECTS AND METHODS

Development of the study, study population and definitions

Before starting the study, we obtained the approval of the local ethics review board at the University Medicine in Greifswald (BB 146/15 from 20. October 2015). Furthermore, the study was registered at WHO Clinical Trial Registry (Universal Trial Number UTN U1111-1176-5256). Formally, this study is a prospective unicentric non-interventional trial and this is a subgroup analysis of all included male patients. All inclusion criteria and definitions are available via UTN number.

Statistical analysis

For each numeric variable, the numeric distribution was preliminarily assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Descriptive statistics were performed with mean and standard deviation for normal distribution or with median and IQR for non-parametric data. For parametric continuous variables the Student's *t* test was used and for parametric categorical variables the chi-square test or the Fisher exact test was used. For risk factor assessment univariate Cox regression method was used. All reported *p*-values were based on a two-sided hypothesis, $p < 0.05$ was considered to be significant. All statistical calculations were performed using statistical package for the Social Sciences 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

RESULTS

Demographic characterization and men's health of the study population

This study included 20 male patients with a median age of 58.1 years (IQR 52.5–61.8). The median overall survival time following aSCT was 9.0 years (IQR 7.3–15.0). Non-Hodgkin lymphoma was the most frequent underlying disease ($n = 7$; 35.0%). Ten patients (50.0%) had a pre-existing urological disease with urolithiasis being the most frequent ($n = 5$; 25.0%). At analysis, no patient had a urological disease, except from one case of primary hypogonadism (5.0%), bacterial urinary tract infection, JC polyomavirus, or adenoviruria. The hypogonadal patient had three symptoms of hypogonadism: loss of libido, loss of secondary body hair and hot flushes. Interestingly, the FSH level was upregulated in nine (45.0%) patients. Three patients (15.0%) had BKPyV viruria, and two patients (10.0%) had pre-existing chronic kidney disease.

Furthermore, we diagnosed eight men (40.0%) with severe erectile dysfunction with the IIEF-5 (International Index of Erectile Function) questionnaire, and 17 men (85.0%) had mild lower urinary tract symptoms in the International Prostate Symptom Score.

Clinical associations with urological conditions

BKPyV viruria was significantly linked to pre-existing chronic kidney disease ($p = 0.001$) and creatinine $>100 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$).

Due to small sample size, no associations or risk factors for primary hypogonadism were identified in statistic testing or univariate Cox regression.

Interestingly, severe ED ($n = 8$; 40.0%) is significantly associated with earlier acute GvHD (aGvHD) ($p = 0.046$), but not with chronic GvHD ($p = 0.268$). Furthermore, all those cases of aGvHD showed skin involvement.

Quality of life

The mean Global Health Status (GHS) was 75.6 (SD 13.7). An impaired GHS under 80 was not significantly associated with

Received: 15 December 2021 Revised: 8 March 2022 Accepted: 11 March 2022
Published online: 25 March 2022

SPRINGER NATURE

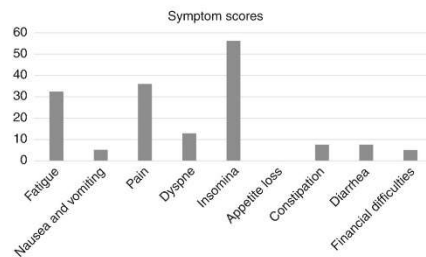


Fig. 1 Symptom Scores in EORTC-QLQ-C30 ($n = 30$).

primary hypogonadism ($p = 0.317$), severe ED ($p = 0.374$) or severe LUTS ($p = 0.317$), respectively.

Regarding the functional scales of EORTC-QLQ-C30, the mean physical functioning was 76.1 (SD 21.5), role functioning 83.4 (SD 20.3), emotional functioning 81.5 (SD 17.8), cognitive functioning 80.7 (SD 27.2) and social functioning 92.2 (SD 11.0), respectively. In summary, primary hypogonadism is significantly associated with impaired physical functioning and role functioning. Severe ED is significantly linked to impaired cognitive functioning and severe LUTS results in a significant impairment of all functioning scales.

Regarding the symptom scales of EORTC-QLQ-C30, the mean fatigue score was 32.5 (SD 26.4), nausea and vomiting 5.2 (SD 18.6), pain 36.0 (SD 33.9), dyspnoea 12.0 (SD 25.7), insomnia 56.3 (SD 34.5), appetite loss 0 (SD 0), constipation 7.6 (SD 14.5), diarrhea 7.6 (SD 14.5) and financial difficulties 5.1 (SD 12.4), respectively. Overall, insomnia and pain are the most frequent symptoms in this patient population. Figure 1 illustrates the symptom scores in these men. Interestingly, primary hypogonadism is significantly associated with fatigue ($p = 0.006$) and dyspnoea ($p = 0.049$), while severe LUTS is significantly linked to fatigue ($p = 0.006$), pain ($p = 0.001$), dyspnoea ($p = 0.040$), insomnia ($p < 0.001$) and appetite loss ($p < 0.001$), respectively. There were no significant associations of symptoms with severe ED identified.

DISCUSSION

We conducted a prospective clinical study about men's health in very long-term survivors of aSCT.

The study's most frequent urological problem was severe ED. Interestingly, severe ED is significantly associated with aGvHD. Additionally, all episodes of aGvHD showed skin involvement. The explanation of this phenomenon is not entirely obvious, but it is described in clinical and experimental studies that fibrosis pathways are involved in the pathogenesis of ED [12]. Therefore, we suggest the hypothesis, that GvHD can also lead to a fibrosis in the cavernous body of the penis.

One major advantage of this investigation is the detailed description of the quality of life in this male population, e.g. we identified pain and insomnia as leading symptoms, which should be discussed with the patient during follow up, but we must assume that this study has several limitations, such as selection bias due to uni-centric setting and small sample size.

In summary, this study provides the first data about men's health in long-term survivors of aSCT. We hope to sensitize physicians for this topic since it can profoundly impact the quality of life, so they will become more familiar with fertility preservation, diagnosis, and treatment of hypogonadism as well as LUTS. Unfortunately, there is also a lack of research in this area, but this is absolutely essential as well since urological problems can impair overall health, e.g. kidney function.

Laila Schneidewind¹✉, Thomas Neumann², Nadette Peters², Jennifer Kranz^{3,4}, Kai A. Probst³, Florian H. Heidel², Oliver W. Hakenberg¹ and William Krüger²

¹Department of Urology, University Medical Center Rostock, Rostock, Germany. ²Department of Internal Medicine C, University Medical Center Greifswald, Greifswald, Germany. ³Department of Urology, University Medical Center RWTH Aachen, Aachen, Germany. ⁴Department of Urology and Kidney Transplantation, Martin-Luther-University, Halle (Saale), Germany. ⁵Private Urological Practice, Zweibruecken, Germany. ✉email: Laila.schneidewind@med.uni-rostock.de

DATA AVAILABILITY

All data are available upon request from the corresponding author.

REFERENCES

- Wingard WR, Majhail NS, Brazaukas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobson D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29:2230–9.
- Neumann T, Peters N, Kranz J, Dräger DL, Heidel FH, Krüger W, et al. Significance of BK polyomavirus in long-term survivors after adult allogeneic stem cell transplantation. *Biology*. 2021;10:553. <https://doi.org/10.3390/biology10060553>.
- Torrent A, Ferrá C, Batlle M, Hidalgo F, Jimenez-Lorenzo MJ, Ribera JM. Prospective follow-up of adult long-term survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Med Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.038>.
- Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis at a single institution. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017;23:2159–65.
- Pinana JL, Valcarcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Sureda A, et al. Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single center experience. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;45:21–9.
- Liu H, Li YF, Liu BC, Ding JH, Chen BA, Xu WL, et al. A multicenter retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45:153–8.
- Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequelae of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2011;17:394–400.
- Shimoi T, Ando M, Munakata W, Kobayashi T, Kakhana K, Ohashi K, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transpl*. 2013;48:80–4.
- Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374:2256–67.
- Haavisto A, Mathiesen S, Suominen A, Lähteenmäki F, Sorensen K, Iversen M, et al. Male sexual function after hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a multicenter study. *Cancers*. 2020;12:1786. <https://doi.org/10.3390/cancers12071786>.
- Phelan R, Im A, Hunter RL, Inamoto Y, Lupo-Stanghellini MT, Rovio A, et al. Male-specific late effects in adult hematopoietic cell transplantation recipients: a systematic review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Transpl Cell Ther*. 2021;29:52666–6367. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.10.013>.
- Liu K, Cui K, Feng H, Lin H, Chen Y, Zhang Y, et al. JTE-013 supplementation improves erectile dysfunction in rats with streptozotocin-induced type I diabetes through the inhibition of the rho-kinase pathway, fibrosis, and apoptosis. *Andrology*. 2020;2:497–508.

ACKNOWLEDGEMENTS

Firstly, we like to thank all study participants. Secondly, we like to thank all study nurses and nurses of our department who made this study a great success—thank you for your advice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: TN and LS; methodology: LS; software: LS; validation: TN, NP and LS; formal analysis: TN and LS; investigation: all authors; resources: all authors; data curation: all authors; writing—original draft preparation: TN and LS; writing—review and editing: all authors; visualization: LS; supervision: WK, LS and FHH; project

Correspondence

1000

administration: TN and LS. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

FUNDING

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ADDITIONAL INFORMATION

Correspondence and requests for materials should be addressed to Laila Schneidewind.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022, corrected publication 2024