

**Offene, multizentrische Überwachungs-Studie  
zu respiratorischen Infektionen und Erkrankungen  
und weiteren Risikofaktoren  
im ersten Halbjahr nach Knochenmarktransplantation (KMT)**

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.) DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN  
FAKULTÄT III-BIOLOGI UND VORKLINISCHE MEDIZIN DER UNIVERSITÄT  
REGENSBURG

vorgelegt von  
Anna Małgorzata Berand  
aus Bogen

07/2005



**Offene, multizentrische Überwachungs-Studie  
zu respiratorischen Infektionen und Erkrankungen  
und weiteren Risikofaktoren  
im ersten Halbjahr nach Knochenmarktransplantation (KMT)**

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.) DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN  
FAKULTÄT III-BIOLOGI UND VORKLINISCHE MEDIZIN DER UNIVERSITÄT  
REGENSBURG

vorgelegt von  
Anna Małgorzata Berand  
aus Bogen

07/2005



**Promotionsgesuch eingereich am:**

06.07.2005

**Die Arbeit wurde angeleitet von:**

Prof. Dr. Dr. H. Kalbitzer

Prof. Dr. med. E. Holler

Prof. Dr. Robert Denk

**Prüfungsausschuss:**

03.11.2005

**Für meinen Ehemann**

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juli 2000 bis Juli 2004 an der Medizinischen Klinik II, Abteilung: Hämatologie und internistische Onkologie, Leiter: Prof. Dr. R. Andreesen, am Klinikum der Universität Regensburg erstellt.

Die Betreuung wurde von Herrn Prof. Dr. Dr. H. R. Kalbitzer am Lehrstuhl für Naturwissenschaftlichen Fakultät III-Biologie und vorklinische Medizin der Universität Regensburg übernommen. An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei ihm für die hilfreichen Diskussionen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. E. Holler, Klinikum Regensburg, für die Möglichkeit zur Promotion und sein stetig förderndes Interesse am Fortgang meiner Arbeit. Seine verständnisvolle und engagierte Betreuung waren mir eine wertvolle Hilfe. Ohne seinen klinischen und wissenschaftlichen Beistand wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen. Die der Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden anhand des von ihm entwickelten Erhebungsbogens gewonnen. Seine menschlichen Qualitäten bleiben mir immer ein Vorbild.

Für die Durchführung der Datensammlung bedanke ich mich bei den Mitarbeitern an den teilnehmenden Instituten der beteiligten Kliniken und des Klinikums Regensburg.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. R. Denk vom Lehrstuhl für Mathematik an der Universität Regensburg für die Unterstützung beim statistischen Teil der Arbeit.

Meinen Arbeitskollegen danke ich für das stets gute und harmonische Arbeitsklima und ihre Hilfsbereitschaft.

Darüber hinaus bedanke ich mich an dieser Stelle herzlich bei meinem lieben Ehemann Klaus für seine wertvolle Unterstützung, sein Verständnis und seine Geduld während der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern, die meine Entwicklung stets mit viel Liebe förderten, gebührt mein ganz besonderer Dank. Insbesondere meinem Vater, der nicht mehr bei uns ist.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Danksagung.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1. Geschichte der Knochenmarktransplantation.....	12
1.2. Transplantation .....	13
1.2.1. Ziel der Transplantation .....	13
1.2.2. Formen der Transplantation .....	14
1.2.3. Voraussetzungen für eine Transplantation.....	14
1.2.3.1. Spender-Empfänger-Auswahl .....	15
1.2.3.2. Konditionierung .....	15
1.2.3.3. Gewinnung der Stammzellen für eine Transplantation.....	16
1.2.4. Ablauf der Transplantation.....	18
1.2.5. Komplikationen nach Transplantationen .....	18
1.3. Infektionen.....	20
1.3.1. Infektionen allgemein.....	20
1.3.2. Infektiöse Komplikationen nach autologer und allogener Transplantation .....	21
1.3.3. Risikofaktoren für Infektionen nach Transplantationen.....	23
1.3.4. Viren.....	23
1.4. Prophylaktische Massnahmen .....	30
1.5. Gegenüberstellung autologer und allogener Transplantationen .....	31
1.6. Status quo der Transplantationen .....	34
1.7. Zielsetzung der Dissertation .....	35
<b>2. Patienten und Methoden.....</b>	<b>36</b>
2.1. Zeitraum .....	37
2.2. Studiedesign .....	38
2.3. Risikofaktoren .....	41
2.4. Methodik der Virusuntersuchung .....	56
2.4.1. Virus-Probe-Test-Kombinationen zur Erfassung von Infektionen .....	56
2.4.1.1. Tests zur Erfassung von Infektionen .....	56
2.4.1.2. Proben zur Erfassung von Infektionen .....	61
2.5. Virusstatus bei Patient und Spender vor Transplantation.....	63
2.6. Virologisches Screening vor und nach Transplantion.....	65

2.7. Symptomatische und asymptomatische Erkrankungen nach Transplantationen.....	67
2.8. Dokumentationsbögen und Methodik .....	68
2.9. Statistische Auswertung .....	71
2.9.1. Kurzbeschreibung der eingesetzten statistischen Verfahren.....	71
2.9.2. Anwendung der statistischen Verfahren in der Studie .....	75
2.9.3. Datenmanagement.....	77
2.9.4. Definitionen.....	78
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>80</b>
3.1. Inzidenz und Qualität der Virus-Probe-Test-Kombinationen .....	80
3.1.1. Inzidenz der Virus-Probe-Test-Kombinationen und Erkrankungen .....	80
3.1.2. Qualität der Virus-Probe-Test-Kombinationen und Erkrankungen .....	83
3.2. Symptomatische Erkrankungen.....	88
3.3. Infektionen als Todesursache .....	92
3.4. Virusnachweise nach Transplantation .....	93
3.4.1. Virusnachweise bei autologen und allogenen Patienten .....	93
3.4.2. Virusnachweise bei symptomatischen Erkrankungen.....	95
3.4.3. Korrelationen zwischen Virusnachweis und Mortalität bei symptomatischen Patienten .....	97
3.5. Risikofaktoren .....	98
3.5.1. Risikofaktoren bei autologen und allogenen Patienten .....	98
3.5.2. Risikofaktoren bei Virus-Infektion und -Erkrankung .....	102
3.6. Untersuchung des Einflusses des Adeno-Virus.....	107
3.6.1. Adeno-Virus-Nachweise in relevanten Quellen bei Virus-Infektion und Virus-Erkrankung.....	107
3.6.2. Patienten mit Erkrankung versus keine Erkrankung mit positivem/negativem ADV-Nachweis.....	113
3.6.3. Überlebensstatus bei einzelnen Erkrankungen mit positivem ADV-Nachweis .....	115
3.6.3.1. Patienten mit respiratorischen Erkrankungen (RTI) .....	116
3.6.3.1.1. Vergleich mit dem Einfluss weiterer Viren im respiratorischen Trakt .....	120
3.6.3.1.2. Risikofaktoren bei RTI-Erkrankung.....	125
3.6.3.2. Patienten mit Gastroenteritis (GE) .....	128
3.6.3.2.1. Risikofaktoren bei Gastroenteritis.....	132

3.6.3.3. Patienten mit hämorrhagischer Cystitis (HC) .....	136
3.6.3.4. Patienten mit Hepatitis (HE) .....	138
3.6.4. Klinische Beurteilung des Einflusses des Adeno-Virus auf einzelne Erkrankungen .....	140
3.6.5. Inzidenz und Einfluss des Adeno-Virus-Antikörper-Nachweises bei Patient und Spender vor KMT.....	140
3.7. Untersuchung des Einflusses des Cytomegalievirus (CMV) .....	143
3.7.1. Überlebensstatus bei einzelnen Erkrankungen (RTI, GE, HE) mit CMV-Nachweis.....	144
3.8. Untersuchung des Einflusses des Respiratory-Syncytial-Virus (RSV).....	147
3.9. Untersuchung des Einflusses der Para-/ Influenza .....	148
3.10. Untersuchung des Einflusses aller relevanten Viren (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.....	149
3.11. Analyse der Risikofaktoren für die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) .	153
3.12. Multivariate Analyse der an den Folgen der Transplantation gestorbenen allogen transplantierten Patienten mit Hilfe der Cox-Regression .....	167
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>179</b>
4.1. Einleitung .....	179
4.2. Patientenzahl und Beobachtungszeitraum.....	180
4.3. Material und Methoden .....	181
4.3.1. Zur Virusdiagnostik.....	181
4.3.2. Zu den Untersuchungsintervallen.....	182
4.4. Häufigkeiten der Virus-Infektionen .....	182
4.5. Virus-Infektionen im Zeitintervall nach Transplantation .....	183
4.6. Saisonale Verteilung von Virus-Infektionen .....	184
4.7. Häufigkeiten der Viruserkrankungen .....	184
4.7.1. RTI-Erkrankungen .....	185
4.7.2. GE-Erkrankungen.....	186
4.7.3. HC-Erkrankungen .....	186
4.7.4. HE-Erkrankungen.....	187
4.7.5. Probleme einer Aussage zu der Ursache der Erkrankung.....	187
4.8. Risikofaktoren für eine Virus-Infektion .....	187
4.9. Risikofaktoren für eine Virus-Erkrankung.....	191
4.10. Infektionen als Todesursache .....	192

4.11. Erkenntnisse zu den eingesetzten statistischen Verfahren .....	195
4.12. Ausblick.....	196
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>197</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>201</b>
6.1. Übersicht über die beteiligten KMT-Zentren .....	201
6.2. Dokumentationsbögen .....	202
 <b>Literaturverzeichnis.....</b>	 <b>227</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>233</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>235</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>238</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>240</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>241</b>

## 1. Einleitung

Die vorliegende multizentrische Studie basiert auf den Erfahrungen bereits abgeschlossener, retrospektiver Studien, die in den USA und in einigen europäischen Kliniken durchgeführt wurden und konnte nach langjähriger Planungsphase 1998 begonnen werden. Sie ist als eine prospektive und rein diagnostische Studie konzipiert, die multizentrisch an 10 Zentren für Knochenmark-Transplantation (KMT) durchgeführt wurde.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss respiratorischer Viren auf Infektionen, Erkrankungen sowie deren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten innerhalb des ersten halben Jahres nach einer Stammzell-Transplantation: Adeno- (ADV), Respiratory-Syncytial- (RSV), Cytomegalo-Virus (CMV) und Influenza, Parainfluenza sowie weiteren Risikofaktoren. Beleuchtet werden die wesentlichen Risikofaktoren (RF) für diese Infektionen und Erkrankungen im Einzelnen sowie deren multivariater Einfluss auf die transplantationsbedingte Mortalität.

Infektionen gelten als eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität in der frühen Posttransplantationsphase bei allogen oder autolog transplantierten Patienten. Viele virale Infektionserreger, besonders die respiratorischen Keime, die beim Gesunden nur ausnahmsweise eine lebensbedrohliche Erkrankung verursachen, führen bei immunsupprimierten Patienten zur einer erhöhten Morbidität. Das Ziel der Arbeit ist es daher, die respiratorischen Viren in ihrer Gesamtheit zu erfassen und zu analysieren, um damit einen Beitrag zur Frühdiagnostik und Therapie zu leisten.

Am Klinikum der Universität Regensburg und an 9 weiteren deutschen Zentren<sup>1</sup> wurden 478 Patienten transplantiert und auf die Bedeutung von Virusinfektionen und Viruserkrankungen untersucht.

---

<sup>1</sup> Siehe Anhang: Übersicht über die beteiligten KMT-Zentren

## 1.1. Geschichte der Knochenmarktransplantation

Bei Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheiten im Bereich der Blutbildung oder des Immunsystems wendet man heute häufiger als Ende der 70-er Jahre eine weltweit anerkannte Behandlungsmethode, die Knochenmarktransplantation (KMT) oder Periphera-Stammzell-Transplantation (PBStZT), an. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird unabhängig von der Quelle der Stammzellen einheitlich die Bezeichnung KMT verwendet. Die KMT hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten von einer Behandlung im Versuchsstadium zu einer festen, allgemein anerkannten Therapiemethode in der Klinik entwickelt<sup>2</sup>.

Der entscheidende Aspekt dieser Therapieform liegt in der Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen, die wie eine Bluttransfusion intravenös gegeben werden und die Blutbildung und die Knochenmarksfunktion regenerieren können. Die hämatopoetischen Stammzellen werden aus dem Knochenmark, peripherem Blut oder postpartalem Nabelschnurblut gewonnen. Besonders letztere Methode gewinnt als Quelle der hämatopoetischen Vorläuferzellen an Bedeutung. Nabelschnurblutbanken befinden sich gegenwärtig als Ergänzung zu den Knochenmarkspenderdateien im Aufbau.

Der erste Bericht einer intravenösen Infusion von Knochenmark als Therapieansatz stammt aus dem Jahre 1939<sup>3</sup>. Damals wurden einem Patienten mit aplastischer Anämie 18 ml Knochenmark seines Bruders intravenös verabreicht. Die moderne Ära erfolgreicher Knochenmarktransplantation wurde durch Tierversuche eingeleitet. Sie haben gezeigt, dass ein letales Knochenmarkversagen nach Ganzkörperbestrahlung durch eine nachfolgende intravenöse Knochenmarkübertragung verhindert werden kann. Grundlegende Untersuchungen führten danach zur Entdeckung transplantationsrelevanter Antigene (HLA-Antigene) und zur Entwicklung von Techniken zum Einfrieren und Konservieren hämatopoetischer Stammzellen.

---

<sup>2</sup> Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson F, Neiman PF, Lerner KG, Glucksberg H und Buckner CD (1975), BMT. N Engl J Med 1832-1843, 895-902

Kolb HJ (1986), Knochenmarktransplantation in der Bundesrepublik Deutschland: Bericht der Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarktransplantation. Dtsch. Ärztebl. 83, 2226-2234

O'Reilly R (1983), Allogenic bone marrow transplantation: current status and future directions. Blood 62, 941

<sup>3</sup> Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ (1939), Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow: Case report. Ann. Intern. Med. 13 (1939) 357

Zu Beginn der 60-er Jahre gelang es einer Arbeitsgruppe in Seattle/USA nach ersten erfolgreichen Transplantationen, diese als therapeutisches Prinzip zu etablieren. Diese Therapieverfahren haben heutzutage einen festen Platz in der Behandlung der Leukämie eingenommen.

## **1.2. Transplantation**

### **1.2.1. Ziel der Transplantation**

Die Stammzelltransplantation ist eine sehr junge und sehr spezielle Therapieform, die sich in mehrere Behandlungsphasen mit eigenen Besonderheiten und Nebenwirkungen gliedert. Ihr Ziel besteht in der Beseitigung einer malignen Zellpopulation und ihrem Ersatz durch normale Zellelemente oder im primären Ersatz eines fehlenden oder funktionell abartigen Zelltyps. Das Therapieprinzip besteht in der ersten Phase in der Konditionierung und Unterdrückung des Immunsystems durch die Immunsuppression zur Vermeidung einer Abstoßung des Transplantats sowie der Schaffung von Raum, in den spongiösen Knochenmark-Kavitäten für das zu transplantierende Knochenmark.

Die Gewinnung von Stammzellen erfolgt aus dem Blut Erwachsener<sup>4</sup> (Periphere Blutstammzelltransplantation, PBStZT), aus Knochenmark (Knochenmarktransplantation, KMT) und aus Nabelschnurblut<sup>5</sup>. KMT wird nur noch für allogene Transplantationen eingesetzt und zunehmend durch die PBStZ ersetzt, wobei beide Stammzellenquellen keine Vor- oder Nachteile für den Verlauf des Verfahrens haben.

---

<sup>4</sup> Richman CM, Weiner RS und Yankee RS (1976), Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. Blood 47, 1031-1039

<sup>5</sup> Zander AR, Lyding J und Bielack S (1991), Transplantation with blood stem cells. Blood Cells 17 (2), 301-309

### **1.2.2. Formen der Transplantation**

Je nach Herkunft der Stammzellen unterscheidet man zwischen der **allogenen** bzw. **syngenen** Transplantation und der **autologen** Transplantation. Die Stammzellen können entweder durch Entnahme von Knochenmark (Knochenmarktransplantation) oder nach einer speziellen Vorbehandlung aus dem Blut gewonnen werden. Der Unterschied besteht in der Herkunft der Stammzellen:

Bei der **syngenen** KMT ist der Spender ein eineiiger Zwilling des Patienten.

Die **autologe** PBStZT bedeutet die Rückübertragung von im Verlauf einer früheren Therapie gewonnener und kryokonservierter patienteneigener Stammzellen.

Bei der **allogenen** KMT kann das kranke Knochenmark durch ein gesundes Spenderknochenmark ersetzt werden, wobei der Empfänger im Gegensatz zu einer Organtransplantation auch ein völlig neues Immunsystem erhält.

Die Stammzellreinfusion wird immer im Anschluss an eine Hochdosistherapie durchgeführt.

### **1.2.3. Voraussetzungen für eine Transplantation**

Zur erfolgreichen Durchführung einer Knochenmarktransplantation müssen zwei Bedingungen erfüllt werden:

- Die Entfernung (Abtötung) der bösartigen Zellen durch eine myelosuppressive- oder myeloablative Therapie
- Die Sicherstellung des Anwachsens des Transplantats bei allogen transplantierten Patienten, d. h. die Verminderung der Gefahr einer Abstoßung

Alle Transplantationen bringen generell Komplikationen mit sich, die am Ende Einfluss auf das Überleben der Patienten nehmen können. Durch die Verbesserung der supportiven Therapie, wie z.B. neue Techniken der Thrombozytensubstitution sowie Transplantatmanipulationen wird die Grundlage für den erfolgreichen Verlauf einer KMT geschaffen. Zudem können durch

Dekontamination und Isolation in keimarmen Räumen infektiöse Komplikationen reduziert und damit bessere Transplantationsergebnisse erzielt werden.

### **1.2.3.1. Spender-Empfänger-Auswahl**

Die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation ist eine immungenetische Übereinstimmung, d.h. die Kompatibilität der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger. Der Spender wird daher in der Regel durch HLA-identischen Geschwister, selten durch einen anderen Verwandten gestellt. Findet sich unter den Geschwistern und Verwandten kein passender Spender, besteht die Möglichkeit der Suche nach einem fremden, unverwandten Spender aus nationalen und internationalen Knochenmarkspenderregistern. Die meisten KMT bei hämatologischen Erkrankungen wurden deshalb mit HLA-voll- bzw. –weitgehendkompatiblen Spender-Empfänger-Konstellationen durchgeführt.

Die Suche nach Spendern erfolgt in folgender Reihenfolge:

- monozygote Zwillinge (syngene KMT)
- identische verwandte oder nicht-verwandte Spender/Empfänger (allogene KMT)
- nur HLA-teilidentische Spender in einem Haplotyp (Familienmitglieder)

### **1.2.3.2. Konditionierung**

Eine Konditionierungs-Therapie (Vorbehandlung) besteht aus:

- einer Hochdosischemotherapie (HD) und
- einer Immunsuppressivtherapie

Das Konzept der Hochdosischemotherapie basiert auf der Applikation höchstmöglicher Zytostatikadosen mit dem Ziel der weitgehenden Vernichtung der bösartigen Zellklone und Schwächung des Immunsystems unter Umgehung der dosislimitierenden Myelosuppression durch Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Ziel einer spezifischen Immunsuppressiva ist eine selektive Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers sowie eine Reduzierung der Interaktionen zwischen den transplantierten immunreaktiven Zellen und dem Empfängerorganismus, die als Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) bezeichnet werden.

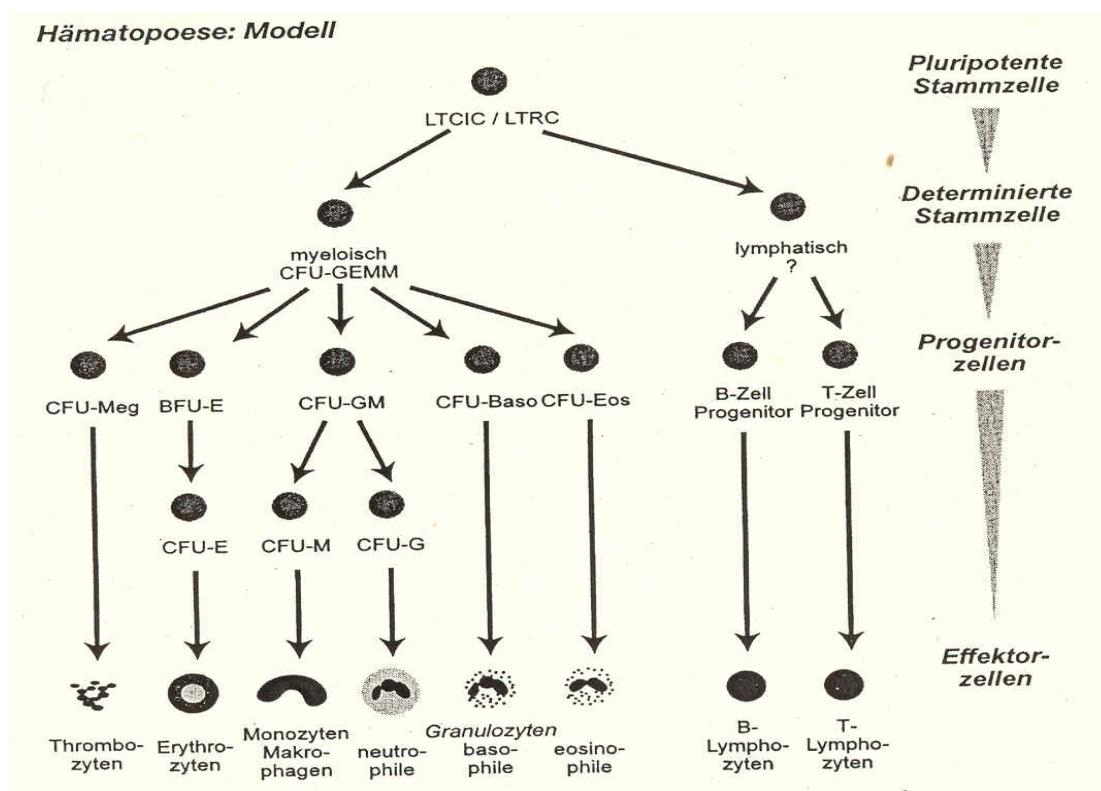
Die Konditionierung bei den zu transplantierenden Patienten wird in der Regel in fünf bis sieben Tagen durchgeführt. Ein typisches Konditionierungsschema besteht üblicherweise aus einer Chemotherapie, eventuell in Verbindung mit einer Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation, TBI). Um die bestrahlungsvermittelte Toxizität zu senken und die Zellvernichtung zu erhöhen, wird die Ganzkörperbestrahlung fraktioniert durchgeführt. Je nach Krankheitsbild und Situation des Patienten kann man auf die Ganzkörperbestrahlung verzichten und ausschließlich eine HD-Chemotherapie einsetzen.

Nach einer Konditionierung und ein- oder zweitägiger Pause wird die intravenöse Gabe von hämapoetischen Stammzellen über einen großvolumigen zentralvenösen Katheder transfundiert (sogenannter Tag „Null“).

### **1.2.3.3. Gewinnung der Stammzellen für eine Transplantation**

Für eine Transplantation benötigt man pluripotente (unreife) Stammzellen, aus denen sich alle Zellen des peripheren Blutes entwickeln. Durch ihre Unreife können diese Zellen nicht alleine aufgrund ihres Aussehens erkannt werden. Sie sind morphologisch nicht charakterisiert. Nur durch funktionelle Tests und den Nachweis eines bestimmten Eiweißmoleküls, dem CD34-Antigen auf den Stammzellen, können sie definiert und kann die Anzahl der Stammzellen bestimmt werden. Diese ist bei der Transplantation von Blutstammzellen wichtig. Der Anteil CD34-positiver Stammzellen beträgt im Knochenmark 1 bis 2%, im Blut 0,1% bis 0,2% und im Nabelschnurblut 0,8% bis 1,2%. Nach einer Chemotherapie und anschließender Stimulation der Hämatopoiese mit einem Wachstumsfaktor wie G-CSF werden vermehrt CD34-positive Zellen aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt, so dass auch im peripheren Blut Stammzellkonzentrationen in ausreichender Menge (1% bis 2% der mononukleären Zellen) erreicht werden. Durch die Bestimmung der Anzahl der CD34-positiven Zellen kann sichergestellt werden, dass das Transplantat eine ausreichende Menge der Stammzellen enthält. Bei der Transplantation vom Knochenmark ist diese Bestimmung nicht nötig.

Die folgende Abbildung zeigt die Bildung von pluripotenten Zellen des Knochenmarks und des peripheren Blutes:



Baso Basophile, BFU "burst-forming unit", CFU "colony-forming unit", E Erythrozyten, Eso Esophile, G Granulozyten, LTCIC "long-term culture initiating cell", LTRC "long-term repopulating cell", M Monozyten/ Makrophagen, Meg Megakaryozyten.

Abb. 1: Bildung von pluripotenten Zellen des Knochenmarks und des peripheren Blutes<sup>6</sup>

Nach der Stimulation durch Chemotherapie oder Zytokine (Wachstumsfaktoren) werden die Vorläuferzellen der CD34-positiven Blutzellen im peripheren Blut überwacht und mittels Leukopherese (Durchflußvolumen ca. 10-20 Liter<sup>7</sup>) gewonnen. Aus dem Knochenmark des Spenders (aus dem Beckenkamm) werden die Stammzellen aus ca. 1 Liter Knochenmarkblut in Vollnarkose entnommen. Insgesamt braucht man ca.  $2 \times 10^8$  kernhaltige Zellen oder  $2 \times 10^6$  CD34-positive Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers.

<sup>6</sup> Berger, Engelhardt, Mertelsmann, Das Rote Buch 1997/98: ecomed, 1997, 14

<sup>7</sup> Passos-Coelho JL et al (1995), Blood 85: 1138-1143

#### 1.2.4. Ablauf der Transplantation

Nach Abschluß der myeloablativen Hochdosistherapie (Konditionierungsbehandlung) werden nach ein- bis zweitägiger Pause ohne Chemo- oder Chemo-Strahlentherapie die Stammzellen in ausreichender Anzahl und Qualität intravenös (i.v.) transfundiert (Tag 0). Die Blutstammzellen oder Knochenmarkzellen werden über den Hickmankatheter verabreicht. Zusätzlich wird am Tag vor Transplantation mit intravenösen Immunsuppressiva begonnen, die bis sechs Monate nach der Transplantation verabreicht wird.

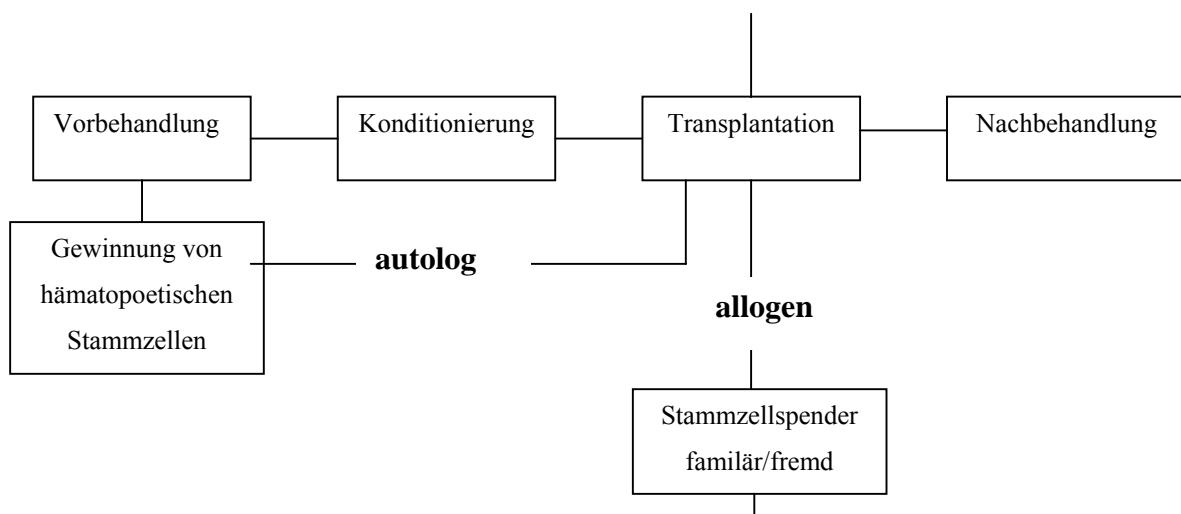


Abb. 2: Ablauf der Transplantation<sup>8</sup>

Unterschiedliche Erkrankungen bedingen eine unterschiedliche Dringlichkeit für die Durchführung einer Transplantation. So sollte die Transplantation bei akuter Leukämie (AL) zeitnah nach der letzten Chemotherapie erfolgen. Bei Krankheiten wie z.B. AML oder ALL kann bei Vorliegen einer Remission sogar eine sofortige Transplantation notwendig sein. Bei der chronisch-myeloischen Leukämie (CML), Osteomyelofibrose (OMF), niedrigemalige Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) kann diese Zeitspanne teilweise mehr als ein Jahr betragen.

#### 1.2.5. Komplikationen nach Transplantationen

Die Transplantation von Knochenmark und peripheren hämatopoetischen Stammzellen hat sich in letzten Jahren rasant weiterentwickelt. Die Weiterentwicklung spiegelt sich einerseits in einer Verbesserung der Heilungschancen der behandelten Patienten und andererseits in einer

<sup>8</sup> Berger, Engelhardt, Mertelsmann (1997), Das Rote Buch 1997/98: ecomed, 1997, 177

Verringerung der akuten, mittel- und langfristigen Komplikationen und Folgestörungen nach Transplantation wieder.

Obwohl zweidrittel aller Patienten mit Leukämien heute durch Transplantation in einem früheren Stadium geheilt werden, gibt es immer noch eine hohe Rate spezifischer Komplikationen, die vor allem im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation tödlich verlaufen können.

Die wichtigsten Komplikationen bei autologen Stammzelltransplantationen stellen trotz des prophylaktischen und therapeutischen Einsatzes antiviraler, antifungaler und antibakterieller Substanzen die Infektionen dar.

Zu den wesentlichen Komplikationen bei allogenen Knochenmarktransplantationen zählt die Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR). Zielorgane der akuten GvHD sind epitheliale Strukturen von Haut, Darm und Leber. Die GvHR ist ein pathologischer Prozeß, der durch die Übertragung von immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders ausgelöst wird. Diese T-Lymphozyten reagieren gegen Antigen-Strukturen des Empfängergewebes, weil eine genetisch determinierte Nichtübereinstimmung von HLA-Merkmalen zwischen Knochenmark-Spender und Empfänger besteht<sup>9</sup>. Für Patienten mit einem eineiigen Zwilling oder einem HLA-identischen Geschwister bestehen ideale Möglichkeiten einer Transplantation. Die Wahrscheinlichkeit, im erweiterten Familienkreis oder unter unverwandten Personen einen passenden Spender zu finden, hängt von der Häufigkeit der HLA-Haplotypen des Patienten ab. Trotz Identität aller HLA-Antigene können schwere Immunreaktionen auftreten, die sich gegen sogenannte Minor-Antigene oder Nicht-HLA-Antigene richten. Eine Immuntoleranz entsteht erst, nachdem immunkompetente Zellen im Empfänger aus dem Transplantat herangereift sind. Bei etwa 30%-70% der Patienten mit einer akuten GvHD treten in verschieden starker Ausprägung die typischen Symptome auf. Zu ihrer Einteilung wurde das Schema von Glucksberg<sup>10</sup> herangezogen.

---

<sup>9</sup> Beelen DW (1992), Prinzipien der Infekt Prävention im Rahmen der allogenen Knochenmarktransplantation; Zeitschrift für Transplantationsmedizin 4. Jahrg., 85-91

<sup>10</sup> Glucksberg H, Storb R und Fefer A (1974), Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation 18, 295-304

Eine akute GvHD tritt in der Regel in den ersten drei Monaten nach Transplantation auf, die dann nach dem 100. Tag in eine chronische GvHD übergehen kann<sup>11</sup>. Es wird zwischen einer limitierten und einer extensiven Form<sup>12</sup> der chronischen GvHD unterschieden. Die GvHD sowie ihre Prophylaxe und Therapie stellen weitere Faktoren dar, die die Stärke der Immunschwäche des Patienten determinieren und damit zu den tödlichen Infektionen beitragen.

Frühdiagnostik und Prophylaxis von Infektionen bei Patienten mit akuter und chronischer GvHD, die häufig nicht an der GvHD selbst, sondern an assoziierten Infektionen sterben, gehören zu den wichtigsten Bestandteilen der Versorgung von stammzelltransplantierten Patienten.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass das Transplantat infolge

- einer qualitativ oder quantitativ nicht ausreichenden Zahl transplantierter hämatopoetischer Stammzellen,
- Störungen im Bereich des Knochenmark-Milieus des Empfängers,
- Stammzelltoxizität von Arzneimitteln oder
- durch Virusinfektionen

nicht anwächst (Abstoßungsreaktion des Transplantats). Bei HLA-identischen Geschwistern kommt dieses allerdings selten vor.

### **1.3. Infektionen**

#### **1.3.1. Infektionen allgemein**

Besondere Bedeutung kommt der Infektionsgefahr während der akuten Transplantationsphase und der Phase der Neutropenie zu, da einerseits die individuelle Abwehr nicht mehr vorhanden ist und zum andern die therapieinduzierte Störung der Schleimhäute (Mucositis, zentralvenöser Venenkatheter) eine zentrale Infektionsquelle darstellt. Durch die Neutropenie und

---

<sup>11</sup> Sullivan KM, Agura E und Anasetti C (1991), Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol 28, 250-259

<sup>12</sup> Shulman HM, Sullivan KM und Weiden PL (1980), Chronic graft-versus-host syndrom in man: a clinicopathological study of 20 long-term Seattle patients. Am J Med 69, 204

Schädigung der natürlichen Barrieren besteht für KMT-Patienten eine starke Gefährdung für schwere, oft letale Infektionen. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen und das Überleben der KMT-Patienten sind die Graft-versus-Host-Reaktion, ihre Prophylaxe und Therapie sowie die verzögerte Immunrekonstitution.

Zu den auftretenden infektiösen Symptomen gehören Fieber mit unklarer Genese (FUO), Dyspnoe mit Pneumoniezeichen, Sinusitis, Konjunktivitis und Sepsis. Mit zeitlicher Verzögerung folgen dann Gastroenteritis, Hepatitis und Hämorrhagische Cystitis.

Der gefährlichste Manifestationsort von Infektionen, aber auch von chemo-assoziierten toxischen Komplikationen ist die Lunge. Die Pneumonie, insbesondere die interstitielle Pneumonie, wird hauptsächlich durch den Cytomegalie-Virus, den Herpes-Simplex-Virus, den Varicella-Zoster-Virus, den Adeno-Virus oder andere respiratorische Viren ausgelöst<sup>13</sup>. Die Komplikationen treten zu unterschiedlichsten Zeitpunkten auf und sind phasenspezifisch. Zu den wichtigsten Infektionen in der Aplasiephase gehören neben bakteriellen Infekten Pilzinfektionen (Candida, Aspergillus). Nach der Phase des Engraftment wurden Pilz- und Virusinfektionen beobachtet.

### **1.3.2. Infektiöse Komplikationen nach autologer und allogener Transplantation**

Die Art und Häufigkeit der infektiösen Komplikationen nach KMT hängen ab von:

- dem Therapieverfahren,
- der Art der Konditionierung,
- der Dauer der Aplasiephase.

Die periphere Aplasiephase bis zum Anwachsen des Transplantats (Take) dauert 8 bis 14 Tage bei Patienten nach PBStZ-Transplantation und 16 bis 25 Tage nach KMT. Nach dem Anwachsen des Transplantats besteht weiterhin eine erhöhte Anfälligkeit für Virus-Infektionen.

Die Inzidenz der Infektionen kann man in vier Abschnitte einteilen:

1. Phase: 2 bis 3 Wochen nach KMT
2. Phase: 30 bis 100 Tage nach KMT
3. Phase: 4 bis 6 Monaten nach KMT

---

<sup>13</sup> Schaefer UW, Beelen DW (1991), Knochenmarktransplantation, 2. überarb. Auflage (1991)

#### 4. Phase: 12 bis 15 Monaten nach KMT

Zu den wichtigsten Infektionen in den ersten 2 bis 3 Wochen nach KMT, in der Aplasiephase, gehören neben den Pilzinfektionen (z.B. Candida, Aspergillus) auch die bakteriellen Infektionen, die durch grampositive und gramnegative Keime verursacht werden. Im Vordergrund innerhalb der 2. Phase von 30 bis 100 Tagen nach KMT stehen die interstitiellen Pneumonien, die durch den Cytomegalievirus verursacht werden<sup>14</sup>. Durch die bekannten Risikofaktoren Alter, akute GvHD, Ganzkörperbestrahlung, Methotrexat-prophylaxe sowie durch den pathologischen Zusammenhang zwischen Lungenschädigung und Immunsuppressiva<sup>15</sup> wird die CMV-Pneumonie unterstützt. Durch die Verbesserung der CMV-Prophylaxe und -Therapie würden heute aber Infektionen durch andere Viren in den Vordergrund treten.

Nach 4 bis 6 Monaten, besonders nach allogener Transplantation, können weitere Infektionen auftreten. Die schwerwiegenden infektiologischen Komplikationen, die KMT-Patienten in der Posttransplantationsphase gefährden können, werden zu großen Teilen respiratorischen Viren angelastet. Vor allem das Adeno-Virus (ADV), Para-/ Influenza, Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), die neben dem Cytomegalie-Virus (CMV) auftreten können, sind für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unter immunsupprimierten Patienten verantwortlich. Daher erscheint eine Prophylaxe sinnvoll. In der ambulanten Nachsorge nach KMT werden daher regelmäßige Kontrollen durchgeführt. Es wird dabei kontrolliert, ob erneute Infektionen durch noch nicht abgelaufene chronische GvHD, die über Monate und Jahre persistieren kann, oder eine prolongierte Immunsuppression aufgetreten sind.

Das Auftreten der erhöhten Infektionsanfälligkeit kann nach der chronischen GvHD und der Einnahme von Immunsuppressiva noch durch weitere Immundefekte gesteigert werden.

Bei einem normalen Verlauf nach KMT sind Patienten mit normaler Immunrekonstitution in der Regel spätestens ab dem 2. Jahr nicht mehr durch die opportunistischen Infektionen gefährdet.

---

<sup>14</sup> Ostendorf P, Ehninger G, Dopfer R et al. (1986), Zytomegalieinfektionen nach Knochenmarktransplantation. THW 36 (1986) 3470-3482

<sup>15</sup> Weiner RS, Bortin MM, Gale RP et al (1986), Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation: Assessment of risk factors. Ann. intern. Med. 104 (1986) 168-175

### **1.3.3. Risikofaktoren für Infektionen nach Transplantationen**

Die Gesamtheit der Risikofaktoren (RF) für eine Infektion kann man in zwei Gruppen einteilen:

#### **a) Die Risikofaktoren vor KMT:**

- Alter des Patienten
- remissionsinduzierende Therapie (Intensität, Dauer)
- Konditionierung (hochdosierte Chemotherapie +/- Radiotherapie, myeloablativ)
- Durchseuchung
- frühere Infektionen
- GvHD-Prophylaxe
- antivirale Prophylaxe (Virostatika, Immunglobuline)

#### **b) Die Risikofaktoren nach KMT:**

<b>allogene KMT/PBStZT</b>	<b>autologe PBStZT/KMT</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Granulozytopenie (Neutropenie)</li><li>▪ Granulozytenfunktionstörung</li><li>▪ ausgeprägte T-Zell-Suspension</li><li>▪ Hautläsionen (Venenkatheter und andere iatrogene Wunden)</li><li>▪ Schleimhautverletzung (Mucositis)</li><li>▪ Blutungen/ Hämatome</li><li>▪ Organfunktionstörungen (z.B. Stenose)</li><li>▪ akute/ chronische GvHD</li><li>▪ Therapie einer GvHD</li><li>▪ große Besiedlung durch Viren, Pilze, Bakterien</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Granulozytopenie (Neutropenie)</li><li>▪ Granulozytenfunktionstörung</li><li>▪ geringer T-Zell-Suspension</li><li>▪ Hautläsionen (Venenkatheter und andere iatrogene Wunden)</li><li>▪ gelegentliche Besiedlung durch Viren, Pilze, Bakterien</li></ul>

Tab. 1: Risikofaktoren nach KMT bei allogener und autologer Transplantation

### **1.3.4. Viren**

Heutige Formen der Immunsuppression haben die Aufgabe der Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen beim KMT-Patienten. Die Immunsuppression ist jedoch weit davon entfernt,

spezifisch zu wirken und einzelne unerwünschte Immunreaktionen unter Erhalt der allgemeinen Immunkompetenz des Patienten zu unterdrücken. Die Herabsetzung der Immunkompetenz des Behandelten ist verbunden mit der Gefahr des Auftretens opportunistischer Infektionen. Bei der Überwindung der meisten viralen Infektionen steht die Elimination virusinfizierter Zellen im Vordergrund. Virale Infektionserreger haben sich eine Vielzahl unterschiedlicher Strategien angeeignet, um dem vom Immunsystem ausgeübten Selektionsdruck zu entgehen. Somit beeinflusst der Verlust der Immunkompetenz sehr stark den Verlauf von viralen Infektionskrankheiten. Eine erhöhte Pathogenität bei immunsupprimierten Patienten weisen u.a. die Erreger aus der Gruppe der humanpathogenen Herpesviren auf. Eine besondere Gefährdung geht von nosokomial übertragenen Virusinfektionen aus, wie beispielsweise vom Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Adeno-Virus (ADV) und Humanes-Zytomegalievirus (HCMV). Diese viralen Infektionserreger und die durch sie verursachten Krankheitsbilder sind für die KMT-Patienten oft lebensbedrohlich.

Gegenwärtig sind acht humane Herpesviren bekannt, die eine sehr weit verbreitete Virusfamilie darstellen. Auf der Basis genetischer Merkmale wird zwischen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Herpesviren differenziert (siehe folgende Tab. 2). Die Gruppe der Herpesviren zeichnet sich durch ihr Vermögen aus, nach der Primärinfektion lebenslang im menschlichen Organismus latent zu persistieren. Bei der Reaktivierung repliziert sich das Virus und wird erneut ausgeschieden, so dass Rezidive von Krankheiten auftreten können. Klinische Manifestationen können sowohl während der primären als auch während der reaktivierten Phase der Infektion auftreten (zum Beispiel Varizellen, Herpeszoster, Stomatitis Aphosa, Herpessimplex-Virus-Enzephalitis). Das Auftreten der klinischen Erscheinungen ist erregerabhängig und sehr unterschiedlich. Das bedeutet, dass primäre und rekurrente Infektionsphase häufig subklinisch und unerkannt bleiben, insbesondere bei Infektionen mit EBV, CMV, HHV6 und HHV7. Bei den humanen Herpesviren bestehen Unterschiede bezüglich des Zielzelltropismus, der Pathogenese und der verursachten Krankheiten. So werden für die Adsorption und den Eintritt der Viren in die Wirtzelle unterschiedliche Rezeptoren benutzt, die den Gewebetropismus des jeweiligen Virus bestimmen. Aus dem bisher Gesagten folgt, dass der Verlust der Immunkompetenz zwangsläufig Effekte auf den Verlauf viraler Infektionskrankheiten hat. Infolge der Immunsuppression steigt nicht so sehr die absolute Häufigkeit viraler Infektion an. Mit zunehmender Immundefizienz kommt es vielmehr zu einer Verschiebung inapparenter Infektionen zu klinisch manifesten, schweren bis lebensbedrohlichen Infektionsverläufen. Ein teilweiser oder völliger Verlust der normalen Reaktivität des Immunsystems kann darüber

hinaus das Auftreten von Krankheitsbildern (Organmanifestation) begünstigen, die beim Gesunden weitgehend unerkannt bleiben.

<b>Virus</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Subfamilie</b>	<b>Seroprevalenz (%)</b>	<b>Latenzort</b>
Herpes-simplex-Virus Typ1	HSV 1 (HHV 1)	α	>80	Trigeminalgangiom
Herpes-simplex-Virus Typ2	HSV 2 (HHV 2)	α	<20	Sakralganglien
Varicella-Zoster-Virus	VZV (HHV 3)	α	>95	sensorische Wurzel der Spinalganglien
Epstein-Barr-Virus	EBV (HHV 4)	γ	>95	B-Lymphozyten
Zytomegalovirus	CMV (HHV 5)	β	etwa 50	myelomonozytäre Vorläuferzellen
Herpesvirus 6	HHV 6	β	etwa 80	Lymphozyten
Herpesvirus 7	HHV 7	β	etwa 80	Lymphozyten
Herpesvirus 8 (Kaposi-Sarcom assoziiertes Herpesvirus)	HHV 8 (KSHV)	γ	2 – 3	Lymphozyten

Tab. 2: Humane Herpesviren<sup>16</sup>

Da nicht alle Viren der Herpesvirusgruppe Untersuchungsgegenstand der Arbeit waren, werden im Folgenden nur die hier relevanten respiratorischen (ADV, RSV, Para-/Influenza) und Herpes-Viren beschrieben.

<sup>16</sup> Suttorp N, Mielke M, Kiehl W, Stück B (2004), Infektionskrankheiten, 572

## **Adeno-Virus (ADV)**

1953 wurden die Adenoviren von Rowe und Mitarbeitern in Explantaten menschlicher Tonsillen entdeckt. Inzwischen sind mehr als 40 Serotypen bekannt. Adenoviren infizieren alle Schleimhäute des Organismus. Zielzellen sind vor allem Epithelzellen und lymphoide Zellen und replizieren sich anfänglich im Rachen, in den Konjunktiven oder im Darm. Anders als bei Patienten mit ausgeprägtem Immundefekt, breiten sich die Adenoviren in den lokalen Lymphknoten aus. Es kommt häufiger zu schweren, generalisierten Adeno-Virus-Infektionen. Die Bedeutung der Adenoviren wurde bei akuten respiratorischen und gastrointestinale Erkrankungen<sup>17</sup> schnell erkannt. Klinisch äußern sich die Infektion mit Adenoviren als Atemwegsinfekt, als Hepatitis, Hämorrhagische Cystitis und als Infektion des Gastrointestinaltraktes; darüber hinaus als persistierende Harnwegsinfektionen und Meningoenzephalitis. Adenoviren-Infektionen sind weltweit verbreitet und treten oft in den kalten Jahreszeiten auf.

Infektionen mit Adenoviren hinterlassen eine relativ dauerhafte Immunität. Bei den Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes mit Adenoviren sind hohes Fieber und respiratorische Symptome mit Begleitung der Konjunktiven die Regel. Obwohl die Zuordnung von Adeno-Virus-Serotypen schwierig ist, fallen bei der Gastroenteritis die Adeno-Virus-Typen 40 und 41 auf. Die Identifikation von Adenoviren kann durch Elektronenmikroskop, IFT, PCR und Antigen-Nachweis (ELISA) in Zellkulturen erfolgen. Der Direktnachweis von Adeno-Virus-Antigen in Stuhlproben oder Rektalabstrichen bringt für die Diagnostik wesentliche Vorteile. Der RIDASCREEN® Adenovirustest, der bei diesem Projekt verwendet wurde, ist als Enzymimmunoassay eine einfache und hochsensitive Methode, die für einen frühen und zuverlässigen Direktnachweis von Adeno-Virus-Antigen wesentliche Vorteile bringt.

---

<sup>17</sup> Hermann JE, Perron-Henry DM, Stobbs-Walro D, Blacklow NR (1987), Preparation and characterization of monoclonal antibodies to enteric adenovirus types 40 and 41. Arch. Virology 94, 259-265

Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Johansson (1984), Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. J. Clin. Microbiol. 20, 365-372

Kidd AH, Harley EH, Erasmus MJ (1985), Specific detection and typing of adenovirus types 40 and 41 in stool specimens by dot blood hybridization. J. Clin. Microbiol. 22, 934-939

Cukor G, Blacklow NR (1984), Human viral gastroenteritis, Microbiological Reviews 48, 157-179

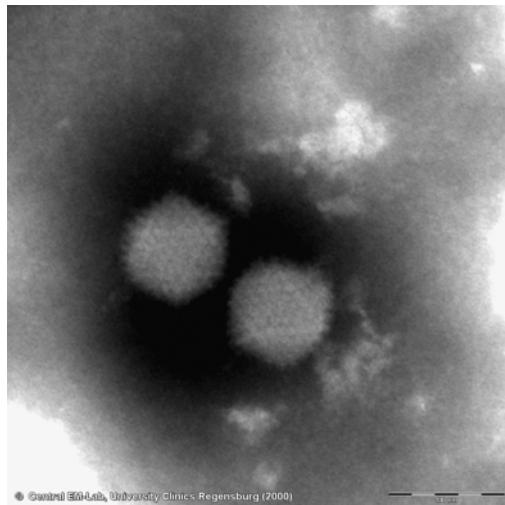


Abb. 3: Das Adeno-Virus (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert)

### **Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)**

Das Respiratory-Syncytial-Virus gehört zur Familie der Paramyxoviridae. RSV repliziert sich zunächst in der Schleimhaut von Nase und Rachen und breitet sich weiter als aspiriertes Sekret in die tieferen Atemwege der Trachea, Bronchien, Bronchiolen und Alveolen aus. Die Folge der Erkrankungen ist die Zerstörung des Bronchialepithels. Es kommt zu Entzündungen, Ödemen und Zellnekrosen. Bei Patienten ohne vorherigen Kontakt mit RSV, also hauptsächlich bei Säuglingen und Kleinkindern, kommen nicht selten schwere Infektionsverläufe des Respirationstraktes mit Bronchitis (ca. 50%) oder Pneumonitis (ca. 25%) vor. Die Erkrankungen von Immunsupprimierten durch RSV zeigen besonders häufig schwere Infektionsverläufe mit einer tendenziellen Zunahme an Todesfällen.

Das RS-Virus wird durch Tröpfcheninfektionen übertragen und erzeugt regelmäßig im Winterhalbjahr Epidemien wie beispielsweise Bronchiolitis, obstruktive Bronchitis oder Pneumonie. Bei Patienten mit Knochenmarktransplantation kann es schwere, lebensbedrohliche Pneumonien hervorrufen. Die Erkrankung beginnt oft zunächst nur mit Schnupfen, Halsentzündung und Fieber. Bei Befall der tiefen Atemwege kommt es zu Husten, Tachydyspnoe, Atemnot und Unruhe. Infizierte Zellen lassen sich in Rachenspülwasser, Rachen- oder Nasensekret oder Bronchialsekret nachweisen. Verwendet werden Immunfluoreszenztests (IFT) zum Nachweis viraler Antigene, PCR für RNA-Nachweise sowie ELISA und Komplementbindungsreaktion (KBR) für den Nachweis eines spezifischen Antikörpers. Entscheidend für die Auswahl der Methode ist das klinische Bild bei der

Diagnostik. Das Röntgenbild zeigt oft diffus über die Lunge verteilte peribronchiale und pneumonische Infiltrate mit streifigen Verdichtungen sowie Dytelektase, Atelakte und erhebliche Überblähung. Die Entzündungszeichen im Bild sind uncharakteristisch. Serologische Untersuchungen kommen oft zu spät. Der Schnellantigentest (Ag-ELISA) oder Immunfluoreszenztest im Rachenspülwasser hingegen liefern Erreger nachweise innerhalb kurzer Zeit.

## **Influenza**

Die drei Influenzavirustypen A, B und C werden durch Tröpfcheninfektion übertragen und wurden 1933 erstmals bei Menschen isoliert. Zielzellen für Influenzaviren sind Epithelzellen des oberen und unteren respiratorischen Trakts. Die Inkubationszeit beträgt 1-5 Tage bis zum Auftreten der Symptome einer lokalen Erkrankung. Diese beginnt abrupt mit Kopschmerzen, Schüttelfrost, Husten, hohem Fieber und ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Bei den immunsuppressiven Patienten bildet sich eine Pneumonie aus, die eine primäre Influenza-Virus-Pneumonie - oder häufiger - eine sekundär-bakterielle Pneumonie darstellt. Dabei können sich hämorrhagische Pneumonien herausbilden, die mit hohen Sterblichkeitsraten einhergehen. Der Erreger lässt sich in Rachenspülwasser, Rachenabstrich oder Bronchialsekret durch Anzüchtung (Gewebekultur) oder PCR nachweisen. Der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum ist mittels ELISA (IgG und IgM) möglich.

## **Parainfluenza**

Die Parainfluenzaviren vom Typ 1-3 kommen nur beim Menschen vor und sind weltweit verbreitete Erreger von meist banalen Erkältungskrankheiten. Parainfluenzaviren befallen primär die Epithelien des oberen (die Schleimhäute der Nase und Rachen) und gelegentlich auch des unteren (Kehlkopf) respiratorischen Trakts. Fehlt die Immunität, können besonders beim Typ 3 schwere Pneumonien auftreten. Nach 2-4 Tagen Inkubationsperiode treten Fieber, Husten, Schnupfen, Rhinitis, Pharyngitis mit gerötetem Rachen und Tonsillen auf. Der Erreger kann in Rachenspülwasser, Rachen- oder Nasenabstrich oder Bronchialsekret nachgewiesen werden. Verwendet werden Immunfluoreszenztests (IFT), ELISA zum Nachweis viraler Antigene oder RNA-Nachweise mittels PCR. Der serologische Einsatz von ELISA-Tests erlaubt den Nachweis spezifischer Antikörper, ist aber bei immunsuppressiven Patienten nicht sinnvoll. Zum einen ist bei Immunsupprimierten mit einem verzögerten und auch schwächeren

Anstieg virusspezifischer Antikörper zu rechnen, zum anderen handelt es sich nicht selten um Rezidivinfektionen (zum Beispiel Herpesviren), bei denen die Patienten bereits anamnestische Antikörper gegen die entsprechenden Erreger besitzen.

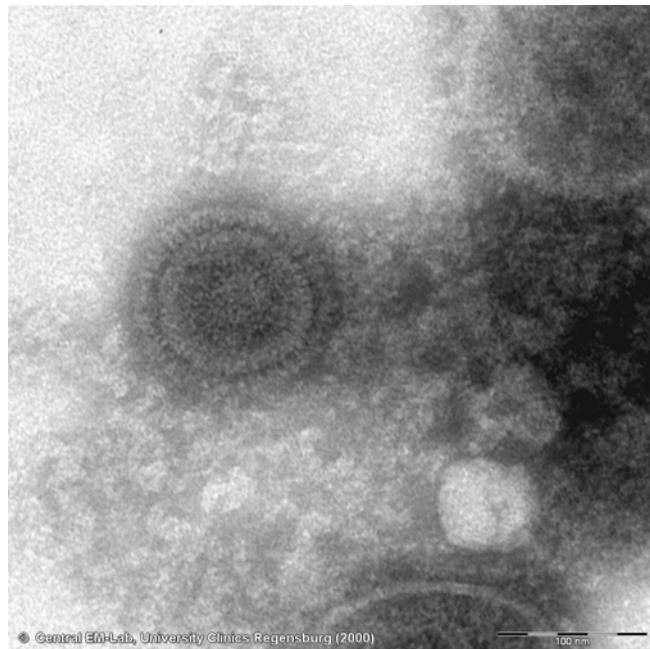


Abb. 4: Parainfluenza (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert)

### Zytomegalie-Virus (CMV)

Das Vorkommen des CMV ist auf den Menschen beschränkt. Die geschätzte Häufigkeit von CMV-Infektionen bei immunsuprimierten Patienten beträgt über 50% nach KMT. Glücklicherweise verlaufen viele dieser Infektionen asymptomatisch. Die klinische Manifestation einer CMV-Erkrankung wird in hohem Maße von Art und Ausmaß der zugrundeliegenden Immundefizienz bestimmt. Schwere Krankheitsverläufe finden sich häufiger bei Primärinfektionen<sup>18</sup>. Bei der Mehrzahl der beobachteten Infektionen nach KMT handelt es sich um rezidierte Infektionen. Hierbei können sowohl endogene (Reaktivierung von einem latenten Virus) als auch exogene Rezidivinfekte (Übertragung durch Knochenmarktransplantation) vorliegen. Eine CMV-Infektion/ -Erkrankung hat häufig einen

<sup>18</sup> Whelchel JD, Levin M, Barton N, Hershey BJ, Davis G, Keeney RE, Whelchel, Diethelm AG, Kartus P, Soong SJ. (1984), Infections caused by herpes simplex virus in the immunocompromised host: natural history and topical acyclovir therapy. J. Infect Dis 1984; 150, 323-9

schwereren Verlauf mit anhaltender Neutropenie und ist potentiell lebensbedrohlich. Gefürchtet ist die CMV-assozierte interstitielle Pneumonie, die vor Einführung einer effektiven Therapie mit einer Letalität von 80 bis 90% einhergeht<sup>19</sup>. Weitere Manifestationen von CMV-Infektionen sind Gastroenteritis, Hepatitis und Encephalitis<sup>20</sup>

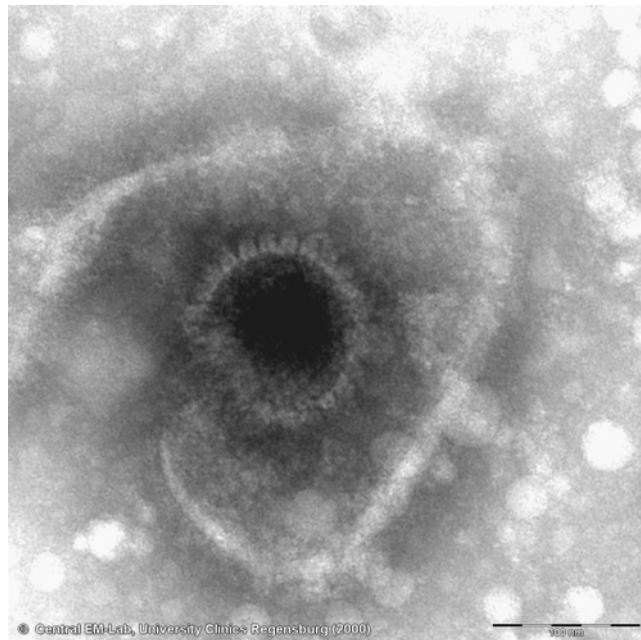


Abb. 5: Das Zytomegalie-Virus (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert)

#### 1.4. Prophylaktische Massnahmen

Bei Patienten nach einer allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation kommt es zu einer über Monate bis mehrere Jahre anhaltenden Einschränkung der Funktion von T- und B-Lymphozyten. Es kommt zu einer typischen Entwicklung opportunistischer Infektionen. Die typischen Infektionen dieser Patienten, geordnet nach der Zeit, in der sie vor und nach der Transplantation charakteristischerweise auftreten, sind in der Früh- und Spätphase Viren-, intrazelluläre Bakterien- und Pilzinfektionen.

---

<sup>19</sup> Prentice HG, Gluckmann E, Powles RL, Ljungman P, Milpied NJ, Camaro R, Mandelli F, Kho P, Kennedy L, (1997), Bell AR for the European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group, Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipiens following acyclovir prophylaxis for CMV infection, BMT 19, 129-133.

<sup>20</sup> Schuler U, Ehninger G (1992), Inzidenz, Therapie und Prophylaxe der Zytomegalovirus-(CMV) Erkrankung nach Knochenmarktransplantation, Medizinische Klinik 87 (suppl.1), 11-13.

Bei immunsupprimierten Patienten ist die Einhaltung von Grundregeln der KMT-Hygiene von besonderer Bedeutung, wie die konsequente Körperpflege vor allem im genitalen und analen Bereich, Hände- und Munddesinfektion sowie die professionelle Versorgung von Wunden und Kathetereintrittstellen. Es ist von größtem Wert, weitere prophylaktische Vorkehrungen wie sterile Kost (keimarme Nahrung), eine aufwändige Isolation, die sogenannte Umkehrisolation und die Luftinfiltration (High-efficiency particulate air = HEPA) einzusetzen. Eine der wichtigsten spezifischen Prophylaxenstrategien stellt der Einsatz von antiviralen Substanzen vor und nach dem Anwachsen des Transplantats sowie die SDD (Selektive Darm-Dekontamination) zur Reduktion der Darmkeime dar.

## **1.5. Gegenüberstellung autologer und allogener Transplantationen**

Die Grundidee der Transplantation ist eine massive Dosiserhöhung der Zytostatika. Zur Umgehung eines irreversiblen Knochenmarkversagens muss ein Spender vorhanden sein. Lässt sich in einer angemessenen Frist kein Spender für eine allogene Stammzelltransplantation finden, bietet sich die Verwendung von autologen Stammzellen an. Die transplantationsassoziierte Komplikationsrate ist bei der autologen Stammzell-transplantation niedriger, da insbesondere keine Abstoßungsprobleme auftreten können. Mit verschiedenen Methoden wird heute versucht, die gewonnenen Stammzellen von Leukämiezellen zu reinigen (purging).

Es hat sich auch gezeigt, dass die Verwendung von Blutstammzellen verglichen mit Knochenmarkstammzellen zu einem schnelleren Wiederanstieg der Zellen und einer deutlich rascheren Immunrekonstitution führt. Heutzutage werden nur noch Blutstammzellen bei autologen Stammzelltransplantationen verwendet. Bei den allogenen Transplantationen wurde aufgrund bisheriger Erfahrungen bestätigt, dass die Verwendung der Blutstammzellen kein höheres Risiko für eine akute GvHD-Reaktion darstellt, während die akute GvHD unerwartet auftritt.

Eine faszinierende und bis vor kurzem unbekannte Möglichkeit stellt die Verwendung von Nabelschnurblut dar. Besonders interessant scheinen die immunologische Naivität und das Fehlen viraler Infektionen dieser Zellen zu sein.

Die sorgfältige Selektion der Patienten hat in den letzten Jahren wesentlich dazu beigetragen, die Resultate zu verbessern und nur diejenigen Patienten einer autologen oder allogenen Transplantation zuzuführen, die auch mit hoher Wahrscheinlichkeit davon profitieren.

In der folgenden Tabelle werden die Unterschiede zwischen der autologen und der allogenen Transplantationen dargestellt:

	<b>Allogene KMT/ PBStZT</b>	<b>Autologe PBStZT/ KMT</b>
<b>Definition:</b>	Transfer von hämatopoetischen Stammzellen vom Spender auf den Empfänger Spender und Empfänger sind nicht identisch Syngene KMT = monozygote Zwillinge Allogene KMT = Verwandte HLA-identische Spender Nicht-verwandte HLA-identisch Spender	Transfer der zytokinmobilisierten peripheren Blutstammzellen Spender = Empfänger
<b>Maximales Alter:</b>	55-65 Jahre	60-65 Jahre
<b>Quelle des Transplantats:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knochenmark</li> <li>▪ Peripheres Blut,</li> <li>▪ Nabelschnurblut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peripheres Blut</li> <li>▪ Knochenmark</li> </ul>
<b>Probleme:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nationale und internationale Spendersuche (passender Familienspender; wird nur für <math>1/3</math> bis <math>1/4</math> der Transplantationspatienten gefunden)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transplantationsgewinnung (ausreichende Anzahl der Stammzellen)</li> <li>▪ mögliche Kontamination des Knochenmarks</li> <li>▪ Fehlen einer Graft-versus-leukemia-Reaktion</li> </ul>
<b>Komplikationen:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunologische/ andere:</li> <li>▪ Graft-versus-host-Disease</li> <li>▪ Abstoßung des Transplantats</li> <li>▪ Infektionen</li> <li>▪ Sekundäre Malignome<sup>21</sup></li> <li>▪ Letale Komplikationen ca. 10-40%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionen</li> <li>▪ Sekundäre Malignome<sup>22</sup></li> <li>▪ Relativ hohe Rezidivrate</li> </ul>
<b>Vorteile:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Kontamination des Transplantats mit malignen Zellen</li> <li>▪ Graft-versus-Leukemie (immunologische Tumorkontrolle)</li> <li>▪ Hohes kuratives Potential</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verfügbarkeit des Knochenmarks</li> <li>▪ Keine immunologischen Komplikationen</li> <li>▪ Letale Komplikationen &lt; 5%</li> </ul>

Tab. 3: Vor- und Nachteile der Transplantation von Knochenmark und Blutstammzellen unterschiedlicher Herkunft

<sup>21</sup> Lowsky R, et al. (1994), J Clin Oncol 12, 2187-2192

<sup>22</sup> Rahatiner A (1994), J Clin Oncol 2521-2523

## 1.6. Status quo der Transplantationen

Mit den ersten Berichten einer erfolgreichen Transplantation von Knochenmark bei einer Übereinstimmung der Gewebemarkale zwischen dem Patienten und dem Spender (HLA-kompatiblen Geschwistern), wurde eine Entwicklung eingeleitet, die bis heute ungebrochen ist<sup>23,24,25</sup>.

Diese moderne Therapieform, die ursprünglich als letzte Möglichkeit bei nicht mehr konventionell behandelten Erkrankungen galt, ist heute eine etablierte Behandlungsmethode. Sowohl durch die tierexperimentellen Untersuchungen von D.W. von Bekkum<sup>26</sup> (Rijswijk), als auch durch die präklinischen und klinischen Studien der Gruppe um E.D. Thomas<sup>27</sup> (Seattle) wurden entscheidende Erfolge für die Methode der Transplantation erzielt.

Trotz aller Fortschritte befindet sich die Transplantation trotz eindeutiger Indikationen generell noch in einem experimentellen Stadium. Um die Weiterentwicklung voranzutreiben, sind folgende Forderungen zu stellen: Durchführung von Qualitätskontrollen, Bildung von Standards für die Therapiedurchführung<sup>28, 29</sup>, Überprüfung der Therapieergebnisse durch die Einbringung von Patienten in klinische Studien sowie Verbesserungen in der klinischen Betreuung transplantiertener Patienten.

Eine wichtige Vorbereitung der Transplantation ist die Suche nach einem geeigneten Spender. Wegen der meist geringen Familiengröße kann in Europa nur für ca. ein Drittel aller Patienten ein verwandter Spender gefunden werden. Nur durch die Bereitschaft zahlreicher Freiwilliger ist es in den letzten Jahren möglich geworden, bei Fehlen eines Spenders in der Familie nicht-verwandte Fremdspender zu finden.

---

<sup>23</sup> Armitage JO (1994), Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330: 827-838

<sup>24</sup> Thomas ED, Formann SJ, Blume KG (1999), Hematopoietic Cell Transplantation, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Blackwell

<sup>25</sup> Thomas ED, Does bone marrow transplantation confer a normal life span? N Engl J Med. 341: 50-51

<sup>26</sup> Van Bekkum DW (1985), Graft-Versus-Host-Disease. In: van Bekkum, D. W., B. Löwenberg (eds.): Bone Marrow Transplantation. Biological Mechanism and Clinical Practice, pp. 147-212. Marcel Dekker, Inc., New York

<sup>27</sup> Thomas ED, Storb RA, Clift RA et al. (1975), Bone marrow transplantation. New Engl. J. Med. 292: 832-843, 895-902

<sup>28</sup> Pfreundschuh M (1996), Onkologie 2, 1-5

<sup>29</sup> Dtsch Ärzteblatt 94 (1997), 1268-1276

Die Komplexität des nationalen und internationalen Suchprozesses erfordert eine Zusammenarbeit zwischen allen beteiligten Instituten. Die Zusammenarbeit begann schon in den frühen 70-er Jahren zwischen dem Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKSD), Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) in Leeden und dem European Donor Secretariat (EDS) in Paris. Eine reibungslose nationale und internationale Zusammenarbeit ist eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine effektive Suche nach nicht-verwandten Blutstammzellspendern.

Obwohl diese Behandlungsform in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen hat, können viele Fragen noch nicht abschließend beantwortet werden. Deshalb sind alle Transplantations-Zentren bemüht, die offenen Fragen innerhalb von gemeinsamen Studien zu klären und die Stammzelltransplantation zu verbessern. In den Studien werden neue Verfahren der Transplantation oder der Behandlung bei Auftreten bestimmter Komplikationen eingesetzt.

Bei jeder allogenen KMT kommt es dabei zum Einsatz von noch in der Entwicklung befindlicher Behandlungs- und Prophylaxeverfahren. Im Gegensatz dazu geht es bei der autologen Transplantation grundsätzlich um die Optimierung der Hochdosistherapie.

Obwohl die allogene Stammzelltransplantation schon heute als etabliertes Verfahren gilt, wird am Klinikum der Universität Regensburg und an vielen anderen Kliniken eine hohe Rate an immunologischen und infektiösen Komplikationen beobachtet.

Eine Vorhersage und Früherkennung von Komplikationen wie GvHD, eine Identifizierung von Mechanismen, die die GvHD und GvL-Reaktion trennen sowie eine Verbesserung des Monitoring der Immunkompetenz nach Transplantation ist durch die bisherigen routinemäßig durchgeführten diagnostischen Verfahren nicht zu erreichen.

Um diese und viele anderen Fragen zu beantworten, werden zur Zeit verschiedene Forschungsprojekte in Zusammenarbeit mit anderen deutschen und auch internationalen KMT-Zentren durchgeführt.

## **1.7. Zielsetzung der Dissertation**

Die Aufgabe bestand darin, das Auftreten der respiratorischen Viren, die bisher nicht ausreichend systematisch untersucht wurden, in einer Überwachungstudie an möglichst vielen Patienten im Klinikum Regensburg und an neun weiteren deutschen Zentren (siehe Anhang) prospektiv zu analysieren. Ziel war es, durch die Erfassung von 478 Patienten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr, die meisten Fragen zu diesen Infektionen besser als bisher möglich zu beantworten und damit einen wesentlichen Beitrag zur klinischen Diagnostik und zu Fragen der prophylaktischen und therapeutischen Interventionen leisten zu können.

Durch Auswertung der erhobenen Virusbefunde der Jahre April 1998 bis April 1999 wurde der Stellenwert der Infektionen untersucht. Darauf aufbauend wurden die Krankheitsbilder bei symptomatischen (=Erkrankung) Patienten, das Auftreten verschiedener Risikofaktoren und die Folgen ihres Auftretens innerhalb der Virusinfektion bzw. Viruserkrankung auf das Überleben der Patienten analysiert.

Bisherige Arbeiten berücksichtigen dabei ausschließlich die allogene KMT (z.B. Bordigioni 2000; Ljungman 2001; Runde 2001; u.a.). Deshalb kam es in dieser Arbeit vor allem auch auf die Beziehung der Ergebnisse zur Transplantationsart an. Weiterhin wurde der Einfluss von verschiedenen relevanten Risikofaktoren mit in die Untersuchung einbezogen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Zeitraum**

Die Untersuchung der vorliegenden Arbeit wurde an 478 konsekutiv transplantierten Patienten der 10 an dem Projekt beteiligten Kliniken für Knochenmarktransplantation durchgeführt, die sich aufgrund verschiedener hämatologischer Erkrankungen zwischen April 1998 und April 1999 einer autologen, allogenem oder sequentiell beiden Formen der Transplantation unterziehen mussten.

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden ab dem Tag der stationären Aufnahme (circa 7 Tage vor KMT) bis zur Entlassung und dann ambulant bis zum Tag 180 nach KMT beobachtet und dokumentiert. Zwischen Aufnahme und Entlassung wurden die KMT-Patienten einer wöchentlichen Überwachungsuntersuchung (sog. Screening-Untersuchung) unterzogen. Nach der Entlassung wurden die Analysen mindestens dreimal bis zum Tag 180 und zwar je einmal zwischen Tag 50-60, 80-120 und 150-180 durchgeführt. Die ambulante Nachbehandlung für den einzelnen Patienten erfolgte bis zum Tod oder zum letzten Kontakt (Last Follow up), aber nicht länger als ein Jahr nach der Transplantation. Die geplante Gesamtdauer der prospektiven Studie betrug damit für jeden einzelnen der 478 Patienten ein Jahr.

Die Untersuchungsphasen wurde in vier Abschnitte eingeteilt:

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| 1. Komplikationsphase bis zur Entlassung | vom Tag -7 bis zum Tag 49 nach KMT   |
| 2. Komplikationsphase nach Entlassung    | vom Tag 50 bis zum Tag 60 nach KMT   |
| 3. Komplikationsphase nach Entlassung    | vom Tag 80 bis zum Tag 120 nach KMT  |
| 4. Komplikationsphase nach Entlassung    | vom Tag 150 bis zum Tag 180 nach KMT |

In der 1. Komplikationsphase wurde bei den Patienten die myeloablativen Vorbehandlung indiziert. Die erste Phase der Transplantation, die Konditionierung, besteht aus einer Kombination verschiedener Zytostatika in hohen Dosen oder einer über mehrere Tage (2-4 Tage) angewandten Ganzkörperbestrahlung (TBI- Total body irradiation), der eine Chemotherapie folgt. Die 1. Phase mit der peripheren Aplasiephase dauert nach myeloablativer Konditionierung bei einem komplikationslosen Verlauf zwischen 8 bis 28 Tage. Bei Auftreten

von Komplikationen verlängert sich die 1. Phase und geht oft mit dem Auftreten einer akuten GvHD weiter.

Die Komplikationsphasen zwei und drei kann man zu einer Phase, der sogenannten Frühphase, zusammenfassen, die per Definition nach dem Tag 100 endet. Die frühen Infektionen sind die häufigste Ursache für die transplantations-assoziierte Morbidität und Mortalität, die in dieser Phase auftreten.

Die letzte Komplikationsphase fängt nach dem Tag 100 an und entspricht per Definition dem Beginn der chronischen GVHD.

## **2.2. Studiendesign**

Bei der Surveillance-Untersuchung wurden die Proben innerhalb der klinischen Routine gewonnen. Dabei wurde der im Klinikum Großhadern bereits etablierte diagnostische Standard zu Grunde gelegt (wöchentliche Surveillance-Untersuchung), der in vielen Zentren in diesem Umfang bisher nicht üblich war. Sowohl für die Surveillance-Untersuchungen, als auch für die geplante Diagnostik bei Auftreten von genau definierten Komplikationen (Fieber, Husten, Auswurf, usw.) war die zusätzliche Entnahme von Proben erforderlich. Das bisher an den einzelnen Zentren übliche Vorgehen wurde standardisiert und damit mit größter Konsequenz und Effizienz im Sinne der Optimierung der Patientenversorgung umgesetzt.

Das der Studie zugrundeliegende Patientenkollektiv ist durch die folgenden Aufnahmekriterien definiert:

- Alle im jeweiligen Zentrum im Verlauf eines Jahres (01.04.1998 – 31.03.1999) aufgenommene Patienten, die
  - eine allogene KMT oder PBSCT von verwandten oder unverwandten Spender erhalten haben oder
  - eine autologe KMT oder PBSCT bei hämatologischen Neoplasien oder Lymphomen erhalten haben,
- bei denen die Patienteneinwilligung vorlag.

Vor der Aufnahme der Patienten auf die KMT-Station wurden sowohl beim Spender als auch beim Empfänger eine Serologie für RSV-, Adeno-, Influenza A und B, Parainfluenza 1-3 Antikörper (IgG), körperliche Untersuchung, Röntgen der Lunge, EKG und weitere Untersuchungen (siehe Dokumentationsbögen im Anhang) durchgeführt. Gleichzeitig musste bei der Spendervoruntersuchung sichergestellt werden, dass die Stammzellen- oder Knochenmark-Transplantation für den Empfänger keine Gefährdung darstellte. Dieses war insbesondere im Hinblick auf Infektionskrankheiten wichtig, die mit den Blut- oder Knochenmarkzellen übertragen werden können. Zusätzlich wurden beim Empfänger ein Rachenabstrich und eine Urinprobe auf Virus-Antigene untersucht.

### **Studienspezifische Massnahmen zur Probenentnahme:**

#### **Vor oder bei Aufnahme:**

Serologie bei Spender und Empfänger für:  
RSV, Adeno-Virus, Influenza A,B, Parainfluenza 1-3

#### **Ab stationärer Aufnahme:**

##### **Alle Patienten:**

- Während der stationären Phase wöchentliche Untersuchung von
  - Rachenspülwasser (falls an einem Zentrum Standard, alternativ oder zusätzlich nasal wash) auf RSV und ADV mit Antigen-ELISA sowie auf CMV (z.B. mit CMV-pp65 oder PCR)
  - Urin auf ADV mit Antigen-ELISA und auf CMV
- Nach Entlassung bis Tag 180 mindestens drei ambulante Beobachtungsuntersuchungen und zwar je eine zwischen Tag 50-60, Tag 80-120 und Tag 150-180
  - Rachenspülwasser (falls an einem Zentrum Standard; alternativ oder zusätzlich nasal wash) auf RSV, ADV mit Antigen-ELISA sowie auf CMV (z.B. CMV-pp65 oder PCR)
  - Urin auf ADV mit Antigen-ELISA und auf CMV

### **Symptomatische Patienten:**

- Symptome des oberen respiratorischen Trakts:
  - Rachenspülwasser, Sputum auf RSV, ADV, Influenza A/B, Parainfluenza 1-3, CMV mit Antigen-ELISA, zusätzliche Viruskulturen und Tests nach lokalen Standards
  - Zusätzlich Proben für das Zentrallabor einfrieren (innerhalb 4 Stunden, -80°C in 10% Albuminzusatz zum Rachenspülwasser), etikettieren und in CRF's vermerken
- Symptome des unteren respiratorischen Trakts:
  - Rachenspülwasser, Sputum auf RSV, ADV, Influenza A/B, Parainfluenza 1-3, CMV mit Antigen-ELISA sowie weitere Diagnostik nach lokalen Standards; falls möglich und indiziert BAL
  - Zusätzlich Proben für das Zentrallabor einfrieren (innerhalb 4 Stunden, -80°C in 10% Albuminzusatz zu BAL)
  - Falls transbronchiale oder offene Lungenbiopsie: Gewebsprobe für zentrale PCR einfrieren, etikettieren und in CRF's vermerken
- Hepatitis/ Gastroenteritis
  - Stuhl auf ADV mit Antigen-ELISA, Testung auf CMV, Probe für Zentrallabor einfrieren (innerhalb 4 Stunden, -80°C, in 10% Albuminzusatz zu Stuhlprobe)
  - Falls Gewebsproben gewonnen werden, Probe für Zentrallabor einfrieren, etikettieren und im CRF's vermerken
- Nephritis/ hämorrhagische Cystitis:
  - Urin auf ADV mit Antigen-ELISA, Testung auf CMV, Probe für Zentrallabor einfrieren (innerhalb 4 Stunden, -80°C, in 10% Albuminzusatz zu Urinprobe)

### **Bei allen symptomatischen Patienten:**

- Wöchentliche Testung der relevanten Proben mit Antigen-ELISA bis Symptomfreiheit, wenn möglich eine Wiederholungsprobe für das Zentrallabor

Bei symptomatischen Patienten, die zum Beispiel respiratorische Symptome zeigten, ausgeprägte Diarrhoe oder eine hämorrhagische Zystitis entwickelten, wurden zusätzlich zu den oben genannten Überwachungsuntersuchungen Analysen in den entsprechenden Proben vorgenommen. So wurden nach Möglichkeit bei respiratorischer Symptomatik broncho-alveoläre Lavagen (BAL) durchgeführt. Ergänzende Untersuchungen auf CMV waren obligatorisch. Auch die weiteren regelmäßigen ambulanten Kontrollen wurden bis zum letzten Patientenkontakt oder bis zum Todesfall dokumentiert und ausgewertet.

Für die Überwachungsuntersuchungen der Viren wurden Antigen-Assays (Antigen-ELISA) eingesetzt. Zusätzliche Proben symptomatischer Patienten wurden an das Institut für Virologie am Max-von-Pettenhofer-Institut versandt. Dort wurden aus den Proben zentral Viruskulturen gezüchtet sowie die PCR für Adenoviren gruppen- und typenspezifisch durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen dieser zusätzlichen Proben ist jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Das gewählte Vorgehen stellt sicher, dass Infektionen mit relevanten Viren nicht übersehen werden und erlaubt im Einzelfall einen frühzeitigen Behandlungsbeginn.

### **2.3. Risikofaktoren**

Im Rahmen der prospektiv, diagnostischen Studie wurden Informationen über die transplantierten Patienten und deren Behandlungsverlauf vor und nach KMT gesammelt. Die Daten dienten der Überprüfung von relevanten Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Entstehung sowie die Inzidenz von Infektionen.

Folgende Patientenmerkmale wurden patientenspezifisch als potentielle Risikofaktoren für die Entstehung von Virus-Infektionen und -Erkrankungen analysiert:

### **Grunderkrankungen**

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Indikationen zur Knochenmark- und Stammzelltransplantation bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen innerhalb der Studie zusammengefasst. Eine Indikation zur KMT war bei der Mehrzahl der Patienten mit einer akuten- und chronischen Leukämie gegeben. Die häufigste Grunderkrankung war

die chronisch myeloischen Leukämie (CML, N=143/ 29,9%). Die KMT wurde auch bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL, N=61/ 12,8%), der akuten myeloischen Leukämie (AML, N=118/ 24,7%) sowie dem myelodysplastischen Syndrom (MDS, N=32/ 6,7%) eingesetzt. Des Weiteren beim malignen Lymphom, Hodgkin disease (HD, N=15/ 3,1%), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL, N=51/ 10,7%), Myelom (N=4/ 0,8%), aplastischer Anämie (AA, N=14/ 2,9%), soliden Tumoren (N=27/ 5,7%), angeborenem Immundefekt (Inborn Error; IB, N=6/ 1,3%) und bei Hämoglobinopathie (N=5/ 1,1%).

Für die Auswertung wurden die Grunderkrankungen folgendermaßen gruppiert:

<b>Grunderkrankung</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ALL	61	12.76%
AML, sAML	118	24.69%
CML	143	29.92%
NHL	51	10.67%
M. Hodgkin	15	3.14%
andere	90	18.83%
<b>Gesamt</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 4: Risikofaktor Grunderkrankung, prozentuale Aufteilung

### **Grunderkrankungen bei autolog und allogen transplantierten Patienten**

In der allogen transplantierten Gruppe wurden 390 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen behandelt. Davon hatten 134 Patienten eine chronische myeloische Leukämie (34,4%), 100 eine akute myeloische Leukämie (25,6%), 54 Patienten (13,9%) litten an einer akuten lymphatischen Leukämie, 11 an einer sekundären akuten Leukämie (2,8%). 32 Patienten (8,2%) kamen mit einem myelodysplastischen Syndrom und 26 Patienten (6,7%) mit Non-Hodgkin-Lymphom zur Aufnahme. Schwere aplastische Anämie war bei 14 Patienten (3,6%) die Diagnose. Je ein Patient hatte eine chronische lymphatische Leukämie, ein Myelom bzw. einen soliden Tumor. Weitere je fünf Patienten hatten einen Morbus Hodgkin und eine Haemoglobinopathy. Sechs Patienten waren an einem Immundefekt erkrankt. Bei den autolog transplantierten Patienten hatten die meisten Patienten entweder ein Non-Hodgkin-

Lymphom (25 Patienten/ 28,4%) oder einen soliden Tumor (25 Patienten/ 29,6%). 10 Patienten (11,4%) wurden mit Morbus Hodgkin und 9 Patienten (10,2%) mit einer chronischen myeloischen Leukämie stationär aufgenommen. Je sieben Patienten hatten eine akute myeloische Leukämie oder eine akute lymphatische Leukämie. Drei Patienten waren an einer Myelom erkrankt, ein weiterer an einer chronisch lymphatischen Leukämie.

Grunderkrankung	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
ALL	7	7.95%	54	13.85%	61	12.76%
AML	7	7.95%	100	25.64%	107	22.38%
Secondary A.L.	0	0.00%	11	2.82%	11	2.30%
Myelodysplast. Sd	0	0.00%	32	8.21%	32	6.69%
CML	9	10.23%	134	34.36%	143	29.92%
CLL	1	1.14%	1	0.26%	2	0.42%
NHL	25	28.41%	26	6.67%	51	10.67%
Hodgkin's disease	10	11.36%	5	1.28%	15	3.14%
Myeloma	3	3.41%	1	0.26%	4	0.84%
Solid tumour	26	29.55%	1	0.26%	27	5.65%
Aplastic anaemia	0	0.00%	14	3.59%	14	2.93%
Inborn Error	0	0.00%	6	1.54%	6	1.26%
Haemoglobinopathy	0	0.00%	5	1.28%	5	1.05%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 5: Risikofaktor Grunderkrankung aufgeteilt auf allogene und autologe Transplantation, prozentuale Aufteilung

## Konditionierungstherapie

Um eine Knochenmarktransplantation erfolgreich durchführen zu können, ist eine spezielle Vorbehandlung des Empfängers, die Konditionierungstherapie, erforderlich. Die Konditionierung in dieser Untersuchung erfolgte nach unterschiedlichen Standard-Protokollen. Bei 212 Patienten (44,4%) wurde eine Chemotherapie mit verschiedenen

Substanzen durchgeführt, bei 266 Patienten (55,7%) erfolgte die Konditionierung in Kombination mit einer fraktionierten Bestrahlung.

Konditionierung	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Chemotherapie	68	77.27%	144	36.92%	212	44.35%
Chemotherapie+TBI	20	22.73%	246	63.08%	266	55.65%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 6: Risikofaktor: Art der Konditionierung allogener und autologer Patienten

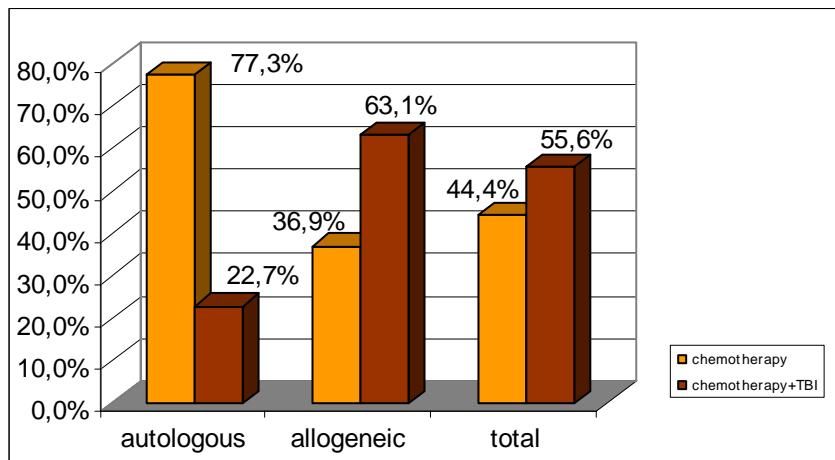


Abb. 6: Risikofaktor: Art der Konditionierung allogener und autologer Patienten

Die Wahl der Konditionierung hängt von der Grunderkrankung und Vorbehandlung des Patienten ab.

Im Folgenden sind beispielhaft einige Konditionierungstherapien transplantierter Patienten der KMT-Einrichtung des Uniklinikums Regensburg aufgeführt:

- nur Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid, Fludarabin, Thiotepa)
- TBI 12 Gy (3 x 2 x 2 Gy) +Cyclophosphamid 2 x 60 mg/KG
- TBI 12 Gy +Cyclophosphamid (2 x 60mg/KG)/ Busulfan (4 x 4mg/KG)
- TBI 8 Gy (2 x 2 x 2Gy) + Fludarabin/ Cyclophosphamid
- TBI 6 Gy und < 6 Gy, Fludarabin/ Melphalan/ Carmustin

Die folgende Tabelle zeigt alle Substanzen, die innerhalb der autologen und allogen Patientengruppe des Projektes (N=478) für die Konditionierungstherapie eingesetzt wurden.

<b>Chemotherapie im Detail</b>	<b>autolog</b>		<b>allogen</b>		<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Cyclophosphamide	36	40.91%	330	84.62%	366	76.57%
Melphalan	9	10.23%	9	2.31%	18	3.77%
Melphalan Hochdosis (min. 140 mg/m <sup>2</sup> )	16	18.18%	15	3.85%	31	6.49%
Etoposide-VP 16	16	18.18%	17	4.36%	33	6.90%
Etoposide-VP 16 Hochdosis	29	32.95%	27	6.92%	56	11.72%
Busulfan	21	23.86%	117	30.00%	138	28.87%
Cytarabine-ARAC	10	11.36%	4	1.03%	14	2.93%
Methotrexate	1	1.14%	2	0.51%	3	0.63%
Thiotepa	16	18.18%	56	14.36%	72	15.06%
Cyclosporine	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Carmustine-BCNU	14	15.91%	7	1.79%	21	4.39%
Carboplatin	16	18.18%	1	0.26%	17	3.56%
Vincristine	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
Idarubicine	1	1.14%	4	1.03%	5	1.05%
Ifosfamide	11	12.50%	1	0.26%	12	2.51%
Mitoxantrone	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
Amsacrine	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Fludarabin	0	0.00%	72	18.46%	72	15.06%
Doxorubicin	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
Epirubicin	1	1.14%	0	0.00%	1	0.21%
MCNU	1	1.14%	0	0.00%	1	0.21%
Mycophenolat	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
Adriamycin	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
andere (inkl. Kortikoid)	5	5.68%	1	0.26%	6	1.26%
Patienten mit Chemotherapie	88	100.00%	388	99.49%	476	99.58%
Patienten ohne Chemotherapie	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
Fehlende Werte	0	0.00%	1	0.26%	1	0.21%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

(Mehrfachnennungen möglich)

Tab. 7: Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Patientenbasis)

Chemotherapie im Detail	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Cyclophosphamide	36	21.95%	330	50.69%	366	45.02%
Melphalan	27	16.46%	24	3.69%	49	6.03%
Etoposide	45	27.44%	44	6.76%	89	10.95%
Busulfan	21	12.80%	117	17.97%	138	16.97%
Thiotepa	16	9.76%	56	8.60%	72	8.86%
Carmustine-BCNU	14	8.54%	7	1.08%	21	2.58%
Fludarabin	0	0.00%	72	11.06%	72	8.86%
andere (inkl. Kortikoid)	5	3.05%	1	0.15%	6	0.74%
<b>Gesamt</b>	<b>164</b>	<b>100.00%</b>	<b>651</b>	<b>100.00%</b>	<b>813</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 8: Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Zytostatik-Basis)

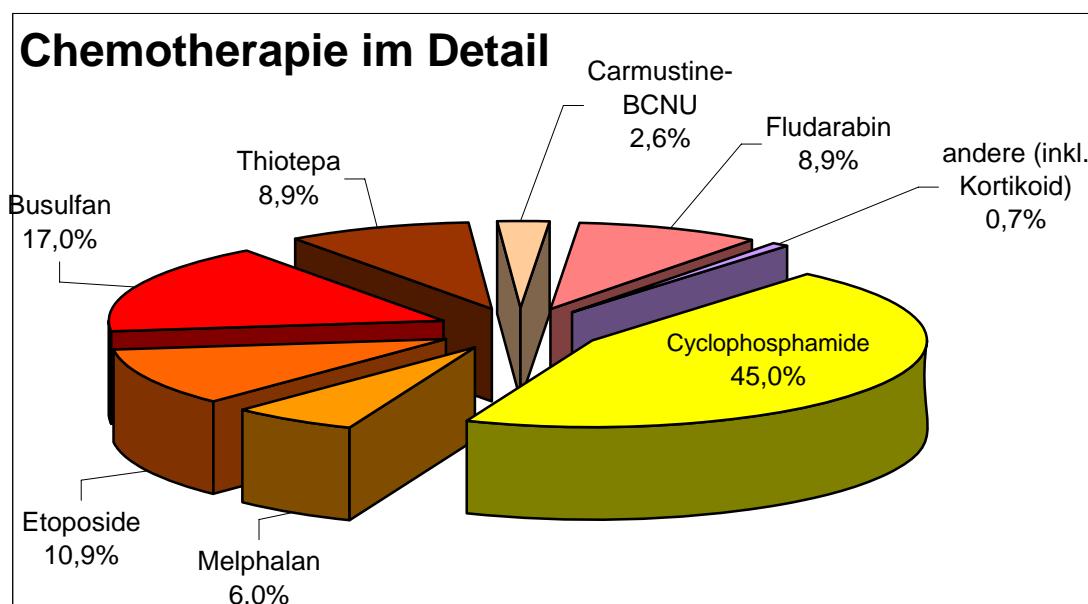


Abb. 7: Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Zytostatik-Basis)

## Transplantation

### Typ der Transplantation

Die Gesamtzahl der allogen transplantierten Patienten betrug 390 (81,6%), die der autolog transplantierten 88 Patienten (18,4%).

Art der Transplantation	N	%
Hämatopoetische Stammzell-Transplantation	478	100.00%
Autologe Transplantation	88	18.41%
Allogene Transplantation	389	81.38%
Lymphozyten Infusion	1	0.21%
<b>Gesamt</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 9: Art der Transplantation

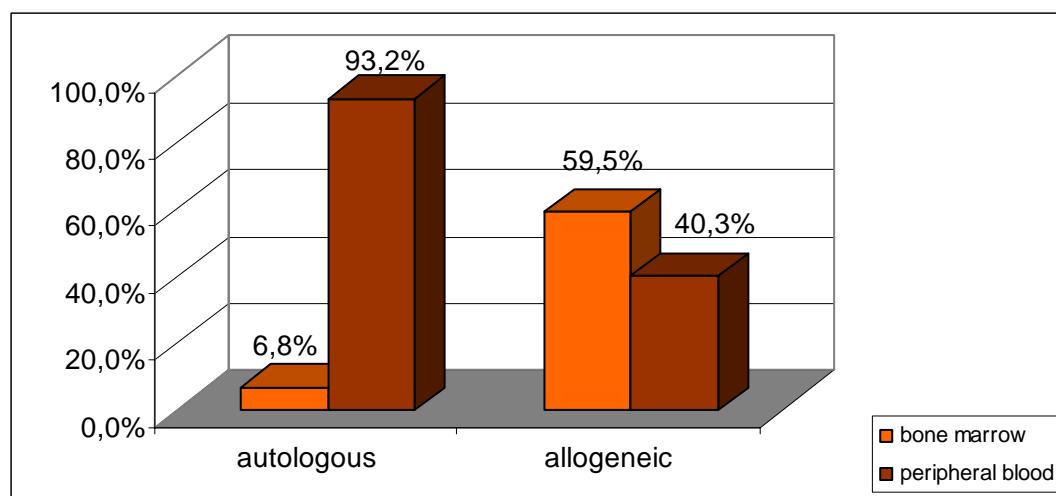


Abb. 8: Art der Transplantation

Es wurden 478 Patienten mit unterschiedlichen Quellen von Stammzellen transplantiert. Die Stammzellen wurden entweder durch die Entnahme von Knochenmark oder nach einer speziellen Vorbehandlung aus dem Blut gewonnen. Wie der folgenden Tabelle zu entnehmen, wurden bei den 478 Transplantationen jeweils zur Hälfte die Stammzellen aus Knochenmark (N=238/ 49,8%) und peripherem Blut (N=239/ 50,0%) eingesetzt. Bei der autologen

Stamzelltransplantation (N=88) wurden entsprechend der allgemeinen Praxis hauptsächlich Blutstammzellen (N=82) verwendet. Zwischen der Quelle der Stammzellen und der Transplantationsart ist daher ein signifikanter Zusammenhang (p-Wert=0,000) zu beobachten.

Quelle der Stammzellen	autolog	allogen	Gesamt	
	N	N	N	%
Knochenmark	6	232	238	49.79%
Peripheres Blut	82	157	239	50.00%
fehlende Werte	0	1	1	0.21%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>390</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

**p=0,000**

Tab. 10: Risikofaktor: Quelle der Stammzellen (nach Transplantationsart)

### Human Lymphocyte Antigen (HLA) Typisierung

Die HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger ist nur bei allogener Knochenmarktransplantation erforderlich. Sie kann durch eine Gewebetypisierung nachgewiesen werden. Bei 236 Patienten wurden Stammzellen oder Knochenmark von verwandten Spendern (60,6%), darunter 175 HLA-identische Geschwisterspender (44,9%) und 3 Patienten (0,8%), bei denen das Knochenmark von eineiigen Zwillingen gegeben wurde, und bei 154 Patienten von unverwandten Spendern (39,4%) verwendet.

HLA match	N	%
genotyp. HLA ident. Geschwister	175	44.90%
monozygotische Zwillinge	3	0.80%
verwandt	58	14.90%
unverwandt	154	39.40%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 11: Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten

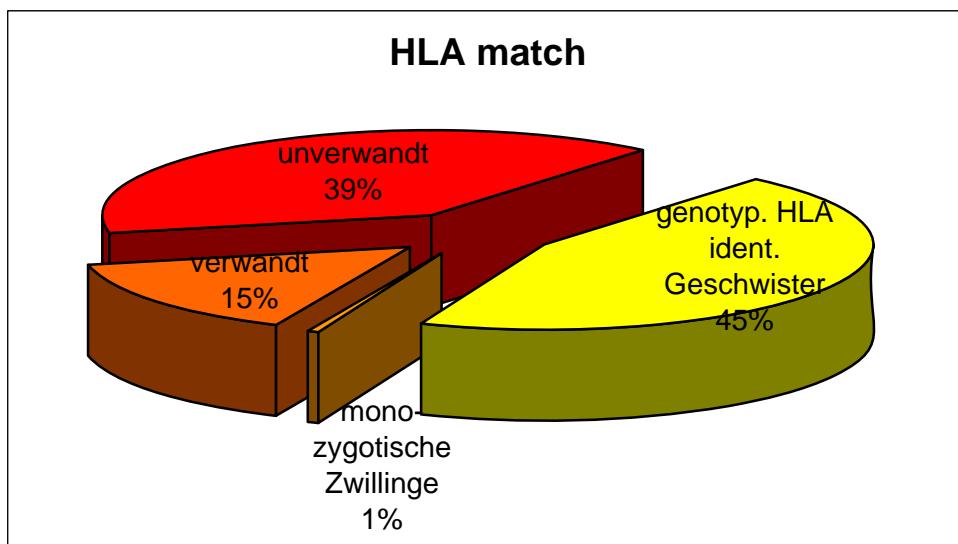


Abb. 9: Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten

Die HLA-Antigene sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert und werden im Allgemeinen nach den Mendel-Gesetzen vererbt. Bei den HLA-identischen Geschwisterspendern (44,9%), den verwandten Spendern (7,5%) sowie bei den eineiigen Zwillingen (0,8%), sind beide HLA-Chromosome identisch. Die unverwandten Spender stellen zwei Gruppen: HLA-Chromosom identisch (33,1%) und nicht-identisch (6,4%). Bei der letzten Gruppe sind die beiden HLA-Chromosomen inkompatibel.

HLA match	N	%
genotyp. HLA ident. Geschwister	175	44.87%
monozygotische Zwillinge	3	0.77%
phenotypisch ident. verwandt	29	7.44%
identisch unverwandt	129	33.08%
nicht identisch verwandt	29	7.44%
nicht identisch unverwandt	25	6.41%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 12: Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten

## Akute GvHD

### Grad der GvHD

Die Graft versus Host Reaktion tritt, abhängig vom Ausmaß der Übereinstimmung der HLA-Histokompatibilität, bei ca. 30% bis 70% der allogen transplantierten Patienten als akute GvHD<sup>30</sup> auf. Rund 30% bis 50% aller allogen transplantierten Patienten entwickelt eine chronische GvHD, die definitionsgemäß ab dem Tag 100 nach KMT auftritt. Bei 270 (69,2%) von 390 Patienten, die allogen transplantiert wurden, wurde eine akute GvHD nachgewiesen. Die Klassifizierung des Schweregrades erfolgte nach der Einteilung von Glucksberg<sup>31</sup> und reicht von mildem Exanthem ohne Organbeteiligung bis zu blutigen Durchfällen und Leberversagen<sup>32</sup>. Die akute GvHD vom Grad I wurde bei 85 Patienten (21,8%) nachgewiesen, Grad II bei 101 Patienten (25,9%) und der schwerste Grad, Grad III-IV, bei 84 Patienten (21,5%). Diese Einteilung der Schweregrade wurde auch bei der statistischen Analyse der Risikofaktoren verwendet.

akute GvHD	N	%
GvHD I	85	21.79%
GvHD II	101	25.90%
GvHD III-IV	84	21.54%
Keine GvHD	119	30.51%
fehlende Werte	1	0.26%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

<sup>30</sup> Schaefer UW, Beelen DW (1996), Bone Marrow Transplantation. 2nd, revised edn. Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney

<sup>31</sup> Glucksberg H, Storb R und Fefer A (1974), Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation 18, 295-304

<sup>32</sup> Beshorner WE, Pino J, Boitnott JK, Tutschka PJ, Santos GW (1980), Pathology of the liver with bone marrow transplantation. Effects of busulfan, carmustine, acute graft-versus-host-disease and cytomegalovirus infection, AM J Pathol 99, 369-385

Trigg ME (1990), Treatment and prevention of graft-versus-host-disease. In: Johnson FL and Pochettly C (ed) Bone Marrow Transplantation in Children. Raven Press, Ltd., New York, 451-470

Vega AR (1990), Graft-versus-host-disease: Hepatic gastrointestinal and dermal toxicities. In: Johnson FL and Pochettly C (ed) Bone Marrow Transplantation in Children. Raven Press, Ltd., New York, 381-396

Tab. 13: Risikofaktor: Verteilung der Schweregrade der akuten GvHD bei allogen transplantierten Patienten

### Chronische GvHD

Bei der vorliegenden Studie trat bei 171 (43,8%) von 390 allogen transplantierten Patienten eine chronische GvHD auf. Die folgende Einteilung der Schweregrade der chronischen GvHD in limited/begrenzte (N=129/ 33,1%) und extensive/ausgedehnte (N=42/ 10,8%) wurde so in die statistische Analyse aufgenommen.

<b>chronische GvHD</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
keine chron. GvHD	182	46.67%
begrenzte GvHD	129	33.08%
ausgedehnte GvHD	42	10.77%
nicht erfassste Werte	33	8.46%
fehlende Werte	4	1.02%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 14: Risikofaktor: Verteilung der Schweregrade der chronischen GvHD bei allogen transplantierten Patienten

### Prophylaxestrategien

#### Prophylaktische Immunsuppression

Zur Umgehung einer irreversiblen akuten oder auch chronischen Graft versus-Host-Reaktion, die durch die reifen, alloreaktiven T-Lymphozyten des Transplantats ausgelöst wird, muss eine Prophylaxe gegen diese potentiell letalen Komplikationen oder eine Therapie nach deren Auftreten durchgeführt werden.

Ziel einer spezifischen Immunsuppression ist die selektive Unterdrückung einzelner unerwünschter Immunreaktionen unter Erhalt der allgemeinen Immunkompetenz. Die wichtigsten prophylaktischen Medikamente, die bereits ab dem Tag vor der Transplantation intravenös und später in der Regel oral eingesetzte werden, sind in der folgenden Tabelle

aufgeführt. Während der Standardtherapie einer GvHD wird meistens Cyclosporin A, eventuell kombiniert mit Methotrexat und/oder Glucocorticoide, verabreicht. Bei schweren Verläufen kommen auch Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Anti-Lymphozyten-Globuline (ALG) oder Antikörper zur Anwendung. Diese Substanzen wurden als Risikofaktor bei der statistischen Analyse berücksichtigt.

Immunsuppression	N	%
Cyclosporin*	341	87.44%
Corticosteroide*	43	11.03%
Methotrexat*	283	72.56%
AT/ALG*	137	35.13%
andere Immunsuppression*	27	6.92%
Patienten mit GvHD Prävention	369	94.62%
Patienten ohne GvHD Prävention	21	5.38%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

\* mehrere Immunsuppressionen pro Patient möglich

Tab. 15: Risikofaktor: Verteilung der Immunsuppressiva bei allogen transplantierten Patienten (auf Patientenbasis)

## Antivirale Prophylaxe

Die Einnahme der in der folgenden Tabelle aufgeführten Medikamente zur Infektionsprophylaxe beginnt mit dem Aufnahmetag der Patienten auf die KMT-Station. Bei 321 (67,2%) von 478 allogen und autolog transplantierten Patienten wurde eine antivirale Prophylaxe vorgenommen. Die antivirale Prophylaxe vor der Transplantation wurde auf die Viren der Herpes-Gruppe ausgerichtet. Zur Anwendung kamen Aцикловир bei 319 (66,7%) und Ганцикловир bei 24 (5,0%) sowie Anti-CMV- bei 25 (5,2%) und Immunglobuline bei 260 (54,4%) Patienten.

<b>antivirale Prophylaxe</b>	<b>autolog</b>	<b>allogen</b>	<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Immunoglobuline*	35	225	260	54.39%
Acyclovir*	60	259	319	66.74%
Gancyclovir*	2	22	24	5.02%
CMV Immunoglobuline*	0	25	25	5.23%
andere antivirale Prophylaxe*	1	20	21	4.39%
Patienten mit antiviraler Prophylaxe	61	260	321	67.15%
Patienten ohne antivirale Prophylaxe	27	130	157	32.85%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>390</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

\* mehrere antivirale Prophylaxen pro Patient möglich

Tab. 16: Risikofaktor: Antivirale Prophylaxe bei transplantierten Patienten (auf Patientenbasis)

### Alter der Patienten

Das Durchschnittsalter bei den 88 autolog transplantierten Patienten lag bei 40,2 Jahren, Median 42,7, mit einer Streuung von 6,2 bis 60,9 Jahre. Bei der größeren Gruppe, den 390 allogen transplantierten Patienten, lag das Durchschnittsalter bei 34,4 Jahren, Median 37,9 wobei der jüngste Patient war 2 Jahre alt (Streuung: 2,0 bis 63,1 Jahre).

Alter	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
< 10 Jahre	2	2.27%	32	8.21%	34	7.11%
10 - 19 Jahre	14	15.91%	46	11.79%	60	12.55%
20 - 29 Jahre	7	7.95%	54	13.85%	61	12.76%
30 - 39 Jahre	16	18.18%	92	23.59%	108	22.59%
40 - 49 Jahre	18	20.45%	119	30.51%	137	28.66%
50 - 59 Jahre	29	32.95%	43	11.03%	72	15.06%
60 - 69 Jahre	2	2.27%	2	0.51%	4	0.84%
fehlende Werte	0	0.00%	2	0.51%	2	0.42%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 17: Alter der transplantierten Patienten

Das Altersmaximum aller Patienten betrug 63,1 Jahre. Die größte Anzahl der autolog transplantierten Patienten befand sich in der fünften und sechsten Lebensdekade, die der allogenen Patienten in der vierten und fünften:

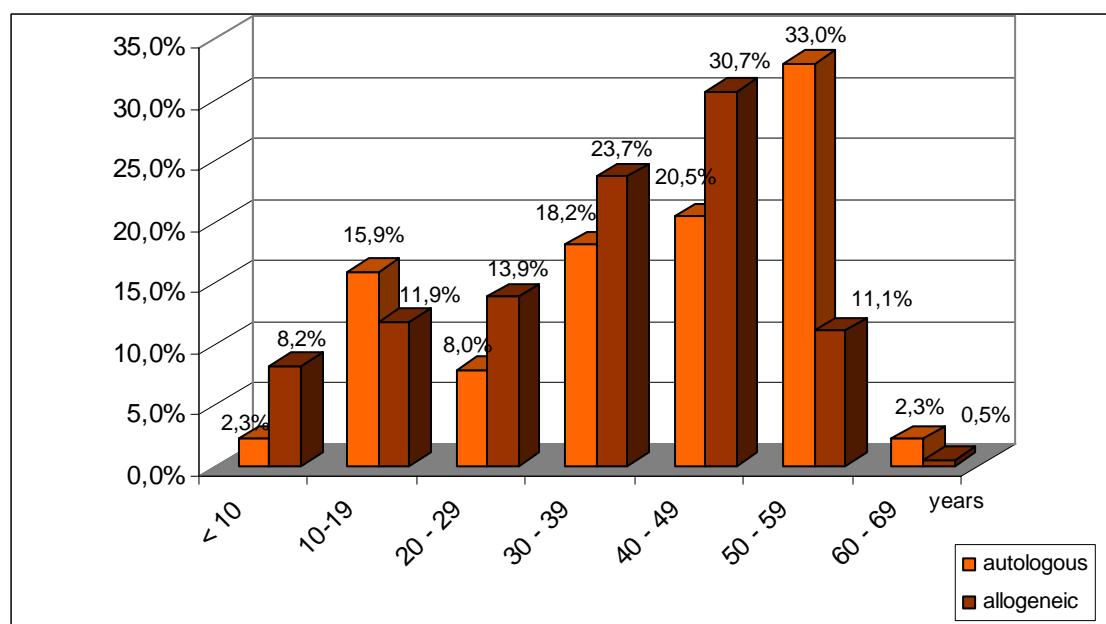


Abb. 10: Alter der transplantierten Patienten

## Geschlecht des Patienten

Es wurden 205 Frauen (42,9%) und 270 Männer (56,5%) in die Beobachtung aufgenommen.

Geschlecht	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
weiblich	41	46.59%	164	42.05%	205	42.89%
männlich	47	53.41%	223	57.18%	270	56.49%
fehlende Werte	0	0.00%	3	0.77%	3	0.63%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 18: Geschlecht der transplantierten Patienten

## Alter des Spenders

Neben dem Alter des Patienten ist bei den allogenen Transplantationen das Alter des Spenders ein weiterer Risikofaktor. Das Durchschnittsalter der Spender in dieser Studie lag bei 37,5 Jahren, der Median bei 37,7 Jahren, die Streuung lag zwischen 14,7 und 74,3 Jahre, wie man aus der folgenden Tabelle entnehmen kann:

Alter des Spenders	N	%
< 10 Jahre	10	2.56%
10 - 19 Jahre	25	6.41%
20 - 29 Jahre	29	7.44%
30 - 39 Jahre	74	18.97%
40 - 49 Jahre	55	14.10%
50 - 59 Jahre	29	7.44%
60 - 69 Jahre	14	3.59%
70 - 79 Jahre	3	0.77%
Nicht verfügbar	151	38.72%
<b>Gesamt</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 19: Alter der Spender

## Geschlecht der Spender

In der Gruppe der Spender waren 157 Frauen (40,3%) und 229 Männer (58,7%). Die größte Gruppe im Studienkollektiv bildete die rein männliche Patienten-/Spender-Kombination (N=146/ 37,4%).

	Patient weiblich		Patient männlich		Patient fehlende Werte		Patient Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Spender: weiblich</b>	81	20.77%	76	19.49%	0	0.00%	157	40.26%
<b>Spender: männlich</b>	80	20.51%	146	37.44%	3	0.77%	229	58.72%
<b>Spender: fehlende Werte</b>	3	0.77%	1	.26%	0	0.00%	4	1.03%
<b>Gesamt</b>	<b>164</b>	<b>42.05%</b>	<b>223</b>	<b>57.18%</b>	<b>3</b>	<b>0.77%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 20: Geschlecht der Spender versus Geschlecht der Patienten

## 2.4. Methodik der Virusuntersuchung

Da sich die vorliegende Arbeit mit den respiratorischen Viren und daraus resultierenden Virusinfektionen und Viruserkrankungen nach Knochenmarktransplantationen beschäftigt, wird zunächst näher auf die Untersuchungsmethoden des Virus eingegangen.

### 2.4.1. Virus-Probe-Test-Kombinationen zur Erfassung von Infektionen

#### 2.4.1.1. Tests zur Erfassung von Infektionen

Der Nachweis einer Infektion mit respiratorischen Viren (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) und anderen relevanten Viren ist mittels der Methoden möglich, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind. Insgesamt ergaben sich bei 478 Patienten 25.913 Virus-Probe-Test-Kombinationen.

<b>Test Methode (Virusbasis)</b>	<b>vor KMT</b>		<b>nach KMT</b>		<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ELISA	2267	61.86%	10017	45.02%	12284	47.40%
immunofluorescense	485	13.23%	2351	10.57%	2836	10.94%
PCR	586	15.99%	3327	14.95%	3913	15.10%
reaction fixation	8	0.22%	76	0.34%	84	0.32%
complement						
culture	130	3.55%	329	1.48%	459	1.77%
CMV pp65 antigen	8	0.22%	194	0.87%	202	0.78%
electron microscopy	16	0.44%	293	1.32%	309	1.19%
antigen test n.o.s.	84	2.29%	237	1.07%	321	1.24%
IgM	0	0.00%	4	0.02%	4	0.02%
IgG	0	0.00%	1	0.00%	1	0.00%
IgA	0	0.00%	1	0.00%	1	0.00%
fehlende Werte	81	2.21%	5418	24.35%	5499	21.22%
<b>Gesamt</b>	<b>3665</b>	<b>100.00%</b>	<b>22248</b>	<b>100.00%</b>	<b>25913</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 21: Anzahl durchgeföhrter Virus-Test-Kombinationen vor und nach Transplantation

Zum Nachweis von AD- und RS-Viren wurden in jedem Transplantations-Zentrum Ag-ELISA-Tests eingesetzt. Das Testverfahren ist im folgenden Abschnitt beschrieben. In einigen Zentren wurde - auch aus Kostengründen - auf ein wöchentliches Screening des Rachenspülwassers in der Überwachungsperiode verzichtet. Es wurde jedem Zentrum freigestellt, zusätzlich zu den einheitlichen Antigen-ELISA-Tests weiterführende Untersuchungen durchzuführen. Bei jedem Patienten mit Symptomen einer Infektion wurden die Proben entnommen, eingefroren und zum Institut für Virologie am Max-von-Pettenhofer-Institut München geschickt. Aus den Proben der symptomatischen Patienten wurden zentral Viruskulturen gezüchtet sowie PCR-Tests zum Nachweis von Adenoviren durchgeführt. Die Analyse der einzelnen PCR-Tests sowie Aussagen über die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Surveillance-Methoden sind keine Bestandteile der vorliegenden Arbeit.

## **ELISA-Enzyme immunoassay zum Nachweis von Adeno-Viren<sup>33</sup>**

Der Adeno-Virus-Test ist ein Enzymimmunoassay zum Antigen-Nachweis von Adeno-Viren in Rachenspülwasser, Nasopharyngal- und Trachealsekret sowie Urin- und Stuhlproben und zur Bestätigung von Adenoviren in Zellkulturen.

Im RIDASCREEN® Adeno-Virus-Test werden monoklonale Antikörper in einem Sandwich-Verfahren eingesetzt. An der Oberfläche der Vertiefung der Mikrotiterplatte ist ein monoklonaler Antikörper gegen das Hexon-Antigen von Adenoviren gebunden.

Eine Suspension der zu untersuchenden Stuhlprobe oder eine unverdünnte Probe aus der Zellkultur wird zusammen mit einem weiteren monoklonalen Anti-Adeno-Virus-Antikörper, der mit Meerrettich -Peroxidase konjugiert ist, zur Inkubation in die Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert. Bei Anwesenheit von Adenoviren bildet sich ein Sandwich-Komplex aus dem immobilisierten Antikörper, dem Adeno-Virus-Antigen und dem konjugierten Antikörper. Nicht gebundene enzymmarkierte Antikörper werden in einem Waschschnitt entfernt. Nach der Zugabe von Substrat (Harnstoffperoxid) und Chromogen (TMB) wandelt gebundenes Enzym bei positiven Proben die farblose Lösung in den Vertiefungen der Mikrotiterplatte in eine blaue Lösung um. Durch Zugabe von Stopp-Reagenz erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb. Die Extinktion ist proportional zur Konzentration des in der Probe vorhandenen Adeno-Virus-Antigens.

### **Reagenziensatz:**

1x12 Mikrotiterstreifen mit je 8 Vertiefungen (teilbar) im Halterrahmen; beschichtet mit monoklonalem Antikörper Ak (Maus) gegen Adenoviren.

**Reagenz 1**      **RIDASCREEN®** Universal-Stuhlpuffer (100 ml) gepufferte NaCl-Lösung zur Probenverdünnung; gebrauchsfertig

**Reagenz 2**      Waschpuffer (100 ml, 10fach konz., brauner Verschluß); pH 7,2; enthält 0,1% Thimerosal

---

<sup>33</sup> R-Biopharm GmbH, RIDASCREEN Adenovirus, Enzymimmunoassay zum Nachweis von Adenoviren, Art. No.: C1001, Darmstadt 1998

<b>Reagenz 3</b>	Positiv-Kontrolle (3 ml); inaktivierte Adenoviren; gebrauchsfertig
<b>Reagenz 4</b>	Enzym-Konjugat (12 ml); Peroxidase-markierter monoklonaler Ak gegen Adenoviren in gepufferter Proteinlösung; gebrauchsfertig, rot gefärbt
<b>Reagenz A</b>	Substrat (12 ml); Harnstoffperoxid; gebrauchsfertig
<b>Reagenz B</b>	Chromogen (12 ml); Tetramethylbenzidin (TMB); gebrauchsfertig
<b>Reagenz C</b>	Stopp-Reagenz (12 ml); 1 M Schwefelsäure

### **Direkt-Nachweis des Respiratory Syncytial Virus<sup>34</sup>**

Der **Directigen-RSV-Test** ist ein In-vitro-Membran-Enzym-Immunoassay (MEIA) zum direkten qualitativen Schnellnachweis von RSV-Antigenen in Proben aus dem Nasopharynx. Der Nachweis einer Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) erfolgt zur Zeit durch Anzüchtung (Isolierung) des Virus in einer Gewebekultur und anschließender Bestätigung des zytopathischen Effekts (CPE) in der Zellkultur durch Immunfluoreszenz (IF) oder durch Nachweis einer vierfachen Erhöhung des Antikörpertiters bei paarweiser Untersuchung von im Akutstadium und in der Rekonvaleszenz entnommenen Serumproben. In jüngster Zeit wurden als Schnellnachweis Mikrotiterplatten/Röhrchen für RSV direkte oder indirekte Immunfluoreszenztests und Enzymimmunoassays verwendet. Diese werden mit oder ohne Bestätigung durch die Kultur durchgeführt. Beim Directigen-RSV-Test wird zum Nachweis von RSV-Antigenen, die aus geeigneten Proben von Patienten mit entsprechender Symptomatik extrahiert wurden, ein Membran-Enzym-Immunoassay mit Filter verwendet. Für den gesamten Test werden weniger als 15 Minuten benötigt. Die Reaktivität wird anhand einer sichtbaren Farbentwicklung bestimmt.

Aufgrund seiner schnellen Durchführbarkeit eignet sich der Directigen-RSV-Test zum Nachweis des RSV-Antigens im Notfall. Er liefert rasch die zur Einleitung einer spezifischen antiviralen Behandlung und anderer unterstützender Maßnahmen notwendigen Informationen.

---

<sup>34</sup> Becton Dickinson Europe (1998), Directigen RSM, Zum direkten Nachweis von Respiratory Syncytial Virus (RSV), Revised: September 1998, 14-20

## **Verfahrensprinzip:**

Proben aus dem Nasopharynx werden in ein ColorPAC Testdreieck gegeben. Bei der Passage der Probe durch die Membran wird RSV-Antigen an die Membranoberfläche gebunden. Dann werden mit Nachweisenzym konjugierte, für das RSV-Nukleoprotein und Fusion-Protein spezifische monoklonale Antikörper hinzugegeben und an das an der ColorPAC-Membran haftende Antigen gebunden. Anschließend werden nacheinander zwei Substanzen (50 mM Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,2% Natriumazid) zugegeben und fünf Minuten inkubiert. Ist der Test positiv, erscheint auf der Membran ein violettes Dreieck.

## **Reagenzien:**

Zum Directigen-RSV-Testkit gehören:

<b>ColorPAC-Testdreiecke</b> (40)	40 Test Kit.
(20)	20 Test Kit. Testdreieck mit Durchflussreglern, in der Mitte. Der Membran mit einem Kontrollpunkt aus inaktiviertem RSV-Antigen versehen.
<b>Dispens Tube-</b>	
Röhrchen und –Spitzen (40)	40 Test Kit.
(20)	20 Test Kit.
<b>Reagenz A</b> (4,5 ml)	Extraktionsreagenz, 4% mukolytische Substanz und 16% Detergenz mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Reagenz 1</b> (7,0 ml)	Waschreagenz, 50 mM Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Reagenz 2</b> 40 Tests (7,0 ml)	Nachweisreagenz, monoklonale Antikörper gegen RSV-Antigen von der Maus, enzymkonjugiert, mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).

<b>Reagenz 3</b>	(13,5 ml)	Waschreagenz, 50 mM Tris-gepufferte Kochsalzlösung mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Reagenz 4</b>	(7,0 ml)	Farbentwicklung-Substrat A, 0,4 mM Chromogen mit 0,02% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Reagenz 5</b>	(7,0 ml)	Farbentwicklung-Substrat B, 7,8 mM Chromogen mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Reagenz 6</b>	(7,0 ml)	Stoppreagenz; 150 mM Zitronensäure.
<b>Kontrolle +</b>	(1,0 ml)	Positive Kontrolle, mit Detergenz behandeltes RSV-Antigen mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).
<b>Kontrolle -</b>	(1,0 ml)	Negative Kontrolle, mit Detergenz behandelte, nicht-infizierte HEp-2-Zellen mit 0,2% Natriumazid (Konservierungsmittel).

#### **2.4.1.2. Proben zur Erfassung von Infektionen**

Die 25.913 Proben stammen aus routinemäßigen Untersuchungen der einzelnen Kliniken zum Screening der respiratorischen Viren nach KMT und verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Materialien:

Proben (Virusbasis)	vor KMT		nach KMT		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
throat swap	2244	61.23%	11375	51.13%	13619	52.56%
nasal washing	1	0.03%	842	3.78%	843	3.25%
blood (serum)	500	13.64%	3915	17.60%	4415	17.04%
urine	730	19.92%	3989	17.93%	4719	18.21%
stoolspecimen	164	4.47%	1171	5.26%	1335	5.15%
BAL	9	0.25%	281	1.26%	290	1.12%
biopsy lung	0	0.00%	26	0.12%	26	0.10%
biopsy liver	1	0.03%	42	0.19%	43	0.17%
biopsy gastrointestinal	0	0.00%	103	0.46%	103	0.40%
biopsy skin	5	0.14%	60	0.27%	65	0.25%
biopsy urinary bladder	0	0.00%	1	0.00%	1	0.00%
biopsy n.o.s.	2	0.05%	23	0.10%	25	0.10%
Knochenmark	0	0.00%	2	0.01%	2	0.01%
thoracentesis	0	0.00%	3	0.01%	3	0.01%
septum swap	0	0.00%	42	0.19%	42	0.16%
swap n.o.s.	0	0.00%	2	0.01%	2	0.01%
endotracheal secretion	1	0.03%	6	0.03%	7	0.03%
Vomiting	0	0.00%	3	0.01%	3	0.01%
cerebrospinal fluid	0	0.00%	4	0.02%	4	0.02%
fehlende Werte	8	0.22%	358	1.61%	366	1.41%
<b>Gesamt</b>	<b>3665</b>	<b>100.00%</b>	<b>22248</b>	<b>100.00%</b>	<b>25913</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 22: 25.913 Proben, extrahiert aus verschiedenen Materialien

## **2.5. Virusstatus bei Patient und Spender vor Transplantation**

Die Notwendigkeit der Durchführung einer Spender- und Empfänger-Serologie vor der Transplantation ist in der Literatur beschrieben. Die Durchseuchung bei Erwachsenen mit ADV und RSV beträgt demnach zwischen 60-80%, so dass ein serologisches Screening auch in dieser Studie sinnvoll erschien. Der Virusstatus der Patienten und Spender vor KMT innerhalb des Studienkollektivs wurde mittels Antigen-Nachweis (IgG) ermittelt. Die Verteilung des Virusstatus wird in folgender Tabelle dargestellt:

Patient/Spender	ADV		RSV		CMV	
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)
+/+	71	31.00%	40	17.80%	103	26.60%
+/-	22	9.60%	18	8.00%	43	11.10%
-/+	40	17.50%	20	8.90%	86	22.20%
-/-	96	41.90%	147	65.30%	155	40.10%
<b>Gesamt</b>	<b>229</b>	<b>100.0%</b>	<b>225</b>	<b>100.0%</b>	<b>387</b>	<b>100.0%</b>

Patient/Spender	Influenza A		Influenza B		Para-Influenza I		Para-Influenza II		Para-Influenza III	
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)
+/+	85	40.87%	54	26.60%	27	13.85%	6	3.09%	18	9.23%
+/-	21	10.10%	24	11.82%	24	12.31%	13	6.70%	16	8.21%
-/+	11	5.29%	27	13.30%	22	11.28%	12	6.19%	13	6.67%
-/-	91	43.75%	98	48.28%	122	62.56%	163	84.02%	148	75.90%
<b>Gesamt</b>	<b>208</b>	<b>100.00%</b>	<b>203</b>	<b>100.00%</b>	<b>195</b>	<b>100.00%</b>	<b>194</b>	<b>100.00%</b>	<b>195</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 23: Virusstatus vor KMT bei Patient und Spender (auf Patienten-Basis)

Die Abbildung gibt die Zusammensetzung des Patientenkollektivs grafisch auf der Basis von 390 allogen transplantierten Patienten wieder.

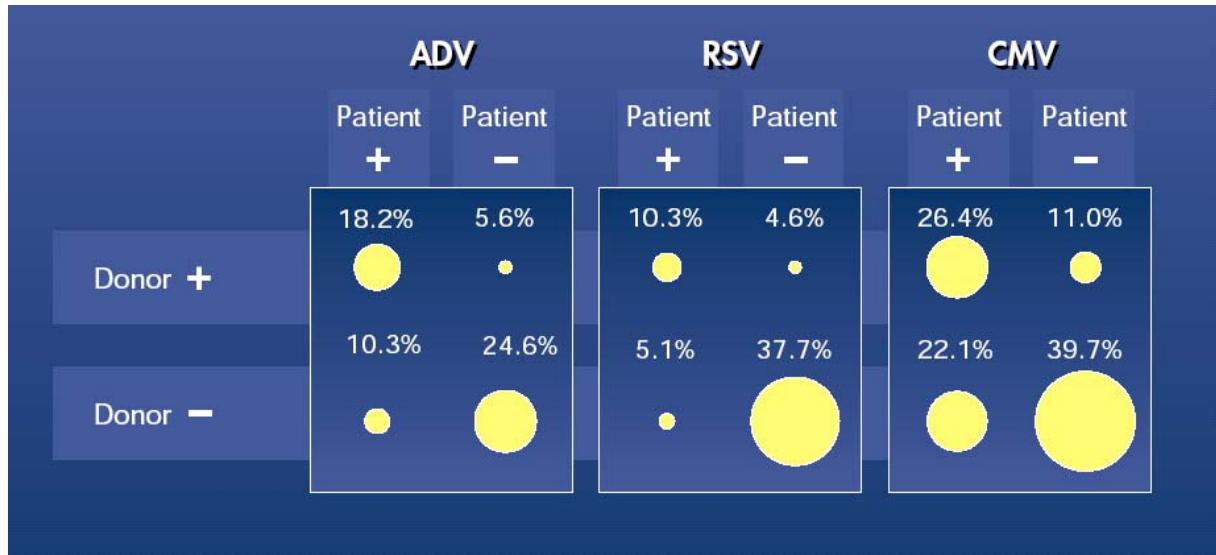


Abb. 11 Häufigkeit von Virus-Nachweisen bei Patient und Spender vor KMT  
(auf der Basis von 390 Patienten)

Jeweils positive bzw. negative Virusnachweise sowohl für den Patienten als auch für den Spender bildeten die häufigste Kombination innerhalb der einzelnen Virusgruppen.

## 2.6. Virologisches Screening vor und nach Transplantion

Um eine Aussage darüber treffen zu können, zu welchem Zeitpunkt ein Virus am häufigsten auftritt, wurden die Ergebnisse des Screenings (positiver bzw. negativer Virusnachweis) in Zeitintervalle von je 30 Tagen gruppiert. Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der durchgeführten Virusnachweise pro Zeitintervall:

Zeitintervall	Virusnachweise	
	N	%
> 60 Tage vor KMT	32	0.12%
31 - 60 Tage vor KMT	127	0.49%
0 - 30 Tage vor KMT	3505	13.53%
1 - 30 Tage nach KMT	10513	40.57%
31 - 60 Tage nach KMT	4782	18.45%
61 - 90 Tage nach KMT	2565	9.90%
91 - 120 Tage nach KMT	1576	6.08%
121 - 180 Tage nach KMT	1577	6.09%
> 180 Tage nach KMT	1069	4.13%
< 2 Monate nach KMT	7	0.03%
< 3 Monate nach KMT	3	0.01%
< 4 Monate nach KMT	3	0.01%
< 9 Monate nach KMT	3	0.01%
unspezifizierte Information:		
innerhalb 100 Tagen nach KMT	106	0.41%
> 100 Tage nach KMT	43	0.17%
vor KMT	1	0.00%
nach KMT	1	0.00%
<b>Gesamt</b>	<b>25913</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 24: Anzahl positiver bzw. negativer Virusnachweise (Screening) nach Zeitintervallen

Wie man der Tabelle entnehmen kann, fallen 40,6% aller Virusnachweise (positive bzw. negative) in die ersten 30 Tage nach der Transplantation.

## 2.7. Symptomatische und asymptomatische Erkrankungen nach Transplantationen

Die Daten des gesamten Patientenkollektivs, das sich einer Transplantation unterzogen hat, wurden auf das Vorliegen einer Virus-Infektion oder Virus-Erkrankung untersucht und durch den klinischen Leiter des Projekts beurteilt. Die Beurteilung basierte auf der Grundlage der virologischen und klinischen Ergebnisse und diente der Feststellung neuer Erkrankungen nach der Transplantation. Die Erkrankungen traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf und wurden in verschiedenen Organen diagnostiziert. Die Beurteilung der Art der Erkrankung sowie ihre Ursache wurden einheitlich für alle Patienten nach vorher festgelegten Definitionen vorgenommen. In der folgenden Tabelle sind die einzelnen symptomatischen Erkrankungen dargestellt. Insgesamt sind von 478 Patienten 283 symptomatisch mit 490 symptomatischen Erkrankungen, die man nach Erkrankungen des respiratorischen Traktes (44,7%) und nicht-respiratorischen Traktes (55,3%) einteilen kann. Die nicht respiratorischen Erkrankungen sind: Gastroenteritis (GE, 30,0%), Hepatitis (HE, 15,1%) und hämorrhagische Cystitis (HC, 10,2%). Die Ursachen einer symptomatischen Erkrankung werden weiter im Kapitel 3, Ergebnisse analysiert und ausgewertet.

Symptomatische Erkrankungen	N	%
<b>Respiratorische Erkrankungen:</b>	<b>219</b>	<b>44.69%</b>
Unterer respiratorischer Trakt	162	33.06%
Pneumonie	154	31.43%
typische Pneumonie	26	5.31%
atypische Pneumonie	125	25.51%
Pneumonitis	3	.61%
Unterer respiratorischer Trakt (andere oder nicht näher bezeichnet)	8	1.63%
Oberer respiratorischer Trakt	57	11.63%
<b>Nicht respiratorische Erkrankungen:</b>	<b>271</b>	<b>55.31%</b>
Hepatitis	74	15.10%
Gastroenteritis	147	30.00%
Hämorrhagische Cystitis	50	10.20%
<b>Gesamt</b>	<b>490</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 25: Symptomatische Erkrankungen (auf Basis der Erkrankungen)

Symptomatische Erkrankungen	N	%
<b>Respiratorische Erkrankungen:</b>	<b>191</b>	<b>39.96%</b>
Unterer respiratorischer Trakt	149	31.17%
Pneumonie*	142	29.71%
typische Pneumonie*	26	5.44%
atypische Pneumonie*	114	23.85%
Pneumonitis*	3	.63%
Unterer respiratorischer Trakt (andere oder nicht näher bezeichnet)	7	1.46%
Oberer respiratorischer Trakt	50	10.46%
<b>Nicht respiratorische Erkrankungen:</b>	<b>188</b>	<b>39.33%</b>
Hepatitis*	70	14.64%
Gastroenteritis*	135	28.24%
Hemorrhagische Cystitis*	50	10.46%
Symptomatische Patienten	283	59.20%
Nicht-symptomatische Patienten	193	40.38%
fehlende Werte	2	.42%
<b>Gesamt</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

\* Mehrfach-Erkrankungen pro Patient möglich

Tab. 26: Symptomatische Erkrankungen (auf Patienten-Basis)

## 2.8. Dokumentationsbögen und Methodik

Im Laufe eines Jahres (von 1998 bis 1999) wurden retrospektiv Daten aus Krankenakten, Archiven sowie Arztberichten über Untersuchungen nach KMT erfasst. Die Arztberichte enthielten Ergebnisse zu körperlichen Untersuchungen, wie Blutentnahmen, Biopsien, Knochenmarkkontrollen und Lumbalpunktionen sowie Ergebnisse zur Diagnostik spezieller Methoden aus der Mikrobiologie, Radiologie, Endokrinologie, Neurologie und Gynäkologie.

Mit Hilfe der Dokumentationsbögen sowie statistischer Methoden wurden die gesammelten Daten verarbeitet, analysiert und ausgewertet.

Um die Einheitlichkeit der Dokumentation der klinischen Daten und damit die Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit zu gewährleisten, wurden für die Zentren normierte Dokumentationsbögen erstellt und verteilt. Der Aufbau der Bögen wurde nach der Vorlage der EBMT-Med B Form Dokumentationsbögen erstellt (siehe Anhang) und sollte die Ziele der Überwachungsstudie unterstützen und erreichen helfen. Ziel der Dokumentationsbögen

war es, eine Vielzahl KMT-relevanter Daten zu erfassen. Um eine sichere Zuordnung der KMT-Patienten zu den betreuenden Zentren zu ermöglichen, wurde jedem Dokumentationsbogen ein Kopf mit Angaben zu den Patienten wie Vorname, Name Geburtsdatum, Geschlecht sowie Zentrum-Nummer und Adresse vorangestellt.

Die Dokumentationsbögen bestehen aus zwei Teilen. Der erste Teil dient der Erhebung der Daten der allogen transplantierten Patienten, der zweite Teil der autolog Transplantierten. Da sich der Verlauf der autologen und allogenen KMT jeweils im Wesentlichen in drei Abschnitte gliedert - die Vorgeschichte des Patienten und Spenders bis zur stationären Aufnahme, die stationäre Behandlungsphase und die ambulante Weiterbetreuung - wurden die Dokumentationsbögen entsprechend diesem zeitlichen Ablauf aufgebaut.

Im Abschnitt Diagnose wurde der Diagnoseschlüssel mit Subklassifikation eingesetzt, der die wichtigsten Unterformen von Erkrankungen erfasst. Die Subklassifikationsschlüssel erlauben eine prognostische Differenzierung der Krankheitsbilder.

Im weiteren Verlauf der Bögen sind die virologischen Daten von Patient und Spender vor KMT, der Grad der Verwandtschaft sowie die Rasse zu erfassen. Die virologischen Daten vor KMT sollten Aufschluss darüber geben, ob der frühere Kontakt mit Viren durch Patient oder Spender Einfluss auf Infektionen und Erkrankungen mit Komplikationen haben kann und für die damit verbundene Mortalität nach der Transplantation relevant ist.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Bögen dient der Klärung der Fragen nach der Konditionierung, der akuten GvHD- sowie antiviralen Prophylaxe. Im Gegensatz zum Anamnesebogen, der bei jedem KMT-Patienten nur ein einziges Mal durch das KMT-Ambulanzteam ausgefüllt wird, wird der Screening-Bogen (mit Datum, Probe und Methode) während der stationären Phase wöchentlich, nach Entlassung bis zum Tag 180 nach KMT mindestens dreimal ausgefüllt.

Bei symptomatischen Patienten sollten neben den virologischen Untersuchungen im weiteren Verlauf die auftretenden Infektionen und Erkrankungen der befallenen Organe, die Begleitsymptome sowie die Diagnostik dokumentiert werden. Die wöchentlichen Tests der relevanten Proben sollten bis zur Symptomfreiheit dokumentiert werden. Wenn möglich, sollte eine zusätzliche Wiederholungsprobe für das Zentrallabor entnommen werden. Neben

der Erfassung der Proben für das Labor war die Dokumentation weiterer mikrobiologischer Befunde, der therapeutischen Behandlung sowie die Angabe der Ergebnisse (das Datum des Symptoms: beendet, kontinuierlich, Patient gestorben) vorgesehen.

Nach Abschluss der einjährigen Beobachtungsperiode der knochenmarktransplantierten Patienten wurden die Bögen eingesammelt und zur Plausibilitätsüberprüfung und Korrektur der Daten zur Verfügung gestellt. Durch unsere Arbeitsgruppe wurde ein zusätzlicher Bogen (siehe Anhang X) erstellt, der die Korrektur und die Beurteilung der Ursache der Erkrankungen aller asymptomatischen und symptomatischen Patienten nach gleichem Muster unterstützen sollte. Die Dokumentationsbögen wurden überprüft und Fragebögen (Queries) bezüglich fehlender oder falscher Eingaben an die Zentren zurückgeschickt.

Am Ende der Erfassung der Daten der korrekt ausgefüllten Dokumentationsbögen bestand die Möglichkeit einer klinischen Beurteilung der Erkrankung und einer Einschätzung, ob ein isolierter Virus die Ursache war oder ob andere Gründe (z.B. andere Viren, GvHD) vorlagen.

Nach der Freigabe der korrigierten Dokumentationsbögen wurden die Daten in die Datenbank für die statistische Analyse eingegeben.

Mit Hilfe der Datenbank wurden die einzelnen Erkrankungen den Virusnachweisen im Zeitraum 7 Tage vor Beginn der Erkrankung bis zum Ende der Erkrankung zugeordnet. Diese Datenbasis wurde anschließend einer klinischen Beurteilung unterzogen. In dieser wurde bewertet, ob ein Virus eindeutig, wahrscheinlich oder nur möglicherweise Ursache für die Erkrankung war. Grundlage der Bewertung war der Nachweis in einer für die einzelne Erkrankung relevanten Probe durch einen relevanten Test.

Durch den Einsatz der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression wurde, beginnend mit dem Tag der KMT (Tag 0), der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. auf den Tod der in Folge der Transplantation gestorbenen Patienten untersucht. Die statistischen Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation. Die gewonnenen Daten wurden abschließend mit Angaben in der Literatur verglichen und publiziert.

## **2.9. Statistische Auswertung**

In der Planungsphase der Studie wurden allgemeingültige theoretische Aussagen in Form von Hypothesen formuliert, die durch die Studie überprüft werden sollten. Das Studiendesign, die Stichprobenauswahl und die Datenerhebung erfolgten entsprechend zweckgerichtet auf der Basis dieser Hypothesen.

Die sogenannte Null-Hypothese  $H_0$  stellt dabei die Aussage dar, die es zu widerlegen gilt, damit die in der Alternativ-Hypothese  $H_a$  aufgestellte Aussage mit einer errechenbaren Irrtumswahrscheinlichkeit als durch die Datenbasis belegt angesehen werden kann.

Beispiel:

Die Hypothese  $H_0$  lautet:

Die Art der Transplantation hat keinen Einfluss auf das Auftreten von Virusinfektionen.

Die Hypothese  $H_a$  lautet:

Die Art der Transplantation hat einen Einfluss auf das Auftreten von Virusinfektionen.

Das Ziel der statistischen Auswertung des in der Studie gewonnenen umfangreichen Datenmaterials lag im ersten Schritt in einer übersichtlichen und anschaulichen Informationsaufbereitung und -darstellung mit Hilfe der deskriptiven Statistik. Im zweiten Schritt wurden die aufgestellten theoretischen Aussagen mit univariaten und multivariaten Analysemethoden anhand der beobachteten realen Daten überprüft.

### **2.9.1. Kurzbeschreibung der eingesetzten statistischen Verfahren**

#### **Deskriptive Statistik**

Die Stichprobe des beobachteten Patientenkollektivs wurde zunächst in Form von Häufigkeits- und Kreuztabellen ausführlich beschrieben. Dabei wurden neben den Daten zur Beschreibung der Zusammensetzung des Patientenkollektivs insbesondere auch die für die Überprüfung der einzelnen Hypothesen relevanten Daten berücksichtigt.

Zur Gewinnung erster Erkenntnisse über die untersuchten Personen wurden Kreuztabellen zwischen dem Virusnachweis (positiv/negativ) bzw. der Viruserkrankung (liegt vor/liegt nicht

vor) und den jeweiligen Risikofaktoren (z.B. autologe/allogene Transplantation) gebildet. Zusätzlich wurden die jeweiligen Zusammenhänge auf das Vorliegen von Korrelationen untersucht.

Bei allen Merkmalen (Variablen), bei denen es sich um natürliche Dichotomien handelte, da jeweils nur zwei Merkmalsausprägungen vorliegen können (z.B. Virusnachweis positiv oder negativ) wurde der PHI-Koeffizient als Korrelationsmaß herangezogen.<sup>35</sup> Ein Zusammenhang zwischen zwei dichotomen Variablen gilt als statistisch signifikant, wenn das entsprechende 4-Felder- $\chi^2$  (CHI<sup>2</sup>) aus der Kreuztabelle signifikant ist.

Es gilt:  $\chi^2 = n * \text{Phi}^2$ , wobei n die Anzahl der gültigen Fälle in der Kreuztabelle ist und PHI das ermittelte Ähnlichkeitsmaß.

Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% abgesichert, wenn der errechnete  $\chi^2$ -Wert größer ist, als der entsprechende Tabellenwert der  $\chi^2$ -Verteilung bei einem Vertrauensintervall von 95%. Das Vertrauensintervall informiert darüber, dass sich der Populationsmittelwert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit in einem ganz bestimmten Bereich befindet oder anders, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise anhand der Untersuchungsergebnisse zu verwerfen 5% beträgt.

Bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen (z.B. Schweregrad chronischer GvHD) wurde der  $\chi^2$ -Test zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs herangezogen.

## **Inferenz-Statistik**

Die Inferenz-(schließende) Statistik liefert Wahrscheinlichkeitsaussagen über die Vereinbarkeit der in den Untersuchungsdaten erfassten Realität mit den aus einer Theorie abgeleiteten Hypothesen.

Eine Unterscheidungsmöglichkeit der Methoden besteht in der Anzahl der einzubeziehenden Prädiktorvariablen. Univariate Methoden erlauben die Analyse der Abhängigkeit einer

---

<sup>35</sup> Bortz J (1977), Lehrbuch der Statistik, Springer-Verlag (1977), 269, 277ff.

Kriteriumsvariablen von einer Prädiktorvariablen. Multivariate Analysen lassen das Einbeziehen von mehreren Variablen zu.

### **Univariate Statistik: Die Kaplan-Meier-Methode**

Die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgt als reine Funktion der Zeit.

Nach Ordnung der Todesfälle nach Todeszeitpunkten erfolgt die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten zu einem bestimmten Zeitpunkt, indem man die Anzahl der zu einem Zeitpunkt überlebenden Patienten dividiert durch die Anzahl der Patienten unter Risiko unmittelbar vor diesem Zeitpunkt.

Geschätzt wird die bedingte Wahrscheinlichkeit, einen Zeitpunkt  $t+1$  zu überleben unter der Voraussetzung, dass der Zeitpunkt  $t$  überlebt wurde, für ein bestimmtes Konfidenzintervall.

Die Kaplan-Meier-Methode ist anwendbar, wenn keine Einflussvariablen (Kovariate) bzw. nur eine kategoriale Einflussvariable vorliegt.

### **Multivariate Statistik: Die Cox-Regression<sup>36</sup>**

Wie die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist auch die Cox-Regression eine Methode zum Modellieren von Daten, welche in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben. Allerdings können bei der Cox-Regression mehrere Einflussvariable (Kovariaten) in ihre Modelle einbezogen werden.

Mit der Cox-Regression lassen sich zensierte Fälle folgerichtig behandeln sowie geschätzte Koeffizienten für alle Kovariaten bereitstellen, so dass die Möglichkeit besteht, die Wirkung mehrfacher Kovariaten im selben Modell zu beurteilen. Die Cox-Regression kann auch verwendet werden, um den Effekt von stetigen Kovariaten zu untersuchen.

#### Daten-Anforderungen:

Zeitvariable: quantitative Variable

Statusvariable: kategoriale oder stetige Variable

unabhängige Variablen (Kovariaten): kategoriale oder stetige Variable

---

<sup>36</sup> SPSS 10, Hilfe-Text im Index unter "Cox-Regressionsanalyse"

Kategoriale Variablen müssen Dummy- oder indikatorkodierte Variablen und kategorial und als ganze Zahlen oder als kurze Strings kodiert sein.

#### Annahmen:

Beobachtungen müssen unabhängige Variablen sein und das Hazard-Verhältnis muss über die Zeit konstant sein. Das Hazard-Verhältnis von einem Fall zum nächsten darf sich über die Zeit also nicht ändern.

#### **Die Behandlung der grundsätzlichen Probleme von Kaplan-Meier-Analyse und Cox- Regression in der Studie**

Beim Einsatz der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression gilt es, die folgenden grundsätzlichen Probleme zu berücksichtigen:

Die Festlegung der Beobachtungszeiten, die Vollständigkeit der Beobachtung und das Vorliegen einer Intervall-Zensierung des Zielereignisses.

Die Beobachtungszeiten wurden für alle Patienten und alle beteiligten Kliniken normiert, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedlich lange Verweildauern der Patienten in der Studie oder durch unterschiedliche Intervalle bei den Untersuchungen zu vermeiden.

Das Eintreten des „Endereignisses“ (Tod) wurde für alle Patienten tagesgenau festgehalten.

Von „unvollständigen Daten“ spricht man, wenn von einigen Patienten nur bekannt ist, dass das Endereignis noch nicht eingetreten ist, weil entweder vor Studienende der Kontakt abgebrochen ist oder das Endereignis bei Studienende noch nicht eingetreten ist. Man spricht in diesen Fällen auch von "zensierten Daten". Daten von Patienten, bei denen der Kontakt vor dem Ende des Untersuchungsintervalls abbrach, wurden in der vorliegenden Studie von der Auswertung ausgeschlossen. Das festgelegte Untersuchungsintervall betrug für jeden Patienten 180 Tage. Damit wurde sichergestellt, dass die wichtige Voraussetzung erfüllt wurde, dass der Zensiermechanismus unabhängig von der Überlebenszeit sein muss.

Da das Endereignis (Tod) tagesgenau festgehalten wurde, musste eine Intervall-Zensierung der Daten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Ein Intervall-Zensierung liegt vor,

wenn nur angegeben werden kann, dass das Endereignis zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten  $k$  und  $k+1$  eingetreten ist.

### **2.9.2. Anwendung der statistischen Verfahren in der Studie**

Gegenstand dieser Arbeit sind praktische Aspekte der Analyse von Virusnachweisen und damit verbundener Strategien zur Modellbildung und Selektion relevanter prognostischer Faktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Es werden verschiedene Analysestrategien zur Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Virusnachweis transplanterter Patienten mit hämatologischen Erkrankungen vorgestellt. Dabei werden zusätzlich zu deskriptiven Statistiken insbesondere zwei statistische Verfahren angewandt. Die klassische Kaplan-Meier-Methode und das multivariate Cox'sche Regressionsmodell. In diesem werden die wichtigsten prognostischen Faktoren adjustiert. Zusätzlich wird untersucht, ob Korrelationen zwischen den prognostischen Risikofaktoren und dem Virusnachweis existieren.

Die Kaplan-Meier-Methode und die Cox-Regression unterscheiden sich hauptsächlich in der Art der Modellbildung. Die Verfahren werden anhand der vorliegenden Studie dargestellt und die Anwendungsprobleme diskutiert.

Die besondere Herausforderung bei der Auswertung der Daten in dieser Arbeit besteht darin, dass das Patientenkollektiv prognostisch heterogen ist. Die 478 Patienten unterscheiden sich durch ihr Alter, ihre Grunderkrankung, die Art der Konditionierung, die Art der Transplantation und weiterer Kriterien. Ist z.B. die Überlebenszeit das Zielkriterium in Abhängigkeit von nachgewiesenen Viren, so kann es aus diesem Grund zu einer verzerrten Schätzung kommen. Zusätzlich waren bei verschiedenen Krankheitssymptomen und befallenen Organen nur die Fälle mit den jeweils relevanten Proben (z.B. Stuhl, Sputum, Blut, usw.) in die Statistik einzubeziehen.

In der vorliegenden klinischen Studie war, wie in vielen onkologischen Studien, die Überlebenszeit der Patienten das Hauptzielkriterium.

Die Auswertung der infektiösen Komplikationen, der mit ihnen verbundenen Risikofaktoren und den daraus resultierenden Virus-Infektionen und -Erkrankungen erfolgte bezogen auf die Gesamtzahl der transplantierten Patienten. Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte jeweils separat innerhalb der krankheitsspezifischen Phase, der Gruppe der in Folge der Transplantation verstorbenen Patienten sowie innerhalb der gesamten Beobachtungszeit.

Für den Fall, dass bei einem Patienten mehrere Erkrankungen registriert wurden (bei einigen Patienten wurden bis zu 5 Erkrankungen beobachtet), wurde nach der Ursache der einzelnen Erkrankung gesucht. Um eine genaue Aussage machen zu können, wurde eine klinische und virologische Beurteilung für das gesamte Patientenkollektiv durchgeführt. Die Ergebnisse der Virusnachweise und deren klinische Beurteilung bezüglich der Verursachung der Erkrankung, die in zeitlicher Relation zur Erkrankung standen, wurden jeder Virus-Probe-Test-Kombination des entsprechenden Patienten zugeordnet. Insgesamt lagen 25.913 Virus-Probe-Test-Kombinationen vor.

Durch feste Regeln bei den Einschlusskriterien, Untersuchungszeiten, Proben und Methoden sollte bereits im Studienaufbau erreicht werden, dass alle prognostischen Risikofaktoren wie Krankheitsstadium, Alter, Transplantationsart, Quelle der Stammzellen, Konditionierung, Virologie usw. möglichst in beiden nach der Transplantationsart gebildeten Patientengruppen (autologe/allogene) enthalten sind.

Dadurch wird erreicht, dass das Auftreten unterschiedlicher Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen der jeweils unterschiedlichen Wirkung bestimmter Einflussfaktoren zugeschrieben werden kann.

Der Nachweis des Einflusses eines Virus auf die Überlebenszeit ist im Rahmen einer Analyse nur möglich, wenn die Viruswirkung bezüglich der relevanten prognostischen Risikofaktoren adjustiert wird. Die Einbeziehung eines oder mehrerer nicht relevanter prognostischer Faktoren kann eine Verzerrung des Ergebnisses zur Folge haben. Das gleiche gilt für die Nichtberücksichtigung eines wichtigen prognostischen Faktors, selbst dann, wenn die Studie perfekt balanciert ist.

So war auch in der vorliegenden prospektiv, diagnostischen Studie die Evaluierung der prognostischen Faktoren ein wichtiger Bestandteil der Analyse. Voraussetzung für die

Analyse war, dass alle zur Diskussion stehenden prognostischen Variablen einheitlich und möglichst vollständig für alle Patienten erhoben wurden und eine lückenlose Nachbeobachtung der Patienten zur Bestimmung der Überlebenszeiten gegeben war.

Die zu erhebenden Faktoren wurden aufgrund der langjährigen Erfahrung des Projektleiters<sup>37</sup> und den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen festgelegt. Da über die prognostische Bedeutung vieler Faktoren nur wenig bekannt ist, wurde sich zugunsten einer umfangreichen Datenerhebung entschieden.

In dieser Arbeit stehen Aspekte der Auswertung der Untersuchungsdaten im Vordergrund.

Das Ziel war, verschiedene Analyseansätze im Rahmen der prospektiv, diagnostischen Studie anzuwenden, um die Ergebnisse zu interpretieren und statistisch zu belegen. Dazu wurden univariate und multivariate Analysen verwendet.

Durch die große Zahl der erfassten Patienten (478 Patienten) während des Beobachtungszeitraums ( 01.04.98-31.03.99 ) im Rahmen einer prospektiven Studie ist zu erwarten, dass die meisten Fragen besser als bisher beantwortet werden können und damit ein wesentlicher Beitrag zur klinischen Pathophysiologie und zu Fragen der prophylaktischen und therapeutischen Interventionen geleistet werden kann.

### **2.9.3. Datenmanagement**

Basierend auf den Daten des virologischen Screenings wurde untersucht, ob ein Patient Virus-positiv oder -negativ war. Für 25.913 Virus-Nachweise wurde das Ergebnis (positiv/negativ) in der Datenbank festgehalten und für jeden Virus auf Patientenbasis aggregiert. Für den Fall, dass ein Virus ein- oder mehrmals als positiv nachgewiesen wurde, wurde der Patient mit „Virus positiv“ für dieses Virus in Beziehung zum Datum der Transplantation gekennzeichnet. Zusätzlich erfasst wurde, ob der Patient symptomatisch war und – wenn ja – ob und welche Erkrankung vorlag.

---

<sup>37</sup> Prof. Holler, Uniklinik Regensburg

Auf dieser Datenbasis wurden verschiedene Hypothesen untersucht. Es wurde mittels Kreuztabellen und Korrelationskoeffizienten (PHI-Koeffizient) analysiert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den prognostischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Virus-Infektionen oder Virus-Erkrankungen nachgewiesen werden kann.

#### **2.9.4. Definitionen**

Für die statistischen Auswertungen wurden folgende Festlegungen getroffen:

##### **Positiver Virusnachweis**

Ein Virusnachweis gilt als „positiv“, wenn er mindestens einmal in einem festgelegtem Dokumentationszeitraum (hier: 180 Tage nach KMT) nachgewiesen wurde.

##### **Symptomatische Patienten**

Symptomatische Patienten sind Patienten, bei denen ein Krankheitsbild nach der KMT auftrat.

##### **Überlebensfunktion der nicht an den Folgen der Transplantation gestorbenen Patienten**

Die „Überlebensfunktion“ enthält:

- a) Überlebende
- b) Nicht an den Folgen der Transplantation gestorbene Patienten (Progress/Rezidiv)

##### **Überlebensstatus**

Der Überlebensstatus eines Patienten (Tod oder Leben) bezieht sich auf einen Zeitraum von 365 Tagen nach KMT.

## **Viruserkrankung**

Eine Viruserkrankung ist eine Erkrankung mit einem positiven Virus Nachweis und einem klinischen Bild in zeitlichem Zusammenhang oder eine organspezifische Erkrankung ohne positiven Virus Nachweis mit anderer Ursache.

## **Virusinfektion**

Eine Virusinfektion bei a-/symptomatischen Patienten ist ein positiver (wiederholter Nachweis möglich) Virus-Nachweis ohne klinisches Bild und zeitliche Beschränkung.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Inzidenz und Qualität der Virus-Probe-Test-Kombinationen

##### 3.1.1. Inzidenz der Virus-Probe-Test-Kombinationen und Erkrankungen

Grundlage der folgenden Auswertungen bildeten die Ergebnisse der deskriptiven Analysen der Firma Factum<sup>38</sup> „Virological assessment“, Kapitel 6.2 „Comparison of virological assessment (clinical) and quality of test/sample characteristics: Listing“ und Kapitel 6.3. „Listing of virus determinations: Adeno-Virus, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV“.

Pat. Nr.	Erkrankung	Beginn der Erkrankung	Ende der Erkrankung	Virus	virologische Beurteilung (klinisch)	beste Probe/Test-Kombi. des Virus ermöglicht Beurteilung als ...
6036	atypische Pneumonie	20.10.1998	25.10.1998	Adeno	clear	proven
6013	atypische Pneumonie	30.08.1999	28.11.1999	CMV	clear	proven
6017	atypische Pneumonie	28.09.1998	20.12.1998	CMV	clear	proven
6101	Gastroenteritis	11.06.1999	30.06.1999	CMV	clear	proven
	Gastroenteritis	01.02.1999	20.02.1999	Adeno	clear	possible
6082	oberer respiratorischer Trakt	04.01.1999	27.01.1999	Influenza	clear	possible
2031	Pneumonie	28.09.1998	11.11.1998	CMV	clear	possible
6116	Pneumonie	13.08.1998	02.09.1998	CMV	clear	possible
1040	atypische Pneumonie	05.08.1999	31.08.1999	CMV	clear	sample unsuitable
1039	Hepatitis	02.05.1999	14.05.1999	Adeno	probable	proven
1041	Gastroenteritis	01.12.1999	31.01.2000	Adeno	probable	proven
3016	atypische Pneumonie	01.06.1999	30.09.1999	Adeno	probable	proven
6036	Hepatitis	31.07.1998	25.10.1998	Adeno	probable	proven
6162	Gastroenteritis	28.10.1998	06.01.1999	Adeno	probable	proven
3004	Gastroenteritis	25.07.1999	29.11.1999	CMV	probable	proven
6030	atypische Pneumonie	24.02.1999	30.03.1999	CMV	probable	proven
6068	Gastroenteritis	07.07.1998	30.10.1998	CMV	probable	proven
	atypische Pneumonie	08.10.1998	30.10.1998	CMV	probable	proven
6134	Gastroenteritis	16.06.1999	21.12.1999	CMV	probable	proven
6019	atypische Pneumonie	23.02.1999	27.04.1999	RSV	probable	probable
	atypische Pneumonie	23.02.1999	27.04.1999	Influenza	probable	probable
6025	atypische Pneumonie	08.05.1999	15.05.1999	Influenza	probable	probable
6064	atypische Pneumonie	05.08.1999	19.08.1999	Influenza	probable	probable
6132	atypische Pneumonie	25.04.1999	19.05.1999	Influenza	probable	probable
6101	atypische Pneumonie	04.01.1999	22.01.1999	CMV	probable	probable
1023	Gastroenteritis	24.07.1999	01.10.1999	Adeno	probable	possible
1029	Gastroenteritis	09.02.1999	26.02.1999	Adeno	probable	possible
1033	Gastroenteritis	02.02.1999	20.06.1999	Adeno	probable	possible

Tab. 27: Vergleich der virologischen Beurteilung (klinisch) mit der Qualität der Probe/Test-Charakteristik: Listing (sortiert nach Beurteilung)

<sup>38</sup> Factum, Virological assessment, Offenbach, October, 9th, 2001

## Virus determinations (total)

other pat. virus no. (II)	other virus disease (III)	date start no. (II)	date end no. (III)	date date BMT	virol. test	(days) tested	sample	test	tested after start of		sample/ test enables	'best' sample/test of virus enables	virological assessment	other assessment	other reason: reason: (clinical)	other reason: reason: GvHD	other toxicity reasons (I)	other virus (probable)
									date virol. disease	virus								
1003	hemorrhagic cystitis	01.01.1999	22.01.1999	27.11.1998	28.12.1998	-4	Adeno	throat swap	ELISA	unsuited	negative	accidental					BK-Virus (probable)	
.	.	.	.	.	28.12.1998	-4	Adeno	urine	ELISA	negative	.	.						
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	Adeno	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	Adeno	urine	ELISA	negative	.	.						
.	.	.	.	.	11.01.1999	10	Adeno	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	11.01.1999	10	Adeno	urine	ELISA	negative	.	.						
.	.	.	.	.	18.01.1999	17	Adeno	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	18.01.1999	17	Adeno	urine	ELISA	negative	.	.						
.	.	.	.	.	06.01.1999	5	Adeno	stoolspecimen	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	08.01.1999	7	Adeno	stoolspecimen	ELISA	unsuited	.	.						
hemorrhagic cystitis	01.01.1999	22.01.1999	27.11.1998	28.12.1998	-4	RSV	throat swap	ELISA	unsuited	unsuited	info n.a.						BK-Virus (probable)	
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	RSV	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	11.01.1999	10	RSV	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	18.01.1999	17	RSV	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
hemorrhagic cystitis	01.01.1999	22.01.1999	27.11.1998	28.12.1998	-4	CMV	throat swap	ELISA	unsuited	negative	info n.a.						BK-Virus (probable)	
.	.	.	.	.	28.12.1998	-4	CMV	blood (serum)	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	28.12.1998	-4	CMV	urine	ELISA	negative	.	.						
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	CMV	throat swap	ELISA	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	CMV	blood (serum)	PCR	unsuited	.	.						
.	.	.	.	.	04.01.1999	3	CMV	urine	ELISA	negative	.	.						

Tab. 28: Listing der Virus Nachweise innerhalb der einzelnen Erkrankungen: Adeno-Virus, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV

Um die Viren zu isolieren, die in zeitlicher Relation zur Erkrankung standen, wurde jede der 490 symptomatischen Erkrankungen mit jeder Virus-Probe-Test-Kombination des entsprechenden Patienten (aus insgesamt 25.913 Virus-Probe-Test-Kombinationen) zusammengeführt. Es resultierten 37.636 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen. Jede einzelne Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombination wurde daraufhin untersucht, ob das Datum der Probenentnahme innerhalb des Intervalls 7 Tage vor Start der Erkrankung bis Ende der Erkrankung lag<sup>39,40</sup>. In 23.656 Fällen lag das Datum der Probenentnahme außerhalb dieses Intervalls. Diese Fälle wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. In 13.819 Fällen lag das Datum der Probenentnahme innerhalb des geforderten Zeitintervalls<sup>41</sup>. In weiteren 161 Fällen, in denen aufgrund ungenauer Angaben (rudimentäre Datumsangaben bzw. Angaben wie „bis 100 Tage nach KMT“) eine zeitliche Korrelation zwar nicht sicher, aber möglich war, wurde die entsprechende Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombination ebenfalls in den Assessment-Analysen belassen. Somit bildeten insgesamt 13.980 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen die Basis der Assessment-Analysen.

Ergänzend zu den rein statistischen Ergebnissen wurden die Ursachen der Erkrankungen und die virologische Diagnostik aus klinischer Sicht beurteilt.<sup>42</sup> Die Ergebnisse wurden in einer neuen Datei festgehalten. Diese bildete die Grundlage zur Analyse der Korrelationen zwischen den einzelnen Risikofaktoren und dem Vorliegen einer Virus-Erkrankung oder einer anderen Erkrankung. Die Datei enthält 283 Patienten mit 482 Erkrankungen. Die Kontrollgruppe bildeten Patienten ohne Erkrankung. Die Zusammenhänge wurden jeweils innerhalb der beiden Transplantationsarten (autolog versus allogen) getestet.

---

<sup>39</sup> In zwei Fällen war der Beginn der Erkrankung nicht vollständig dokumentiert: In einem Fall (Pat.-Nr. 7090) waren nur Monat und Jahr bekannt; als Tag wurde hier im Rahmen der Assessment-Analysen „1“ gesetzt. In einem anderen Fall (Pat.-Nr. 7086) war als Beginn der Erkrankung lediglich „> 100 Tage nach KMT“ bekannt. Im Rahmen der Assessment-Analysen wurde hier mit einem Start-Datum gerechnet, daß dem Datum 101 Tage nach KMT entsprach.

<sup>40</sup> Bei fehlendem Datum zum Ende der Erkrankung wurde ersatzweise das Datum des Todes bzw. des letzten Follow Ups herangezogen.

<sup>41</sup> In einem Fall (Pat.-Nr. 6116) wurde eine Virus-Probe-Test-Kombination in die Assessment-Analysen einbezogen, obwohl kein genauer Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung bestimmbar war. Zwar fehlte in diesem Fall das Entnahmedatum der Probe im Dokumentationsbogen, die Virus-Probe-Test-Kombination wurde jedoch in unmittelbarem Zusammenhang mit der symptomatischen Erkrankung dokumentiert.

<sup>42</sup> Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, Asch RC, Carrigan DR, Sedmak GV, McAuliff T, Camitta B, Horowitz MM, Bunin N and Casper JT(1994), Increasing Incidence of Adenovirus Disease in Bone Marrow Transplant Recipients; The Journal of Infectious Diseases, 775-781

Zusätzlich wurde die Analyse aufgeteilt nach Patienten durchgeführt, die genau eine Erkrankung, zwei, drei, vier oder fünf Erkrankungen hatten. Fünf Erkrankungen bei einem Patienten bildeten das Maximum in der vorliegenden Studie.

Anzahl Erkrankungen:	1	2	3	4	5
Anzahl Patienten:	154	79	34	12	4

Tab. 29: Anzahl der Erkrankungen pro Patient

### 3.1.2. Qualität der Virus-Probe-Test-Kombinationen und Erkrankungen

Um die Grundlagen der klinischen und virologischen Beurteilung zu prüfen, wurde jede der verbliebenen 13.980 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen einem Qualitäts-Staging unterworfen (vgl. nachfolgende Tabelle).

	respirat. Infektionen		Hepatitis		Gastroenteritis		Cystitis	
	Probe	Test*	Probe	Test*	Probe	Test*	Probe	Test*
<b>Beurteilung:</b> <b>proven:</b>	Biopsie od. BAL	PCR od. Kultur	Biopsie	PCR od. Kultur	Biopsie	PCR od. Kultur	Biopsie od. Urin	PCR od. Kultur
<b>probable:</b>	Biopsie od. BAL	Ag- Nachweis	Biopsie	Ag- Nachweis	Biopsie	Ag- Nachweis	Biopsie od. Urin	Ag- Nachweis
<b>possible:</b>	Biopsie, BAL	Non- -PCR/ -Kultur/ -Ag	Biopsie	Non- -PCR/ -Kultur/ -Ag	Biopsie	Non- -PCR/ -Kultur/ -Ag	Biopsie od. Urin	Non- -PCR/ -Kultur/ -Ag
	Throat swap, nasal washing endotracheal secretion	jeder Test	Blut	jeder Test	Stuhl, Vomiting	jeder Test		

\* Wertigkeiten der Tests: 1. Kultur, PCR

2. Ag-Test: ELISA, pp65, MEIA, Antigen-Test (nicht näher spez.)

3. Ak-Test: IFT, KBR, IgM, IgG, IgA; Sonstige: EM, k. Angabe

Tab. 30: Qualitäts-Staging der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen

Die nachfolgende Tabelle zeigt, inwieweit die Proben und Tests die Kriterien des Staging für die Beurteilungen PROVEN, PROBABLE und POSSIBLE erfüllen. Von den 13.980 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen erfüllen 263 Fälle die Voraussetzungen zur Erzielung eines PROVEN-, 250 Fälle die Voraussetzungen zur Erzielung eines PROBABLE- und 3.788 Fälle die Voraussetzungen zur Erzielung eines POSSIBLE-Urteils. 9.679 Probe-Test-Kombinationen waren für virologische Aussagen ungeeignet, da sie für die entsprechende Erkrankung keine Relevanz hatten, z.B. ist die Probe-Test-Kombination Urin-ELISA für Gastroenteritis ungeeignet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Testergebnisse in Abhängigkeit von der Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen.

<b>Probe-Test-Kombination</b>	<b>positiv</b>		<b>negativ</b>		<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
proven	83	31.56%	180	68.44%	263	100.00%
probable	18	7.20%	232	92.80%	250	100.00%
possible	466	12.30%	3322	87.70%	3788	100.00%
ungeeignet	1200	12.40%	8479	87.60%	9679	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>1767</b>	<b>12.64%</b>	<b>12213</b>	<b>87.36%</b>	<b>13980</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 31: Testergebnisse in Abhängigkeit von der Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen

Von den 13.980 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen, die im zeitlichen Zusammenhang mit den Erkrankungen standen (7 Tage vor Erkrankungsbeginn bis zum Erkrankungsende), erhielten 83 Kombinationen die Beurteilung PROVEN, 18 Kombinationen die Beurteilung PROBABLE und 466 Kombinationen die Beurteilung POSSIBLE.

Bezogen auf die 13.169 Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen, die sich auf die im Mittelpunkt des Interesses stehenden relevanten Viren Adeno-Virus, RSV, Influenza, Parainfluenza und CMV bezogen, ergab sich folgendes Bild.

<b>Probe-Test-Kombination</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
proven	18	0.14%
probable	14	0.11%
possible	339	2.57%
negativ	3714	28.20%
ungeeignet	9084	68.98%
<b>Gesamt</b>	<b>13169</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 32: Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen für relevante Viren (Häufigkeit)

Die nachfolgende Tabelle stellt der virologischen Beurteilung die Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen gegenüber. Ein Listing aller 2.450 Kombinationen (490 Erkrankungen x 5 Viren (Adeno, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV)) findet sich in Tabelle 28 weiter oben.

Probe-Test-Kombination	Virologische Untersuchung										Gesamt			
	clear		probable		accidental		negativ		test n.d.		info n.a.			
	N*	%	N*	%	N*	%	N*	%	N*	%	N*	%		
Proven	4	0.16%	10	0.41%			1	0.04%	1	0.04%				
Probable			6	0.24%	2	0.08%	2	0.08%				10	0.41%	
Possible	4	0.16%	80	3.27%	46	1.88%	11	0.45%	1	0.04%	1	0.04%	143	5.84%
Negativ			9	0.37%	26	1.06%	742	30.29%	20	0.82%	17	0.69%	814	33.22%
Ungeeignet	1	0.04%	7	0.29%	45	1.84%	384	15.67%	145	5.92%	171	6.98%	753	30.73%
Virus nicht getestet			3	0.12%	1	0.04%	85	3.47%	420	17.14%	205	8.37%	714	29.14%
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>0.37%</b>	<b>115</b>	<b>4.69%</b>	<b>120</b>	<b>4.90%</b>	<b>1.225</b>	<b>50.00%</b>	<b>587</b>	<b>23.96%</b>	<b>394</b>	<b>16.08%</b>	<b>2.450</b>	<b>100.00%</b>

\* 490 Erkrankungen x 5 Viren (Adeno, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV)

Tab. 33: Virologische Beurteilung der Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen

Die nachfolgenden zwei Tabellen beziehen sich auf die klinisch-virologische Beurteilung ohne Einbeziehung der Qualität von Probe-Test-Kombinationen.

Virus	Virologische Beurteilung												Gesamt	
	clear		probable		accidental		negative		test n.d.		info n.a.			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Adeno	2	0.41%	64	13.06%	53	10.82%	309	63.06%	51	10.41%	11	2.24%	490	100.00%
RSV			8	1.63%	10	2.04%	284	57.96%	84	17.14%	104	21.22%	490	100.00%
Influenza	1	0.20%	18	3.67%	5	1.02%	185	37.76%	159	32.45%	122	24.90%	490	100.00%
Parainfluenza			2	0.41%	1	0.20%	89	18.16%	254	51.84%	144	29.39%	490	100.00%
CMV	6	1.22%	23	4.69%	51	10.41%	358	73.06%	39	7.96%	13	2.65%	490	100.00%
<b>Erkrankungen</b>	<b>9</b>	1.84%	<b>102</b>	20.82%	<b>78</b>	15.92%	<b>273</b>	55.71%	<b>23</b>	4.69%	<b>5</b>	1.02%	<b>490</b>	100.00%
<b>Gesamt</b>														

Tab. 34: Zusammenhang der virologischen Beurteilung und der Erkrankungen (Prozentbasis: Erkrankungen; Basis: alle Erkrankungen)

Virus	Probe-Test-Kombination												Gesamt	
	proven		probable		possible		negative		not suitable		virus not tested			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Adeno	6	1.22%	3	0.61%	90	18.37%	255	52.04%	92	18.78%	44	8.98%	490	100.00%
RSV			1	0.20%	11	2.24%	165	33.67%	251	51.22%	62	12.65%	490	100.00%
Influenza			5	1.02%	18	3.67%	100	20.41%	184	37.55%	183	37.35%	490	100.00%
(Gesamt)														
Parainfluenza							49	10.00%	50	10.20%	391	79.80%	490	100.00%
(Gesamt)														
CMV	10	2.04%	1	0.20%	24	4.90%	245	50.00%	176	35.92%	34	6.94%	490	100.00%
<b>Erkrankungen</b>	<b>15</b>	3.06%	<b>8</b>	1.63%	<b>125</b>	25.51%	<b>277</b>	56.53%	<b>39</b>	7.96%	<b>26</b>	5.31%	<b>490</b>	100.00%
<b>Gesamt</b>														

Tab. 35: Zusammenhang der Virus-Probe-Test-Kombinationen und der Erkrankungen (Basis: alle Erkrankungen)

### 3.2. Symptomatische Erkrankungen

Die folgende Tabelle zeigt die Aufteilung des Patientenkollektivs in symptomatische und asymptomatische Patienten.

	N	%
symptomatische Patienten	280	58.58%
nicht-symptomatische Patienten	196	41.00%
fehlende Informationen	2	0.42%
<b>Gesamt</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 36: Aufteilung des Patientenkollektivs (symptomatisch/asymptomatisch)

Symptomatische Patienten überwiegen mit einem Anteil von 58,6%. Der Anteil der asymptomatischen Patienten beträgt 41,0%.

Bei der folgenden Verteilung der Patienten auf die einzelnen Erkrankungen ist zu berücksichtigen, dass ein Patient mehrere Erkrankungen haben konnte. Die Anzahl der Patienten mit respiratorischen bzw. nicht-respiratorischen Erkrankungen war nahezu gleich (39,96% zu 39,33%).

<b>Symptomatische Erkrankungen</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Respiratorische Erkrankungen:</b>		
Unterer respiratorischer Trakt	149	31.17%
Pneumonie	142	29.71%
typische Pneumonie	26	5.44%
atypische Pneumonie	114	23.85%
Pneumonitis	3	0.63%
Unterer respiratorischer Trakt (andere oder nicht näher bezeichnet)	7	1.46%
Oberer respiratorischer Trakt	50	10.46%
<b>Nicht respiratorische Erkrankungen:</b>	188	39.33%
Hepatitis	70	14.64%
Gastroenteritis	135	28.24%
Hämorrhagische Cystitis	50	10.46%
symptomatisch Patienten	280	58.58%
nicht-symptomatische Patienten	196	41.00%
fehlende Werte	2	0.42%
<b>Gesamt</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 37: Symptomatische Erkrankungen auf Patienten-Basis

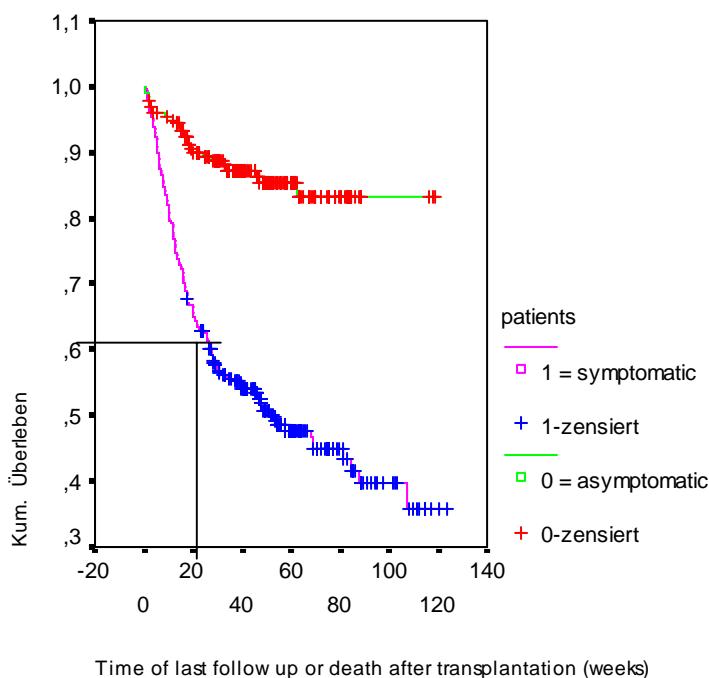
Bei der folgenden Darstellung der Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen muss berücksichtigt werden, dass ein Patient mehrfach an der gleichen Erkrankung erkrankt sein konnte.

Symptomatische Erkrankungen	N	%
<b>Respiratorische Erkrankungen:</b>		
Unterer respiratorischer Trakt	219	44.69%
Pneumonie	162	33.06%
typische Pneumonie	154	31.43%
atypische Pneumonie	26	5.31%
Pneumonitis	125	25.51%
Unterer respiratorischer Trakt (andere oder nicht näher bezeichnet)	3	0.61%
Oberer respiratorischer Trakt	8	1.63%
	57	11.63%
<b>Nicht respiratorische Erkrankungen:</b>	271	55.31%
Hepatitis	74	15.10%
Gastroenteritis	147	30.00%
Hämorrhagische Cystitis	50	10.20%
<b>Gesamt</b>	<b>490</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 38: Symptomatische Erkrankungen auf Erkrankungsbasis

Insgesamt sind nicht-respiratorische Erkrankungen mit Gastroenteritis als mit Abstand häufigster Erkrankung (30,00%) häufiger (55,31%) als respiratorische Erkrankungen (44,69%). Bei den respiratorischen Erkrankungen überwiegen die Erkrankungen des unteren respiratorischen Trakts (33,06%) die Erkrankungen des oberen respiratorischen Trakts (11,63%). Die häufigste Erkrankung ist die Pneumonie (31,43%) gefolgt von der atypischen Pneumonie (25,51%).

Die folgende Abbildung stellt die Gruppen der symptomatischen und asymptomatischen Patienten hinsichtlich der nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebensrate gegenüber. Es zeigt sich, dass insgesamt, ohne die Berücksichtigung der prognostischen Einflussfaktoren, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen besteht (Log Rank-Test: p-Wert= 0,000).



Patienten	Gesamt	Anzahl	Anzahl	Prozent
		Ereignisse	Zensierte	Zensierte
asymptomatisch	197	26	171	86,80
symptomatisch	280	145	135	48,21
Gesamt	477	171	306	64,15

**Log Rank: 0,0000**

Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensraten getrennt nach symptomatischen versus asymptomatischen Patienten im Beobachtungszeitraum

Von 171 Patienten, die innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach der Transplantation starben, waren 84,8% symptomatische, aber nur 15,2% asymptomatische Patienten, unabhängig von der Art der Todesursache.

Die mediane Überlebenszeit der symptomatischen Patienten beträgt 53 Wochen nach KMT. Bis zur ca. 23. Woche nach KMT ist die Sterberate der symptomatischen Patienten sehr hoch. Es sterben ca. 40% der Patienten. Erst nach dieser Zeit nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich zu, wie man an der Steigung der Überlebensfunktion erkennen kann.

### 3.3. Infektionen als Todesursache

Innerhalb der Beobachtungszeit dieser Studie (365 Tage post KMT) verstarben insgesamt 172 Patienten (39 Patienten an Rezidiv/ Progress, 131 Patienten an Folgen der Transplantation, 2 an anderer Ursache).

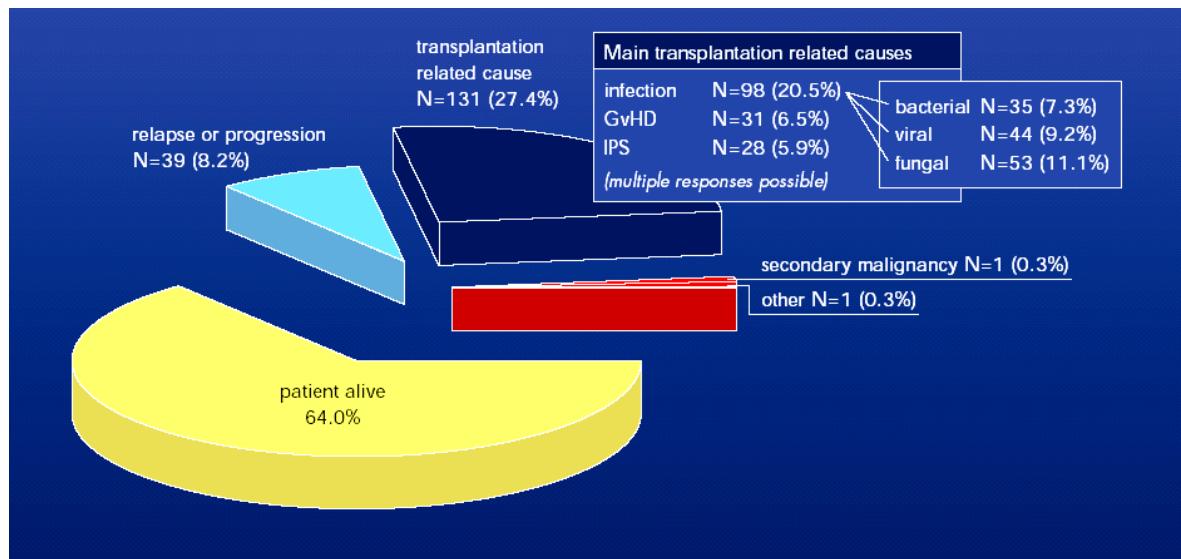


Abb. 13: Todesursache bei KMT-Patienten

Infektionen spielten als Todesursache bei 9 autolog (entspricht 10,2%) und 89 allogen (entspricht 22,8%) transplantierten Patienten eine zentrale Rolle.

Die folgende Tabelle gliedert die an Infektionen gestorbenen Patienten nach Infektionsart und Art der Transplantation (autolog/allogen):

Infektionen als Todesursache	autolog		allogen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Bakteriell	0	0.00%	35	8.97%	35	7.32%
Viral	3	3.41%	41	10.51%	44	9.21%
Fungal	6	6.82%	47	12.05%	53	11.09%
Parasitär	0	0.00%	3	0.77%	3	0.63%
Unbekannt	2	2.27%	4	1.03%	6	1.26%
andere Infektionen	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
 Patienten mit Infektionen	 9	 10.23%	 89	 22.82%	 98	 20.50%
Patienten ohne Infektionen	8	9.09%	66	16.92%	74	15.48%
lebende Patienten	71	80.68%	235	60.26%	306	64.02%
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100.00%</b>	<b>390</b>	<b>100.00%</b>	<b>478</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 39: Infektionen als Todesursache in Abhängigkeit von der Transplantationsart

Der Anteil der mit Infektionen gestorbenen Patienten war in der allogenen Gruppe mit 22,82% mehr als doppelt so hoch, wie in der autologen Gruppe, ein Ergebnis, das unabhängig von der Infektionsart ist, wie ein Vergleich der einzelnen Infektionen zeigt. Pilzinfektionen stellten in beiden Gruppen die häufigste Infektionsart.

### 3.4. Virusnachweise nach Transplantation

#### 3.4.1. Virusnachweise bei autologen und allogenen Patienten

Da die Virusnachweise für die Studie von zentraler Bedeutung waren, wird die Anzahl der Patienten, bei denen der jeweilige Erreger positiv nachgewiesen wurde, in der folgenden Tabelle dargestellt.

Virus-Nachweis	positiv				Gesamt	
	allogen		autolog		N	%
	N	%	N	%		
Adeno	112	28.7%	5	5.7%	117	24.5%
RSV	21	5.4%	7	8.0%	28	5.9%
Influenza (nicht spezifiziert)	2	0.5%	1	1.1%	3	0.6%
Influenza A	36	9.2%	4	4.5%	40	8.4%
Influenza B	7	1.8%	0	0.0%	7	1.5%
Influenza (Gesamt)	38	9.7%	5	5.7%	43	9.0%
Parainfluenza (nicht spezifiziert)	1	0.3%	0	0.0%	1	0.2%
Parainfluenza I	1	0.3%	0	0.0%	1	0.2%
Parainfluenza II	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Parainfluenza III	1	0.3%	1	1.1%	2	0.4%
Parainfluenza (Gesamt)	2	0.5%	1	1.1%	3	0.6%
CMV	132	33.8%	9	10.2%	141	29.5%
<b>Patienten gesamt</b>	<b>390</b>		<b>88</b>		<b>478</b>	

Tab. 40: Positive Virusnachweise nach KMT auf Patientenbasis (nach Transplantationsart)

CMV wurde sowohl bei den allogen wie autolog transplantierten Patienten am häufigsten nachgewiesen. Bei den Allogenen fällt die vergleichsweise hohe Zahl der positiven Adenonachweise auf (28,7%).

Betrachtet man die Häufigkeit der positiven Virusnachweise für die einzelnen Viren im Zeitverlauf, ergibt sich ein differenzierteres Bild:

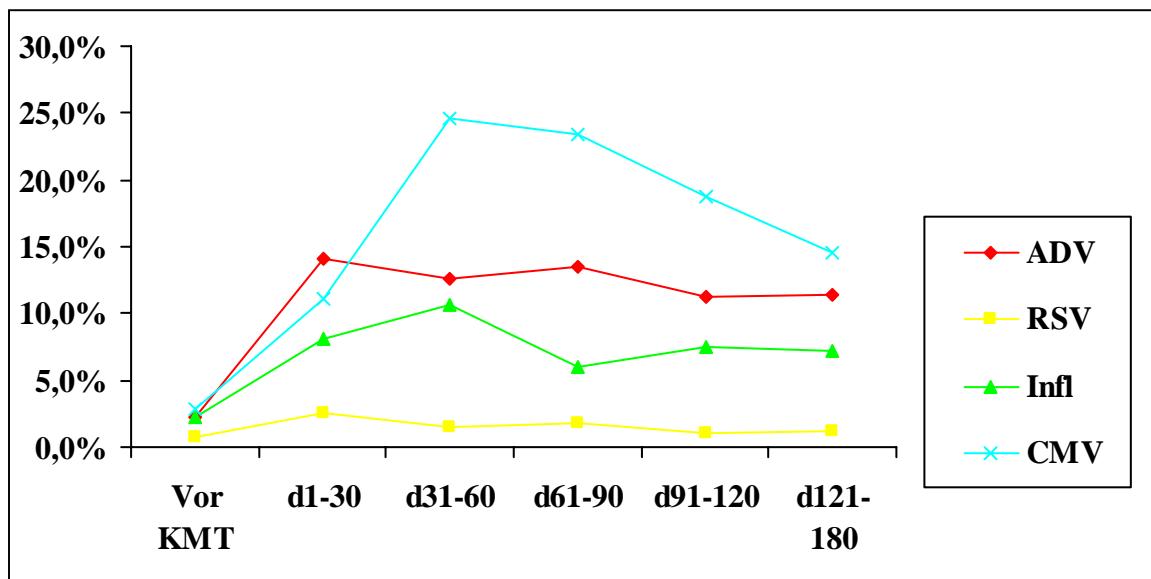


Abb. 14: Die Häufigkeit von viralen Infektionen in unterschiedlichen Perioden nach der Transplantation

Der häufigste Virusnachweis des CM-Virus (25%) fällt in das Zeitintervall 31 bis 60 Tage nach Transplantation. Der häufigste Virusnachweis des AD-Virus (ca. 14%) und des RS-Virus (ca. 2-3%) fällt in die Zeitintervalle von 1 bis 30 und 61 bis 90 Tage. Beim Nachweis von Influenza fallen zwei Peaks von 11% und 8% in den Perioden von 31 bis 60 Tagen und von 91 bis 120 Tagen auf.

### 3.4.2. Virusnachweise bei symptomatischen Erkrankungen

In den folgenden Tabellen werden die Zusammenhänge aller positiven und negativen Virusnachweise und einer symptomatischen Erkrankung der 478 Patienten dargestellt.

In den Fällen, bei denen trotz positivem Virusnachweis keine symptomatische Erkrankung vorliegt handelt es sich um Virus-Infektionen (beispielweise bei 15 Patienten mit ADV-positivem Virus-Nachweis).

Symptomatische Erkrankung						
Virus	Nein		Ja		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>ADV</b>						
Positiv	15	12.8%	102	87.2%	117	100.00%
Negativ	175	49.7%	177	50.3%	352	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>40.5%</b>	<b>279</b>	<b>59.5%</b>	<b>469</b>	<b>100.00%</b>
<b>p = 0,000</b>						
<b>RSV</b>						
Positiv	8	28.6%	20	71.4%	28	100.00%
Negativ	182	41.3%	259	58.7%	441	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>40.5%</b>	<b>279</b>	<b>59.5%</b>	<b>469</b>	<b>100.00%</b>
<b>p = 0,184</b>						
<b>CMV</b>						
Positiv	41	29.3%	99	70.7%	140	100.00%
Negativ	149	45.3%	180	54.7%	329	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>40.5%</b>	<b>279</b>	<b>59.5%</b>	<b>469</b>	<b>100.00%</b>
<b>p = 0,001</b>						
<b>Para-/</b>						
<b>Influenza</b>						
positiv	8	17.8%	37	82.2%	45	100.00%
negativ	182	42.9%	242	57.1%	442	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>40.5%</b>	<b>279</b>	<b>59.5%</b>	<b>469</b>	<b>100.00%</b>
<b>p = 0,001</b>						

Tab. 41: Zusammenhang zwischen Virus-Nachweis bei einzelnen Viren und symptomatischer Erkrankung (auf Patientenbasis)

Symptomatische Erkrankung						
Alle Viren	Nein		Ja		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Positiv	64	26.9%	174	73.1%	238	100.00%
Negativ	126	54.5%	105	45.5%	231	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>40.5%</b>	<b>279</b>	<b>59.5%</b>	<b>469</b>	<b>100.00%</b>

**p = 0,000**

Tab. 42: Zusammenhang zwischen Virus-Nachweis bei allen Viren und Erkrankung (auf Patientenbasis)

Der Zusammenhang zwischen dem Virusnachweis für einzelne Viren und dem Vorliegen einer Erkrankung der Patienten ist mit Ausnahme des RSV-Nachweises signifikant gegeben. Die Tabellen-Werte für „Alle Viren“ ergeben sich für Patienten, bei denen entweder ein oder mehrere der hier untersuchten Viren nachgewiesen wurden.

### 3.4.3. Korrelationen zwischen Virusnachweis und Mortalität bei symptomatischen Patienten

Im nächsten Schritt wurden die Einflüsse aller positiven Virusnachweise bei den relevanten Viren (ADV, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV) und des wesentlichen Risikofaktors GvHD auf die Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtkollektiv der symptomatischen Patienten vor und nach KMT untersucht. Bei den gestorbenen Patienten wurde dabei nicht nach der Todesursache unterschieden. Als Maßstab wurde dazu der Grad der Korrelation verwendet. Als Korrelationsmaß wurde der PHI-Koeffizient herangezogen. Die Analyse wurde getrennt nach den jeweils befallenen Organen (hämorrhagische Cystitis, Gastroenteritis, respiratorischer Trakt, Hepatitis) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Dargestellt werden nur die signifikanten oder statistisch auffälligen Zusammenhänge:

Symptomatik	Variable 1	Variable 2	Irrtumswahrscheinlichkeit
Alle symptomatischen Patienten	ADENO	Mortalität	0,047
Hämorrhagische Cystitis	ADENO	Mortalität	0,008
Gastroenteritis	GvHD	Mortalität	0,000
Respiratorischer Trakt, gesamt	ADENO	Mortalität	0,036
	GvHD	Mortalität	0,003
Hepatitis	CMV	Mortalität	0,028

Tab. 43: Korrelationen zwischen Mortalität und relevanten Viren bei symptomatischen Patienten

Insbesondere das Adeno-Virus korreliert dabei signifikant mit der Mortalität bei Erkrankungen am respiratorischen Trakt, an hämorrhagischer Cystitis und auch generell bei allen symptomatischen Patienten. Die GvHD korreliert bei Gastroenteritis und bei Erkrankungen des respiratorischen Trakts mit der Mortalität. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Literatur und den langjährigen Erfahrungen des Projektleiters der Studie.

Im Folgenden wird daher zunächst der Einfluss des Adeno-Virus näher untersucht.

### 3.5. Risikofaktoren

#### 3.5.1. Risikofaktoren bei autologen und allogenen Patienten

Da einige der bekannten Risikofaktoren in engem Zusammenhang mit der Art der Transplantation stehen, wurde die Gesamtpopulation der Patienten nach Transplantationsverfahren (autolog/allogen) aufgeteilt. Tabelle 40 gibt eine Übersicht über ausgewählte Risikofaktoren in dieser Studie und über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

---

**Beschreibung der Riskofaktoren ( 478 Patienten ):**

<b>Riskofaktoren</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>
		<b>gesamt</b>	<b>allogen</b>	<b>autolog</b>
		<b>N=478</b>	<b>N=390</b>	<b>N= 88</b>
Alter des Patienten:	Range	6-63	2-63	2-61
	Mittelwert	35.5	34.4	40.2
	Median	38.2	37.9	42.7
Geschlecht des Patienten	männlich	270	223	47
	weiblich	205	164	41
Spender	eineiige Zwillinge	3	3	-
	Geschwister	175	175	-
	verwandte id. HLA	29	29	-
	verwandte dif. HLA	29	29	-
	unverwandte id. HLA	129	129	-
	unverwandte dif. HLA	25	25	-
Geschlecht des Spenders	männlich	229	229	-
	weiblich	157	157	-
Alter des Spenders:	Range	2-74	2-74	-
	Mittelwert	37.5	37.5	-
	Median	37.7	37.7	-
Transplantationsart	autologe	478	-	88
	allogene	-	390	-
Quelle der Stammzellen	Knochenmark	238	232	0
	Peripheres Blut	239	157	82
Grunderkrankung	ALL	61	54	7
	AML, sAML	117	111	7
	CML	143	134	9
	CLL	2	1	1
	NHL	51	26	25
	Hodgkin's disease	15	5	15
	Myeloma	4	1	3
	Solide Tumore	27	1	26
	andere*	25	25	-
Konditionierung:	Chemotherapie	476	388	88
	TBI	266	246	20
Serotherapie	nein	178	178	-
	ja	211	211	-
Immunsuppression	nein	37	37	-
	ja	352	352	-

---

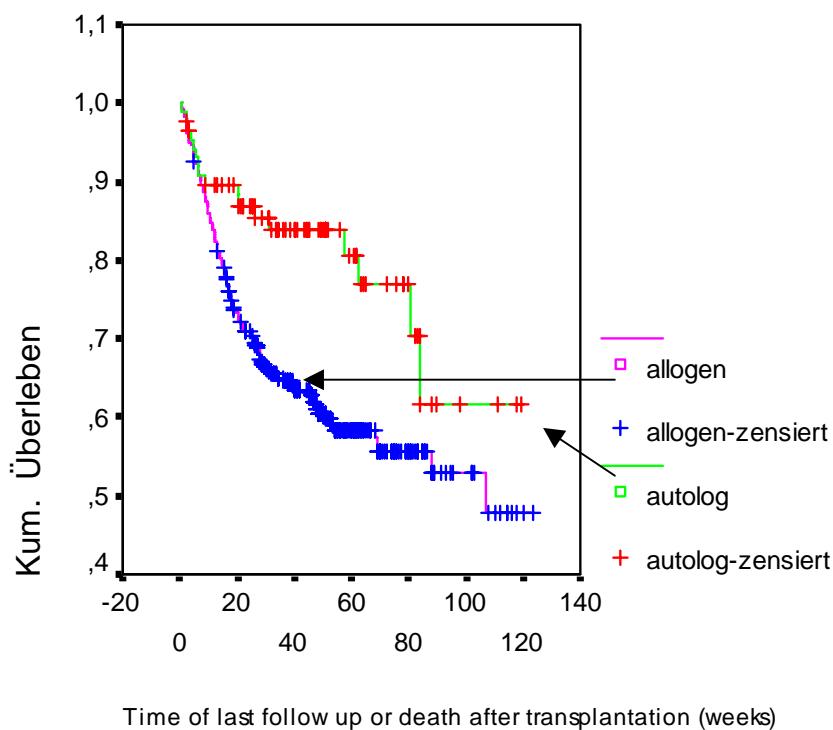
<b>Risikofaktoren</b> (Fortsetzung)	<b>Ausprägung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>
		<b>gesamt</b>	<b>allogen</b>	<b>autolog</b>
		<b>N=478</b>	<b>N=390</b>	<b>N= 88</b>
Antivirale Prophylaxe	nein	157	130	27
	ja	321	260	61
Engraftment	nein	26	23	3
	ja	447	365	82
akute GvHD	0-I	204	204	-
	II	101	101	-
	III-IV	84	84	-
Chronische GvHD	limited	129	129	-
	extensive	42	42	-
Virusnachweis	ADV	117	112	5
	RSV	25	20	5
	Influenza	88	78	10
	Parainfluenza	7	5	2
	CMV	137	129	8

\* Aplastische Anämie, Immundefekt, Hämoglobinopathie

Tab. 44: Beschreibung der Risikofaktoren ( 478 Patienten )

Die Vergleichbarkeit der beiden transplantierten Patientengruppen hinsichtlich der Risikofaktoren ist mit Ausnahme der Variablen GvHD, Spender, Immunsuppression und Serotherapie gegeben. Der Anteil der allogen transplantierten Patienten beträgt 81,6% (N=390), der Anteil der autolog transplantierten Patienten 18,4% (N=88). Das bedeutet, dass ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Art der Transplantation auf Grund des Gesetzes der großen Zahl (N>30) zu adjustieren ist, selbst wenn sie nur von geringer prognostischer Bedeutung ist.

Zur Untersuchung des Einflusses der Transplantationsart auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Einzelheiten der Kaplan-Meier-Methode werden im Kapitel Statistik beschrieben.



	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
autolog	88	17	71	80,68
allogen	389	154	235	60,41
Gesamt	477	171	306	64,15

Log Rank: 0,0023

Abb. 15: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamt-Überleben nach Transplantationsart im Beobachtungszeitraum

Von den insgesamt 88 autolog transplantierten Patienten leben 69 Wochen nach KMT noch 76,8%, bei den 389 allogen transplantierten Patienten sind es nur noch 55,5%.

Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0023 statistisch signifikant.

	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
autolog	76	12	64	84,21
allogen	354	119	235	66,38
Gesamt	430	131	299	69,53

**Log Rank: 0,0072**

Tab. 45: Gestorbene Patienten in Folge der Transplantation in Abhängigkeit von der Transplantationsart

Von den autolog transplantierten Patienten starben 12 (70,6%) von insgesamt 17 gestorbenen Patienten in Folge der Transplantation. Bei den allogen transplantierten Patienten waren dies 119 (77,3%) von 154. 40 (23,0%) von 171 Patienten, starben nicht in Folge der Transplantation, sondern an einem Rezidiv.

Wie aus Tabelle 44 zu entnehmen ist, ist die Transplantationsart nicht der einzige Risikofaktor, der Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben kann.

Dadurch wird bereits deutlich, dass die Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit der transplantierten Patienten im Rahmen einer multivariaten Analyse erfolgen muss.

### 3.5.2. Risikofaktoren bei Virus-Infektion und -Erkrankung

Um eines der Ziele der Studie zu erfüllen, den Einfluss der respiratorischen Viren unter Berücksichtigung der prognostischen Risikofaktoren auf das Auftreten von Virus-Infektionen und -Erkrankungen zu untersuchen, wurde das Patienten-Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit Virus-Infektion(en) und Patienten mit Virus-Erkrankung(en).

Mittels deskriptiver Analyse innerhalb der beiden Gruppen wurden alle prognostischen Risikofaktoren auf einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen bzw. Erkrankungen untersucht. Die zu diesem Zweck gebildeten Kreuztabellen der Firma

gwd consult<sup>43</sup> wurden anhand des Phi-Koeffizienten auf das Vorliegen von Korrelationen untersucht. Die Beschreibung der Methode erfolgt im Kapitel Statistik.

Beispiel:

Hypothese,  $H_0$ :

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Art der Transplantation und dem Auftreten von Virus-Erkrankungen bzw. Virus-Infektionen.

Virus- Infektion	Art der KMT		allogen
	autolog		
negativ	51	63.5%	108
positiv	30	36.5%	281
<b>Gesamt</b>	<b>81</b>	<b>100.0%</b>	<b>389</b>
<b>p=0,0000</b>			

Tab. 46: Zusammenhang zwischen Art der KMT und Virus-Infektion

Erkrankung	Art der KMT		allogen
	autolog		
nicht viral	11	36.6%	107
viral	19	63.4%	146
<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>100.0%</b>	<b>253</b>
<b>p=0,5545</b>			

Tab. 47: Zusammenhang zwischen Art der KMT und Virus-Erkrankung

Für den Zusammenhang von Virus-Infektion und der Art der Transplantation ist die Null-Hypothese  $H_0$  abzulehnen, d.h. es besteht ein Zusammenhang. Die Ergebnisse der Tests der Hypothesen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen den prognostischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Virus-Infektionen oder -Erkrankungen in Form der p-Werte (Irrtumswahrscheinlichkeiten) sind in Tabelle 48 abgebildet. Signifikante ( $p \leq 0,01$ ) und statistisch auffällige ( $p \leq 0,05$ ) Zusammenhänge sind „fett“ gedruckt.

<sup>43</sup> gwd consult, Additional statistical analysis: Hypotheses 1 to 39, Mühlheim/Main, Version of April 26, 2002

Variablenname	Wertlabel	negativ	Virus-Infektion		p-Wert	Symptomatische Virus-Erkrankung		p-Wert		
			N=478	positiv		keine virale Erkr.	N=283			
Alter des Patienten	<25	43	72	<b>0,0028</b>		15	47	<b>0,001</b>		
	26 – 38	49	65			24	41			
	39 – 47	25	95			46	35			
	>47	42	77			32	41			
Geschlecht des Patienten	weiblich	71	132	0,7104		53	69	0,5191		
	männlich	88	176			63	96			
Alter des Spenders	<25	14	31	0,8081		5	20	<b>0,0261</b>		
	26 – 38	21	59			19	33			
	39 – 47	16	36			18	19			
	>47	15	47			25	20			
Geschlecht des Spenders	weiblich	47	110	0,4946		47	63	0,7846		
	männlich	61	167			57	82			
Transplantationsart	aulolog	51	30	0,000		11	19	0,5545		
	allogen	108	281			107	146			
Verwandtschaftsgrad	HLA identisch	29	243	0,7414		88	124	0,5664		
	HLA differenziert	16	38			19	22			
Quelle der Stammzellen	Knochenmark (KM)	72	165	0,1033		58	101	<b>0,0378</b>		
	peripheres Blut (PB)	87	145			60	63			

(Fortsetzung)		Virus-Infektion			Symptomatische Virus-Erkrankung		
		N=478		p-Wert	N=283		p-Wert
Variablename	Wertlabel	negativ	positiv		keine virale Erkr.	virale Erkr.	
Grunderkrankung	ALL	25	49	<b>0,0123</b>	14	15	0,6706
	AML/ MDS	38	105		38	62	
	CML	43	100		37	46	
	NHL/ HD	29	35		21	19	
	solide Tumore	10	11		3	7	
	SAA	9	5		2	3	
	andere	5	6		3	3	
Konditionierung	chemotherapie	81	123	<b>0,0131</b>	50	71	0,9122
	cheomtherapie+ TBI	76	188		68	94	
GvHD Therapie	Standardtherapie	42	187	0,1277	68	92	0,774
	andere Therapie	14	103		43	54	
T-Zell deplation	nein	133	267	0,5253	106	135	<b>0,0615</b>
	ja	26	44		12	30	
Immunsuppression	nein	114	122	<b>0,0000</b>	47	71	0,5903
	ja	45	189		71	94	
Antivirale Prophylaxe	nein	32	123	<b>0,0000</b>	35	44	0,5798
	ja	127	188		83	121	

(Fortsetzung)		Virus-Infektion N=478			Symptomatische Virus-Erkrankung N=283		
Variablenname	Wertlabel	negativ	positiv	p-Wert	keine virale Erkr.	virale Erkr.	p-Wert
Durchseuchung: alle Viren							
(Patient negativ)	negativ	39	36	0,4207	15	21	<b>0,0455</b>
	positiv	13	8		9	3	
Durchseuchung: alle Viren							
(Patient positiv)	negativ	49	58	<b>0,0088</b>	28	45	0,7298
	positiv	84	183		66	96	
Ansprechen des Transplantats	kein Ansprechen	13	12	<b>0,0445</b>	17	3	<b>0,0000</b>
	Ansprechen	143	297		98	162	
GvHD, akute	nein	102	98	<b>0,0000</b>	41	53	0,6439
	ja	57	213		77	112	
GvHD, chronische	nein	123	176	<b>0,0000</b>	71	95	0,6622
	ja	36	135		47	70	
Schweregrad der akuten GvHD	GvHD 0-I	21	61	<b>0,0007</b>	15	26	0,1105
	GvHD II	27	74		37	37	
	GvHD III- IV	6	78		25	29	
Schweregrad der chronischen GvHD	begrenzte	30	99	0,4644	36	45	0,1752
	ausgedehnte	6	36		11	25	

Tab. 48: Analyse der prognostischen Risikofaktoren

Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass die Risikofaktoren unterschiedlichen Einfluss auf das Auftreten von Virus-Infektionen und –Erkrankungen nehmen können.

### **3.6. Untersuchung des Einflusses des Adeno-Virus**

#### **3.6.1. Adeno-Virus-Nachweise in relevanten Quellen bei Virus-Infektion und Virus-Erkrankung**

Innerhalb der Studie wurden insgesamt 7.286 Adeno-Virus-Proben nach KMT untersucht. Davon führten 370 zu einem positiven Adeno-Virus-Nachweis, 6.915 zu einem negativen Nachweis.

Ziel der Untersuchung war es, die Häufigkeit und die Auswirkungen der Adeno-Virus-Nachweise auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Erkrankungen festzustellen.

Ausgewählt wurden Patienten:

- die auf das Adeno-Virus untersucht wurden
- bei denen tatsächlich eine Erkrankung auftrat
- bei denen der Zeitpunkt des Virusnachweises zwischen dem Anfang und dem Ende der jeweiligen Erkrankung lag
- bei denen die Proben für die Feststellung der jeweilige Erkrankung relevant waren

Es wurden folgende Proben zur Feststellung der Erkrankungen berücksichtigt:

<b>Erkrankung</b>	<b>Quelle</b>
Respiratorischer Trakt	Throat swap Nasal washing Septum swap Swap n.o.s. Biopsy lung Thoracentesis Endotracheal secretion BAL
Gastroenteritis	Biopsy gastrointestinal Stoolspecimen
Hämorrhagische Cystitis	Urine Biopsy urinary bladder
Hepatitis	Blood (serum) Biopsy liver

Tab. 49: Relevante Proben zur Feststellung einer Erkrankung

Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen die Häufigkeiten der Adeno-Virus-Nachweise mit Hilfe der oben aufgeführten Proben.

Die Anzahl (N) der positiven ADV-Virusnachweise wird in Abhängigkeit von der jeweiligen Quelle dargestellt.

## ADV -Virusinfektion

Quelle	Virus-Nachweise	
	N	%
throat swap	129	35.0%
nasal washing	7	2.0%
blood (serum)	9	2.0%
urine	34	9.0%
stoolspecimen	179	49.0%
BAL	4	1.0%
biopsy	8	2.0%
<b>Gesamt</b>	<b>370</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 50: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei Infektionen

Die mit Abstand häufigsten Quellen waren Stuhlproben (49%) und Rachenspülwasser (35%).

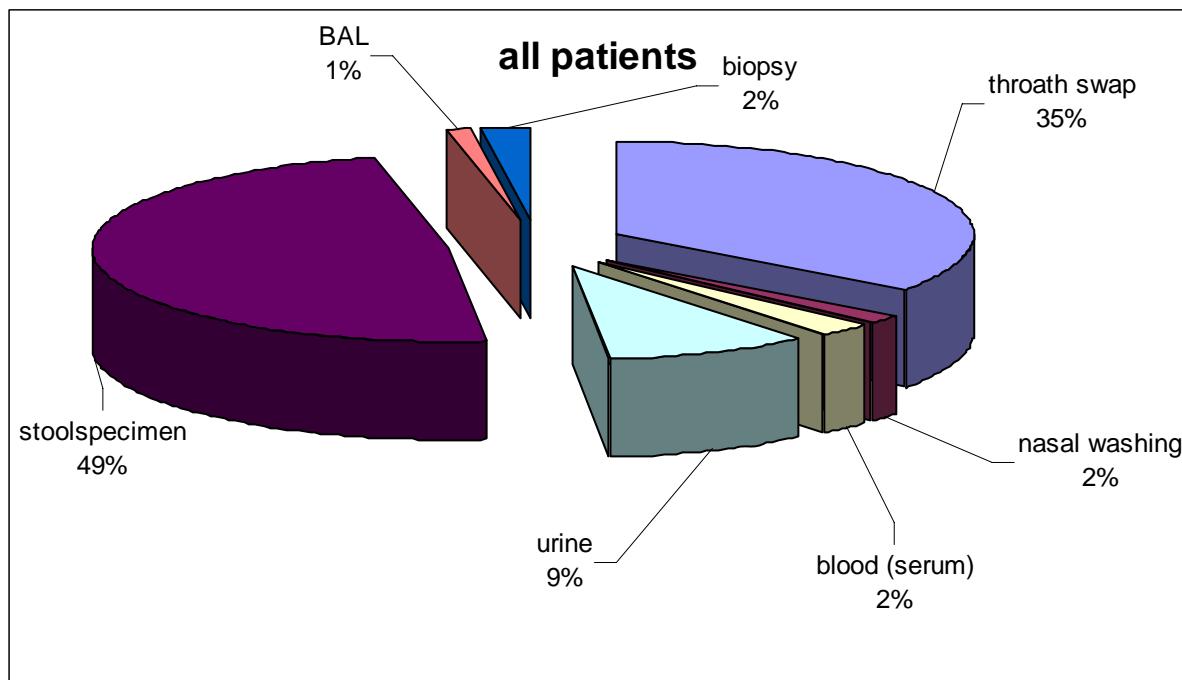


Abb. 16: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei Infektionen

## Alle symptomatischen Erkrankungen

Die folgende Tabelle zeigt, wie häufig der Adenovirus in Zusammenhang mit einer symptomatischen Erkrankung in den einzelnen Quellen isoliert werden konnte. Eine Viruserkrankung wurde einem positiven Virusnachweis zugeordnet, wenn der Nachweis in einem Zeitraum vom Anfang der Erkrankung bis zum Ende der Erkrankung erfolgte.

Quelle	ADV-Nachweise	
	N	%
throat swap	111	23.0%
nasal washing	21	4.0%
blood (serum)	8	2.0%
urine	37	8.0%
stoolspecimen	284	60.0%
BAL	5	1.0%
biopsy	11	2.0%
<b>Gesamt</b>	<b>477</b>	<b>100.0%</b>

(Mehrfachnennungen möglich)

Tab. 51: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei allen symptomatischen Erkrankungen

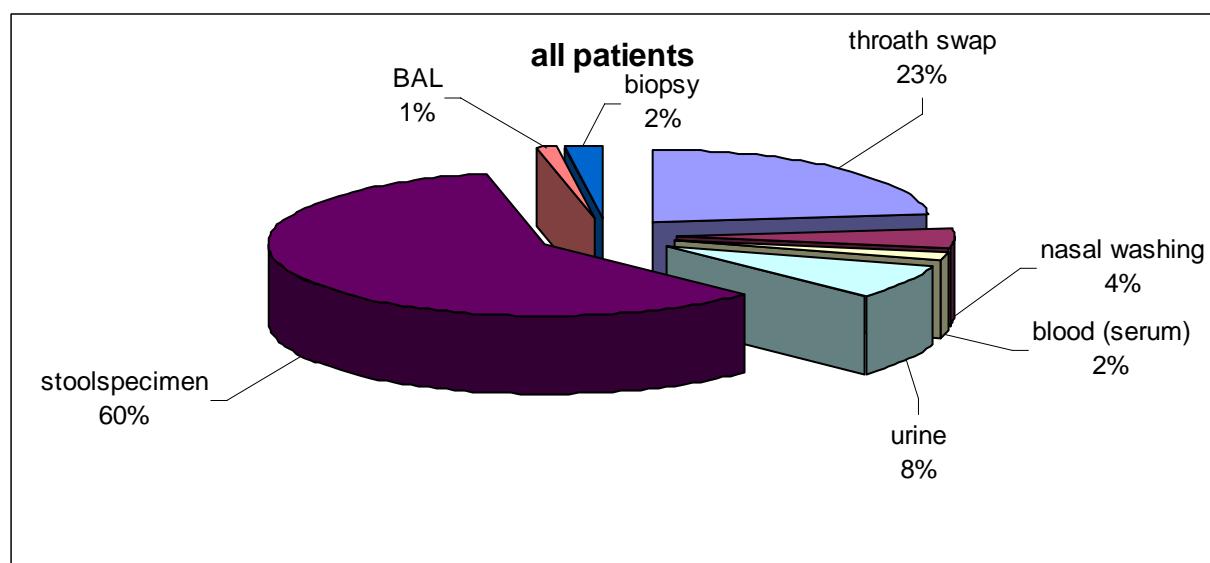


Abb. 17: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei allen Erkrankungen

Sowohl bei den ADV-Infektionen, als auch bei allen Erkrankungen waren die häufigsten Quellen für einen ADV-Nachweis die Stuhlprobe und das Rachenspülwasser.

Die folgende Tabelle gibt die Verteilung der insgesamt 350 relevanten positiven Adeno-Virus-Nachweise innerhalb der respiratorischen und nicht-respiratorischen Erkrankungen wieder.

Erkrankung	ADV-Nachweise			
	ADV positiv		ADV negativ	
	N	%	N	%
<b>LRTI Gesamt</b>	<b>186</b>	<b>53.1%</b>	<b>619</b>	<b>63.4%</b>
<b>URTI Gesamt</b>	<b>8</b>	<b>2.3%</b>	<b>107</b>	<b>11.0%</b>
GE	140	40.0%	123	12.6%
HC	14	4.0%	117	12.0%
HE	2	0.6%	11	1.1%
<b>NON-RTI Gesamt</b>	<b>156</b>	<b>44.6%</b>	<b>251</b>	<b>25.7%</b>
<b>Gesamt</b>	<b>350</b>	<b>100.0%</b>	<b>977</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 52: Häufigkeiten von ADV-Nachweisen bei Erkrankungen

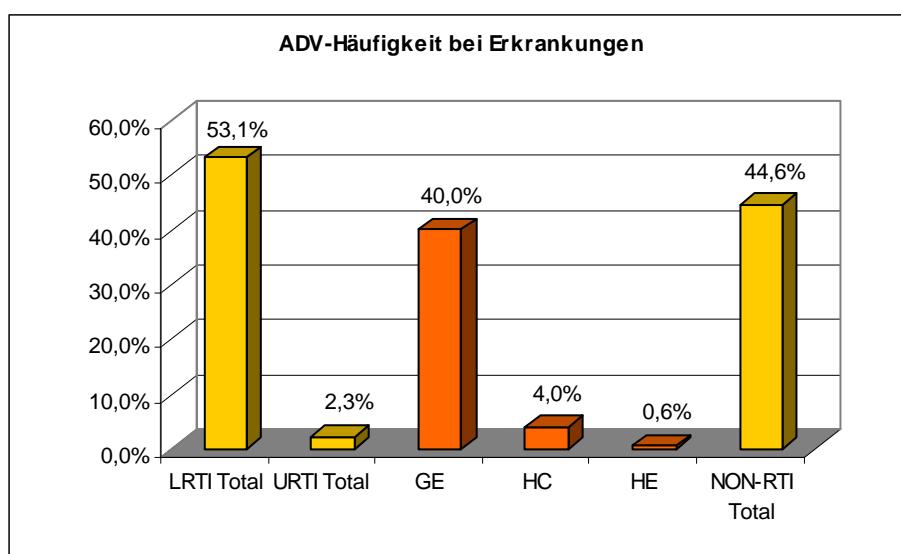


Abb. 18: Häufigkeiten von positiven ADV-Nachweisen bei Erkrankungen

Die positiven Adeno-Virus-Nachweise verteilen sich mit 44,6% bei nicht-respiratorischen Erkrankungen zu 55,4% bei den respiratorischen Erkrankungen. Innerhalb der nicht-respiratorischen Erkrankungen bildet die Gastroenteritis mit 40% die größte Gruppe.

Innerhalb der einzelnen Erkrankungen wurde das Adeno-Virus am häufigsten während der Erkrankung an Gastroenteritis positiv nachgewiesen. Sein Auftreten stellt somit insbesondere für diese Erkrankung ein erhöhtes Risiko dar, wie der Vergleich über alle Erkrankungen in der folgenden Abbildung zeigt:

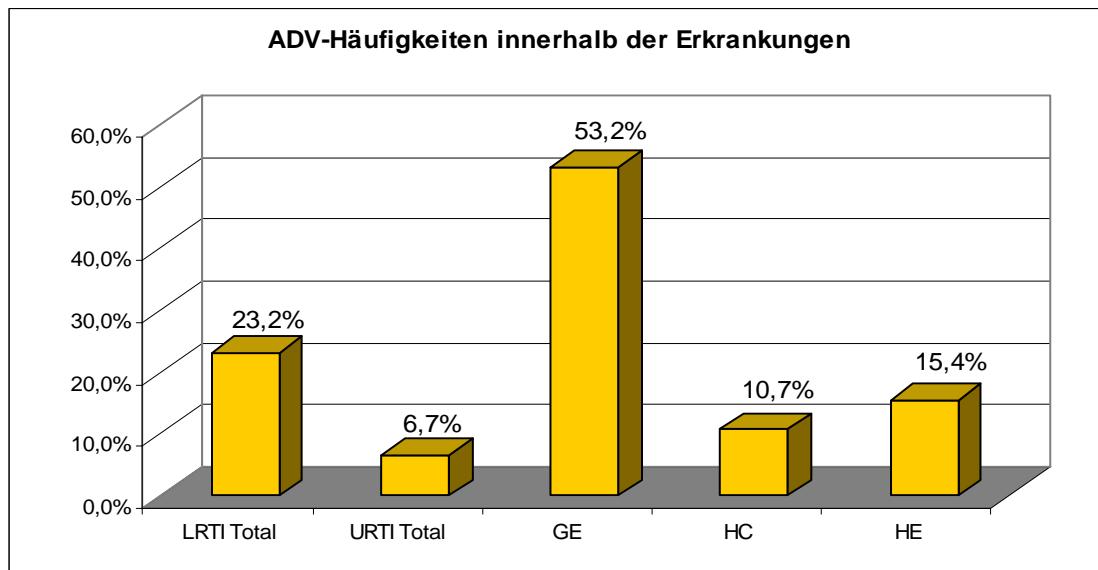


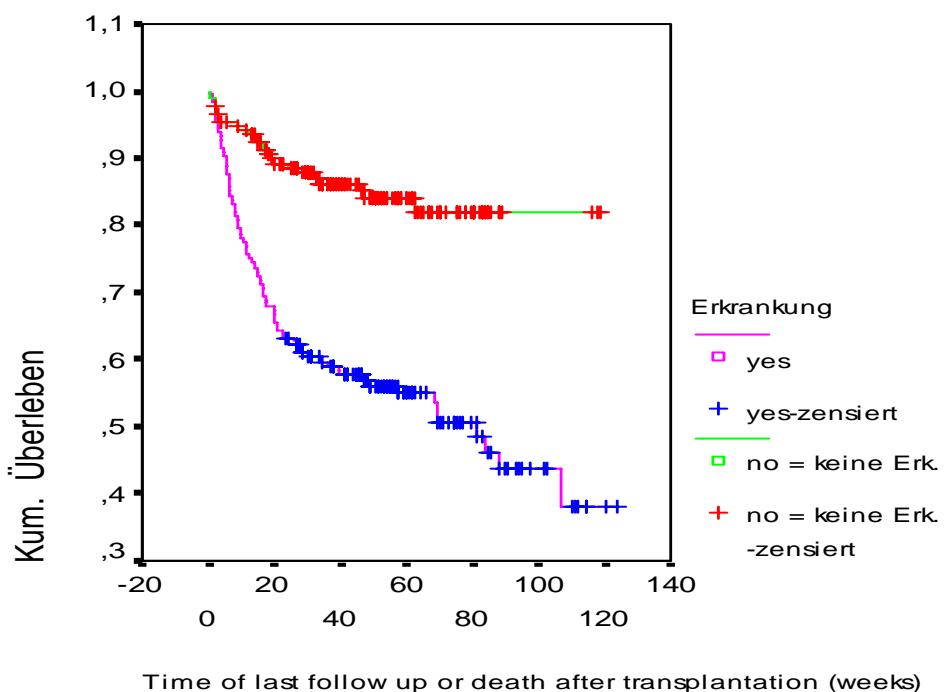
Abb. 19: Häufigkeiten von positiven ADV-Nachweisen innerhalb der Erkrankungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass das Virus bei einem Patienten an mehreren Stellen/Organen auftreten und der Patient somit eine oder auch mehrere Erkrankungen gehabt haben kann. Daher war es wichtig, bei den beobachteten Symptomen nur die Ergebnisse der für die Feststellung der Erkrankung jeweils relevanten Proben zu berücksichtigen.

Die Relevanz der Häufigkeit des Virusnachweises innerhalb einer Erkrankung für den Zeitpunkt des Therapiebeginns konnte nicht untersucht werden, da die Häufigkeit auf Grund des Untersuchungsdesigns von der Dauer der Erkrankung und dem Tag der wöchentlichen Probenentnahme abhängig war. Beispiel: Bei einer Krankheitsdauer von 10 Tagen waren 1 oder 2 Virusnachweise durch die wöchentliche Probenentnahme möglich. Eine Krankheitsdauer von 5 Wochen führte zu 5-6 Virusnachweisen.

### 3.6.2. Patienten mit Erkrankung versus keine Erkrankung mit positivem/negativem ADV-Nachweis

Im Folgenden wurde untersucht, ob das zusätzliche Vorliegen einer Erkrankung Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. Eine Differenzierung der gestorbenen Patienten nach der Todesursache wurde an dieser Stelle der Analyse noch nicht vorgenommen. Das Gesamt-Patientenkollektiv von 468 Patienten wurde in zwei Gruppen eingeteilt: In Patienten mit negativem ADV-Nachweis (351 Patienten) versus Patienten mit positivem ADV-Nachweis (117 Patienten). Innerhalb dieser Gruppen wurden die Überlebenskurven der Patienten mit Erkrankung denen der Patienten ohne Erkrankung gegenübergestellt.

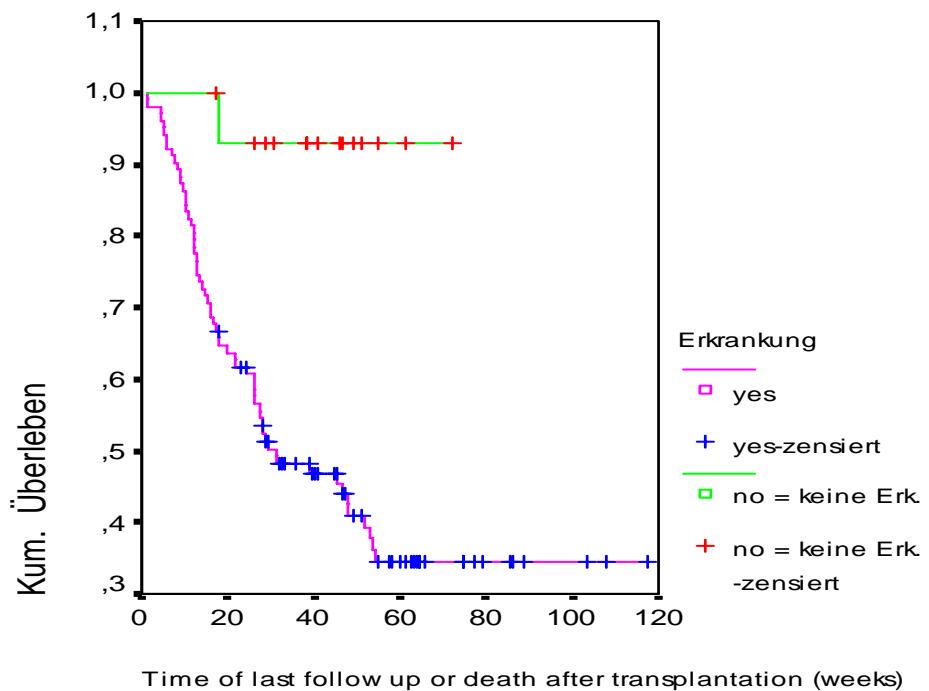


	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ADENO no	351	109	242	68,95
keine Erkrankung	174	25	149	85,63
Erkrankung	177	84	93	52,54

Log Rank: 0,0000

ADV-negativen Patienten mit Erkrankung (Median): 81,00 ( 51,89; 110,11 )

Abb. 20: Überlebensfunktion mit negativem ADV-Nachweis erkrankter versus nicht-erkrankter Patienten



	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ADENO yes virus positiv	117	62	55	47,01
keine Erkrankung	15	1	14	93,33
Erkrankung	102	61	41	40,20
Gesamt	468	171	297	63,46

Log Rank: 0,0000

ADV-positiven Patienten mit Erkrankung (Median): 31,00 ( 14,87; 47,13 )

Abb. 21: Überlebensfunktion mit positivem ADV-Nachweis erkrankter versus nicht-erkrankter Patienten

Unabhängig vom Vorliegen eines ADV-Nachweises leben Patienten ohne Erkrankung signifikant länger als Patienten mit einer Erkrankung ( $p$ -Wert=0,000). Anhand der Mediane der Überlebenszeit sieht man jedoch, dass Patienten mit positivem ADV-Nachweis eher sterben (31. Woche) als Patienten mit negativem ADV-Nachweis (81. Woche).

### 3.6.3. Überlebensstatus bei einzelnen Erkrankungen mit positivem ADV-Nachweis

Im weiteren Fortgang wird die Sterblichkeit der erkrankten Patienten untersucht. Insbesondere wird dabei auf den Einfluss des Adeno-Virus eingegangen. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der überlebenden und gestorbenen Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis innerhalb der einzelnen respiratorischen und nicht-respiratorischen Erkrankungen.

Erkrankung	Überlebensstatus				Gesamt			
	lebend		gestorben					
	N	%	N	%				
RTI	10	37.0%	17	63.0%	27	100.0%		
GE	19	37.3%	32	62.7%	51	100.0%		
HC	0	0.0%	5	100.0%	5	100.0%		
HE	0	0.0%	2	100.0%	2	100.0%		
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>34.1%</b>	<b>56</b>	<b>65.9%</b>	<b>85</b>	<b>100.0%</b>		

Tab. 53: Überlebensstatus mit positivem Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis)

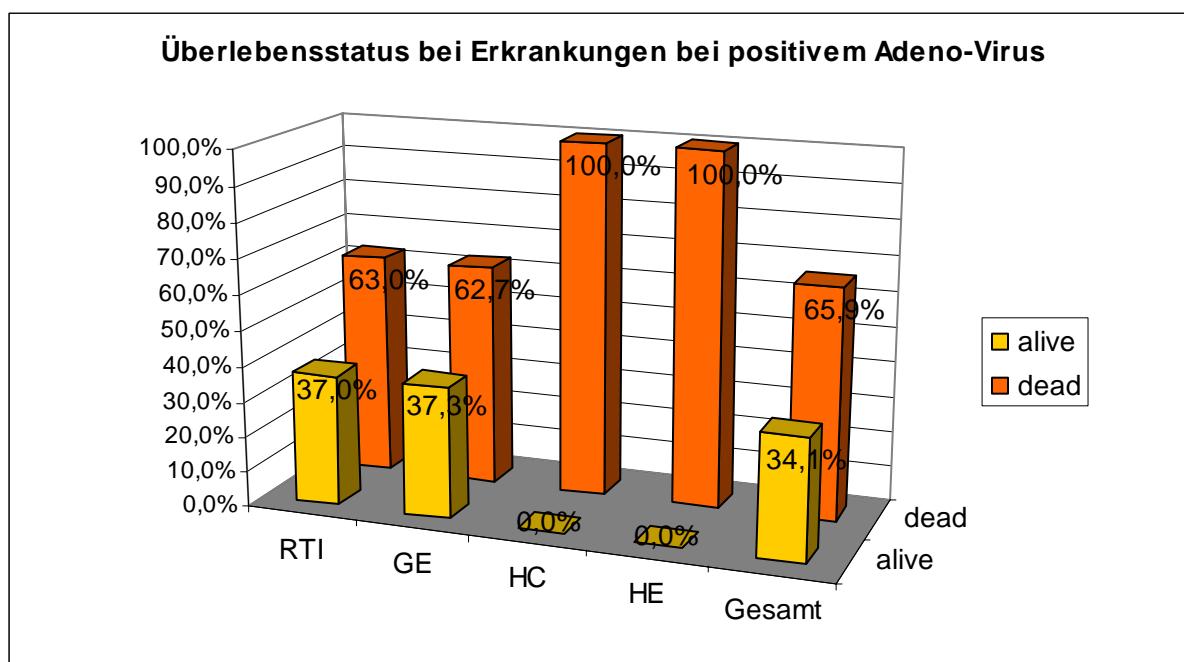


Abb. 22: Überlebensstatus bei Erkrankungen bei positivem Adeno-Virus

Die Sterblichkeit bei respiratorischen (17 von 27 Patienten; 63,0%) und nicht-respiratorischen Erkrankungen (39 von 58 Patienten; 67,2%) bei positivem Virus-Nachweis ist nahezu gleich. Das Ergebnis, dass 100% der Patienten mit hämorrhagischer Cystitis und Hepatitis sterben, ist auf Grund der kleinen Anzahl in diesen Gruppen mit nur 2 bzw. 5 Patienten statistisch nicht gesichert.

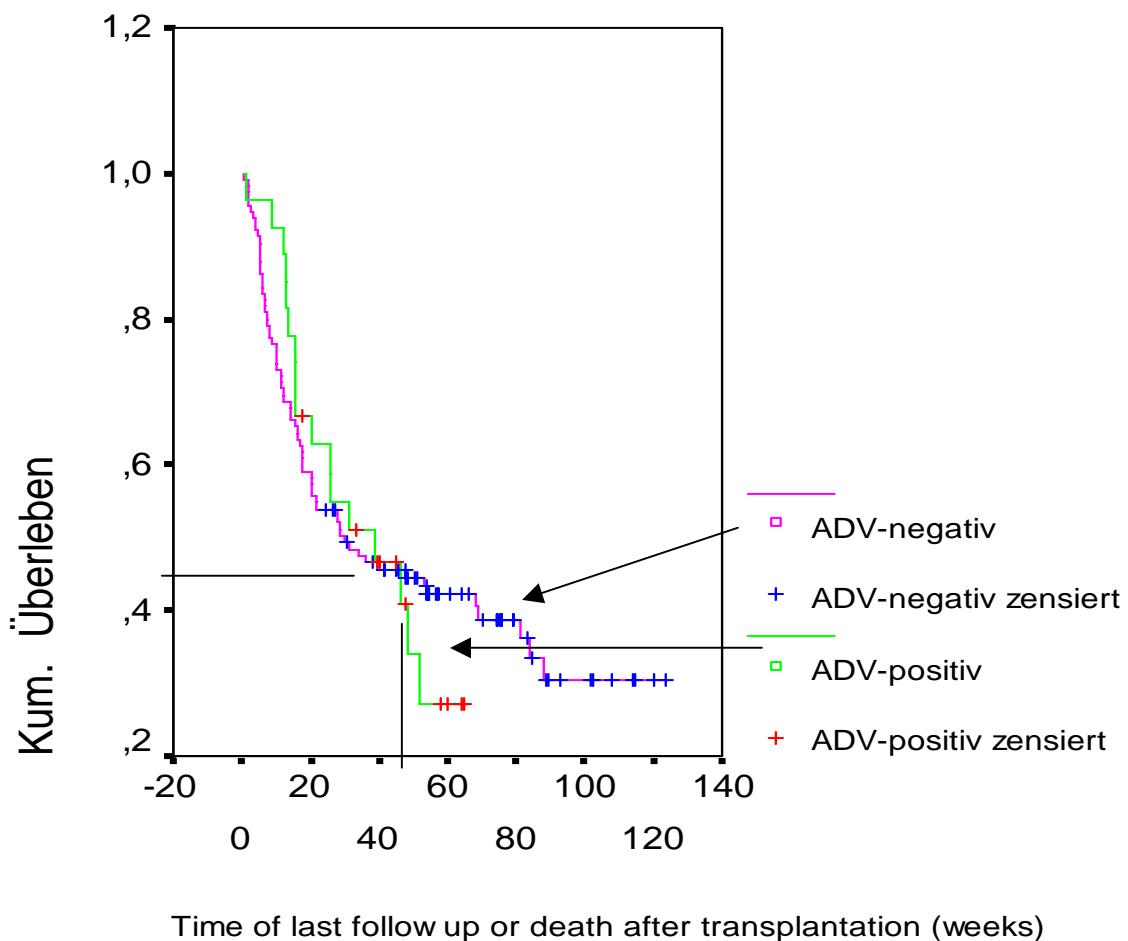
Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde nun innerhalb der einzelnen Erkrankungen die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Virus-Nachweisen untersucht.

Die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgt als reine Funktion der Zeit des Todes bzw. der Zeit der letzten Beobachtung des Patienten nach KMT. Als Einflussvariable wurde hier der Virusnachweis mit den Ausprägungen „positiv“ bzw. „negativ“ gewählt.

Patienten, bei denen der Todesfall nicht eintrat, gehen als zensierte Fälle in die Analyse ein, wobei die Zeit der letzten Beobachtung des Patienten nach KMT genutzt wird.

### **3.6.3.1. Patienten mit respiratorischen Erkrankungen (RTI)**

Die folgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der Überlebensfunktionen von 142 Patienten mit respiratorischen Erkrankungen in Abhängigkeit des Ergebnisses des Adeno-Virus-Nachweises (27 positiv/115 negativ). Man kann daraus ablesen, dass die Überlebensfunktionen bei positivem wie negativem Adeno-Virus-Nachweis bis zur ca. 42. Woche nahezu identisch verlaufen. Bis zu diesem Zeitpunkt überleben ca. 42 % der Patienten. Ab der 42. Woche sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit der ADV-positiven Patienten gegenüber denen mit negativem Adeno-Virus-Nachweis. Eine signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der ADV-positiven und –negativen Patientengruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Der zu diesem Zweck angewandte Log-Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,866.



	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ADV-positiv	27	17	10	37,04
ADV-negativ	115	70	45	39,13
Gesamt	142	87	55	38,73

Log Rank: 0,8660

Abb. 23: Überlebensfunktion bei RTI mit Adeno-Virus-Nachweis

Da ein Einfluss des Adeno-Virus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei RTI auf der Basis der empirisch erhobenen Daten nicht nachgewiesen werden konnte, wurden im folgenden diejenigen Patienten betrachtet, deren Erkrankung nach Einschätzung des Projektleiters explizit durch ein Adeno-Virus verursacht wurde. Dazu wurden die klinischen und virologischen Daten zu Grunde gelegt.

Patienten-Nr.	Todesursache	Erkrankung	Ursache <sup>*1</sup>	Zufallsbefund
1035	relapse/progress	AP*	ADV	ADV
3016	TRM	AP	ADV	ADV
6018	TRM	AP	Influenza	ADV
6025	TRM	AP	RSV	ADV
6036	TRM	AP	ADV	ADV
6075	TRM	AP	Influenza	ADV
7024	TRM	AP	Pseudomonas	ADV
7040	TRM	AP	Aspergillus	ADV
7055	TRM	AP	ADV	ADV
7065	TRM	AP	ADV	ADV
7067	relapse/progress	AP	ADV	ADV
7076	TRM	AP	Aspergillus	ADV
7110	TRM	AP	Aspergillus	ADV
7111	TRM	AP	Pseudomonas	ADV
7123	relapse/progress	AP	Candida	ADV
7125	TRM	PN*	Candida	ADV
7129	TRM	AP	ADV	

\*AP= atypische Pneumonie, PN= Pneumonie

<sup>\*1</sup> Ursache für RTI-Erkrankung nach Einschätzung des Projektleiters

Tab. 54: Listing der Todesursache nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis  
(Anz. der Patienten: 17)

Todesursache	ADV-Pneumonie		andere Pneumonie (ADV-Zufallsbefund)		Gesamt
	N	%	N	%	
TRM	5	29.4%	9	52.9%	14
relapse/progress	2	11.8%	1	5.9%	3
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>41.2%</b>	<b>10</b>	<b>58.8%</b>	<b>17</b>

Tab. 55: Todesursache nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis

Von 17 gestorbenen Patienten starben 7 (41,2%) an einer ADV-Pneumonie und 10 (58,8%) an einer Pneumonie mit ADV als Zufallsbefund. 14 (82,4%) Patienten starben an den Folgen der Transplantation (TRM). 3 (17,6%) Patienten starben an einem Rezidiv.

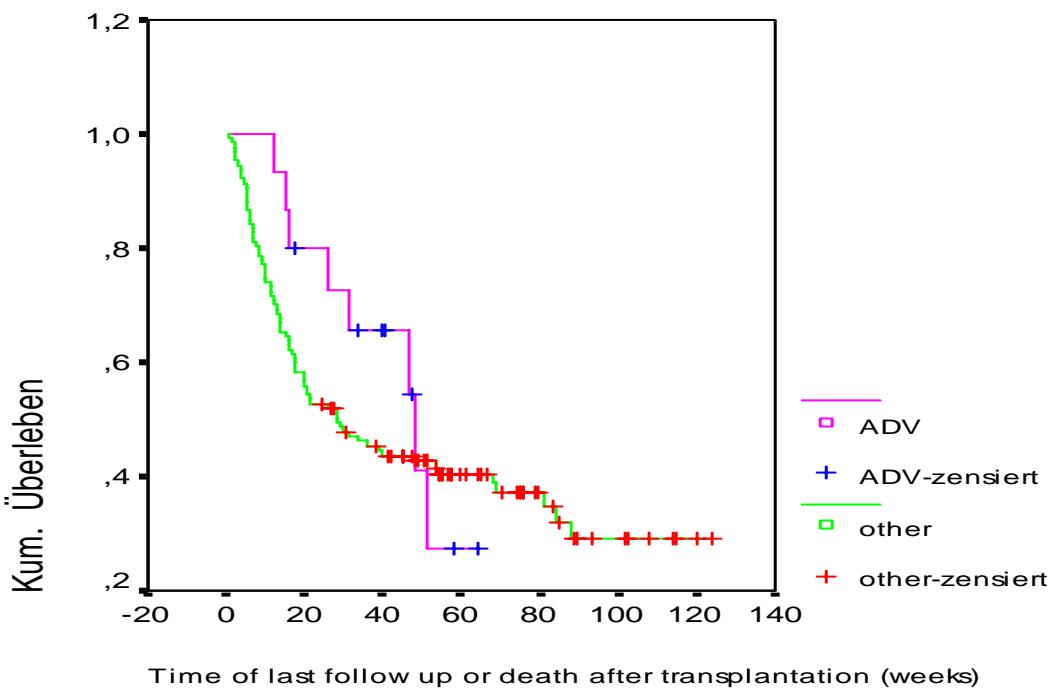
Patienten-Nr.	Patient lebend	Erkrankung*	Ursache* <sup>1</sup>	Zufallsbefund
3006	Patient lebend	URT	ADV	
3007	Patient lebend	AP	Influenza	ADV
3011	Patient lebend	URT	ADV	
3023	Patient lebend	URT	andere Viren	ADV
5011	Patient lebend	AP	ADV	
7002	Patient lebend	BR	ADV	
7039	Patient lebend	URT	ADV	
7058	Patient lebend	AP	Bakteriell	ADV
7108	Patient lebend	URT	ADV	
7112	Patient lebend	PN	ADV	

\* AP= atypische Pneumonie, PN= Pneumonie, URT=Upper Respiratory Tract, BR=Bronchitis

\*<sup>1</sup> Ursache für RTI-Erkrankung nach Einschätzung des Projektleiters

Tab. 56: Listing der lebenden Patienten nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis  
(Anz. der Patienten: 10)

Von den 17 gestorbenen und 10 lebenden Patienten war bei je 7 Patienten das Adeno-Virus nach Einschätzung des Projektleiters eindeutig die Ursache für die Erkrankung. Die folgenden Überlebensfunktionen zeigen eine Gegenüberstellung von Patienten, bei denen nach der Einschätzung des Projektleiters eine ADV-Erkrankung bei RTI vorlag versus Patienten, bei denen eine andere Ursache für die Erkrankung vorlag. Das Ergebnis bestätigt die für die klinisch erhobenen Daten gewonnene Erkenntnis.



Beurteilung der Erkrankung	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
Erkrankung andere	127	79	48	37,80
Erkrankung ADV	14	7	7	50,00
Gesamt	141	86	55	39,01

Log Rank: 0,4497

Abb. 24: Überlebensfunktion mit ADV-Erkrankungen bei RTI nach Einschätzung des Projektleiters

Die Unterschiede zwischen den Überlebensfunktionen waren nicht signifikant (p-Wert=0,449), d.h. das Adeno-Virus alleine stellt für die Patientengruppe der ADV-Erkrankten bei RTI keinen Risikofaktor bezüglich der Sterblichkeit dar.

### 3.6.3.1.1. Vergleich mit dem Einfluss weiterer Viren im respiratorischen Trakt

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage nach dem Einfluss weiterer Viren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Analysiert wurden diejenigen viralen

Infektionserreger und die durch sie verursachte Krankheiten, die nach heutigem Kenntnisstand bei Immunsupprimierten im Vordergrund stehen.

In Tabelle 57 sind alle relevanten respiratorischen Viren sowie die Häufigkeit ihres Auftretens bei Erkrankung bzw. nicht Erkrankung dargestellt.

Wie die Tabelle zeigt, stellen die Patienten mit positivem ADV-Nachweis die größte Gruppe innerhalb des Patientenkollektivs sowie mit 87,18% den größten Anteil an erkrankten Patienten dar.

Virus-Nachweis	Erkrankung	Erkrankung ja		Erkrankung nein		Erkrankung Gesamt	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
ADV	positiv	102	87.18%	15	12.82%	117	100.00%
	negativ	177	50.28%	175	49.72%	352	100.00%
RSV	positiv	20	71.43%	8	28.57%	28	100.00%
	negativ	259	58.73%	182	41.27%	441	100.00%
PARA-/Influenza	positiv	37	82.22%	8	17.78%	45	100.00%
	negativ	242	57.08%	182	42.92%	424	100.00%
CMV	positiv	99	70.71%	41	29.29%	140	100.00%
	negativ	180	54.71%	149	45.29%	329	100.00%
ADV+RSV+CMV+PAR-/Inf.							
	positiv	174	73.11%	64	26.89%	238	100.00%
	negativ	105	45.45%	126	54.55%	231	100.00%

Tab. 57: Häufigkeit von Erkrankungen bei unterschiedlichen Virus-Nachweisen (auf Patientenbasis)

<b>Virus-Nachweis</b>		<b>Erkrankung</b>		<b>Erkrankung</b>	
		<b>ja</b>	<b>N</b> (%)	<b>Nein</b>	<b>N</b> (%)
ADV	positiv	102	36.56%	15	7.89%
	negativ	177	63.44%	175	92.11%
<b>ADV</b>	<b>Gesamt</b>	<b>279</b>	<b>100.00%</b>	<b>190</b>	<b>100.00%</b>
RSV	positiv	20	7.17%	8	4.21%
	negativ	259	92.83%	182	95.79%
<b>RSV</b>	<b>Gesamt</b>	<b>279</b>	<b>100.00%</b>	<b>190</b>	<b>100.00%</b>
PARA-/Influenza	positiv	37	13.26%	8	4.21%
	negativ	242	86.74%	182	95.79%
<b>PARA-/Influenza</b>	<b>Gesamt</b>	<b>279</b>	<b>100.00%</b>	<b>190</b>	<b>100.00%</b>
CMV	positiv	99	35.48%	41	21.58%
	negativ	180	64.52%	149	78.42%
<b>CMV</b>	<b>Gesamt</b>	<b>279</b>	<b>100.00%</b>	<b>190</b>	<b>100.00%</b>
ADV+RSV+CMV+PAR-/Inf.					
	positiv	174	62.37%	64	33.68%
	negativ	105	37.63%	126	66.32%
<b>ADV+RSV+CMV+PAR-/Inf.</b>					
	<b>Gesamt</b>	<b>279</b>	<b>100.00%</b>	<b>190</b>	<b>100.00%</b>

Tab. 58: Häufigkeit von Erkrankungen bei unterschiedlichen Virus-Nachweisen (auf Patientenbasis)

Im folgenden Verlauf wird:

- der Einfluss der weiteren respiratorischen Viren und anschließend
- der Einfluss des Adeno-Virus auf die einzelnen Erkrankungen untersucht.

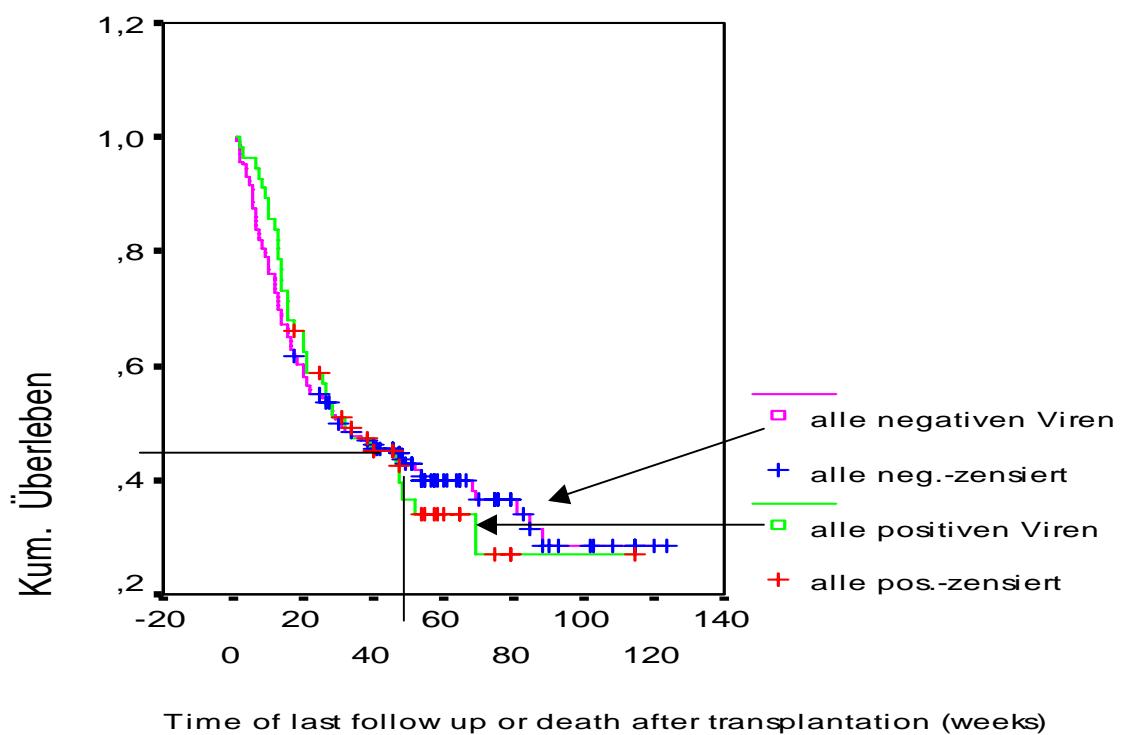
Nachdem festgestellt wurde, dass das Adeno-Virus allein keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat, wurde nun der Einfluss der Gesamtheit aller respiratorischen Viren mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Die Verteilung des Überlebensstatus in Bezug auf den Virus-Nachweis unter Einbeziehung aller respiratorischen Viren (37,5% lebend) zeigt zunächst annähernd das gleiche Bild wie die Verteilung der ADV-positiven Patienten (37,0% lebend).

Virus	Überlebensstatus							
	lebend		gestorben		Gesamt			
	N	%		N	%		N	%
positiv	21	37.5%		35	62.5%		56	100.0%
negativ	55	38.5%		88	61.5%		143	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>76</b>	<b>38.2%</b>		<b>123</b>	<b>61.8%</b>		<b>199</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 59: Überlebensstatus mit Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren (ADV, RSV, CMV, Para-Influenza, Influenza) (auf Patientenbasis)

Betrachtet man jedoch die Überlebensfunktionen, so zeigen sich deutliche Unterschiede. In Abbildung 25 sind alle respiratorischen Viren inklusive des Adeno-Virus berücksichtigt. Abbildung 26 vergleicht die Überlebensfunktion bei RTI mit Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren mit der Überlebensfunktion mit Adeno-Virus-Nachweis.



alle Viren	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	56	35	21	37,50
RESULT -	143	88	55	38,46
Gesamt	199	123	76	38,19

Log Rank: 0,9376

Abb. 25: Überlebensfunktion bei RTI mit Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren

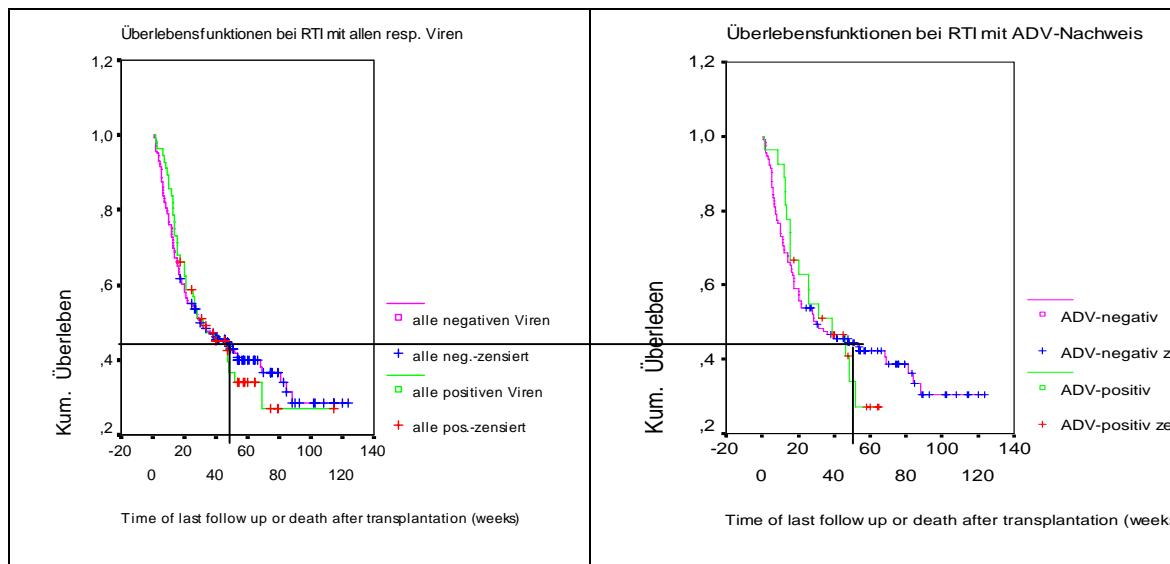


Abb. 26: Vergleich der Überlebensfunktionen bei RTI mit Adeno-Virus-Nachweis und Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren

Man sieht, dass die Funktion der ADV-positiven Patienten ab ca. der 42. Woche steiler abfällt als bei den Patienten, die virus-positiv für die Gesamtheit der respiratorischen Viren inklusive ADV waren. Das bedeutet: ADV-positive Patienten sterben tendenziell eher.

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass wie beim Adeno-Virus auch die übrigen respiratorischen Viren keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei RTI haben.

### 3.6.3.1.2. Risikofaktoren bei RTI-Erkrankung

Ergänzend zur separaten Untersuchung des ADV-Nachweises (positiv/ negativ) wird im Folgenden der Einfluss des ADV-Nachweises bei gleichzeitigem Vorliegen der Risikofaktoren GvHD und Toxizität untersucht und dargestellt. Bei den gestorbenen Patienten wurde nicht nach der Todesursache differenziert. Es wurden alle gestorbenen Patienten in die Untersuchung einbezogen.

Risikofaktoren	ADV-positiv					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
ADV-alleine	4	44.4%	5	55.6%	9	100,0%
ADV+Tox <sup>*1</sup>	1	100.0%	0	0.0%	1	100,0%
ADV+Tox+GvHD	16	29.6%	38	70.4%	54	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>32.8%</b>	<b>43</b>	<b>67.2%</b>	<b>64</b>	<b>100,0%</b>

Risikofaktoren	ADV-negativ					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
ADV-alleine	19	42.2%	26	57.8%	45	100,0%
ADV+Tox <sup>*1</sup>	11	73.3%	4	26.7%	15	100,0%
ADV+Tox+GvHD	33	49.3%	34	50.7%	67	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>63</b>	<b>49.6%</b>	<b>64</b>	<b>50.4%</b>	<b>127</b>	<b>100,0%</b>

<sup>\*1</sup> Tox = Toxizität

Tab. 60: ADV-Nachweise bei RTI mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis)

Wie Tabelle 60 zeigt, starben über 70% aller Patienten, bei denen ein positiver ADV-Nachweis zusammen mit den Risikofaktoren Toxizität und GvHD vorlag. Bei negativem ADV-Nachweis hingegen starben 50,7% mit dieser Kombination. Das Ergebnis des ADV-Nachweises alleine hatte keinen Einfluss auf die Sterblichkeitsrate: Von den ADV-positiven Patienten starben 55,6%, von den ADV-negativen 57,8%.

Von allen gestorbenen Patienten mit positivem ADV-Nachweis starben 88% (38 von 43) mit einer Kombination aus Toxizität und GvHD gegenüber 12% (5 von 43) mit ausschließlichem ADV-Nachweis:

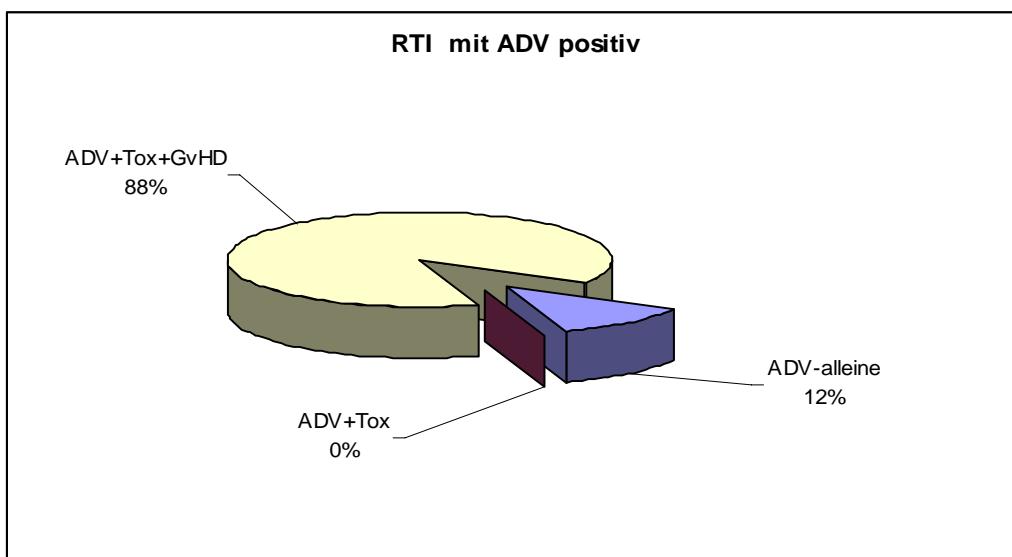


Abb. 27: ADV-Nachweise bei RTI mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis)

Die Ananlyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestätigt den Zusammenhang zwischen der Mortalität der RTI-Patienten und dem Risikofaktor GvHD, sowohl bei Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis ( $p$ -Wert=0,0156), wie bei Patienten mit positivem oder negativem Adeno-Virus-Nachweis als statistisch auffällig ( $p$ -Wert=0,0346).

Beide Überlebensfunktionen zeigen für Patienten mit GVHD III-IV eine wesentlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (jeweils untere Kurve). Insbesondere bei Patienten mit postivem ADV-Nachweis zeigen die Kurvenverläufe der Überlebensfunktionen eine deutliche Differenzierung in Abhängigkeit vom Schweregrad der GvHD auch zwischen Grad 0-I und Grad II:

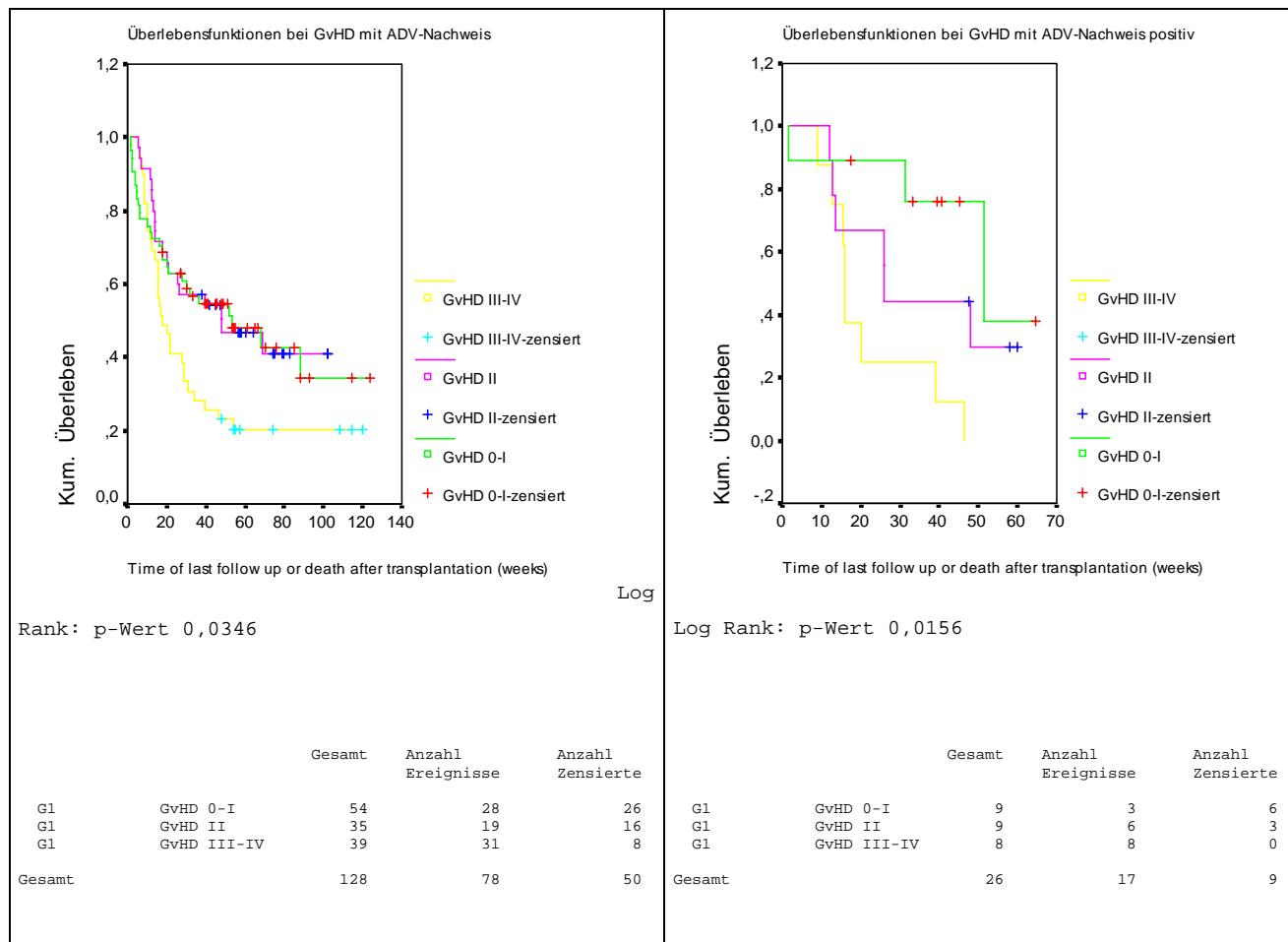
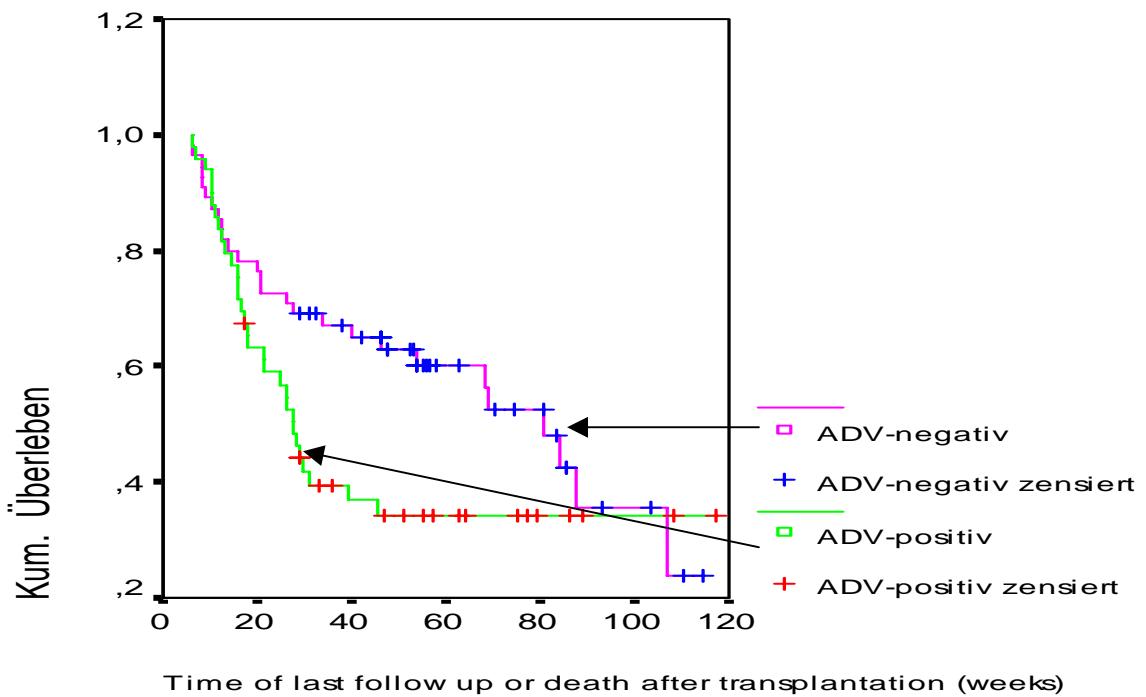


Abb. 28: Vergleich der Überlebensfunktionen bei RTI mit GvHD mit Adeno-Virus-Nachweis (positiv und negativ) und positivem Adeno-Virus-Nachweis

### 3.6.3.2. Patienten mit Gastroenteritis (GE)

Wie weiter oben bereits dargestellt, stellt das Adeno-Virus insbesondere für die Gastroenteritis ein erhöhtes Risiko dar. Von allen Erkrankungen wurde er am häufigsten während der Erkrankung an Gastroenteritis positiv nachgewiesen. Die folgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der Überlebensfunktionen von Patienten mit Gastroenteritis in Abhängigkeit des Ergebnisses des Adeno-Virus-Nachweises (positiv/negativ).

Man kann daraus ablesen, dass das Mortalitätsrisiko (unabhängig von der Todesursache) bei positivem Adeno-Virus-Nachweis bereits in den ersten Wochen nach KMT deutlich höher ist, als bei negativem ADV-Nachweis.



ADV	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	49	31	18	36,73
RESULT -	55	27	28	50,91
Gesamt	104	58	46	44,23

**Log Rank: 0,0604**

**ADV-positiven Patienten (Median): 27,86 ( 23,07; 32,65 )**  
**ADV-negativen Patienten (Median): 81,00 ( 62,11; 99,89 )**

Abb. 29: Überlebensfunktion bei Gastroenteritis mit Adeno-Virus-Nachweis

Der Median der Überlebensdauer, der die Häufigkeitsverteilung der betrachteten Fälle jeweils halbiert, liegt bei ADV-positiven Patienten bei 28 Wochen, bei ADV-negativen Patienten bei 81 Wochen. Der Unterschied zwischen den Überlebensfunktionen der beiden Patientengruppen ist statistisch nicht signifikant. Der p-Wert (die Fehlerwahrscheinlichkeit) des Log-Rank-Test liegt mit 0,06 knapp über dem Wert, bis zu dem man auf eine statistische Wahrscheinlichkeit der Unterschiede schließen könnte (p-Wert = 0,05).

Im Folgenden wurden diejenigen Patienten betrachtet, deren Erkrankung nach Einschätzung des Projektleiters explizit durch einen Adeno-Virus verursacht wurde. Dazu wurden die klinischen und virologischen Daten zu Grunde gelegt.

Patienten-Nr.	Todesursache (TRM vs. relapse/progress)	Ursache der Erkrankung	Zufalls-Befund
1029	TRM	CMV/GvHD	ADV
1033	TRM	ADV	
1040	TRM	ADV	
2014	TRM	GvHD	ADV
2020	TRM	GvHD	ADV
2028	TRM	GvHD	ADV
3004	TRM	GvHD	ADV
3010	TRM	GvHD	ADV
3013	TRM	GvHD	ADV
3019	relapse/progress	GvHD	ADV
3022	TRM	ADV	GvHD
4001	TRM	ADV	GvHD
5001	relapse/progress	ADV	
6012	TRM	GvHD	ADV
6016	relapse/progress	Clostridium	ADV
6025	TRM	ADV	GvHD
6027	TRM	ADV	GvHD
6028	TRM	GvHD	ADV
6036	TRM	ADV	GvHD
6107	TRM	GvHD	ADV
6162	TRM	ADV	GvHD
7013	TRM	ADV	GvHD
7024	TRM	ADV	GvHD
7026	TRM	ADV	GvHD
7055	TRM	ADV	GvHD
7061	TRM	ADV	GvHD
7065	TRM	ADV	GvHD
7092	TRM	ADV	GvHD
7095	TRM	ADV	GvHD
7117	relapse/progress	ADV	GvHD
7136	TRM	ADV	GvHD

Tab. 61: Listing der Todesursache nach KMT bei Gastroenteritis mit positivem ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=31)

Todesursache	Gastroenteritis mit				Gesamt	
	ADV-Gastroenteritis		anderer Ursache			
	(ADV-Zufallsbefund)					
	N	%	N	%	N	%
TRM	17	54.7%	10	32.3%	27	87.0%
relapse/progress	2	6.5%	2	6.5%	4	13.0%
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>61.3%</b>	<b>12</b>	<b>38.7%</b>	<b>31</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 62: Todesursache nach KMT bei Gastroenteritis mit positivem ADV-Nachweis

Von den 31 nach KMT gestorbenen Patienten starben 27 (87,0%) an den Folgen der Transplantation, von denen 17 Patienten (63,0%) an ADV-Gastroenteritis erkrankt waren. Bei 10 von 12 Gastroenteritis-Patienten mit anderer Ursache der Erkrankung war GvHD die Ursache der Erkrankung. Betrachtet man das Listing der gestorbenen Patienten, so fällt auf, dass bei 29 (93,5%) Patienten eine Kombination von ADV und GvHD bzw. ADV alleine als Ursache der Gastroenteritis vorlag. Von den 19 lebenden Patienten waren 12 Patienten (63,2%) an ADV-Gastroenteritis erkrankt:

Patienten-Nr.	Patient lebend	Ursache der Erkrankung	Zufallsbefund
1023	Patient lebend	ADV	ADV
1041	Patient lebend	ADV	ADV
2012	Patient lebend	ADV	ADV
3001	Patient lebend	GvHD	ADV
3012	Patient lebend	GvHD	ADV
3014	Patient lebend	ADV	
3015	Patient lebend	ADV	
3021	Patient lebend	GvHD	ADV
5005	Patient lebend	GvHD	ADV
5007	Patient lebend	Rotavirus	ADV
5008	Patient lebend	ADV	
5011	Patient lebend	ADV	
6057	Patient lebend	ADV	
6076	Patient lebend	GvHD	ADV
6089	Patient lebend	ADV	
6101	Patient lebend	ADV	
6109	Patient lebend	ADV	
7031	Patient lebend	ADV	
10001	Patient lebend	CMV	ADV

Tab. 63: Listing der lebenden Pat. nach KMT bei Gastroenteritis bei positiven ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=19)

### 3.6.3.2.1. Risikofaktoren bei Gastroenteritis

Ergänzend zur separaten Untersuchung des ADV-Nachweises (positiv/ negativ) wird im Folgenden der Einfluss des ADV-Nachweises bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer Risikofaktoren untersucht und dargestellt.

Risikofaktoren	ADV-positiv					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
ADV-alleine	3	50.0%	3	50.0%	6	100.0%
ADV+Tox <sup>*1</sup>	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%
ADV+GvHD	18	39.1%	28	60.9%	46	100.0%
ADV+Tox+GvHD	7	50.0%	7	50.0%	14	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>43.3%</b>	<b>38</b>	<b>43.3%</b>	<b>67</b>	<b>100.0%</b>

<sup>\*1</sup> Tox = Toxizität

Tab. 64: ADV-Nachweise bei GE mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis)

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit positiven ADV-Nachweis treten zusätzlich die Risikofaktoren GvHD und Toxizität gemeinsam mit dem Adenovirus auf (bei 61 von 67 Patienten/ 91,0%). Unter den verstorbenen Patienten bilden diejenigen mit der Kombination der Risikofaktoren ADV+GvHD (28 von 38 Patienten/ 73,7%) die größte Gruppe.

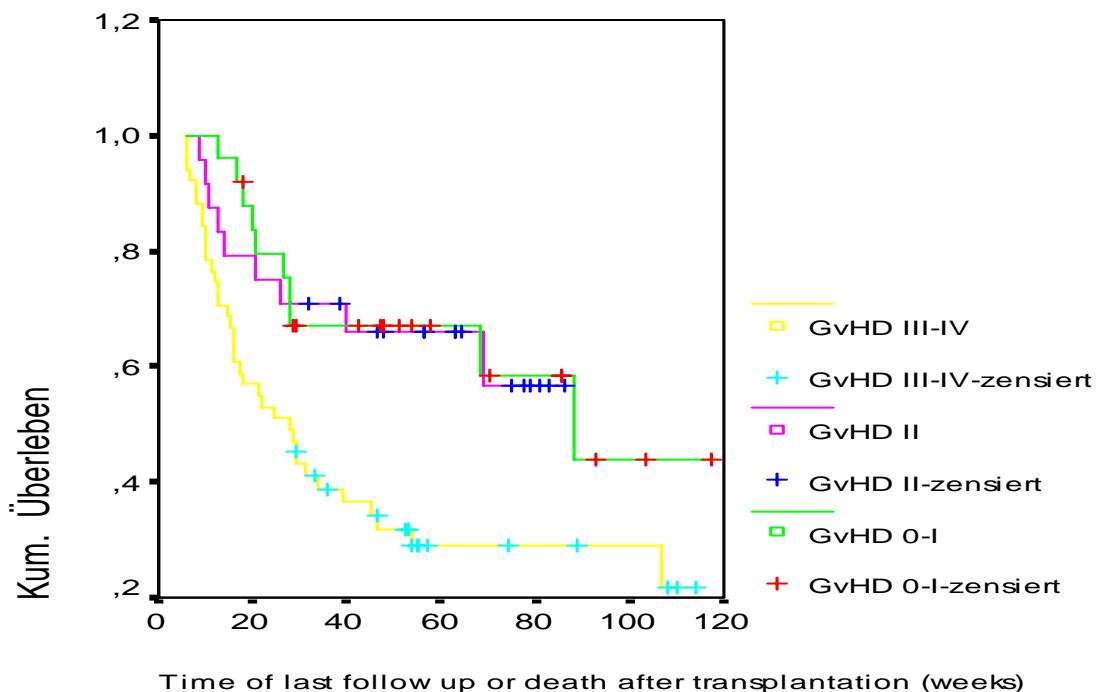
Als Risikofaktor wurde zunächst der Schweregrad des Graft versus Host Disease (GvHD) in die Untersuchung einbezogen.

GvHD	Überlebensstatus					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
GvHD 0-I	15	60.00%	10	40.00%	25	100.00%
GvHD II	15	62.50%	9	37.50%	24	100.00%
GvHD III-IV	15	29.41%	36	70.59%	51	100.00%
<b>Gesamt</b>	<b>45</b>	<b>45.00%</b>	<b>55</b>	<b>55.00%</b>	<b>100</b>	<b>100.00%</b>

**p=0,006**

Tab. 65: Überlebensstatus von GE-Patienten bei GvHD mit Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis)

Der Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor GvHD bei gleichzeitigem positivem ADV-Nachweis und der Mortalität ohne Differenzierung nach der Todesursache wurde auf einem hohen Signifikanzniveau (p-Wert=0,006) bestätigt. In der hohen Risikogruppe GvHD III-IV starben 70,6% aller GE-Patienten, in der niedrigen Risikogruppe 40,0%. Als Korrelationsmaß wurde der PHI-Koeffizient herangezogen.



RF: GvHD	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
G1 GvHD 0-I	25	10	15	60,00
G1 GvHD II	24	9	15	62,50
G1 GvHD III-IV	51	36	15	29,41
Gesamt	100	55	45	45,00

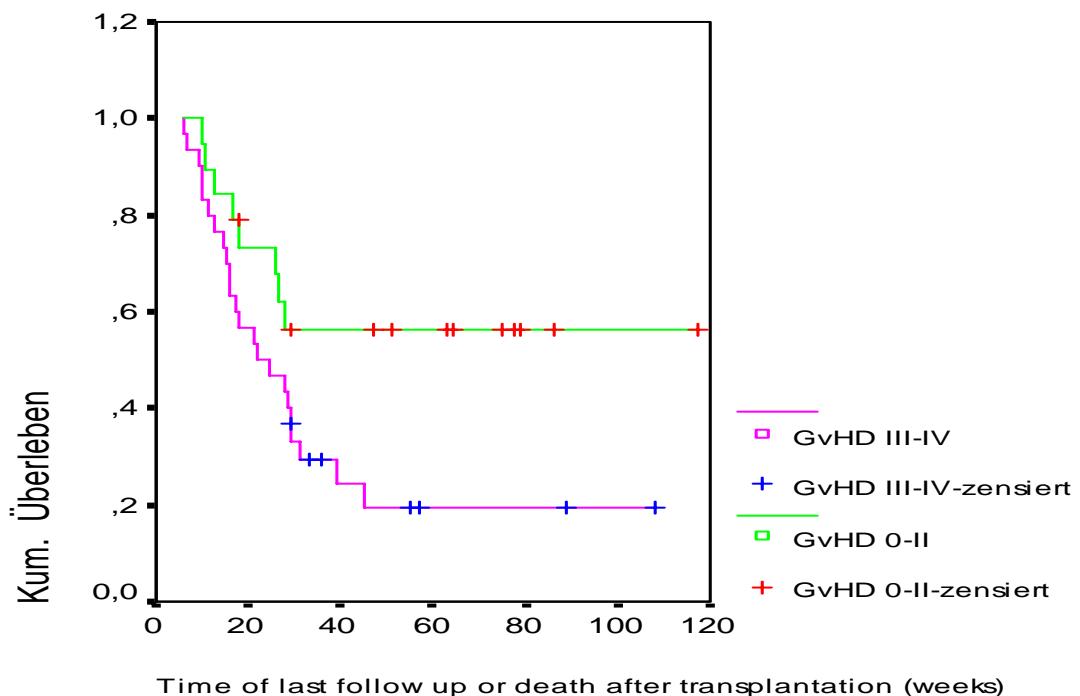
**Log Rank: 0,0060**

Abb. 30: Überlebensfunktion ADV-positiver Patienten bei Gastroenteritis mit GvHD

Die Kaplan-Meier-Methode bestätigt die statistische Signifikanz des Ergebnisses mit einem p-Wert von 0,006.

Wie oben in Tabelle 65 zu sehen ist, existieren zwischen der Mortalität der Patienten mit GvHD0-I und GvHD II kaum Unterschiede (40,0% bzw. 37,5% gestorben). Daher werden diese beiden Risikogruppen im Folgenden zusammengefasst.

Wählt man dazu nur die Patienten aus, bei denen das Adeno-Virus Ursache für die Gastroenteritis-Erkrankung war, so ergibt sich bezüglich der Überlebensfunktionen folgendes Bild:



RF: GvHD	Gesamt	Anzahl		Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
		Ereignisse	Zensierte		
G1_H GvHD 0-II	19	8	11	57,89	
G1_H GvHD III-IV	30	23	7	23,33	
Gesamt		49	31	18	36,73

Log Rank: 0,0351

Abb. 31: Überlebensfunktion bei ADV-Gastroenteritis bei GvHD

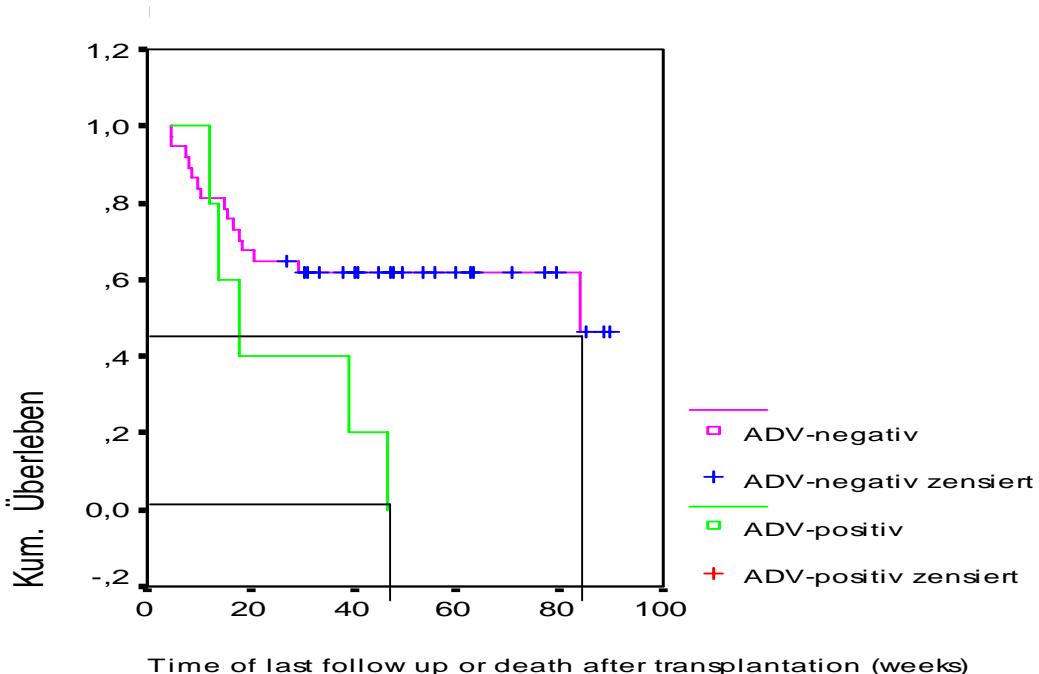
Der Zusammenhang zwischen der Mortalität der ADV-positiven GE-Patienten und dem Risikofaktor GvHD ist statistisch auffällig ( $p$ -Wert=0,0351).

Ein Zusammenhang zwischen der Mortalität der ADV-negativen GE-Patienten und dem Risikofaktor GvHD wurde hingegen statistisch nicht bestätigt ( $p$ -Wert=0,0848).

### 3.6.3.3. Patienten mit hämorrhagischer Cystitis (HC)

Die Patientenbasis der in die Kaplan-Meier-Analyse aufgenommenen Personen ist mit insgesamt 42 Patienten mit Hämorrhagischer Cystitis relativ gering. 5 Patienten davon hatten eine Adeno-Virus-Erkrankung. Sie starben alle innerhalb von 46 Wochen nach KMT. Die Überlebensfunktion der Patienten mit negativem Adeno-Virus-Nachweis weist eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 47% nach 89 Wochen nach KMT aus, wie die folgende Abbildung zeigt.

Der Vergleich der Überlebensfunktionen mit dem Log-Rank-Test ( $p$ -Wert=0,0267) weist auf statistisch auffällige Unterschiede zwischen ADV-positiven und -negativen HC-Patienten hin. Die unten dargestellten Funktionen scheinen dieses Ergebnis zu festigen. Bei der Interpretation zu berücksichtigen ist jedoch die sehr geringe Zahl von nur 5 ADV-positiven Patienten.



ADV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	5	5	0	,00
RESULT -	37	15	22	59,46
Gesamt	42	20	22	52,38

Log Rank: 0,0267

Abb. 32: Überlebensfunktion bei hämorrhagischer Cystitis mit Adeno-Virus-Nachweis

Patienten-Nr.	Todesursache	Ursache der Erkrankung	Zufallsbefund
1040	TRM	BK	ADV
6042	relapse/progress	ADV	BK
7024	TRM	ADV	BK
7040	TRM	ADV	
7129	TRM	ADV	

Tab. 66: Listing der Todesursache nach KMT bei hämorrhagischer Cystitis bei positiven ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=5)

Zur weiteren Unterstützung der Ergebnisse bezüglich der HC-Patienten wird die Korrelation zwischen dem Adeno-Virus-Nachweis und dem Überlebensstatus (gestorben/lebend) herangezogen. Um die Fallzahl zu erhöhen, werden alle an hämorrhagischer Cystitis erkrankten Patienten mit jeweils positivem und negativem ADV-Nachweis vor und nach KMT berücksichtigt.

Kontrolliert man die Korrelation zwischen dem Überleben der HC-Patienten und dem Nachweis des Adeno-Virus stellt man fest, dass die Korrelation hoch signifikant ist (p-Wert= 0,008).

Adeno-Virus	Überlebensstatus (Basis: Patienten)					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Positiv	5	25.0%	15	75.0%	20	100.0%
Negativ	19	63.3%	11	36.6%	30	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>24</b>	<b>48.0%</b>	<b>26</b>	<b>52.0%</b>	<b>50</b>	<b>100.0%</b>

**p = 0,008**

Tab. 67: Überlebensstatus von HC-Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis

Da es sich bei allen Variablen um natürliche Dichotomien handelt, d.h. es können jeweils nur 2 Merkmalsausprägungen vorliegen (Tod oder Leben bzw. Virusnachweis positiv oder negativ) wurde der PHI-Koeffizient als Korrelationsmaß herangezogen.

Die Beurteilung durch den Projektleiter zeigt für 4 der 5 gestorbenen Patienten eine ADV-Cystitis (80,0%) und für 1 Patienten eine Cystitis mit ADV als Zufallsbefund (20,0%) als Todesursache. Von den 4 Patienten mit einer ADV-Cystitis starben 3 Patienten (75,0%) in Folge der Transplantation.

Todesursache	Cystitis mit anderer Ursache (ADV-Zufallsbefund)					
	ADV-Cystitis		Ursache		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
TRM	3	60.0%	1	20.0%	4	80.0%
relapse/progress	1	20.0%	0	0.0%	1	20.0%
<b>Gesamt</b>	<b>4</b>	<b>80.0%</b>	<b>1</b>	<b>20.0%</b>	<b>5</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 68: Todesursache nach KMT bei hämorrhagischer Cystitis mit positivem ADV-Nachweis

### 3.6.3.4. Patienten mit Hepatitis (HE)

Da die Gesamtzahl der Patienten mit Hepatitis und Adeno-Virus-Nachweis nach KMT zu gering ist (10 Patienten), werden in der folgenden Tabelle die Ergebnisse zum Überlebensstatus in Abhängigkeit vom Adeno-Virus-Nachweis dargestellt, ohne dass diese näher interpretiert werden. Um statistisch einigermaßen gesicherte Erkenntnisse ableiten zu können, wären nach dem „Gesetz der großen Zahl“ mindestens 30 Fälle notwendig.

Virus	Überlebensstatus					
	lebend		gestorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Positiv	0	0.0%	2	100.0%	2	100.0%
Negativ	3	37.5%	5	62.5%	8	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>30.0%</b>	<b>7</b>	<b>70.0%</b>	<b>10</b>	<b>100.0%</b>

Tab. 69: Überlebensstatus von HE-Patienten mit Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis)

Patienten-Nr.	Todesursache	Ursache der Erkrankung	Zufallsbefund
1039	TRM	ADV	-
6036	TRM	ADV	-

Tab. 70: Listing der Todesursache nach KMT bei Hepatitis bei positiven ADV-Nachweis (Anzahl der Patienten: N=2)

Nach der klinischen Beurteilung des Projektleiters starben alle Patienten (2/ 100%) mit positivem ADV-Nachweis, die an ADV-HE erkrankt waren.

Anschließend werden die Ergebnisse des separaten Einflusses der übrigen Virusnachweise (CMV, RSV, Para-/Influenza) auf die Sterblichkeit dargestellt, die mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode gewonnen wurden. Eine Differenzierung nach der Todesursache wurde hierzu nicht vorgenommen.

### 3.6.4. Klinische Beurteilung des Einflusses des Adeno-Virus auf einzelne Erkrankungen

Nach der Analyse des Einflusses des Adeno-Virus bei einzelnen Erkrankungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt die virologisch klinische Beurteilung durch den Projektleiter in der folgenden Tabelle, inwieweit ein positiver Nachweis des Adeno-Virus für das Auftreten einzelner Erkrankungen verantwortlich war. Die Klassifikation des Einflusses nach „eindeutig“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ erfolgte nach fest definierten Kriterien.

Beurteilung (klinisch)	Erkrankung				
	GE ADV pos.	RTI ADV pos.	HC ADV pos.	HE ADV pos.	Gesamt ADV pos.
eindeutig/ wahrscheinlich	29	19	3	2	53
möglich/ negativ	20	8	2	0	30
<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>27</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>83</b>

Tab. 71: Klinische Beurteilung des Einflusses des Adeno-Virus auf einzelnen Erkrankungen von Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis)

In 53 (63,9%) von 83 Fällen wurde das Adeno-Virus als eindeutige oder wahrscheinliche Ursache für eine Erkrankung beurteilt.

### 3.6.5. Inzidenz und Einfluss des Adeno-Virus-Antikörper-Nachweises bei Patient und Spender vor KMT

Die folgende Tabelle zeigt, dass das gleichzeitige Vorliegen eines positiven bzw. negativen ADV-Ak-Nachweises sowohl für den Spender als auch für den Patienten am häufigsten vorkam:

	Symptomatische Patienten		Asymptomatische Patienten		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Spender: + Patient: +	59	26.0%	10	4.4%	69	30.4%
Spender: + Patient: -	15	6.6%	7	3.1%	22	9.7%
Spender: - Patient: +	14	6.2%	26	11.5%	40	17.6%
Spender: - Patient: -	58	25.6%	38	16.7%	96	42.3%
<b>Gesamt</b>	<b>146</b>	<b>64.0%</b>	<b>81</b>	<b>36.0%</b>	<b>227</b>	<b>100%</b>

Tab. 72: Inzidenz a-/symptomatischer Patienten mit ADV-Antikörper-Nachweis vor KMT bei Patient und Spender

Es fällt auf, dass über die Hälfte aller Patienten (26,0% bzw. 25,6%) zu der Gruppe der symptomatischen Patienten gehören, deren ADV-Ak-Nachweis vor KMT entweder sowohl für Spender und Patient positiv oder negativ war. Für den Fall, dass Spender und Empfänger positiv waren, waren 85,5% (59 von 69) aller Patienten symptomatisch. Die zweitgrößte Gruppe symptomatischer Patienten bildeten die Fälle, bei denen der Spender positiv und der Patient negativ war (15 von 22/ 68,2%).

	Symptomatische Patienten	
	N	%
Spender: + Patient: +	59/69	85.5%
Spender: + Patient: -	15/22	68.2%
Spender: - Patient: +	14/40	35.0%
Spender: - Patient: -	58/96	60.4%

Tab. 73: Inzidenz symptomatischer Patienten mit ADV-Antikörper-Nachweis vor KMT bei Patient und Spender

Im Folgenden werden für die Patient-Spender-Kombinationen die Patienten mit einer Virus-Infektion bzw. -Erkrankung nach KMT den Patienten, bei denen keine Virus-Infektion und -Erkrankung auftrat, gegenübergestellt.

	Virus-Infektion		Keine Virus-Infektion		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Patient: + Spender: +	58	81.7%	13	18.3%	71	100.0%
Patient: + Spender: -	81	69.2%	36	30.8%	117	100.0%
Patient: - Spender: +	19	67.9%	9	32.1%	28	100.0%
Patient: - Spender: -	153	60.2%	101	39.8%	254	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>311</b>	<b>66.2%</b>	<b>159</b>	<b>33.8%</b>	<b>470</b>	<b>100.0%</b>

**p=0,007**

Tab. 74: Virus-Infektionen nach KMT versus Spender und Patienten mit ADV-Ak-Nachweis vor KMT (auf Patienten-Basis)

	Sympt. ADV Erkrankungen		Keine symp. Erkrankungen		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Patient: + Spender: +	41	69.5%	18	30.5%	59	100.0%
Patient: + Spender: -	40	66.7%	20	33.3%	60	100.0%
Patient: - Spender: +	12	60.0%	8	40.0%	20	100.0%
Patient: - Spender: -	72	50.0%	72	50.0%	144	100.0%
<b>Gesamt</b>	<b>165</b>	<b>58.3%</b>	<b>118</b>	<b>41.7%</b>	<b>283</b>	<b>100.0%</b>

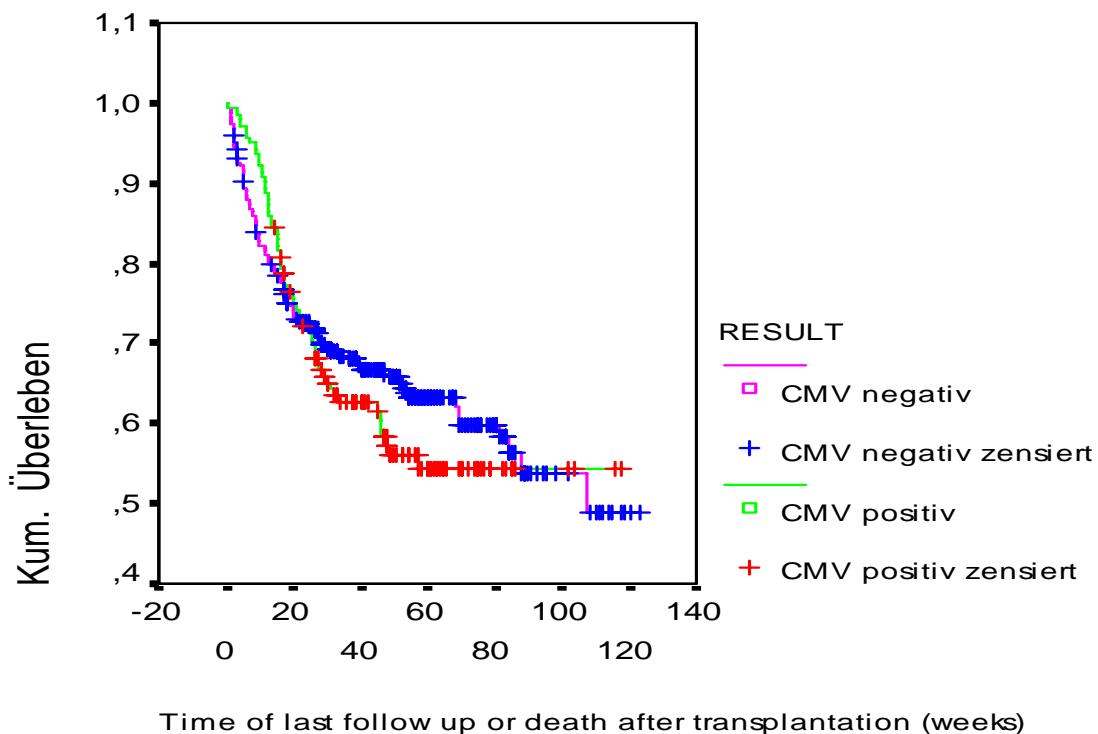
**p=0,031**

Tab. 75: Erkrankungen nach KMT versus Spender und Patienten mit ADV-Ak-Nachweis vor KMT (auf Patienten-Basis)

In den beiden Tabellen oben sieht man, dass sowohl das Risiko des Auftretens einer Virus-Infektion als auch einer Erkrankung von der Kombination des ADV-Ak-Nachweises bei Patient und Spender abhängt. Für das Auftreten einer Virus-Infektion ist dieser Zusammenhang signifikant (p-Wert=0,007), für das Auftreten einer Erkrankung statistisch auffällig (p-Wert=0,031). Dabei zeigt sich eine jeweils aufsteigende Tendenz für die folgende Reihenfolge der Patient-Spender-Kombination des ADV-Ak-Nachweises: 1. -/-, 2. -/+, 3. +/-, 4. +/+. Symptomatische ADV-Erkrankungen traten hauptsächlich (bei 72 von 165/ 43,6%) bei Patienten auf, bei denen die Patienten-Spender-Kombination mit jeweils negativem ADV-Ak-Nachweis vorlag (-/-).

### 3.7. Untersuchung des Einflusses des Cytomegalievirus (CMV)

In die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden zunächst alle Patienten mit negativem und positivem CMV-Nachweis einbezogen.



CMV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	141	58	83	58,87
RESULT -	305	110	195	63,93
Gesamt	446	168	278	62,33

Log Rank: 0,4834

Abb. 33: Überlebensfunktion bei allen Patienten mit CMV-Virus-Nachweis

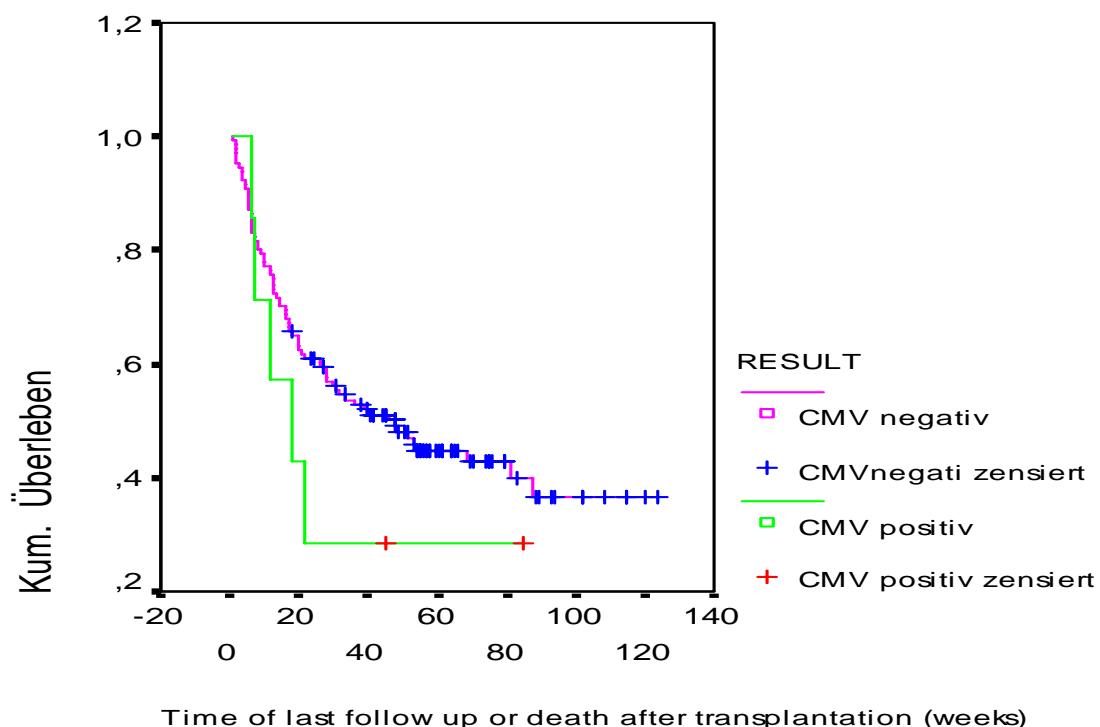
Das Ergebnis bezüglich des Einflusses eines positiven bzw. negativen CMV-Nachweises auf die Überlebenswahrscheinlichkeit war nicht signifikant ( $p$ -Wert=0,48).

### 3.7.1. Überlebensstatus bei einzelnen Erkrankungen (RTI, GE, HE) mit CMV-Nachweis

Da die Patienten mit positivem CMV-Nachweis innerhalb des Patientenkollektivs mit insgesamt 141 Patienten die größte Gruppe darstellten, wird im Folgenden untersucht, ob das Virus bei Vorliegen bestimmter Erkrankungen (RTI, GE, HE) einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen gewonnen.

#### Patienten mit respiratorischen Erkrankungen (RTI)

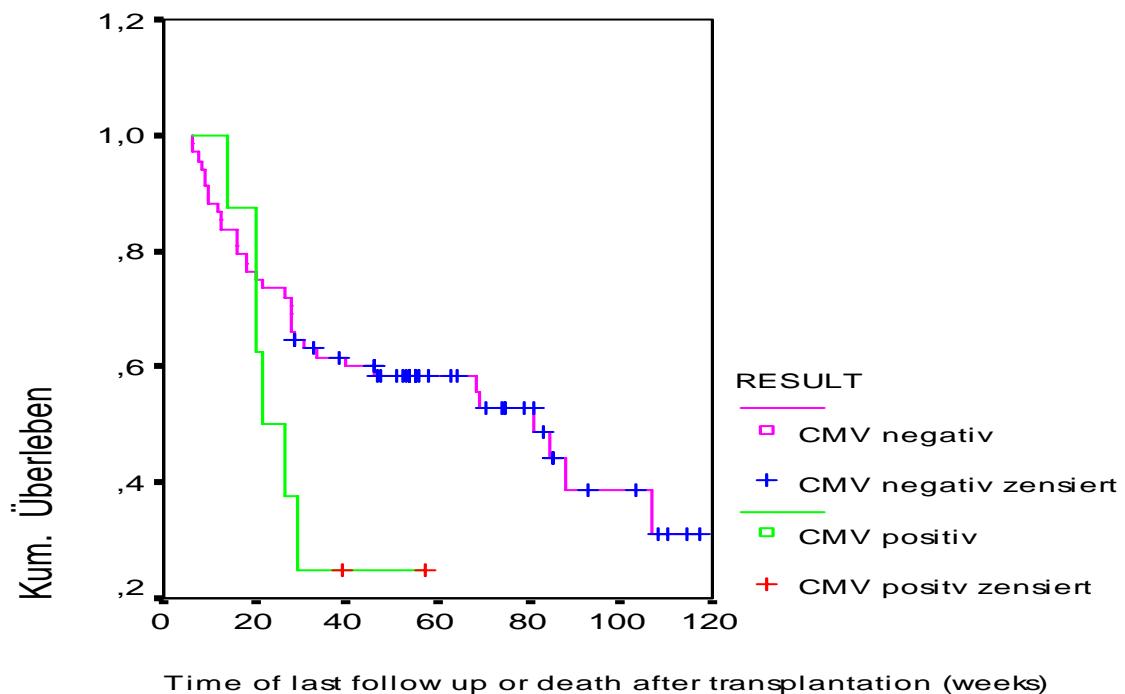


CMV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	7	5	2	28,57
RESULT -	131	72	59	45,04
Gesamt	138	77	61	44,20

Log Rank: 0,2960

Abb. 34: Überlebensfunktion bei RTI Patienten mit CMV-Virus-Nachweis

## Patienten mit Gastroenteritis (GE)

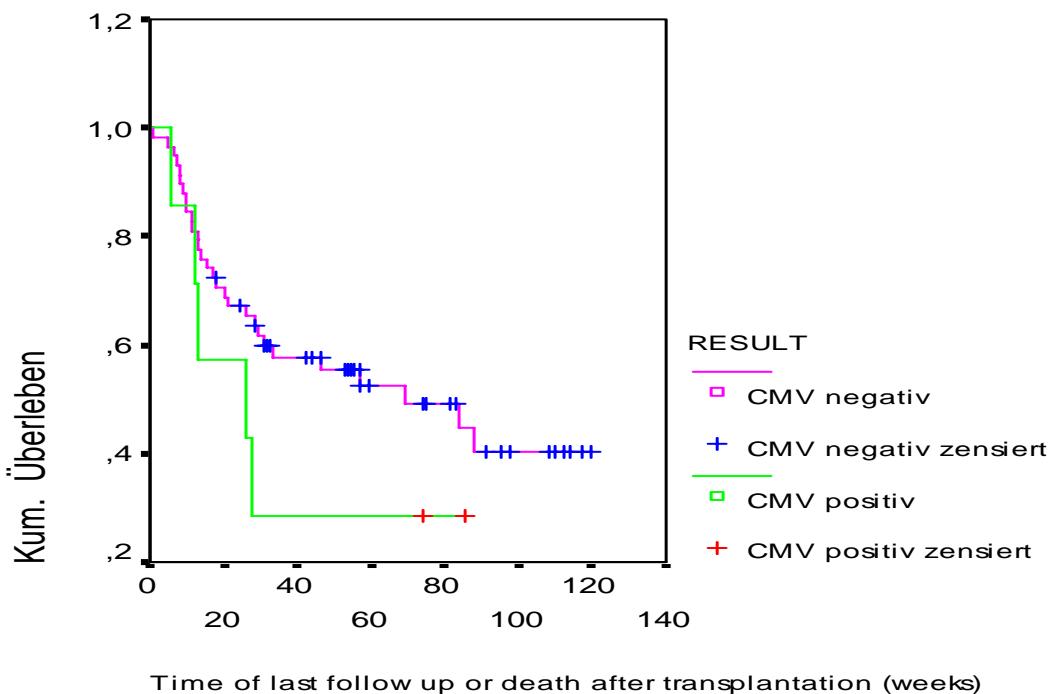


CMV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	8	6	2	25,00
RESULT -	68	34	34	50,00
Gesamt	76	40	36	47,37

Log Rank: 0,0777

Abb. 35: Überlebensfunktion bei GE Patienten mit CMV-Virus-Nachweis

## Patienten mit Hepatitis (HE)



CMV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	7	5	2	28,57
RESULT -	58	29	29	50,00
Gesamt	65	34	31	47,69

Log Rank: 0,2416

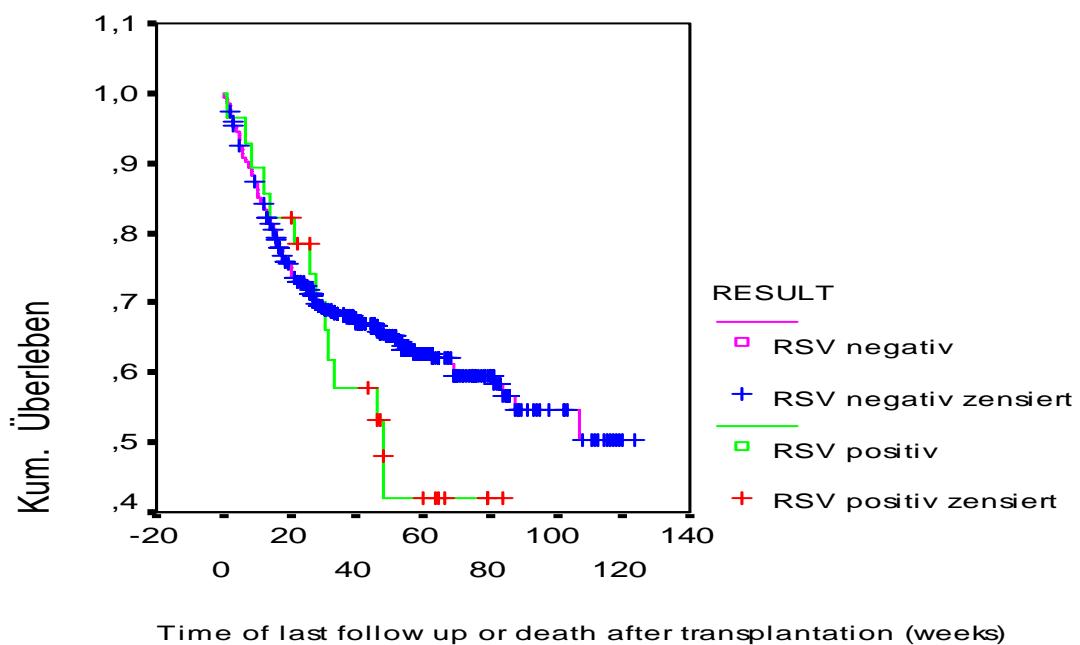
Abb. 36: Überlebensfunktion bei HE Patienten mit CMV-Virus-Nachweis

Ein Einfluss von CMV auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte bei keiner Erkrankung (RTI, GE, HE) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Gastroenteritis (GE) wurde ein Log Rank von 0,077 ermittelt, der knapp über dem Wert von 0,05 liegt, ab dem man von statistisch auffälligen Zusammenhängen spricht.

In den nächsten Abschnitten wird der Einfluss von RSV- und Para-/Influenza-Nachweisen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig von der Art der Erkrankung untersucht.

### 3.8. Untersuchung des Einflusses des Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)

Die Anzahl der Patienten mit positivem RSV-Nachweis war mit insgesamt 28 Patienten so gering, dass eine Aufteilung nach einzelnen Erkrankungen aus statistischen Gründen nicht sinnvoll war. Die folgende Abbildung zeigt die Überlebensfunktion für die Gesamtheit aller Patienten, bei denen ein RSV-Nachweis durchgeführt wurde.



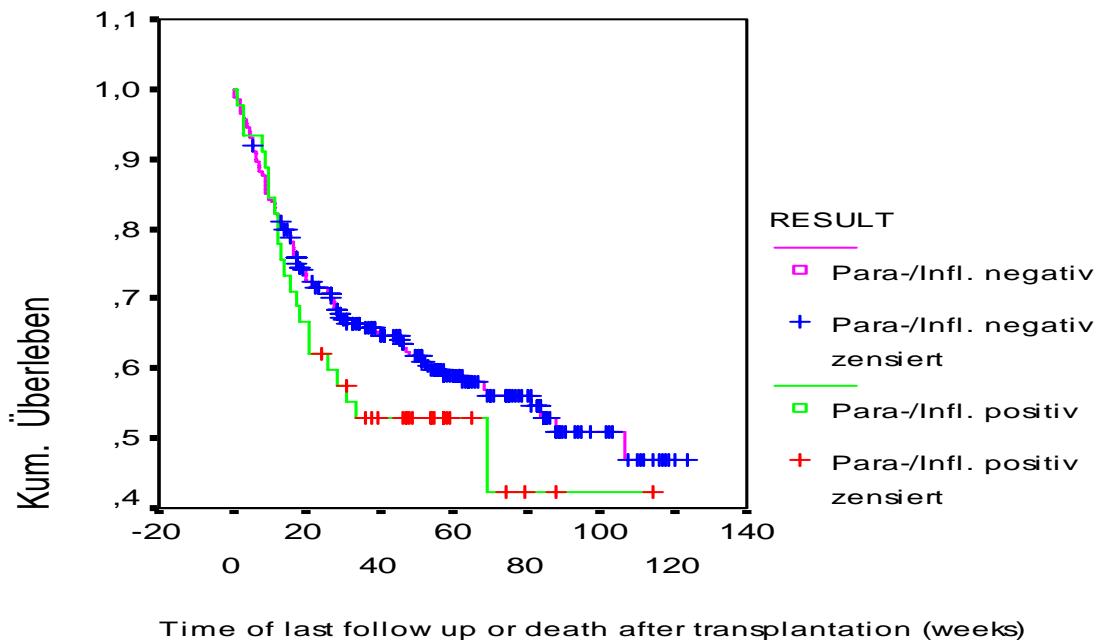
RSV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	28	14	14	50,00
RESULT -	441	157	284	64,40
Gesamt	469	171	298	63,54

Log Rank: 0,2265

Abb. 37: Überlebensfunktion bei allen Patienten mit RSV-Virus-Nachweis

Ein Einfluss der RSV-Infektion auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

### 3.9. Untersuchung des Einflusses der Para-/ Influenza



Para-/ Influenza Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
RESULT +	45	22	23	51,11
RESULT -	249	100	149	59,84
Gesamt	294	122	172	58,50

Log Rank: 0,2671

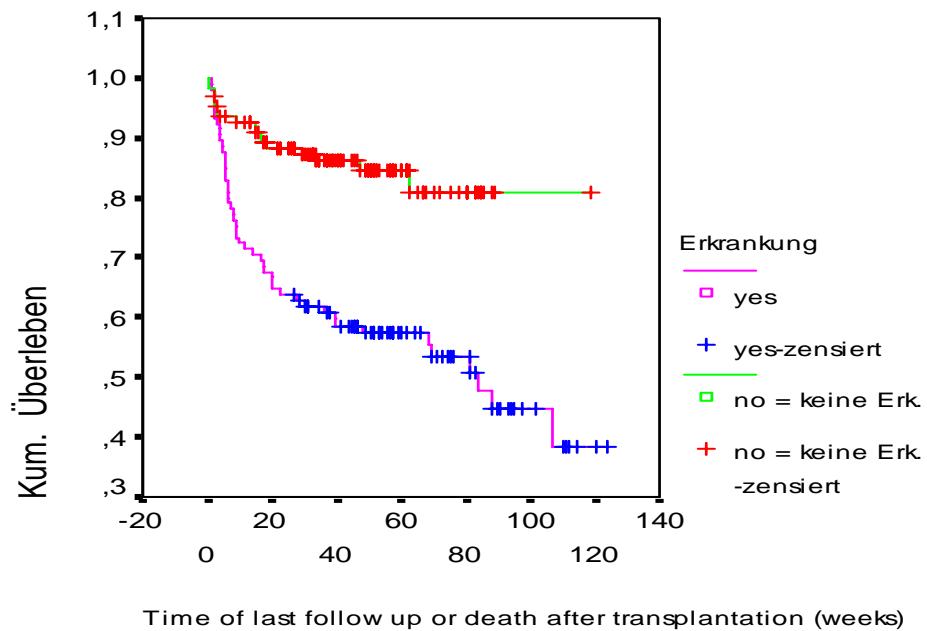
Abb. 38: Überlebensfunktion bei allen Patienten mit Para-/Influenza-Virus-Nachweis

Ein Einfluss von Para-/ Influenza-Infektionen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Wie bei der Analyse des Einflusses des RSV war auch hier die Anzahl der Patienten mit positivem Virusnachweis zu gering, um die Untersuchung für einzelne Erkrankungen durchführen zu können.

### 3.10. Untersuchung des Einflusses aller relevanten Viren (ADV, RSV, CMV, Para-/Infuenza) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

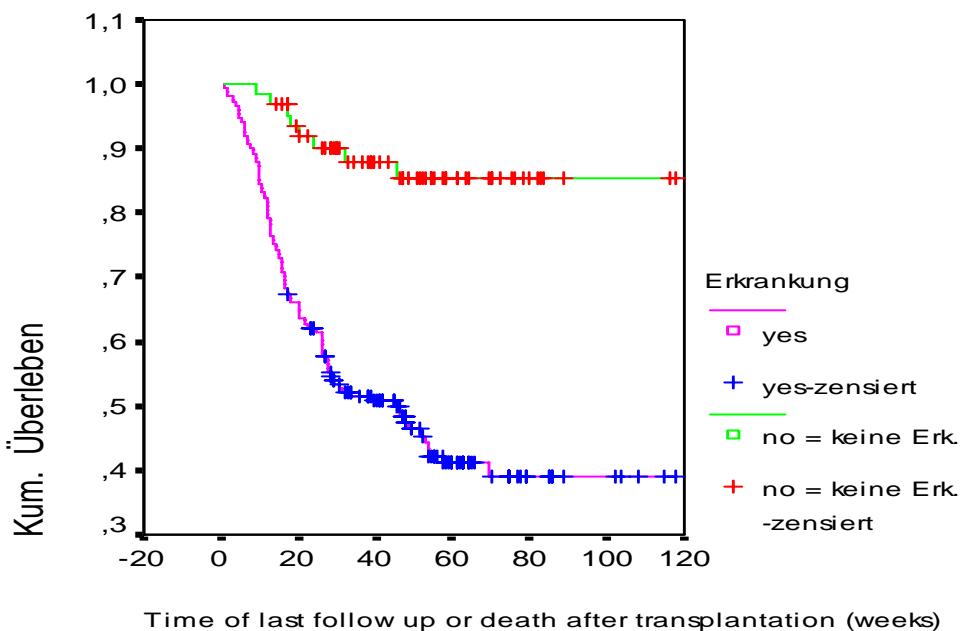
Analog zur Analyse der erkrankten Patienten mit positivem oder negativem ADV-Nachweis wurde der Einfluss aller relevanten Viren in ihrer Gesamtheit in die Untersuchung einbezogen.



Visus/ Erkrankung	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
VIREN no	230	68	162	70,43
keine Erkrankung	125	18	107	85,60
Erkrankung	105	50	55	52,38
VIREN yes positiv	238	103	135	56,72
Gesamt	468	171	297	63,46

**Log Rank: 0,0000**

Abb. 39: Überlebensfunktion ohne Virus-Nachweis (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) - erkrankte versus nicht-erkrankte Patienten



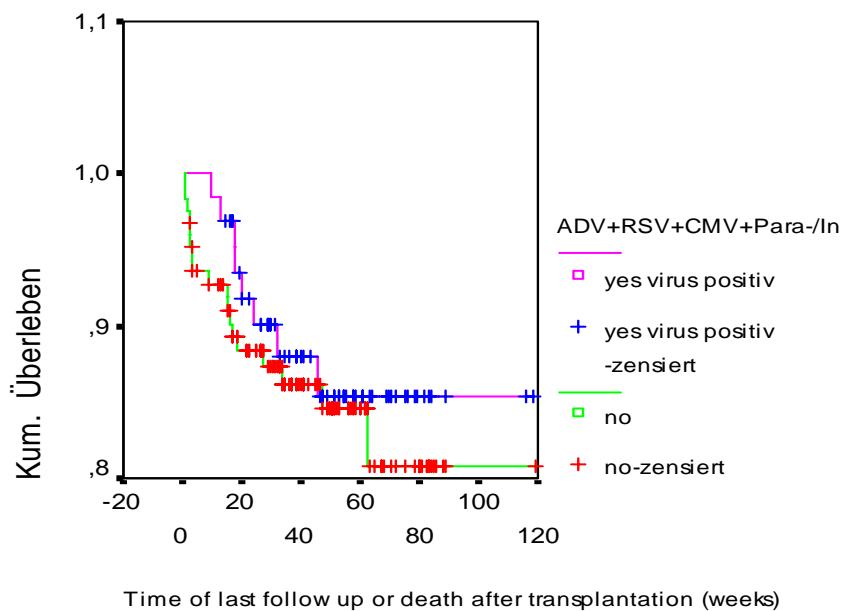
Virus/ Erkrankung	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
VIREN yes positiv	238	103	135	56,72
keine Erkrankung	64	8	56	87,50
Erkrankung	174	95	79	45,40
VIREN no	230	68	162	70,43
Gesamt	468	171	297	63,46

Log Rank: 0,0000

Abb. 40: Überlebensfunktion mit positivem Virus-Nachweis (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) - erkrankte versus nicht-erkrankte Patienten

Wie schon bei der Betrachtung der Patienten mit ADV-Nachweis, leben unabhängig vom Vorliegen eines positiven oder negativen Virus-Nachweises Patienten ohne Erkrankung signifikant länger als Patienten mit einer Erkrankung ( $p$ -Wert=0,000).

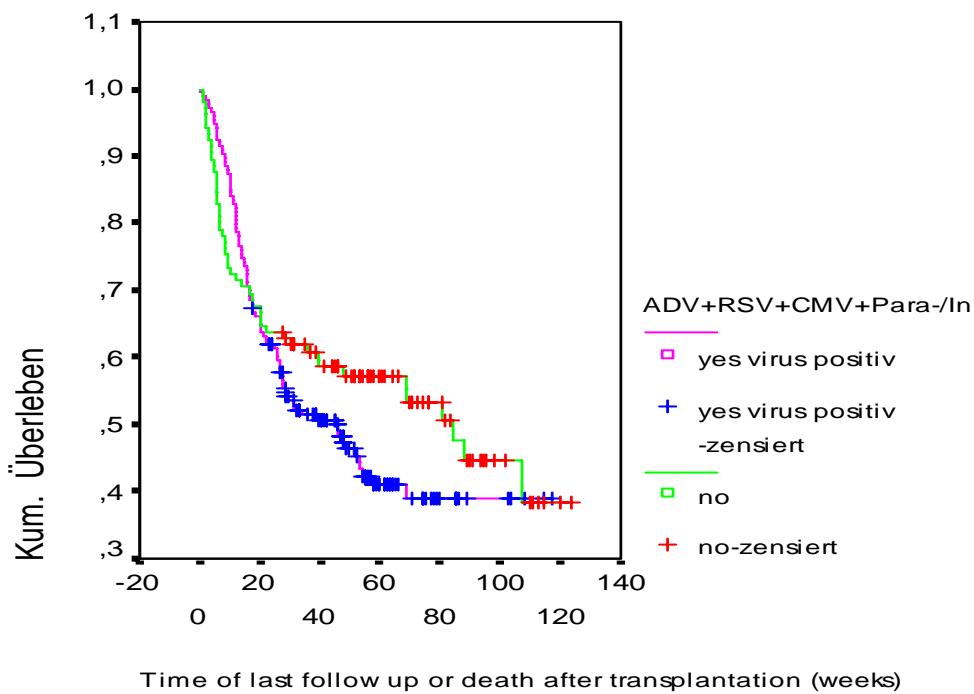
Im Folgenden wurde überprüft, ob - wie beim Adeno-Virus - auch bei allen anderen relevanten Viren kein Einfluss des Ergebnisses des Virus-Nachweises auf die Überlebensfunktionen der Patienten gegeben ist.



Erkrankung/ Virus	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ERKR_X no=keine Erk.	189	26	163	86,24
VIREN no	125	18	107	85,60
VIREN yes virus positiv	64	8	56	87,50
ERKR_X yes	279	145	134	48,03
Gesamt	468	171	297	63,46

**Log Rank: 0,3903**

Abb. 41: Überlebensfunktionen nicht-erkrankter Patienten



Erkrankung/ Virus	Gesamt	Anzahl	Anzahl	Prozent
		Ereignisse	Zensierte	
ERKR_X yes	279	145	134	48,03
VIREN no	105	50	55	52,38
VIREN yes virus positiv	174	95	79	45,40
ERKR_X no=keine Erk.	189	26	163	86,24
Gesamt	468	171	297	63,46

Log Rank: 0,3903

Erkrankung mit positivem Virus-Nachweis (Median): 45,29 ( 28,10; 62,47 )  
 Erkrankung ohne positivem Virus-Nachweis (Median): 84,14 ( 62,17; 106,11 )

Abb. 42: Überlebensfunktionen erkrankter Patienten

Unabhängig vom Virus-Nachweis konnte sowohl für die Gruppe der erkrankten, als auch für die Gruppe der nicht-erkrankten Patienten kein signifikanter Einfluss des Ergebnisses des Virus-Nachweises (positiv bzw. negativ) festgestellt werden ( $p$ -Wert=0,390). Vergleicht man die Mediane der Überlebenszeiten der erkrankten Patienten, so zeigt sich, dass Patienten mit positivem Virusnachweis eher sterben (Median: 45,29 Wochen) als Patienten mit negativem Virusnachweis (Median: 84,14 Wochen).

Sowohl die einzelnen Viren als auch alle relevanten Viren in ihrer Gesamtheit stellen allein keinen Risikofaktor für die Sterblichkeit dar. Die Grundgesamtheit aller hier betrachteten Patienten berücksichtigt noch nicht die Todesursache.

Von allen insgesamt gestorbenen Patienten (N=171) starben 131 (76,6%) infolge der Transplantation. Auf Grund dieser hohen Anzahl wird im nächsten Kapitel der Einfluss der Risikofaktoren auf die Todesursache (TRM) untersucht.

### **3.11. Analyse der Risikofaktoren für die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM)**

Zur Analyse der Relevanz der einzelnen Risikofaktoren für die transplantationsassoziierte Mortalität wurde eine univariate Kaplan-Meier-Analyse für jeden Risikofaktor vorgenommen. Dazu wurde jeweils die Funktion der nicht an den Folgen der Transplantation gestorbenen Patienten („Überlebensfunktion“) in Abhängigkeit vom Risikofaktor dargestellt. Die „Überlebensfunktion“ enthält somit sowohl alle Lebenden als auch die an einem Rezidiv gestorbenen Patienten. Da einige Risikofaktoren (z.B. GvHD) von der Art der Transplantation abhängig sind, wurde die Analyse nur für die Gruppe der allogen transplantierten Patienten durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben. Als Maß für die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen der Sterblichkeit und den Risikofaktoren wurde der Log Rank bei einem Vertrauensintervall von 95% herangezogen.

Variablenname	Variablenlabel	Wertelabel	Gesamt-anzahl	Ereignisse	zensiert N	zensiert %	Mittelwert	95%-Konfidenz-intervall	Median	95%-Konfidenz-intervall	Log Rank
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung	137	12	125	91,24	106,02	100,62; 111,42	nicht berechnet	-	<b>0,000</b>
		1 Erkrankung	249	106	143	57,43	73,25	65,96; 80,53	107,00		
PAT_SEX	Geschlecht des Patienten	0 männlich	222	70	152	68,47	82,25	73,68; 90,83	107,00	-	0,501
		1 weiblich	166	48	118	71,08	84,68	77,17; 92,20	nicht berechnet		
ALTERGRP	Alter des Patienten	1 <21	82	20	62	75,61	68,72	61,14; 76,30	nicht berechnet	-	<b>0,046</b>
		2 21-39	141	36	105	74,47	91,71	82,42; 101,00			
		3 >40	163	61	102	62,58	75,64	67,30; 83,97			
ALTERGRP1	Alter des Patienten	1 <= 40	223	56	167	74,89	91,33	83,46; 99,21	nicht berechnet	-	<b>0,013</b>
		2 >40	163	61	102	62,58	75,64	67,30; 83,97	117,43		
DIS_DIAG	Grunderkrankung	1 ALL, AML, sec.A.L., MDS	196	62	134	68,37	79,88	72,01; 87,76	170,00	-	<b>0,033</b>
		2 CML	133	36	97	72,93	92,37	83,72; 101,03	-		
		3 CLL, NHL, HD, Myeloma	33	14	19	57,58	71,25	51,87; 90,64	-		
		4 Solide Tumoren	1	1	0	0,00	9,29	9,29; 9,29	9,29	-	
		5 andere	25	5	20	80,00	69,82	57,24; 82,41	-		
KT_GENO	Verwandschaftsgrad	1 HLA-id.Geschwister	177	36	141	79,66	96,57	87,94; 105,19	nicht berechnet	-	<b>0,000</b>
		2 HLA-id/ diff. Verwandt	57	24	33	57,89	61,95	49,76; 74,14	-		
		3 HLA-id./ diff.Unverwandt	154	58	96	62,34	75,10	66,83; 83,37	107,00		
KT_GEN1	Verwandschaftsgrad	1 HLA-id/ diff. Verwandt	234	60	174	74,36	91,20	83,66; 98,74	nicht berechnet	-	<b>0,017</b>
		2 HLA-id./ diff.Unverwandt	154	58	96	62,34	75,10	66,83; 83,37	107,00		
KT_DOSEX	Geschlecht des Spenders	0 männlich	228	65	163	71,49	88,11	80,45; 95,78	nicht berechnet	-	0,621
		1 weiblich	156	49	107	68,59	82,05	73,80; 90,30	-		

Variablenname	Variablenlabel	Wertelabel	Gesamt-anzahl	Ereignisse	zensiert N	zensiert %	Mittelwert	95%-Konfidenz-intervall	Median	95%-Konfidenz-intervall	Log Rank
DALT_GRP	Alter des Spenders	1 <21	44	4	40	90,91	94,47	86,23; 102,71	nicht berechnet	-	<b>0,017</b>
		2 21-39	86	25	61	70,93	88,54	77,02; 100,05	-	-	
		3 >40	107	35	72	67,29	74,87	63,11; 86,62	87,86	-	
TR_SCT	Quelle der Stammzellen	1 Knochenmark (KM)	232	74	158	68,10	85,23	77,95; 92,51	nicht berechnet	-	0,721
		2 peripheres Blut (PB)	156	44	112	71,79	65,86	60,15; 71,56	-	-	
EN_EN_JN	Engraftment	0 kein Engraftment	22	21	1	4,55	4,73	2,40; 7,06	2,57	1,52; 3,62	<b>0,000</b>
		1 Engraftment	364	96	268	73,63	90,80	84,86; 96,75	-	-	
CO_CHEMO	Chemotherapie	0 nein	2	1	1	50,00	11,57	20,83; 66,17	27,14	-	0,705
		1 ja	386	117	269	69,69	86,05	80,08; 92,01	-	-	
CO_TBI	Bestrahlung	0 nein	143	41	102	71,33	85,2	74,14; 96,26	nicht berechnet	-	0,664
		1 ja	245	77	168	68,57	83,79	76,97; 90,61	-	-	
AG_TCELL	T-Zell depletion	0 nein	325	96	229	70,46	87,18	80,81; 93,55	nicht berechnet	-	0,143
		1 ja	63	22	41	65,08	68,20	56,84; 79,56	-	-	
AG_GVHD	Graft versus Host Disease (GvHD)	0 nein	20	5	15	75,00	58,56	45,56; 71,56	nicht berechnet	-	0,786
		1 ja	368	113	255	69,29	85,79	79,73; 91,85	-	-	
G1	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-I	202	41	161	79,70	95,44	86,16; 104,72	nicht berechnet	-	<b>0,000</b>
		2 GvHD II	101	23	78	77,23	92,03	83,43; 100,64	-	-	
		3 GvHD III- IV	84	54	30	35,71	51,91	41,21; 62,60	27,14	18,62; 35,66	
G2	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-II	303	64	239	78,88	96,33	89,82; 102,85	nicht berechnet	-	<b>0,000</b>
		2 GvHD III- IV	84	54	30	35,71	51,91	41,21; 62,60	27,14	18,62; 35,66	

Variablenname	Variablenlabel	Wertelabel	Gesamt-		zentriert N	zentriert %	Mittelwert	95%-Konfidenz-		95%-Konfidenz-	
			anzahl	Ereignisse				intervall	Median	intervall	Log Rank
GVT_YES	Immunsuppressive Therapie	0 nein	155	36	119	76,77	92,71	82,38; 103,04	nicht berechnet	-	0,104
		1 ja	233	82	151	64,81	80,57	73,66; 87,48	-	-	
GVHD_CH	chronische GvHD	0 nein	218	87	131	60,09	67,95	59,26; 76,65	87,86	-	0,000
		1 ja	170	31	139	81,76	102,63	95,85; 109,41	-	-	
CG_CGVH	Schweregrad der chronischen GvHD	0 keine chronische GvHD	218	87	131	60,09	67,95	59,26; 76,65	87,86	-	0,000
		1 begrenzte GVHD	128	10	118	92,19	115,10	110,07; 120,13	-	-	
		2 ausgedehnte GvHD	42	21	21	50,00	68,14	54,42; 81,86	48,14	19,94; 76,34	
MITAP	Antivirale Prophylaxe	0 nein	128	37	91	71,09	62,33	56,62; 68,04	nicht berechnet	-	0,774
		1 ja	260	81	179	68,85	85,33	78,34; 92,32	-	-	
MITSERO	Serotherapie	0 nein	178	47	131	73,60	77,21	70,58; 83,83	nicht berechnet	-	0,157
		1 ja	210	71	139	66,19	82,93	75,21; 90,64	-	-	
P_ADENO	Patient-ADV	0 nein	189	58	131	69,31	81,99	74,25; 89,73	nicht berechnet	-	0,377
		1 ja	165	47	118	71,52	89,07	80,60; 97,53	-	-	
P_RSV	Patient-RSV	0 nein	243	71	172	70,78	77,37	70,07; 84,67	nicht berechnet	-	0,859
		1 ja	103	31	72	69,90	88,08	77,74; 98,43	-	-	
P_INF1_3	Patient-Influenza1-3	0 nein	176	56	120	68,18	85,40	77,14; 93,67	nicht berechnet	-	0,439
		1 ja	184	53	131	71,20	81,11	73,21; 89,00	107,00	70,51; 143,49	
P_PAR1_3	Patient-Parainfluenza1-3	0 nein	226	70	156	69,03	84,18	76,04; 92,32	nicht berechnet	-	0,813
		1 ja	127	38	89	70,08	81,69	73,00; 90,39	-	-	
P_CMV	Patient-CMV	0 nein	198	52	146	73,74	87,15	79,18; 95,11	nicht berechnet	-	0,061
		1 ja	190	66	124	65,26	83,04	75,18; 90,90	-	-	

Variablenname	Variablenlabel	Wertelabel	Gesamt-		zentriert N	zentriert %	Mittelwert	95%-Konfidenz-		95%-Konfidenz-	
			anzahl	Ereignisse				intervall	Median	intervall	Log Rank
D_ADENO	Spender-ADV	0 nein	139	32	107	76,98	80,67	73,66; 87,68	nicht berechnet	-	0,329
		1 ja	99	29	70	70,71	86,47	74,33; 98,60	-	-	
D_RSV	Spender-RSV	0 nein	171	42	129	75,44	79,54	73,23; 85,85	nicht berechnet	-	0,516
		1 ja	60	18	42	70,00	73,64	62,97; 84,31	-	-	
D_INF1_3	Spender-Influenza1-3	0 nein	100	27	73	73,00	100	78,92; 98,87	nicht berechnet	-	0,478
		1 ja	133	33	100	75,19	91,35	80,95; 101,74	-	-	
D_PAR1_3	Spender-Parainfluenza1-3	0 nein	146	38	108	73,97	91,48	82,26; 100,70	nicht berechnet	-	0,586
		1 ja	77	18	59	76,62	74,89	67,11; 82,67	-	-	
D_CMV	Spender-CMV	0 nein	240	66	174	72,50	87,05	79,95; 94,16	nicht berechnet	-	0,091
		1 ja	145	52	93	64,14	79,88	70,10; 89,65	107,00	-	
ADENO	ADV	0 nein	277	71	206	74,37	90,72	83,76; 97,68	nicht berechnet	-	<b>0,002</b>
		1 ja	111	47	64	57,66	71,35	61,46; 81,23	-	-	
RSV	RSV	0 nein	368	109	259	70,38	86,81	80,74; 92,89	nicht berechnet	-	0,3318
		1 ja	20	9	11	55,00	54,12	41,64; 66,60	-	-	
PARAINF	Para-/ Influenza	0 nein	350	100	250	71,43	87,94	81,71; 94,16	nicht berechnet	-	0,040
		1 ja	38	18	20	52,63	63,47	45,89; 81,04	69,00	4,04; 133,96	
CMV	CMV	0 nein	256	74	182	71,09	87,15	79,93; 94,38	nicht berechnet	-	0,559
		1 ja	132	44	88	66,67	80,49	72,00; 88,98	-	-	
VIREN	ADV+RSV+CMV+Para-/ Influenza	0 nein	172	43	129	75,00	90,93	82,21; 99,65	nicht berechnet	-	0,089
		1 ja	216	75	141	65,28	79,27	72,28; 86,26	-	-	

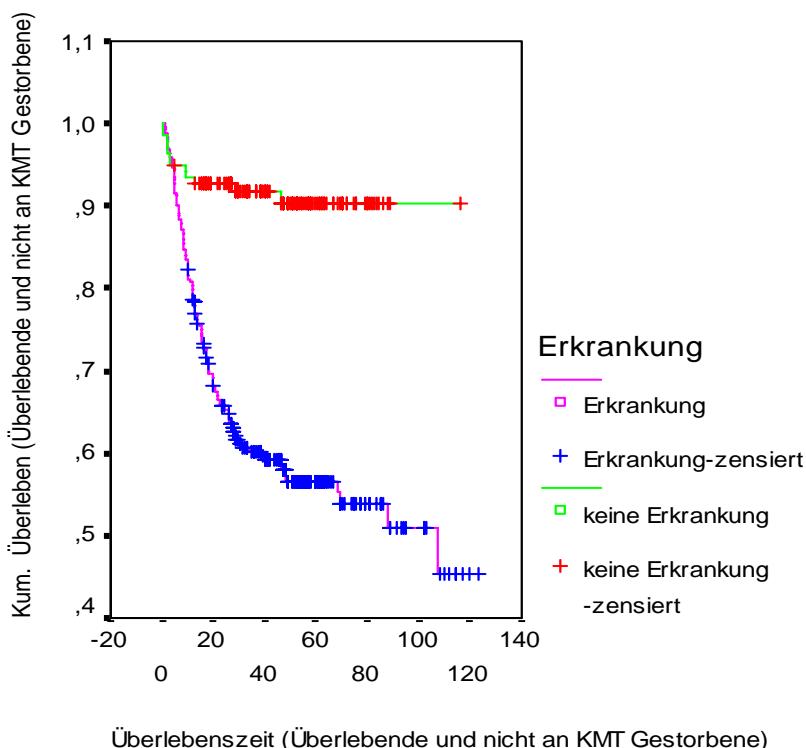
Tab. 76: Kodierungsplan und Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen der Risikofaktoren für die transplationsassoziierte Mortalität (TRM)  
(Basis: Allogen transplantierte Patienten)

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, wurde für die folgenden Risikofaktoren ein signifikanter oder ein signifikant auffälliger Einfluss auf die Sterblichkeit in Folge der Transplantation nachgewiesen:

Erkrankung, Alter des Patienten, Grunderkrankung, Verwandtschaftsgrad, Alter des Spenders, Ansprechen des Transplantats, Schweregrad der akuten GvHD, Schweregrad der chronischen GvHD und Adeno-Virus.

Die Kurvenverläufe für die signifikanten und statistisch auffälligen Risikofaktoren der in Folge der Transplantation gestorbenen Patienten sind im Folgenden dargestellt:

### RF: Erkrankung

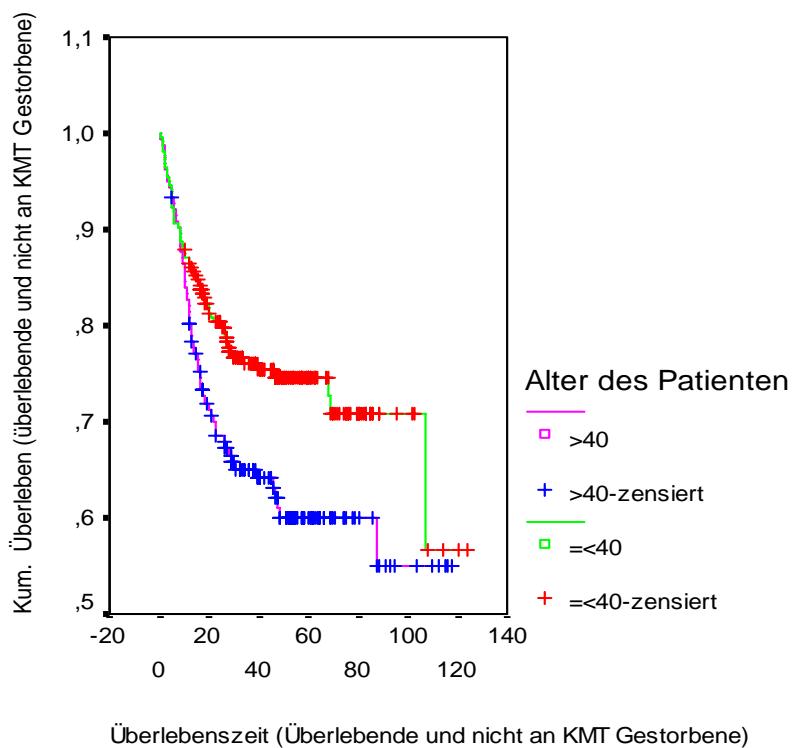


Erkrankung	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
keine Erkrankung	137	12	125	91,24
Erkrankung	249	106	143	57,43
Gesamt	386	118	268	69,43

**Log Rank: 0,0000**

Abb. 43: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Erkrankung

## RF: Alter des Patienten

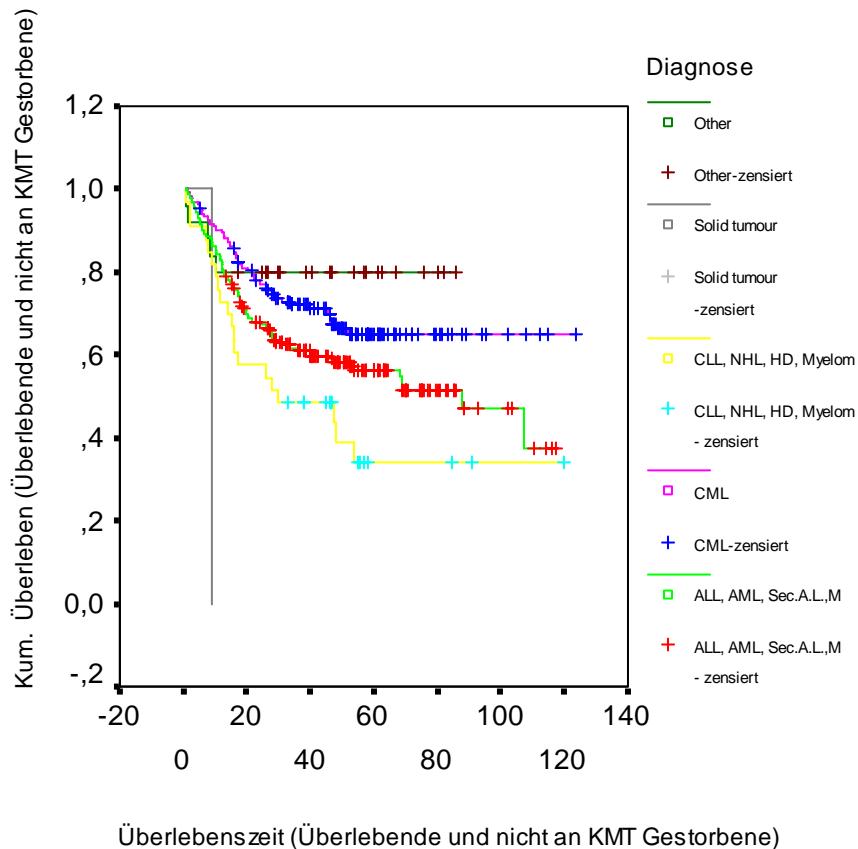


Alter des Patienten	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
Alter <=40	223	56	167	74,89
Alter > 40	163	61	102	62,58
Gesamt	386	117	269	69,69

Log Rank: 0,0134

Abb. 44: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Alter des Patienten

## RF: Grunderkrankung

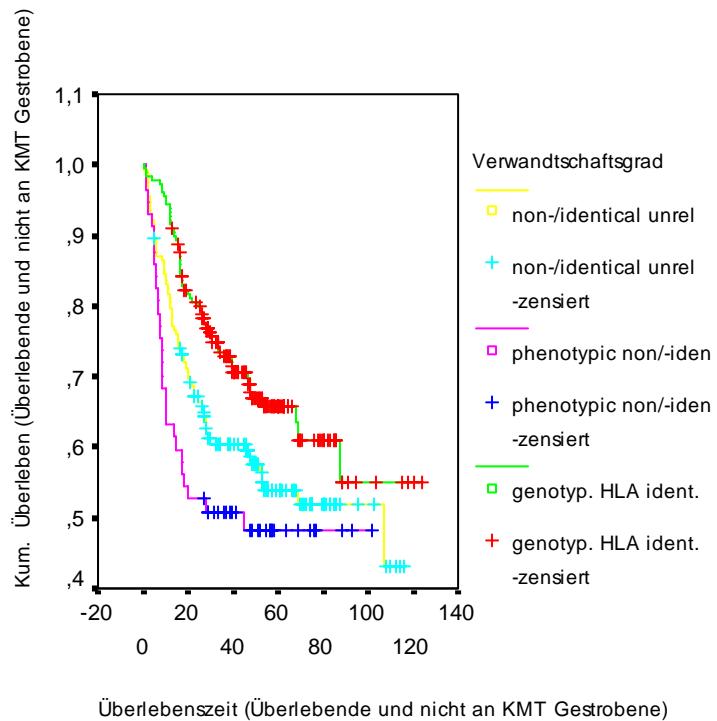


Diagnose	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ALL, AML, Sec.A.L.,MDS	196	62	134	68,37
CML	133	36	97	72,93
CLL, NHL, HD, Myeloma	33	14	19	57,58
Solid tumour	1	1	0	,00
Andere	25	5	20	80,00
<b>Gesamt</b>	<b>388</b>	<b>118</b>	<b>270</b>	<b>69,59</b>

**Log Rank: 0,0336**

Abb. 45: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Grunderkrankung

## RF: Verwandtschaftsgrad

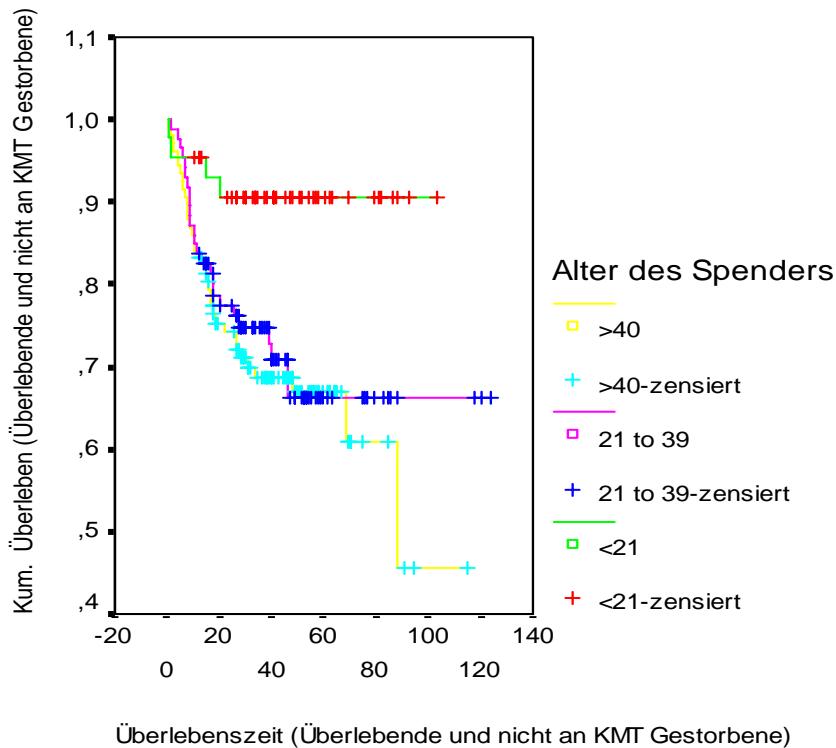


Verwandtschaftsgrad	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte	
				Zensierte	Zensierte
genotyp. HLA ident. sibling/monozygotic twin	177	36	141	79,66	
phenotypic non-identic. related	57	24	33	57,89	
non-identical unrelated	154	58	96	62,34	
Gesamt	388	118	270	69,59	

**Log Rank: 0,0001**

Abb. 46: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Verwandtschaftsgrad

## RF: Alter des Spenders

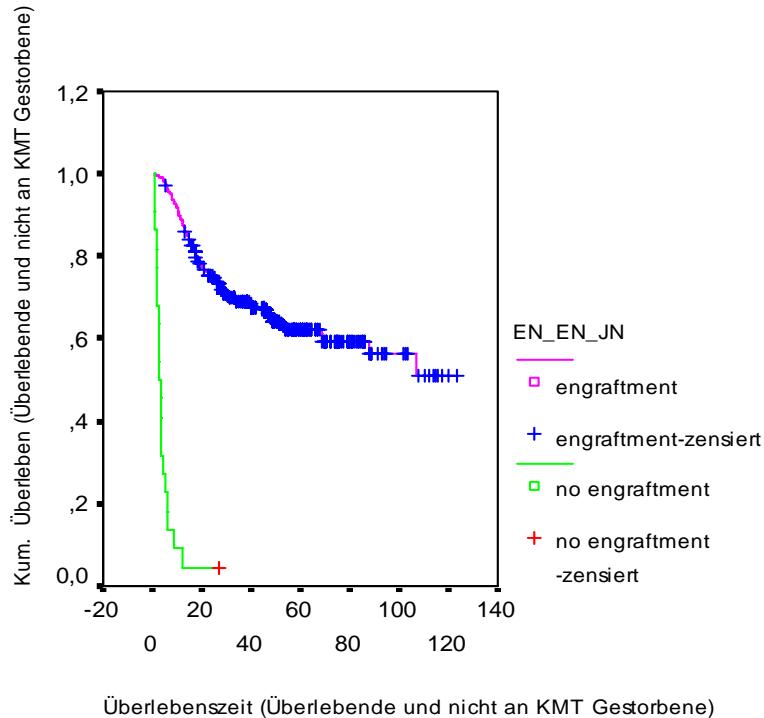


Alter des Spenders	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
Alter <21	44	4	40	90,91
Alter 21 bis 39	86	25	61	70,93
Alter >40	107	35	72	67,29
Gesamt	237	64	173	73,00

**Log Rank:** 0,0177

Abb. 47: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Alter des Spenders

## RF: Engraftment

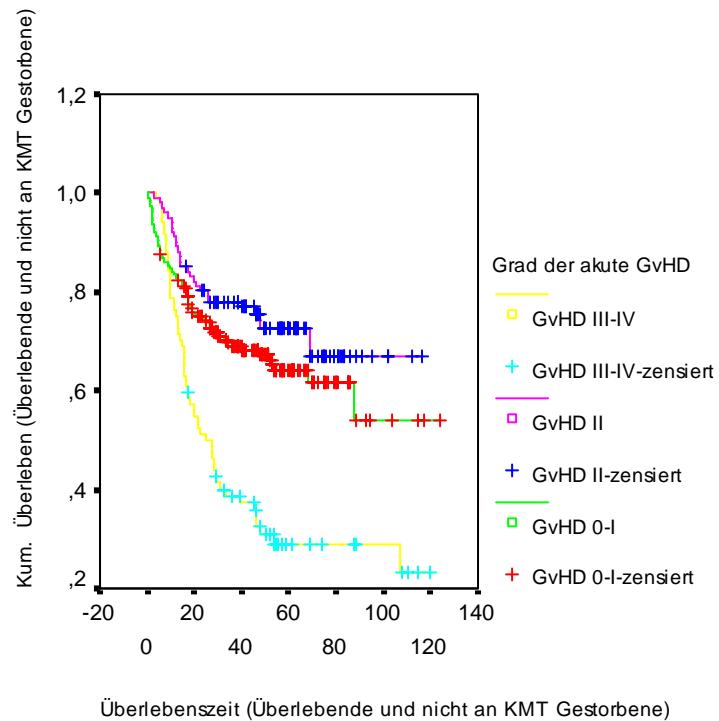


Engraftment	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
no engraftment	22	21	1	4,55
engraftment	364	96	268	73,63
Gesamt	386	117	269	69,69

**Log Rank:** 0,0000

Abb. 48: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Engraftment

## RF: Schweregrad der akuten GvHD

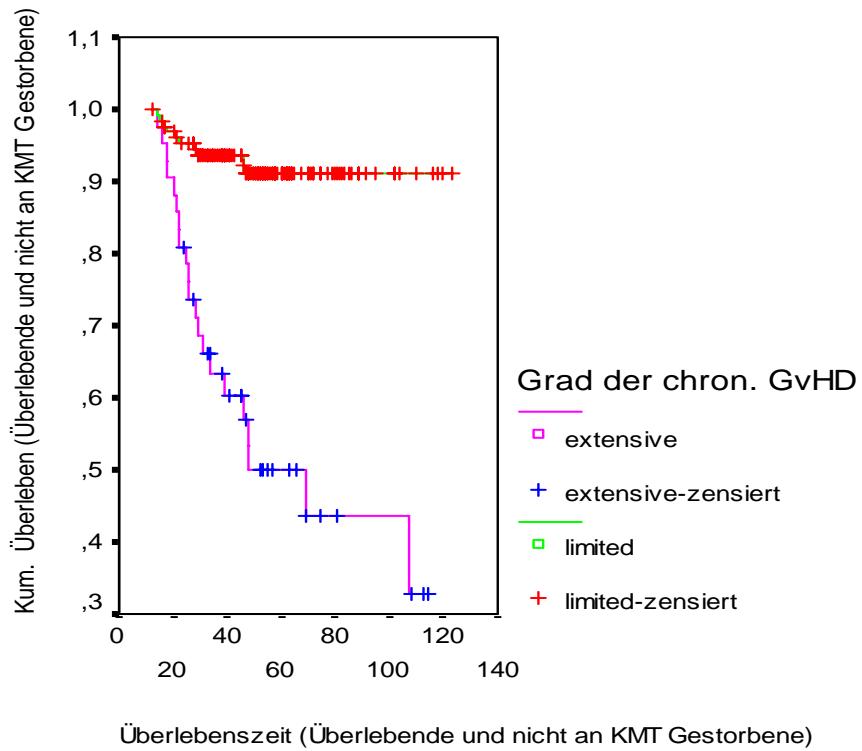


Akute GvHD	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
GvHD 0-I	202	41	161	79,70
GvHD II	101	23	78	77,23
GvHD III-IV	84	54	30	35,71
Gesamt	387	118	269	69,51

Log Rank: 0,0000

Abb. 49: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor akute GvHD

## RF: Schweregrad der chronischen GvHD

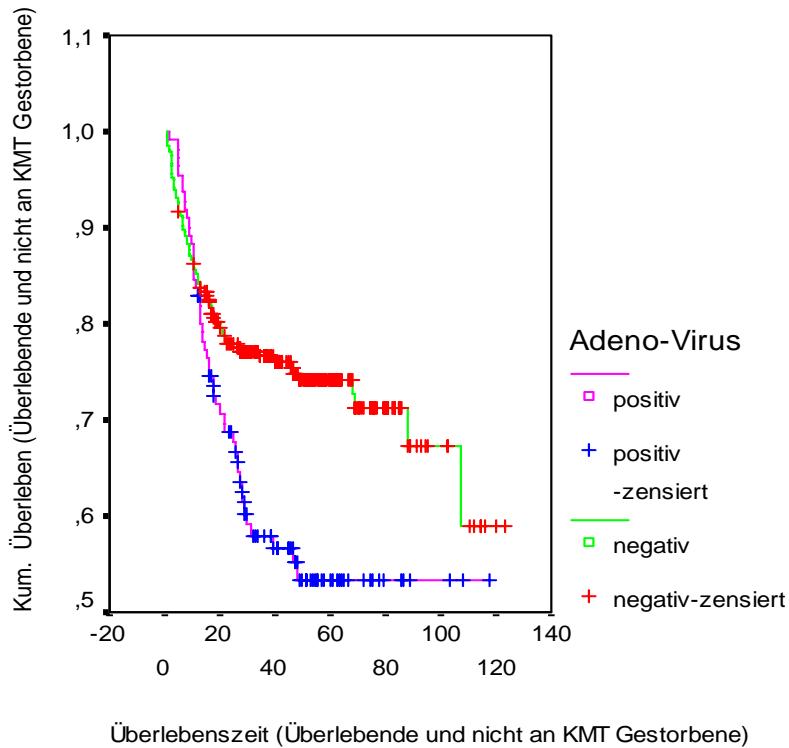


Grad der chron. GvHD	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
limited	128	10	118	92,19
extensive	42	21	21	50,00
Gesamt	170	31	139	81,76

Log Rank: 0,0000

Abb. 50: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Grad der chronischen GvHD

## RF: Adeno-Virus-Nachweis



ADV-Nachweis	Gesamt	Anzahl Ereignisse	Anzahl Zensierte	Prozent Zensierte
ADENO negativ	277	71	206	74,37
ADENO positiv	111	47	64	57,66
Gesamt	388	118	270	69,59

Log Rank: 0,0023

Abb. 51: Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Adeno-Virus-Nachweis

### **3.12. Multivariate Analyse der an den Folgen der Transplantation gestorbenen allogen transplantierten Patienten mit Hilfe der Cox-Regression**

Auf der Grundlage der Ergebnisse der univariaten Analyse der einzelnen Risikofaktoren in Tabelle 76 wurden diejenigen Faktoren in die multivariate Analyse übernommen, bei denen ein signifikanter Zusammenhang oder eine statistische Auffälligkeit zur Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte.

In die multivariate Analyse einbezogen wurden alle allogen transplantierten Patienten. In der Gruppe der autolog transplantierten Patienten (insgesamt 88 Patienten) waren nur 12 Patienten, die in Folge der Transplantation starben. Diese Anzahl erschien statistisch gesehen als zu gering. Daher wurden die autolog transplantierten Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Der Einfluss der Transplantationsart auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde bereits in Kapitel 3.5.1., Abb. 15 nachgewiesen.

Als abhängige Variable für die Cox-Regression wurde das Ereignis „Überleben“ so definiert und codiert, dass die entsprechenden Patienten lebten bzw. nicht an den Folgen der Transplantation starben. Das Ereignis „Überleben“ schließt somit auch die Patienten ein, die gestorben sind, jedoch an einer anderen Ursache (Rezidiv) als an den Folgen der Transplantation.

In einem ersten Analyseschritt wurden mit der Einschlussmethode alle ausgewählten Risikofaktoren in die Überlebensanalyse mit Ausnahme des Alters des Spenders (DALT\_GRP) aufgenommen, da hier zu viele fehlende Werte vorlagen (N=151). Für das Alter des Patienten wurde die Variable ALTERGR1 ausgewählt, da die Altersgruppierung gegenüber der Gruppierung in ALTERGRP das signifikantere Ergebnis lieferte. Die Einschlussmethode ist ein Verfahren für die Variablenelektion, bei der die angegebenen Variablen in einem Schritt aufgenommen werden, ohne dabei die Aufnahmekriterien, ausgenommen die Toleranz, zu überprüfen. Es wurde das folgende Ergebnis erzielt:

Name	Variable	Characteristik	p-Wert univariate Analyse	Exp(B)	95,0% CI für Untere	Exp(B) Obere	Signifikanz
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung 1 Erkrankung	<b>0,000</b>	4,26	2,21	8,23	<b>0,000</b>
ALTERGR1	Alter des Patienten	0 <= 40 Jahre 1 > 40 Jahre	<b>0,013</b>	1,50	1,00	2,25	<b>0,050</b>
EN_EN_JN	Engraftment	0 kein Engraftment 1 Engraftment	<b>0,000</b>	0,05	0,03	0,09	<b>0,000</b>
CG_CGVH	Schweregrad der chronischen GvHD	0 keine chronische GvHD	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
CG_CGVH(1)		1 begrenzte GvHD		0,11	0,06	0,22	
CG_CGVH(2)		2 ausgedehnte GvHD		0,36	0,20	0,63	
ADENO	Adeno-Virus	0 nein 1 ja	<b>0,002</b>	1,22	0,80	1,85	0,359
G1	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-I	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
G1(1)		2 GvHD II		1,62	0,92	2,84	
G1(2)		3 GvHD III- IV		3,21	1,96	5,26	
DIS_DIAG	Grunderkrankung	1 ALL, AML, sec.A.L., MDS	<b>0,033</b>				<b>0,024</b>
DIS_DIAG(1)		2 CML		0,80	0,52	1,23	
DIS_DIAG(2)		3 CLL, NHL, HD, Myeloma		1,29	0,68	2,43	
DIS_DIAG(3)		4 Solide Tumore		25,98	2,97	227,19	
DIS_DIAG(4)		5 andere		1,05	0,40	2,73	
KT_GENO	Verwandtschaftsgrad	1 HLA-id. Geschwister	<b>0,000</b>				<b>0,002</b>
KT_GENO(1)		2 HLA-id/ diff. Verwandt		2,18	1,25	3,79	
KT_GENO(2)		3 HLA-id./ diff.Unverwand		2,15	1,36	3,39	
GVHD_CH	chronische GvHD <sup>a,b</sup>	0 nein 1 ja	<b>0,000</b>				a,b

a= Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b= Konstante oder linear abhängige Kovariaten GVHD\_CH = CG\_CGVH(1)

Tab. 77: Rohmodell; erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode)

Die Risikofaktoren Erkrankung, Alter des Patienten, Grunderkrankung, Verwandtschaftsgrad, Engraftment, Schweregrad der chronischen GVHD und Schweregrad der akuten GVHD lieferten signifikante Erklärungsbeiträge zu der Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten an den Folgen der Transplantation sterben.

Durch das Testen weiterer Cox-Regressionsmodelle wurde versucht, dieses Ergebnis zu bestätigen und die Aussagekraft gegebenenfalls noch zu verbessern. Dazu wurde die schrittweise Rückwärtsmethode angewandt.

Die Methode beruht auf einer rückwärtsgerichteten schrittweisen Auswahl der erklärenden Variablen. Der Ausschlußtest basiert auf der Wahrscheinlichkeit der Likelihood-Quotienten-Statistik. Ausgehend von der Einbeziehung aller Variablen in das Modell werden solange schrittweise einzelne Variablen entfernt, wie dadurch eine Verbesserung des Erklärungswertes des Modells, gemessen am CHI-Quadratwert (abnehmend), erreicht wird.

Es wurden mit Ausnahme der Variablen chronische GvHD (GVHD\_CH) zunächst alle Risikofaktoren, die schon mit der Einschlussmethode getestet wurden, in der Analyse belassen. Die chronische GvHD wurde auf Grund ihres linearen Zusammenhangs mit der Variablen CG\_CGVH aus der Analyse ausgeschlossen. Es wurde folgendes Ergebnis erzielt:

## Variablen in der Gleichung (*Rückwärts bedingt*)

Name	Variable	Characteristik	p-Wert univariate Analyse	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)	Signifikanz	
					Untere	Obere	
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung 1 Erkrankung	<b>0,000</b>	4,44	2,32	8,51	<b>0,000</b>
ALTERGR1	Alter des Patienten	0 <= 40 Jahre 1 > 40 Jahre	<b>0,013</b>	1,51	1,01	2,26	<b>0,046</b>
EN_EN_JN	Engraftment	0 kein Engraftment 1 Engraftment	<b>0,000</b>	0,05	0,03	0,09	<b>0,000</b>
CG_CGVH	Schweregrad der chronischen GvHD	0 keine chronische GvHD	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
CG_CGVH(1)		1 begrenzte GvHD		0,11	0,06	0,22	
CG_CGVH(2)		2 ausgedehnte GvHD		0,36	0,21	0,64	
G1	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-I	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
G1(1)		2 GvHD II		1,62	0,92	2,84	
G1(2)		3 GvHD III- IV		3,39	2,10	5,48	
DIS_DIAG	Grundkrankung	1 ALL, AML, sec.A.L., MDS	<b>0,033</b>				<b>0,028</b>
DIS_DIAG(1)		2 CML		0,80	0,52	1,24	
DIS_DIAG(2)		3 CLL, NHL, HD, Myeloma		1,31	0,70	2,48	
DIS_DIAG(3)		4 Solide Tumore		24,00	2,76	208,27	
DIS_DIAG(4)		5 Andere		1,04	0,40	2,70	
KT_GENO	Verwandtschaftsgrad	1 HLA-id. Geschwister	<b>0,000</b>				<b>0,003</b>
KT_GENO(1)		2 HLA-id/ diff. Verwandt		2,15	1,24	3,74	
KT_GENO(2)		3 HLA-id./ diff.Unverwandt		2,10	1,34	3,30	

Tab. 78: Erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression nach fünf Schritten (schrittweise Rückwärtsmethode)

Auf Grund des per Definition bestehenden Zusammenhangs zwischen den Variablen akuter und chronischer GvHD (akute GvHD bis Tag 100/ chronische GvHD ab Tag 100) und der dadurch bestehenden Korrelation der Kovariaten CG\_CGVH (chronische GvHD) und G1 (akute GvHD; Irrtumswahrscheinlichkeit: p-Wert=0,000) wurde durch Bildung des Wechselwirkungsterms CG\_CGVH \* G1 versucht, das Modell weiter zu verbessern.

G1 (akute GvHD)	CG_CGVH (chronische GvHD)						Gesamt	
	keine		begrenzte		ausgedehnte		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%
GvHD 0-I	148	72,9	51	25,1	4	2,0	203	100,0
GvHD II	32	31,7	59	58,4	10	9,9	101	100,0
GvHD III-IV	37	44,0	19	22,6	28	33,3	84	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>217</b>	<b>55,9</b>	<b>129</b>	<b>33,2</b>	<b>42</b>	<b>10,8</b>	<b>388</b>	<b>100,0</b>

**p=0,000**

Tab. 79: Korrelation zwischen akuter und chronischer GvHD

Dazu wurde zunächst das Rohmodell nach der Einschlussmethode neu berechnet.

Name	Variable	Characteristik	p-Wert univariate Analyse	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B) Untere	Obere	Signifikanz
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung 1 Erkrankung	<b>0,000</b>	4,94	2,56	9,54	<b>0,000</b>
ALTERGR1	Alter des Patienten	0 <= 40 Jahre 1 > 40 Jahre	<b>0,013</b>	1,76	1,18	2,62	<b>0,005</b>
EN_EN_JN	Engraftment	0 kein Engraftment 1 Engraftment	<b>0,000</b>	0,06	0,03	0,11	<b>0,000</b>
CG_CGVH*G1	Schweregrad der chronischen GvHD *	0 keine chGvHD * aGvHD (0-I)	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
CG_CGVH(1)*G1(1)	Schweregrad der akuten GvHD	1 begrenzte GvHD * aGvHD (II)		0,19	0,08	0,48	
CG_CGVH(2)*G1(1)		2 ausgedehnte GvHD * aGvHD (II)		0,62	0,22	1,76	
CG_CGVH(1)*G1(2)		1 begrenzte GvHD * aGvHD (III-IV)		0,57	0,23	1,44	
CG_CGVH(2)*G1(2)		2 ausgedehnte GvHD * aGvHD (III-IV)		1,00	0,57	1,77	
ADENO	Adeno Virus	0 nein 1 ja	<b>0,002</b>	1,44	0,95	2,16	0,083
DIS_DIAG	Grunderkrankung	1 ALL, AML, sec.A.L., MDS 2 CML 3 CLL, NHL, HD, Myeloma 4 Solide Tumore 5 andere	<b>0,033</b>				<b>0,001</b>
DIS_DIAG(1)				0,95	0,62	1,47	
DIS_DIAG(2)				1,45	0,77	2,70	
DIS_DIAG(3)				88,11	10,50	739,19	
DIS_DIAG(4)				1,37	0,52	3,56	
KT_GENO	Verwandtschaftsgrad	1 HLA-id. Geschwister 2 HLA-id/ diff. Verwandt 3 HLA-id./ diff. Unverwandt	<b>0,000</b>				<b>0,001</b>
KT_GENO(1)				2,48	1,43	4,30	
KT_GENO(2)				2,17	1,38	3,39	

Tab. 80: Rohmodell; Erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode); Wechselwirkung: G1 \* CG\_CGVH

Durch das neue Modell wurden die Signifikanzniveaus einzelner Risikofaktoren (Alter des Patienten, Adeno-Virus, Grunderkrankung, Verwandtschaftsgrad) weiter verbessert. Die Werte für die errechneten  $\text{Exp}(B)$  wurden für alle RF erhöht.

$\text{Exp}(B)$  ist der Faktor, um den sich die Chance für das Ereignis (hier: Der Patient stirbt an den Folgen der Transplantation) ändert, wenn die  $i$ -te unabhängige Variable um eine Einheit wächst. Wenn der Wert größer als 1 ist, steigt die Chance für das Ereignis, wenn er kleiner als 1 ist, sinkt sie. Ein Wert von 1 lässt die Chance unverändert.

Betrachtet man die Werte des  $\text{Exp}(B)$  für den Wechselwirkungsterm für die akute und chronische GvHD, so sieht man, dass für Patienten mit den höchsten Ausprägungsgraden die Gefahr einer transplantationsassoziierten Mortalität am stärksten ( $\text{Exp}(B)$  knapp über 1) (siehe Tab. 80), für diejenigen mit den niedrigsten Ausprägungsgraden am geringsten ( $\text{Exp}(B) = 0,194$ ) ist. Dabei kommt rückblickend auf die Ergebnisse der schrittweisen Rückwärtsmethode dem Schweregrad der akuten GvHD die größere Bedeutung zu. Das Risiko einer transplantationsbedingten Sterblichkeit liegt beim Ausprägungsgrad III-IV bei einem Faktor von 3,39 ( $\text{Exp}(B)$ ) (siehe Tab. 78).

Für den Riskofaktor „Erkrankung“ bedeutet das: Das Risiko, dass ein symptomatischer Patient mit Viruserkrankung an den Folgen der Transplantation stirbt, ist in Verbindung mit den anderen Risikofaktoren annähernd fünfmal ( $\text{Exp}(B) = 4,94$ ) so hoch wie für einen Patienten, der keine Erkrankung hat. Der  $\text{Exp}(B)$ -Wert von 88,11 für die Grunderkrankung „solide Tumore“ basiert auf nur einem Patienten und ist daher nicht aussagekräftig.

Der Versuch der Verbesserung des Modells durch Anwendung der schrittweisen Rückwärtsmethode endete nach dem ersten Schritt. Es konnte folglich keine weitere Modellverbesserung mehr erreicht werden. Im Vergleich zum Modell ohne Wechselwirkungsterm (siehe Tab. 77) wurde der Risikofaktor „Adeno“ nicht aus dem Modell entfernt. Somit kommt dem Adenovirus als Riskikofaktor eine Bedeutung für den Erklärungswert des Gesamtmodells zu.

Das abschließende Modell enthält, sortiert nach der Höhe des Faktors  $\text{Exp}(B)$  folgende Risikofaktoren mit einem signifikanten Einfluss auf die transplantationsbedingte Mortalität:

1. Erkrankung (4,94),
2. Verwandtschaftsgrad (2,48/2,17),
3. Altersgruppe (1,76),
4. Grunderkrankung (0,95-88,11),
5. Wechselwirkungsterm: ausgedehnte chronische GvHD \* akute GvHD III-IV (1,00),
6. Engraftment (0,06).

### **Exkurs zur Wichtigkeit der medizinischen Interpretation statistischer Ergebnisse:**

Zur Demonstration der Wichtigkeit der medizinischen Interpretation der statistischen Ergebnisse sollen die folgenden zwei Beispiele dienen.

#### **Beispiel 1:**

Im ersten Fall wurden bei der Variablen Verwandtschaftsgrad (KT\_GENO) die Ausprägungen „Geschwister“ und „Verwandte“ zusammengefasst und somit auf die beiden Ausprägungen „Verwandte versus Unverwandte“ beschränkt. Das Beispiel ist dem Versuch weiterer Modellverbesserungen des ersten Rohmodells mit Hilfe der schrittweisen Rückwärtsmethode entnommen:

Name	Variable	Characteristik	Häufigkeit	Codierung
KT_GEN1	Verwandtschaftsgrad	1 HLA-id/ diff. verwandt/ Geschwister	229	1 ,000
		2 HLA-id./ diff.unverwandt	152	0 ,000

Tab. 81: Neu-Codierungen für kategoriale Variablen

Mit der so neu gebildeten Variablen KT\_GEN1 wurde erneut eine Cox-Regression mit der schrittweisen Rückwärtsmethode gerechnet. Es wurde das folgende Ergebnis erzielt:

Name	Variable	Characteristic	p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)		Signifikanz
			univariate Analyse		Untere	Obere	
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung	<b>0,000</b>	0,24	0,13	0,44	<b>0,000</b>
		1 Erkrankung					
EN_EN_JN	Ansprechen des Transplantats	0 kein Ansprechen	<b>0,000</b>	18,95	10,80	33,28	<b>0,000</b>
		1 Ansprechen					
CG_CGVH	Schweregrad der chronischen GvHD	0 keine chronische GvHD	<b>0,000</b>	2,89	1,65	5,07	<b>0,000</b>
		1 begrenzte GvHD					
		2 ausgedehnte GvHD					
G1	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-II	<b>0,000</b>	0,27	0,17	0,43	<b>0,000</b>
		2 GvHD II					
		3 GvHD III- IV					
KT_GEN1	Verwandtschaftsgrad	1 HLA-id/ diff. Verwandt	<b>0,017</b>	0,68	0,47	1,00	<b>0,047</b>
		2 HLA-id./ diff.Unverwandt					

Tab. 82: Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression nach drei Schritten (schrittweise Rückwärtsmethode)

Zusätzlich zum RF „Adeno-Virus (ADENO)“ wurden durch die neue Codierung des Verwandtschaftsgrads die Variablen „Alter des Patienten (ALTERGR1)“ und „Grunderkrankung (DIS\_DIAG)“ aus dem Modell entfernt. Es handelt sich dabei um die beiden Variablen mit dem niedrigsten Signifikanzniveau im vorherigen Modell. Der Verwandtschaftsgrad (KT\_GEN1) hat in diesem neuen Modell einen statistisch auffälligen, aber nicht signifikanten Einfluss (p-Wert = 0,047).

Der Vergleich der beiden Modelle zeigt die Wichtigkeit einer klinischen Interpretation der Ergebnisse auf Basis bisheriger Erkenntnisse. Nach der klinisch relevanteren Einteilung des Verwandtschaftsgrades (KT\_GENO) nach Geschwistern, Verwandten und Unverwandten war der Einfluss des Verwandtschaftsgrades hochsignifikant (p-Wert = 0,003). Zusätzlich wurde in dieser multivariaten Variablen-Kombination den Variablen Alter des Patienten (ALTERGR1; p-Wert = 0,046) und der Grunderkrankung (DIA\_DIAG; p-Wert = 0,028) ein statistisch auffälliger Einfluss auf die Sterblichkeit zugeschrieben.

Das Beispiel zeigt, welchen immensen Einfluss auf das Ergebnis allein eine statistisch korrekte, aber aus medizinischer Sicht unplausible Neucodierung einer Variablen haben kann.

### **Beispiel 2:**

Im zweiten Fall wurde die Auswahl der in die Cox-Regression einbezogenen Patienten auf diejenigen beschränkt, die nach dem Tag 100 noch lebten. Per Definition kommt für diese Patienten keine akute, sondern nur noch eine chronische GvHD als mögliche Todesursache in Betracht. Die statistischen Ergebnisse zeigen jedoch für die akute GvHD vom Ausprägungsgrad III-IV einen wesentlich erhöhten Exp(B) von 11,84 (vorher: 3,21). Dieser kommt statistisch dadurch zustande, dass 62,5% (30 von 48) der transplantationsbedingt Gestorbenen nach Tag 100 diesen Ausprägungsgrad hatten, aber nur 45,8% (54 von 118) aller transplantationsbedingt Gestorbenen insgesamt. Der Exp(B) für die medizinisch eigentlich als mögliche Todesursache verantwortliche chronische GvHD mit dem höchsten Ausprägungsgrad sinkt dagegen durch die Begrenzung auf die nach Tag 100 noch Lebenden von 1,003 auf 0,47.

Name	Variable	Characteristic	p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)		Signifikanz
			univariate Analyse		Untere	Obere	
ERKR_X	Erkrankung	0 keine Erkrankung	<b>0,000</b>	9,95	2,35	42,25	<b>0,002</b>
		1 Erkrankung					
CG_CGVH	Schweregrad der chronischen GvHD	0 keine chronische GvHD	<b>0,000</b>				<b>0,001</b>
CG_CGVH(1)		1 begrenzte GvHD		0,19	0,78	0,44	
CG_CGVH(2)		2 ausgedehnte GvHD		0,47	0,21	1,03	
G1	Schweregrad der akuten GvHD	1 GvHD 0-II	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>
		2 GvHD II		2,88	1,08	7,66	
		3 GvHD III- IV		11,84	4,59	30,49	

Tab. 83: Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode)

G1 (akute GvHD)	RE_SURE (Todesursache)				Gesamt	
	patient alive		relapse or progression	transplantation related cause	N	%
	N	%	N	%	N	%
GvHD 0-I	133	57,3%	23	79,3%	8	16,7%
GvHD II	73	31,5%	3	10,3%	10	20,8%
GvHD III-IV	26	11,2%	3	10,3%	30	62,5%
Gesamt	232	100,0%	29	100,0%	48	100,0%
					309	100,0%

Tab. 84: Kreuztabelle: Chronische GvHD vs. Todesursache (Lebende nach Tag 100)

G1 (akute GvHD)	RE_SURE (Todesursache)				Gesamt	
	patient alive		relapse or progression	transplantation related cause	N	%
	N	%	N	%	N	%
GvHD 0-I	135	57,7%	27	75,0%	41	34,7%
GvHD II	73	31,2%	5	13,9%	23	19,5%
GvHD III-IV	26	11,1%	4	11,1%	54	45,8%
Gesamt	234	100,0%	36	100,0%	118	100,0%
					388	100,0%

Tab. 85: Kreuztabelle: Chronische GvHD vs. Todesursache (auf Patientenbasis)

Das Beispiel zeigt erneut, wie wichtig es ist, die hinter den Ergebnissen stehenden klinischen Definitionen zur Interpretation zu berücksichtigen.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Einleitung**

In der Fachliteratur finden sich Studien über frühe Virus-Infektionen oder -Erkrankungen mit einzelnen respiratorischen Viren nach Transplantation, wobei diese allerdings nur in der Phase der Neutropenie oder bis zur chronischen Phase der GvHD beschrieben wurden. Bisher vernachlässigt wurden die Analyse der einzelnen respiratorischen Viren bis zum Tag 180 nach KMT und die Analyse der respiratorischen Viren in ihrer Gesamtheit.

In der vorliegenden Arbeit konnte dank der infektions- und erkrankungsspezifischen Auswertung mit vorher definierten respiratorischen Viren, insbesondere dem Adeno-Virus, eine gute Übersicht über das Auftreten von transplantations-assoziierten Virus-Infektionen und Virus-Erkrankungen gewonnen werden. Zusätzlich konnten die Rolle und der Einfluss verschiedenster Risikofaktoren für Virus-Infektionen und –Erkrankungen überprüft werden.

Für den Vergleich der Ergebnisse mit anderen Literaturquellen ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Arbeit nicht auf die Rolle von bakteriellen und Pilzinfektionen eingegangen wird. Diese Infektionsarten kommen zwar sowohl in der Phase der Neutropenie bis zum Anwachsen des Transplantats (dem sogenannten „Take“) als auch häufig in den ersten Monaten nach dem Take aufgrund des dann vorliegenden T-Zell-Defekts vor und sind auch für die pulmonalen Komplikationen verantwortlich, waren aber nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Über die univariaten Analysen der Zusammenhänge zwischen den wichtigsten Risikofaktoren und dem Auftreten von Virus-Infektionen und –Erkrankungen bei autolog und allogen transplantierten Patienten und deren Einfluss auf die Mortalität hinaus zeigt die Arbeit die Wichtigkeit des Einsatzes der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für eine transplantationsbedingte Mortalität der Patienten, die hier mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells durchgeführt wurde und die Virus-Infektionen einschloss. Zusätzlich wird die Wichtigkeit der medizinischen Interpretation der statistischen Ergebnisse verdeutlicht.

## **4.2. Patientenzahl und Beobachtungszeitraum**

Vergleicht man die Patienten und Methoden der vorliegenden Surveillance-Studie mit den Ergebnissen der Literatur der letzten Jahren, so fällt auf, dass eine vergleichsweise große Zahl von Patienten analysiert werden konnte. Der Erhebungszeitraum von nur 12 Monaten war vergleichsweise gering. Damit konnte eine Verzerrung der Ergebnisse durch zeitlich bedingte unterschiedliche Bedingungen weitestgehend vermieden werden.

Bisherige Untersuchungen weisen entweder eine geringere Anzahl an Patienten oder einen längeren Untersuchungszeitraum auf oder berücksichtigten die Follow-up-Untersuchungen teilweise nur bis zum Tag 100 nach KMT.

Die in der Literatur zu findende Studie von Howard et al. 1999 ist in der Zahl der untersuchten Patienten zwar vergleichbar mit der vorliegenden Studie, hat aber den Nachteil, dass die 532 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren transplantiert und in die Studie einbezogen wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass innerhalb dieses langen Zeitraums die Transplantations- und Untersuchungsbedingungen nicht konstant gehalten werden konnten. Weitere Studien, wie die Studie von Bruno et al. 1997 (18 Jahre), Bordigoni et al. 2001 (14 Jahre), Flomberg et al. 1994 (4 Jahre) weisen im Vergleich zur vorliegenden Überwachungsstudie ebenfalls einen deutlich längeren Zeitraum auf, in dem die Virusbeobachtungen stattfanden.

Der Nachsorgezeitraum der vorliegenden Studie betrug 1 Jahr bzw. endete mit dem Tod oder dem letzten Follow-up. Diese Zeit war ausreichend, um sowohl kurzfristige als auch längerfristige Effekte auf die Inzidenz der respiratorischen Viren und insbesondere des ADV sowie der durch sie verursachten Erkrankungen beschreiben zu können.

Die Patienten wurden konsekutiv transplantiert, da nur so vergleichbare Transplantations- und Untersuchungsbedingungen für alle Patienten anzunehmen sind und eine Verallgemeinerung der Ergebnisse eher zulässig ist.

Die Erfahrungen während der Studie zeigen, dass insbesondere bei komplexen multizentrischen Studien mit hohem Koordinationsaufwand der relativ kurze Beobachtungszeitraum die Einhaltung einer strikten, einheitlich vorgegebenen Strategie, die zur Erlangung zuverlässiger und valider Ergebnisse erforderlich ist, sichert und damit für zukünftige Studien empfohlen wird.

## 4.3. Material und Methoden

Der Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien wird durch den Einsatz jeweils unterschiedlicher Nachweismethoden und unterschiedlicher Zeitintervalle bei den Probeentnahmen erschwert.

### 4.3.1. Zur Virusdiagnostik

Da die Ag-ELISA-Technik sich durch Schnelligkeit und hohen Durchsatz auszeichnet und praktisch in jedem diagnostischen Labor vorhanden ist, erschien ihr Einsatz auch in der vorliegenden multizentrischen Studie interessant. Bei allen transplantierten Patienten wurden Untersuchungen des Rachenspülwassers (oder des Nasenabstrichs bei Kindern) und der Urinproben mit Hilfe einer sensitiven Ag-ELISA bis zur Entlassung vorgenommen.

Die Anwendung zusätzlicher diagnostischer Verfahren nach den lokalen Standards, wie virale Kulturen, IFT und PCR wurde den beteiligten Kliniken empfohlen. Damit wäre eine weitere statistische Auswertung der Ergebnisse der PCR-Methode aus den zusätzlichen Proben im Vergleich mit den Resultaten, die mittels Ag-ELISA gewonnen wurden für die symptomatischen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt möglich und interessant.

Ein Vorteil der PCR-Methode ist es, dass durch ihre hohe Sensitivität eine Primärinfektion sehr frühzeitig (innerhalb eines Arbeitstages) diagnostizierbar ist. Dazu findet man in der Literatur folgende Beispiele: Schilham et al. 2002 verwendete die PCR-Methode zum Adenovirus-Nachweis bei Kindern. Echavarria et al. 1999 beschreibt den Einsatz der PCR-Methode bei Patienten mit HC-Erkrankung und Adenovirus-Nachweis. Chakrabarti et al. 2002 setzt die PCR-Methode zum Nachweis des ADV bei Patienten mit reduzierter immunsuppressiver Therapie und T-Cell-Depletion ein. Die Beispiele illustrieren den Vorteil der Methode beim Virusnachweis in der Frühdiagnostik, da besonders bei den immunsupprimierten Patienten mit einer verzögerten Antigen-Antwort zu rechnen ist. Die Ag-ELISA liefert durch ihre geringe Sensitivität oft im Vergleich zur PCR mehr falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse.

Eine weitere Problematik in der Beurteilung von Studienergebnissen kann möglicherweise durch die erschweren Bedingungen für die Virusnachweise bei Kindern entstehen. Wie schon durch Bender-Götze et al. 1992 beschrieben, müssen sich die diagnostischen Maßnahmen bei

Kindern meistens auf die Virus-Serologie, den direkten Virusnachweis im Blut, Rachenspülwasser und Urin beschränken. Auch der Nachweis im RSW ist bei Kindern problematisch. Die Bronchoalveolare Lavage und ausgedehnte Biopsien, die zu der genauen Diagnostik erforderlich sind, sind nur selten ohne Narkose möglich. Daher sollten die Bestimmungsmethoden und Auswertungen des Virus-Nachweises in Zukunft getrennt für Kinder und Erwachsene durchgeführt werden.

#### **4.3.2. Zu den Untersuchungsintervallen**

Die Probeentnahmen wurden während des stationären Aufenthalts im wöchentlichen Rhythmus, bei ambulanten Patienten mindestens dreimal bis zum Tag 180 nach KMT vorgenommen. Die Gesamt-Überwachung erbrachte somit eine große Anzahl an Proben von Rachenspülwasser, Nasenabstrichen und Urin. Das Zeitintervall der Untersuchungen war damit vergleichsweise kurz. Auch in der Studie von Bordigioni et al. 2001 wurden die Untersuchungen ein- bis zweimal wöchentlich für stationäre und alle zwei Wochen für ambulante Patienten aus gleichen Quellen durchgeführt. In der Studie von Bender-Götz et al. 1992 hingegen wurden lediglich 14-tägig die CMV-Serologie sowie direkte Virusnachweise in Blut, Rachenspülwasser, Urin mit Zellkultur und/oder Early-Antigen kontrolliert.

Ein kurzes Zeitintervall ist empfehlenswert, da so möglichst zeitnah der Zusammenhang zwischen einer Virus-Infektion und dem Auftreten einer Virus-Erkrankung untersucht werden kann. Für die klinische Relevanz der Ergebnisse sind zudem auch rasch verfügbare Resultate wichtig, die über direkte Virus-Nachweis-Methoden verfügbar sind.

#### **4.4. Häufigkeiten der Virus-Infektionen**

Vergleicht man die Ergebnisse zu einzelnen Virus-Infektionen der vorliegenden Studie mit den Resultaten anderer Autoren, stimmen größtenteils sowohl das Spektrum als auch die Inzidenz der Infektionen überein. Alle Studien berichten über die Relevanz der Infektionen mit respiratorischen Viren nach autologen und insbesondere nach allogenen Transplantationen.

Nimmt man keine Unterscheidung nach der Transplantationsart vor, so stimmt die Häufigkeit der Virus-Infektionen für das CMV mit 29,5% und für das ADV mit 24,5% mit den

Literaturangaben überein. Als weitere Infektionen wurden mit RSV bei 5,9% der Patienten (vgl. auch Couch et al. 1997, Whimbey et al. 1996, Ljungman et al. 1997), Influenza bei 9,9% und Parainfluenza als kleinste Virusgruppe bei 1,6% nachgewiesen. Die Untersuchung der Parainfluenza war in der vorliegenden Studie nicht obligatorisch, was den Unterschied zur Häufigkeit des Auftretens von Parainfluenza (5-8%) zu den beiden Studien von Nichols et al. 2001 (7,1%) und Lewis et al. 1996 (5,2%) erklärt.

Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens der relevanten Virus-Infektionen getrennt nach autolog und allogen transplantierten Patienten, so stellt man fest, dass CMV-, ADV- und Influenza-Infektionen bei allogen transplantierten Patienten wesentlich häufiger als bei autologen Transplantationen auftreten. Die ADV-Infektionen wurden bei den allogen Transplantierten bei 28,7% der Patienten gleich nach den CMV-Infektionen am häufigsten nachgewiesen, bei den autolog Transplantierten mit 5,7% gleich nach CMV und RSV. Damit übertrifft die nachgewiesene Inzidenz die in der Studie von Howard et al. 1999 publizierten Ergebnisse (16% bei allogener und 3% bei autologer Transplantation).

Die Ergebnisse speziell zu den ADV-Infektionen werden durch weitere Studien bestätigt. In der Studie von Bordigioni et al. 2001 wurden ADV-Infektionen mit 11,5%, bei Howard et al. 1999 mit 12,0% und bei Flomenberg et al. 1994 mit 20,9% nachgewiesen. Auch die neuesten Erkenntnisse von Chakrabarti et al. 2002 (19,7%) und Runde et al. 2001 (29%) bestätigen die klinische Relevanz der ADV-Infektionen.

#### **4.5. Virus-Infektionen im Zeitintervall nach Transplantation**

Bisher gibt es zur Inzidenz der relevanten Virus-Infektionen im Zeitintervall nur wenige Untersuchungen, die in der Literatur beschrieben wurden. Generell wurde dort eine Häufung von Virus-Infektionen insbesondere für die erste Phase nach der Transplantation dokumentiert. Somit konnten durch die vorliegende Studie ganz neue Beobachtungen festgehalten werden.

Die einzelnen respiratorischen Viren, die eine Virus-Infektion verursachen, können in den unterschiedlichsten Perioden von Tag 1 bis 180 gleichzeitig auftreten. Influenza- und CMV-Infektionen erreichten ihre höchste Inzidenz (Influenza: 11% und CMV: 25%) im zweiten Monat nach der Transplantation. Im Gegensatz dazu erreichten RSV- (3%) und ADV-Infektion (14%) ihre höchste Inzidenz bereits früher innerhalb der ersten 30 Tage nach der

Transplantation. Für beide Infektionen wurde jedoch eine fast gleichbleibend hohe Häufigkeit bis zum Ende der Überwachungsperiode beobachtet.

40,6% aller Virusnachweise fallen auf Grund der häufigeren Untersuchung während des stationären Aufenthalts der Patienten in die ersten 30 Tage nach der Transplantation. Im zweiten Monat wurden nur noch 18,5% der Nachweise vorgenommen. Da die Inzidenz der Viren jedoch über den Tag 30 hinaus beinahe gleichbleibend hoch war, scheint es sinnvoll, das Screening bis zum Ende der Beobachtungszeit unvermindert beizubehalten.

Das Auftreten von ADV-Infektionen erreicht wie bei der Studie von Flomenberg et al. 1994 ein zweites zeitliches Maximum. Dieses liegt im Zeitintervall von 61 bis 90 Tagen nach Transplantation, bei Flomenberg im Intervall über 90 Tage. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in der die Analyse des Auftretens der Virus-Infektionen mit respiratorischen Viren – wie bei Chakrabarti et al. 2002 - bis Tag 180 nach Transplantation fortgesetzt wurde, wurde die Häufigkeitsbetrachtung des ADV in der Flomenberg Studie und bei anderen Autoren auf die ersten 100 Tage begrenzt. Damit war ein Vergleich der Ergebnisse nach Tag 100 nicht möglich.

#### **4.6. Saisonale Verteilung von Virus-Infektionen**

Bei Betrachtung der saisonalen Verteilung von RSV-, Para- und Influenza-Infektionen lag die Spitze des Auftretens eindeutig im Frühling. Lujan-Zilberman et al. 2000 stellt die höchste Inzidenz für RSV-Infektionen im Frühling und Winter (Oktober-Dezember), für Para-/Influenza-Infektionen im Frühling und Sommer und für Influenza-Infektionen im Winter fest. CMV- und ADV-Infektionen zeigten in der vorliegenden Studie eine eher gleichmäßige Verteilung mit einer leichten Häufung des ADV im Sommer. Bei Lujan-Zilberman sieht man mit Ausnahme des Oktobers (höhere Inzidenz) eine Gleichverteilung des ADV-Infektion über das Jahr. In der vorliegenden Studie wurde, wie Lujan-Zilberman et al. 2000 und anderen Autoren ebenfalls kein Muster für die saisonale Verteilung von ADV-Infektionen beobachtet.

## **4.7. Häufigkeiten der Viruserkrankungen**

Insgesamt wurden innerhalb der Beobachtungszeit von 180 Tagen nach KMT bei den 478 transplantierten Patienten, von denen 283 symptomatisch waren, 482 neue Erkrankungen nach der Transplantation festgestellt.

Die Anzahl der Erkrankungen während der Beobachtungszeit nach der KMT lag pro Patienten zwischen eins und fünf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Patient auch mehrfach an der gleichen Erkrankung erkrankt sein konnte. Die Ergebnisse sind mit der Literatur nicht vergleichbar, weil bisher in keiner Studie beschrieben wurde, wie oft ein Patient bis zum Ende der Beobachtungszeit erkrankte.

Von den 482 Erkrankungen sind 214 (44,4%) im Atemwegsbereich und 268 (55,6%) im Magen-Darm-, Leber- und Blasenbereich. Die 214 symptomatischen Erkrankungen des respiratorischen Trakts (156 des unteren und 58 des oberen) wurden bei 195 Patienten dokumentiert. 146 Fälle von GE wurden bei 134 Patienten, 73 Erkrankungen mit HE und 49 Erkrankungen mit HC wurden für 69 bzw. 49 Patienten beobachtet. Insgesamt 154 Patienten entwickelten nur eine symptomatische Erkrankung, bei 79 Patienten wurden zwei Erkrankungen, bei 34 Patienten drei Erkrankungen und bei 16 Patienten mehr als drei Erkrankungen beobachtet.

Die Betrachtung der einzelnen Erkrankungen mit positivem ADV-Nachweis brachte im Einzelnen folgende Ergebnisse:

### **4.7.1. RTI-Erkrankungen**

Die Untersuchung des ADV in der vorliegenden Studie hat gezeigt, dass die größte Gruppe mit positivem ADV-Nachweis (55,4%) innerhalb von Erkrankungen des respiratorischen Trakts liegt. Bei der weiteren Interpretation der Ergebnisse fällt auf, dass die Inzidenz der ADV-Erkrankungen mit 5,6% (27 von 478) im Vergleich zu bisherigen Studien im oberen Bereich der Ergebnisse der Literatur (0,9%-6,5%) liegt. Der Anteil der positiven ADV-Erkrankungen bei RTI zu allen ADV-Erkrankungen ist mit 31,8% (27 von 85) auffällig hoch und mangels vorliegender Erkenntnisse aus der Literatur bisher nicht vergleichbar.

Von 17 gestorbenen und 10 lebenden Patienten mit einer respiratorischen Erkrankung mit ADV-Nachweis wurde bei je 7 Patienten eine eindeutige ADV-Erkrankung nachgewiesen.

Damit lag bei 41,2% der Gestorbenen eine eindeutige ADV-Erkrankung vor, bei 58,8% eine Erkrankung mit dem ADV als Zufallsbefund.

#### **4.7.2. GE-Erkrankungen**

Innerhalb der nicht respiratorischen Erkrankungen bildet die Gastroenteritis mit 40% aller Patienten, die einen positiven ADV-Nachweis hatten, die größte Gruppe. Damit wurde das ADV bei 53,2% innerhalb der GE-Erkrankung nachgewiesen. Im Unterschied zu Patienten mit einer RTI starben 19 von 31 (61,3%) der Patienten mit GE mit einer eindeutigen ADV-Erkrankung. Bei 12 Patienten (38,7%) war das ADV ein Zufallsbefund. Von den 19 lebenden Patienten waren 12 Patienten (63,2%) an ADV-Gastroenteritis erkrankt. In Übereinstimmung mit dem Studiendesign wurden bei symptomatischen Patienten, die eine ausgeprägte Diarrhoe entwickelten, zusätzlich zu den Überwachungsuntersuchungen Analysen in den entsprechenden Proben durchgeführt. Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht mit den Resultaten anderer Autoren vergleichbar. Generell wurde dort eine Häufung des ADV nach der Transplantation dokumentiert. In der Studie vom Runde et al. 2001 wurde bei 10% der Patienten mit Gastroenteritis das ADV nachgewiesen. Bei 11 von 18 Patienten mit Diarrhoe wurde ADV im Stuhl isoliert.

#### **4.7.3. HC-Erkrankungen**

Beim Vergleich der Ergebnisse der Studie zur Häufigkeit der HC-Erkrankungen (10,5%) mit den Ergebnissen von Akiyama et al. 2001 (16%), liegen diese nah beieinander. Berücksichtigt man ausschließlich den ADV-Nachweis als Ursache der HC-Erkrankung, so wurde mit 40,0% von 50 HC-Patienten in der vorliegenden Studie vs. 57,8% von 45 HC-Patienten in der Akiyama Studie kein nennenswerter Unterschied bezüglich der Relevanz der ADV-Erkrankung beobachtet. Der Einfluss von ADV bei HC nach Transplantation wird durch die signifikante Korrelation (p-Wert=0,008) zwischen dem Überleben der HC-Patienten und dem Nachweis des ADV bestätigt. Von den 42 HC-Patienten hatten 5 eine ADV-Erkrankung, davon 4 eindeutig und 1 als Zufallsbefund. Alle 5 Patienten starben.

#### **4.7.4. HE-Erkrankungen**

Die Gesamtzahl der Patienten mit HE-Erkrankung (2,8%) in der vorliegenden Studie fällt in den durch Bertheau et al. 1995 aus der Literatur zitierten Bereich für die Inzidenz der invasiven ADV-Erkrankung zwischen 0,9% bis 6,5%. Nach der klinischen Beurteilung des Projektleiters wurde genau bei 2 Patienten das ADV als Ursache der HE-Erkrankung bewertet. Beide Patienten starben.

#### **4.7.5. Probleme einer Aussage zu der Ursache der Erkrankung**

Das Zusammenspiel von infektiösen Erkrankungen und nicht-infektiösen Ursachen ist insbesondere für die Gastroenteritis wichtig, bei der es häufig schwierig war, zwischen GvHD und einer ADV-Erkrankung zu unterscheiden. Manchmal war es unmöglich, ohne Biopsien den Beitrag anderer Erkrankungsursachen zu analysieren. Biopsien waren aber auf Grund des niedrigen Thrombozytenniveaus, das eine Kontraindikation darstellt, oft nicht möglich. In diesem Zusammenhang wurde von anderen Autoren berichtet, dass es manchmal schwierig ist, über die Relevanz von Virusbefunden im Stuhl zu entscheiden. Da die Analysen der vorliegenden Studie auf eine höhere und frühere Sterblichkeit hinweisen, wenn gleichzeitig eine gastrointestinale GvHD und eine gastrointestinale ADV-Erkrankung diagnostiziert werden, erscheint es sinnvoll, beide Befunde therapeutisch bei den Patienten zu berücksichtigen. Einige neuere Studien jedoch weisen darauf hin, dass das Problem zumindest partiell durch die Einführung von ADV-PCR anstelle von Antigen-ELISA gelöst sein könnte. ADV-PCR wurde jedoch in der Studie nicht untersucht. Diese Techniken sollten in Zukunft bei Patienten mit Gastroenteritis und Hepatitis angewandt werden.

### **4.8. Risikofaktoren für eine Virus-Infektion**

Die Inzidenz der Infektionen hängt von allgemein bekannten Risikofaktoren wie der Transplantationsart, der Grunderkrankung, der Seropositivität des Empfängers, dem Alter des Patienten, der Immunsuppression, der antiviralen Prophylaxe, der Konditionierung mit höheren Strahlendosen, der akuten und chronischen GvHD-Reaktion und dem Schweregrad der akuten GvHD, ab. Nach autologen und syngenen Transplantationen treten dabei deutlich weniger schwere Infektionen auf als bei allogenen (8,6% vs. 13,4%).

Für den Risikofaktor „Alter des Patienten“ besteht eine Korrelation (p-Wert=0,0028) mit der Anzahl an Virus-Infektionen. Patienten über 40 Jahre neigen eher zu einer Virus-Infektion als jüngere Patienten. Diese Tatsache könnte damit zusammenhängen, dass bei den älteren Patienten das Risiko der GvHD größer ist und dadurch die Wahrscheinlichkeit von infektiösen Komplikationen erhöht wird.

Das Infektionsrisiko wurde nicht nur in der Phase der Neutropenie nach der Transplantation deutlich höher, sondernpersistierte und stieg in der Phase nach Engraftment wegen lang fortbestehender T- und B-Zell-Defekte über sechs bis zwölf Monate an.

Beim Auftreten von GvHD, die eine starke Korrelation mit den Virus-Infektionen aufweist (p-Wert=0,000), werden die beschriebenen Immundefekte noch verstärkt. Eine schwere akute und chronische GvHD macht eine Immunsuppression erforderlich, die die Infektionen ebenfalls begünstigt (p-Wert=0,000). Ein weiterer ernstzunehmender Risikofaktor für eine Virus-Infektion ist die GvHD-Therapie (z.B. humane monoklonare Antikörper). Dabei muss beachtet werden, dass die starke therapeutische Immunsuppression in der Regel bei Versagen der Steroid-Therapie eingesetzt wird, so dass das Ergebnis die Schwere und Dauer der GvHD beeinflussen kann.

Ebenfalls bestand eine signifikante Assoziation von Virus-Infektionen mit dem Vorliegen einer Grunderkrankung sowie mit der Konditionierung. Diese Zusammenhänge finden sich in der Literatur bestätigt.

Interessante Ergebnisse ergaben sich aus der Analyse der Seropositivität: So korreliert die Seropositivität des Empfängers mit dem Auftreten von Virus-Infektionen (p-Wert=0,0088). Das Risiko des Auftretens einer Virus-Infektion hängt insbesondere auch von der Kombination des ADV-Serologie bei Patient und Spender ab. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten von Virus-Infektionen und der ADV-Serologie von Patient und Spender (p-Wert=0,007) nachgewiesen. Der Zusammenhang zwischen Serologie und Infektionen deutet auf eine Rolle für die Reaktivierung hin. In Abhängigkeit vom Serostatus der Patienten und ihrer Spender zum Zeitpunkt der Transplantation lassen sich folgende Situationen unterscheiden:

Im Gegensatz zu den CMV-Infektionen (28%, Bellen DW et al. 1992) fällt auf, dass die ADV-Infektionen mit 49,2% (153 von 311) häufiger bei Patienten auftraten, bei denen eine Patienten-Spender-Kombination mit jeweils negativem ADV-Ak-Nachweis (-/-) vorlag. Damit ist die Anzahl an Neuinfektionen deutlich höher als bei CMV. Zudem muss

berücksichtigt werden, dass die ADV-Antikörperfertigung nicht persistiert und auch keine Aussage über den jeweiligen Genotyp der ADV Infektion erlaubt. Die Untersuchung, ob die Primär-Infektionen in dieser Situation praktisch immer Folge einer Virus-Transmission durch Blutprodukte sind, wäre eine interessante Fragestellung für die Zukunft.

Der ADV-Serologie-Status stellt einen interessanten Untersuchungsansatz für die Zukunft dar. Zu untersuchen ist, ob die Empfänger dem Risiko exogener ADV-Primärinfektionen durch ein infiziertes Transplantat oder einer Reaktivierung endogener ADV-Infektionen ausgesetzt sind. Ob die Häufigkeiten oder klinischen Ausprägungen manifester ADV-Primär- und Reaktivierungs-Infektionen durch antivirale Prophylaxe beeinflussen werden können, ist bei Hochrisikopatienten zu untersuchen.

Zusätzlich zu den vorliegenden Analysen wird eine Auswertung angeregt, die das Auftreten von Virus-Infektionen getrennt für Familien- und Fremdspender untersucht, um familienbedingte Infektionen zu analysieren. Ebenfalls interessant wäre eine Serologie-Untersuchung getrennt nach Kindern versus Erwachsenen, da die Durchseuchungsrate bei Kindern generell sehr niedrig ist.

Schon Bordigoni et al. 2001 und Flomberg et al. 1994 wiesen in ihren Arbeiten zusätzlich auf die endogene Virus-Reaktivierung und die damit verbundenen Virus-Infektionen bei transplantierten Patienten hin. Auch die Infektionsprophylaxe und eine umfassende antiinfektiöse Therapie wurden bei vorangegangenen Studien zum Beispiel von Borgigoni et al. 2001, Beelen et al. 1992, Burt und Walsh et al. 1996 sowohl zur Vermeidung von Neuinfektionen als auch gegen die Reaktivierung von Infektionen beschrieben. Die vorliegende Studie bestätigt den signifikanten Zusammenhang zwischen der antiviralen Prophylaxe und dem Auftreten von Virus-Infektionen ( $p$ -Wert=0,0000) für die transplantierten Patienten. Hier muß aber kritisch erwähnt werden, dass die antivirale Prophylaxe die meisten der hier untersuchten Viren gar nicht erfasst. Damit ist die signifikante Assoziation zu der Virus-Infektionen schwierig zu interpretieren. Zudem muß berücksichtigt werden, dass die CMV-Infektionen zwar durch eine antivirale Prophylaxe nicht verhindert werden können, diese Maßnahmen aber erwiesenermaßen die ansonsten hohe Mortalität reduzieren. Die Fragestellung der Vorbeugung vor einer Reaktivierung der ADV-Infektionen oder vor Neuinfektionen sollte präzisiert und Gegenstand weiteren Analysen werden, da die antivirale Prophylaxe gegen Herpesviren in der vorliegenden Studie zum Teil gegen CMV-Viren gewirkt hat.

Desweiteren wird das Infektionsrisiko neben den in der vorliegenden Arbeit erwähnten RF bei allogen transplantierten Patienten zusätzlich durch den Grad der Nichtübereinstimmung der HLA-Merkmale bestimmt. Da dieses Thema in früheren Studien mehrmals untersucht und beschrieben wurde, wurde es hier nicht weiter vertieft.

Als ohne jeglichen Einfluss auf das Auftreten viralen Infektionen konnten zwei weitere klinisch relevante Risikofaktoren eingestuft werden: Der Verwandtschaftsgrad (p-Wert=0,7414) und die Quelle der Stammzellen (p-Wert=0,1033).

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Arbeit aber auch, dass eine Verbesserung präventiver, diagnostischer und therapeutischer Strategien durchaus wünschenswert ist. Der Einfluss der Prophylaxe- und Therapiestrategien auf das Auftreten einer Virus-Infektion war jedoch kein Untersuchungsziel der vorliegenden Arbeit.

#### **4.9. Risikofaktoren für eine Virus-Erkrankung**

Die vorliegende Studie bestätigt eine signifikante Korrelation oder Auffälligkeit zwischen einer neuen Virus-Erkrankung und den Risikofaktoren: Alter des Patienten und Spenders, Quelle der Stammzellen, Ansprechen des Transplantats sowie Seronegativität des Patienten.

Die starke Korrelation von ADV-Infektionen mit der Art der Transplantation lässt auf einen ähnlichen Zusammenhang der viralen Erkrankungen mit der Art der Transplantation schließen. Nach allogenen Transplantationen war die Zahl der Patienten, die an einer virusbedingten Erkrankung litten, fast doppelt so hoch wie nach autologen. Speziell an einer ADV-Erkrankung litten 3,7% autolog Transplantierte und 11,8% allogen Transplantierte.

Bei autolog transplantierten Patienten wurde ein Trend für eine höhere Inzidenz von Viruserkrankungen in der Gruppe der älteren Patienten beobachtet (6 von 7 Patienten mit Viruserkrankungen waren älter als 40 Jahre; 1 Patient war jünger als 21 Jahre). Bei Allogenen waren 50,0% der Patienten über 40 Jahre.

In diesem Zusammenhang wäre es eine interessante Frage, ob vorhergehende Virus-Infektionen ein Risikofaktor für neue Virus-Erkrankungen nach der Transplantation sind. Für die Zukunft wäre es auch wünschenswert, einen Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Virus-Nachweise und dem Auftreten einer Virus-Erkrankung zu finden.

Bei allogen transplantierten Patienten wurde ein erwarteter Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren einer akuten GvHD ( $p$ -Wert=0,000), einer chronischen GvHD ( $p$ -Wert=0,002) und einer Virus-Erkrankung beobachtet. In der Literatur wurde bezüglich der GvHD-Pathophysiologie gezeigt, dass durch die konditionierungsbedingten Schäden eine entzündliche Aktivierung der GvHD hervorrufen und die Einwanderung von Viren begünstigt wird. Dieses erklärt auch die signifikante Korrelation zwischen GvHD und Virus-Erkrankung. Der T-Zell-Defekt erklärt den Zusammenhang zwischen GVHD bzw. der GvHD-Therapie und Virus-Erkrankung.

In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Untersuchung aller Viruserkrankungen, können auch ADV-Erkrankungen mit akuter und chronischer GvHD in Verbindung gebracht werden.

Darüber hinaus wurde ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer Virus-Erkrankung und der Seropositivität des Spenders ( $p$ -Wert=0,000) und Empfängers ( $p$ -Wert=0,026) und dem ADV ( $p$ -Wert=0,000) bei allogen transplantierten Patienten

beobachtet. Nach dieser Feststellung erschien es mehr als wichtig, diese Zusammenhänge explizit für die ADV-Erkrankung zu untersuchen. Eine Seropositivität des Patienten (p-Wert=0,020) bleibt ein signifikanter Risikofaktor. Im Gegensatz dazu erwies sich eine Spender-Seropositivität nicht als signifikant (p-Wert=0,072). Weitere Untersuchungen bezüglich der ADV-Erkrankungen sind hier sicherlich wünschenswert, um noch offene Fragen zu beantworten: Ist die Seropositivität von Spender und Empfänger oder nur einer von beiden ein Risikofaktor für die ADV-Erkrankung? Wann ist die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung höher? Können die Häufigkeit oder die klinischen Ausprägungen manifester ADV-Erkrankungen beeinflusst werden?

Im Gegensatz dazu zeigten sich für die prognostischen Risikofaktoren Spendertyp (p-Wert=0,441), Alter des Spenders (p-Wert=0,454) und Alter des Patienten (p-Wert=0,189), T-cell-depletion (p-Wert=0,973) und Quelle der Stammzellen (p-Wert=0,345) keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Auftreten einer Virus-Erkrankung, insbesondere auch nicht mit dem Auftreten einer ADV-Erkrankung.

#### **4.10. Infektionen als Todesursache**

Die Infektionen (20,5%) und die Organtoxizität (11,5%) stellen nach wie vor die Haupttodesursache dar. In der Literatur wurden die Infektionen jeweils für einzelne Viren als die häufigste transplantations-assoziierte Todesursache dargestellt. Die Betrachtung der Gesamtheit aller relevanten respiratorischen Viren wurde erstmalig in der vorliegenden Arbeit vorgenommen. Dabei wurden Pilze bei 11,1%, Viren bei 9,2% und Bakterien bei 7,3% der Patienten dokumentiert. Wie zu erwarten war, wurde die höchste Mortalität in der allogenen transplantierten Patientengruppe (22,8%) dokumentiert.

Als das gefährlichste Virus wurde ADV bestätigt. 62 von 117, das sind 53,0% aller Patienten mit ADV-Infektion, starben. Bei Runde et. al. 2001 waren es 54,0%. Außerdem konnten die Ergebnisse aus der Literatur für den Einfluss von ADV-Infektionen auf die Mortalität bei Flomenberg mit 53,8% und bei Bordigioni mit 60,0%, bestätigt werden. Bei den weiteren Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen den Virus-Infektionen mit respiratorischen Viren und der Mortalität wurden beim RSV mit 50,0% (Whimbey 22,0%) und bei Influenza mit 48,9% (Whimbey 17,0%) die Literatur-Ergebnisse übertroffen.

Diese Zahlen bestätigen die Notwendigkeit intensivster prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen gegen die Viren.

Im Gegensatz dazu scheinen CMV-Infektionen nicht in dem Ausmaß wie ADV-Infektionen zur transplantationsbedingten Mortalität der Patienten beizutragen, da 58 von 141 (41,1%) aller Patienten mit CMV-Infektionen starben. Durch Forschungsergebnisse wurden die Voraussetzungen für eine Reduktion der durch die CMV-Infektionen bedingten Mortalität durch eine rechzeitige und richtige Interpretation klinischer Symptome im Rahmen der Diagnostik, rasche intensive Labordiagnostik sowie die Maßnahmen zur Prävention, Prophylaxe und Therapie einer Infektion, geschaffen.

Was die Infektionen als Todesursache bei der autologen Transplantationen angeht, schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 0 und 3% (Howard et al. 1999). In der vorliegenden Studie wurden Infektionen nach autologen Transplantationen insgesamt bei 10,2% der Patienten als Todesursache dokumentiert. Davon entfallen 3,4% auf Virus-Infektionen und 6,8% auf Pilzinfektionen. Bei autologen Transplantationen bilden Virus-Infektionen damit nicht den Hauptsikofaktor für eine transplantationsbedingte Mortalität.

Die scheinbar hohe Inzidenz latenter Pilzinfektionen nach autologen Transplantationen muss vorsichtig interpretiert werden. Eine erneute statistische Analyse zu einem späteren Zeitpunkt wäre hier sicherlich sinnvoll.

Die Sterblichkeit bei respiratorischen (63,0%) und nicht-respiratorischen Erkrankungen (67,0%) bei positivem ADV-Nachweis ist nahezu gleich. Die höchste Sterblichkeitsrate lag mit 63% bei Patienten mit einer Erkrankung des respiratorischen Trakts (bei Chakrabarti 40,0%) und mit Gastroenteritis (62,7%). Erkrankungen des oberen respiratorischen Trakt mit positivem ADV-Nachweis waren wesentlich weniger lebensbedrohlich (insgesamt 7% Sterblichkeit), führten aber im Verlauf häufig auch zu Erkrankungen des unteren respiratorischen Trakts.

Das Ergebnis, dass 100% der Patienten mit hämorrhagischer Cystitis und Hepatitis sterben, ist auf Grund der kleinen Anzahl in diesen Gruppen mit nur 2 bzw. 5 Patienten statistisch nicht gesichert. Die Ergebnisse sind nicht mit der Literatur vergleichbar.

Problematisch für die Überlebenswahrscheinlichkeit bleiben die beobachteten sekundären Pilzinfektionen (12,1%; meist Aspergillose) im unteren respiratorischen Trakt. Diese waren unabdingbar mit einem späteren tödlichen Ausgang verbunden, was aus der Literatur bekannt

ist (Krieger et al. 1999, 36,0%). Eine Studie aus Seattle bestätigte erst in jüngster Zeit, dass vorausgehende Infektionen des respiratorischen Trakts einen Risikofaktor für Pilzinfektionen darstellen. Die Untersuchung des Einflusses von Pilzen und Bakterien war jedoch nicht Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit.

Generell bestand bei Patienten mit positivem ADV-Nachweis bei RTI- und GE-Erkrankungen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Virus-Nachweis und der Mortalität. Das ADV alleine ist kein Risikofaktor für die Mortalität. Erst bei einer ADV-Erkrankung und dem Vorliegen einer GvHD wurde ein hochsignifikanter Zusammenhang zur Mortalität bestätigt. Wie aus der Literatur bekannt, zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, dass der Schweregrad der GvHD für die Mortalität ein signifikanter Risikofaktor ist, der durch das Adenovirus verstärkt wird. Bei 93,5% der gestorbenen GE-Patienten lag eine Kombination von ADV und GvHD oder ADV alleine vor.

Bei einer Erkrankung mit HC hingegen stellte sich allein ein positiver ADV-Nachweis als statistisch auffälliger Risikofaktor in Bezug auf die Mortalität dar ( $p$ -Wert=0,026). Die Anzahl der positiven Patienten war mit 5 allerdings gering.

Zusammenfassend wurde durch die Erkenntnisse aus der Arbeit bestätigt, dass das ADV als Ursache einer Erkrankung die transplantationsbedingte Mortalität nicht erhöht, wenn die Patienten nicht zusätzlich unter einer schweren GvHD leiden. Bei Patienten mit GvHD vom Grad III/IV bei GE und mit GvHD allgemein bei RTI wurde jede Dokumentation von Viren von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von letal transplantationsbedingten Komplikationen begleitet.

Die Untersuchung durch univariate Analysen ergab ein Ansteigen der transplantationsbedingten Mortalität mit dem Auftreten symptomatischer Erkrankungen, dem Alter des Patienten und Spenders, bestehender Grunderkrankungen, dem Engraftment, dem Verwandtschaftsgrad, dem Schweregrad akuter und chronischer GvHD und einem positiven ADV-Nachweis. Die zunehmende transplantationsbedingte Mortalität von Patienten mit positivem ADV-Nachweis wurde signifikant bei Patienten mit HC und Patienten mit GE mit GvHD nachgewiesen.

Nach der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression bestätigten sich alle Risikofaktoren als signifikante Einflussfaktoren auf die TRM, außer das ADV, das nur die Tendenz des Einflusses zeigt. Dem Risikofaktor ADV wurde eine signifikante Bedeutung für das Auftreten

symptomatischer Erkrankungen zugeschrieben. Betrachtet man die Höhe des Exp(B)-Werts der Cox-Regression steigt das Risiko einer transplantationsbedingten Mortalität bei Erkrankung annähernd fünfmal. Der Verwandtschaftsgrad erhöht das Risiko dreimal, die Altersgruppe zweimal.

#### **4.11. Erkenntnisse zu den eingesetzten statistischen Verfahren**

Der Vergleich der Ergebnisse der univariaten Analyse des Einflusses einzelner Risikofaktoren auf die TRM allogen transplantierter Patienten mittels der Kaplan-Meier-Methode mit den Ergebnissen der multivariaten Analyse unter Einsatz der Cox-Regression zeigen nahezu identische Ergebnisse:

Erkrankung, Verwandtschaftsgrad, Altersgruppe, Adeno-Virus, Grunderkrankung, ausgedehnte chronische GvHD und akute GvHD vom Grad III-IV sowie das Engraftment wurden sowohl durch die univariaten als auch durch die multivariaten Analyse als signifikante bzw. statistisch auffällige Risikofaktoren bestätigt. Lediglich die univariat ausgewiesene Signifikanz des Risikofaktors „Alter des Spenders“ wurde durch die multivariaten Analyse nicht bestätigt, d.h. das Alter des Spenders liefert im Zusammenhang mit den übrigen Risikofaktoren keinen zusätzlichen Erklärungsbeitrag zur Mortalität der Patienten.

Man erkennt an diesem Beispiel einen der Vorteile der multivariaten Analyse, der in der gleichzeitigen Berücksichtigung aller Risikofaktoren und ihres Erklärungsbeitrages zur TRM der Patienten liegt. Zudem wird ein Maßstab (Exp(B)) für die Höhe des Mortalitätsrisiko je Risikofaktor zur Verfügung gestellt.

Anhand von zwei Beispielen wird in der vorliegenden Arbeit eindrucksvoll die Wichtigkeit der medizinischen Interpretation der statistischen Ergebnisse sowie ihrer Entstehung belegt:

Im ersten Beispiel reichte eine - aus medizinischer Sicht nicht sinnvolle - Umcodierung einer Variablen (Verwandtschaftsgrad) durch die Zusammenfassung von zwei Ausprägungen (Geschwister und Verwandte) aus, um Risikofaktoren, deren Einfluss auf die TRM zuvor als signifikant ausgewiesen wurden (Alter des Patienten und Grunderkrankung) aus dem multivariaten Modell zu entfernen.

Im zweiten Beispiel würde die Missachtung der zeitlichen Abhängigkeit zweier Variablen (akute und chronische GvHD), die sich schon allein aus ihrer medizinischen Definition ergibt,

zu einer Fehlinterpretation der Stärke Ihres Einflusses auf die TRM nach dem Tag 100 ergeben.

#### **4.12. Ausblick**

Die regelmäßige Surveillance-Untersuchung bedeutet für die Patienten eine Erhöhung der Sicherheit bei der Erkennung von Infektionen bzw. Erkrankungen nach der Transplantation. Bisher gab es keine Beobachtungsstudie, die sich mit dem Einfluss der Gesamtheit aller relevanten respiratorischen Viren, der Grunderkrankung sowie dem Auftreten weiterer Risikofaktoren und damit verbundenen Virus-Infektionen und -Erkrankungen auf eine erhöhte Letalität beschäftigte.

Die hier gewählte Überwachungsstrategie, die auf Antigen-ELISA basierte, zeigt ihre hohe Sensitivität und Spezifität verglichen mit Kulturverfahren, die eine wesentlich niedrigere Infektionsrate ausweisen. Neben dem Einsatz von Antigen-ELISA für die Überwachungsstrategie ist die PCR für rasch verfügbare Resultate und als quantifizierbare Methode eine Alternative für die Zukunft.

Da die Daten der vorliegenden Studie auf eine höhere und frühere Sterblichkeit hinweisen, wenn gleichzeitig eine gastrointestinale GvHD und eine gastrointestinale ADV-Erkrankung diagnostiziert werden, erscheint es sinnvoll, beide Probleme in Zukunft therapeutisch bei den Patienten zu berücksichtigen.

Eine wesentliche Aussage wurde durch den Vergleich zwischen CMV- und ADV-Infektionen in dieser Studie möglich. Während die CMV-Infektionen und -Erkrankungen früher eine der Hauptursache für die TRM waren, fällt ihre Wichtigkeit heute hinter die ADV-Infektionen sowie -Erkrankungen zurück. Dies lässt sich durch die sorgfältige Erforschung von Strategien zur CMV-Prophylaxe bzw. präventiven Therapie erklären.

Der Vergleich der Ergebnisse zu CMV- und ADV-Infektionen sowie -Erkrankungen zeigt, dass:

- präventive Strategien vor und nach KMT,
- eine Verbesserung der diagnostischen Maßnahmen (Bestimmungs-Nachweis-Methoden),
- ein regelmäßiges Monitoring der ADV- und weiteren respiratorischen Virus-Infektionen (bis Tag 180 nach KMT),

- die Untersuchung der Serologie (getrennt nach Familien-, Fremd-Spender und Kinder vs. Erwachsene),

sowohl bei den asymptomatischen als auch bei den symptomatischen Patienten für die ADV-Infektion und -Erkrankung zur Anwendung kommen müssen.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser prospektiven Studie war die Analyse der aufgetretenen respiratorischen Viren und der daraus resultierenden Virus-Infektionen und –Erkrankungen, sowie die Untersuchung des Einflusses verschiedener Risikofaktoren bei Patienten nach allogener und autologer Transplantation. Schwerpunkte bildeten die Untersuchungen der klinischen Relevanz des ADV und weiterer definierter respiratorischer Viren im Umfeld der Transplantation sowie die Verdeutlichung der Notwendigkeit einer Strategie, die eine frühzeitige Entdeckung vor Progression der Virus-Infektion bei symptomatischen Erkrankungen erlaubt. Die viralen Infektionen tragen bedeutsam zur Morbidität und Mortalität immunsupprimierter Patienten bei, die sich einer autologen und – in diesem Zusammenhang wesentlich wichtiger - allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben. Um die Inzidenz und die Relevanz der respiratorischen Virus-Infektionen und -Erkrankungen, die durch den RSV, die Para-/Influenza, den CMV und durch den ADV verursacht wurden, zu analysieren, wurden 478 Patienten im Rahmen der Blut- und Knochenmark-Stammzelltransplantation überwacht.

Die Ergebnisse der vorliegende Arbeit zeigen, dass die respiratorischen Viren und das ADV in erheblich höherem Ausmaß zu den pulmonalen, gastrointestinalen, hepatischen und cystischen Komplikationen bei KMT-Patienten beitragen, als in der Literatur beschrieben. Es wurden die Inzidenz dieser Virusinfektionen und –Erkrankungen und die Wichtigkeit der Frühdiagnostik dieser Viren, insbesondere des Adenovirus, nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigen, dass Infektionen die häufigste transplantations-assoziierte Todesursache darstellen (60,0%). Von den nachgewiesenen Erregern waren die Viren mit 25,6% gleich nach den Pilzen mit 30,8% die gefährlichsten. Bakterien wurden bei 20,3% der Patienten beobachtet.

Basierend auf einem großen Kollektiv von Patienten bestätigt die Studie insbesondere die Rolle des Adenovirus bei Komplikationen nach Stammzell-Transplantationen. Der Anteil der ADV-Infektionen lag mit 24,5% in der vorliegenden Studie höher als durch viele andere Autoren berichtet. 87,2% der ADV-positiven Patienten entwickelten eine Erkrankung.

Bisher berücksichtigten nur wenige Studien den gemeinsamen Einfluss des ADV, des RSV und anderer respiratorischer Viren auf klinische Erkrankungen. Dieser Gesamteinfluss ist für Patienten besonders relevant, die mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Für Infektionen des respiratorischen Trakts, die durch RSV (6,0%), ADV (24,9%) und Influenza/Parainfluenza (9,6%) verursacht wurden, wurde in der vorliegenden Studie eine grundsätzlich höhere Häufigkeit als in der Literatur beschrieben beobachtet.

Der direkte Vergleich von ADV-, CMV- und anderen respiratorischen Virus-Infektionen und -Erkrankungen durch die vorliegende Studie ist somit einzigartig und zeigt deutlich den Wechsel von der schwerpunktmaßen Untersuchung der CMV-Erkrankung zu Erkrankungen, die durch diese Viren innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation verursacht wurden. Für Infektionen des respiratorischen Trakts und Gastroenteritis spielte CMV eine vergleichsweise zu den anderen in der vorliegenden Studie untersuchten Viren untergeordnete Rolle. Dieses kann durch die angewandten präventiven Strategien und das regelmäßige Monitoring der CMV-Infektionen mittels pp65-Antigen oder PCR-Tests erklärt werden. Während bei Patienten mit allogenem Transplantat die ADV- und CMV-Infektionen im gleichen Bereich lagen (ca. 25-34%), traten CMV-Erkrankungen ohne GvHD (N=14) mit einer Häufigkeit von weniger als der Hälfte der Häufigkeit auf, die für ADV-Erkrankungen ohne GvHD (N=35) beobachtet wurde. Verfeinerte Techniken für eine Früherkennung und ein Monitoring von ADV verbessern also möglicherweise in Zukunft eine frühere Erkennung und helfen eine mögliche Progression zu einer symptomatischen ADV-Erkrankung zu verhindern.

Die Analyse der Risikofaktoren in der vorliegenden Studie fokussiert stark auf die allogene Stammzelltransplantation und innerhalb dieser großen Patientengruppe auf die GvHD als Haupt-Risikofaktor für die Mortalität viral erkrankter Patienten insgesamt und für ADV-Erkrankungen im Speziellen. Für folgende Risikofaktoren konnte ein signifikanter Einfluss auf die transplantsbedingte Mortalität nachgewiesen werden: ADV, akute und chronische GvHD, Alter des Spenders, Verwandtschaftsgrad, neue Erkrankungen und Engraftment. Die Grunderkrankung und das Alter des Patienten waren statistisch auffällige Risikofaktoren.

Die vorliegenden Daten unterstützen die Forderung, dass ADV-Infektionen bei Patienten mit schwerer GvHD einem Monitoring unterzogen werden sollten, obwohl bisher die Behandlungsoptionen für solche Patienten noch gering sind. Obwohl die Anzahl der Erkrankungen, die durch andere respiratorische Viren verursacht wurden, zu gering war, um eine Analyse unabhängiger Risikofaktoren innerhalb der einzelnen Erkrankungen durchzuführen, weist eine erhöhte Mortalität der Patienten, die gleichzeitig sowohl von schwerer GvHD als auch von RSV oder Parainfluenza/Influenza betroffen waren, auf die wichtige Rolle einer extensiven Immunsuppression auch für diese Virus-Infektionen hin.

Die Analyse der Auswirkungen der Spender- wie der Empfänger-ADV-Serologie bestätigt, dass sowohl das Risiko des Auftretens einer Virus-Infektion als auch einer Erkrankung von der Kombination des ADV-Ak-Nachweises bei Patient und Spender abhängt. Für das

Auftreten einer Virus-Infektion ist dieser Zusammenhang signifikant, für das Auftreten einer Erkrankung statistisch auffällig. Hier werden in Zukunft gruppen- und typspezifische Analysen benötigt, um Reaktivierungsmuster und de novo Infektionen zu identifizieren.

Die wichtigsten klinisch relevanten Erkenntnisse, die in der Arbeit gewonnen wurden, sind die hohe Inzidenz der durch die respiratorische Viren, insbesondere das ADV, verursachten Virus-Infektionen und –Erkrankungen und die Assoziation mit der GvHD bis zum Tag 180 nach KMT. Für folgende Risikofaktoren wurde mittels multivariater Analyse ein signifikanter Einfluss auf die transplantsbedingte Mortalität nachgewiesen:

Erkrankung, Verwandtschaftsgrad, Altersgruppe (Alter > 40 Jahre), Adeno-Virus, Grunderkrankung, ausgedehnte chronische GvHD bzw. akute GvHD Grad III-IV und Engraftment (graftfailure).

Die Optimierung der Frühdiagnostik und die Wahl der Überwachungsstrategie und Nachweismethodik für die respiratorischen Viren und daraus resultierenden Virusinfektionen und –Erkrankungen ist eine zukünftige Aufgabe, da Virus-Erkrankungen die stärkste transplantation-assoziierte Todesursache darstellen. Darüber hinaus unterstreichen die erhobenen Befunde der Virus-Infektionen und –Erkrankungen eindrücklich die Notwendigkeit, bei allogenen Transplantationen eine Optimierung der Prophylaxis- und Therapiestrategie in Abhängigkeit der in der vorliegenden Analyse ermittelten relevanten Risikofaktoren durchzuführen.

## 6. Anhang

### 6.1. Übersicht über die beteiligten KMT-Zentren

Zentrum Nr.	Zentrum (Ort)	Zentrumsname (Detail)	Anzahl Patienten
1000	Tübingen	Universität Tübingen, Kinderklinik	40
2000	Jena	Universität Jena, Klinik für Innere Medizin II	32
3000	Regensburg	Universität Regensburg, Klinik für Innere Medizin I	23
4000	Nürnberg	Klinikum Nord, Nürnberg Medizinische Klinik V	28
5000	Berlin	Humboldt-Universität Berlin, Charité-Virchow Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	12
6000	München	Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III	157
7000	Essen	Universität Essen, Abt. für Knochenmarktransplantation	141
8000	Hannover	Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Klinik III, Hämatologie & Onkologie	29
9000	Freiburg	Universität Freiburg, Klinikum für Pädiatrie	3
10000	Homburg	Universität Saarland, Homburg Abt. für Knochenmarktransplantation	1
11000	Mainz	Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Medizinische Klinik III	12
Gesamt			478

## 6.2. Dokumentationsbögen

<b>Primary disease diagnosis:</b>	<b>EBMT Centre Identification Code (CIC):</b>
Graft ( <i>auto/allo</i> ):	Hospital:
Date of report:            /            /	Unit:
y    y        m    m        d    d	Telephone:
	Fax:
	Reporter:

## ACUTE GVHD

### PROPHYLAXIS

#### T Cell depletion

mAB, Ex vivo

mAB, In vivo

Complement

Immunotoxins

Chemical

Other:

Lectins

Elutriation

#### GVHD prevention

Cyclosporin

Other:

Corticotherapy

Methotrexate

### MANIFESTATION

#### Date of onset

y y - m m - d d

#### Maximum grade

(0: Absent. 1: Mild. 2: Moderate. 3: Moderate/severe. 4: Severe)

#### Date of GvHd grade II

y y - m m - d d organ

Immunosuppressive treatment of GvHd

1<sup>st</sup> line drug start end

2<sup>nd</sup> line drug start end

3<sup>rd</sup> line drug start end

## Antiviral Prophylaxis

	Yes	No	First	Last
Hyperimmunoglobuline Regime	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	y y - m m - d d	y y - m m - d d
Acyclovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Gancyclovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
start - -		end - -		
CMV Hyperimmunglobuline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Other antiviral prophylaxis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
please specify				



## CONDITIONING

**Chemotherapy (if exact protocol marked, it is not necessary to mark single drugs):**

- |   |   |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Cyclophosphamide                                     | 24 <input type="checkbox"/> Ifosfamide                  |
| 2 <input type="checkbox"/> Melphalan  | 25 <input type="checkbox"/> Mitoxantrone                |
| 3 <input type="checkbox"/> Melphalan High dose ( $\geq 140$ mg/m <sup>2</sup> ) | Protocols:  |
| 10 <input type="checkbox"/> Etoposide-VP 16                                     | <input type="checkbox"/> Mini BEAM ( $=19+10+13+2$ )    |
| 11 <input type="checkbox"/> Etoposide-VP 16 High dose                           | <input type="checkbox"/> BEAM ( $=19+10+13+2$ )         |
| 12 <input type="checkbox"/> Busulfan  | <input type="checkbox"/> BAVC ( $=19+Amsacrine+10+13$ ) |
| 13 <input type="checkbox"/> Cytarabine-ARAC                                     | <input type="checkbox"/> Bucy ( $=12+1$ )               |
| 14 <input type="checkbox"/> Methotrexate  | <input type="checkbox"/> Bucy 2 (Cy=60 mg/kg x 2 days)  |
| 15 <input type="checkbox"/> Thiotepa  | <input type="checkbox"/> Bucy 4 (Cy=50 mg/kg x 4 days)  |
| 18 <input type="checkbox"/> Cyclosporine  | <input type="checkbox"/> CBV ( $=1+19+10$ )             |
| 19 <input type="checkbox"/> Carmustine_BCN                                      | <input type="checkbox"/> CHOP                           |
| 20 <input type="checkbox"/> Carboplatin   | <input type="checkbox"/> Other (drugs or protocol):     |
| 21 <input type="checkbox"/> Vincristine   |   |
| 22 <input type="checkbox"/> Idarubicine   |   |

**Serotherapy:**

- ALG       Monoclonal antibody

- TBI  
 TLI/TAI  
 Other:

## TRANSPLANTATION

**Date:** -  
y y - m m - d d

**Weight at time of transplant (kg):**

**Source of stem cells:**

- Bone marrow       Peripheral Blood       Other:

- Cord Blood; name or initial or code:

**Cells infused (after thawing and manipulation if cord blood transplantation)**

Total nbr of nucleat. Cells  $10^8$ /kg\*) ,  
(\*kg of recipient body weight)

CFU-GM ( $10^4$  cells/kg) ,

CD 34 ( $10^4$  cells/kg) ,

**Cytokine(s) in the immediate post transplant period:**  
(excluding cytokine administered for engraftment failure)

- |   |                                 |                               |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> No   |                                 |                               |
| <input type="checkbox"/> G-CSF  | <input type="checkbox"/> IL-1   | <input type="checkbox"/> IL-4 |
| <input type="checkbox"/> GM-CSF   | <input type="checkbox"/> IL-2   | <input type="checkbox"/> IL-6 |
| <input type="checkbox"/> Erythropoietin                                   | <input type="checkbox"/> IL-3   | <input type="checkbox"/> PIXY |
| <input type="checkbox"/> Stem cell factor<br>(Steel factor, c-kit ligand) | <input type="checkbox"/> Other: |                               |

Date of onset: -  
y y - m m - d d

Duration: days

## SCREENING FOR VIRAL INFECTIONS (AFTER BMT UP TO DISCHARGE/WEEKLY)

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)

4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy  
b1 ELISA  
2 Immunofluorescence  
3 PCR

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

### Screening for Viral infections (after discharge / 4 times)

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)

4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy

<sup>b</sup> 1 ELISA  
2 Immunofluorescence  
3 PCR

## ONLY FOR DOCUMENTATION IF PATIENT HAS BECOME SYMPTOMATIC

**Date of onset of symptoms:**

y y m m d d

### 1. Respiratory tract infection

Lower respiratory tract infection:	Atypical pneumonia	<input type="checkbox"/>
	Severe bronchitis	<input type="checkbox"/>
	Others	<input type="checkbox"/>
Concomitant symptoms:	Upper respiratory tract inf.	<input type="checkbox"/>
	Sinusitis	<input type="checkbox"/>
	Conjunctivitis	<input type="checkbox"/>
	Fever > 38,0°C	<input type="checkbox"/>
	Others	<input type="checkbox"/>
Diagnostics:	Clinical symptoms	<input type="checkbox"/>
	X-ray	<input type="checkbox"/>
	CT-scan	<input type="checkbox"/>
	BAL	<input type="checkbox"/>
	Biopsy	<input type="checkbox"/>

### Virological tests at time point of diagnosis

#### Screening for Viral Infections

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)

4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy  
b 1 ELISA  
2 Immunofluorescence

**Samples collected for central lab.:**

Date of collection: - -  
y y m m d d

**Other microbiological findings**

	neg	pos	specify
Bacterial culture:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fungal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other organism:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Extent of respiratory failure:	none	<input type="checkbox"/>
	mild	<input type="checkbox"/>
	moderate (oxygen supply)	<input type="checkbox"/>
	severe (mechan. ventilation)	<input type="checkbox"/>

**Treatment:****Outcome**

Symptoms resolved  Date: - -  
y y m m d d

Symptoms continuing

Patient died  Date: - -  
y y m m d d

**Clinical comments on lower respiratory disease**

- a) Isolated viruses were the causative agents: yes  no   
In case of more than 1 positive virus, which one was the most likely to cause symptoms:
- b) Isolated viruses may have contributed yes  no   
c) Isolated viruses were an accidental finding yes  no   
for b) and c), please specify etiology of lower respiratory tract disease:

## 2. Other Infection

- Hepatitis   
 Gastroenteritis   
 Hemorrhagic cystitis

### Concomitant Symptoms

- |                  |  |
|------------------|--|
| hepatitis:       | maximal GOT (U/l)  |
|                  | maximal GPT (U/l)  |
|                  | maximal Bilirubin (mg/dl)  |
|                  | Prothrombine time (%)  |
| gastroenteritis: | diarrhea <500 ml <input type="checkbox"/> , 500-1000 ml <input type="checkbox"/> , >1000 ml <input type="checkbox"/><br>nausea, vomiting <input type="checkbox"/><br>gastrointestinal bleeding <input type="checkbox"/><br>abdominal cramps <input type="checkbox"/> |
| cystitis:        | visible clots <input type="checkbox"/><br>tamponade <input type="checkbox"/><br>transfusions required <input type="checkbox"/><br>renal failure <input type="checkbox"/><br>maximal creatinine <input type="checkbox"/>  |

### Diagnostic procedures

- |                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| clinical symptoms     | <input type="checkbox"/> |
| biopsy                | <input type="checkbox"/> |
| other, please specify |                          |

### Virological tests at time point of diagnosis

#### Screening for Viral Infections

Date: . . . .  
 y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date: . . . .  
 y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date: . . . .  
 y y m m d d

Date: . . . .  
 y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
 2 Nasal washing  
 3 Blood (serum)

4 Urine  
 5 Stool specimen  
 6 BAL

<sup>b</sup> 7 Biopsy  
 1 ELISA  
 2 Immunofluorescence

**Samples collected for central lab:** Date of collection:

y y m m d d

**Other microbiological findings**

	neg	pos	specify
Bacterial culture:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fungal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other organism:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Treatment:**

**Outcome**

Symptoms resolved  Date: - -  
y y m m d d

Symptoms continuing

Patient died  Date: - -  
y y m m d d

**Clinical comments on disease**

- a) Isolated viruses were the causative agents: yes  no   
In case of more than 1 positive virus, which one was the most likely to cause symptoms:
- b) Isolated viruses may have contributed yes  no   
c) Isolated viruses were an accidental finding yes  no   
for b) and c), please specify etiology of disease: GvHD   
other

## COMPLICATIONS

**No complication**

<b>INFECTIOUS</b>	<b>Onset within 100 days/date</b>	<b>Onset after 100 days/date</b>
Bacterial sepsis / Pneumonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV		<input type="checkbox"/>
Hepatitis C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other severe viral infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Adeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- RSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Influenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Parainfluenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HHV <sub>6</sub>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HHV ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Systemic fungal infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parasitic infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>OTHER COMPLICATIONS</b>	<b>Onset within 100 days/date</b>	<b>Onset after 100 days/date</b>
Pneumonitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VOD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haemorrhagic cystitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cataract		<input type="checkbox"/>
Secondary malignancy		<input type="checkbox"/>
Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Please specify:		<input type="checkbox"/>

## CHRONIC GvHd

No  Not available

Limited       Extensive

Date of onset - -  
y y m m d d

## Outcome:

Resolved  Improved  Stabilised  Progressive

## ENGRAFTMENT

These "engraftment" and "response of disease" sections should not be used for Haemoglobinopathy.

## GRAFT PERFORMANCE

Date of engraftment: - - -  
y y m m d d

**Haemopoietic reconstitution:**

Date Leucocytes  $> 1 \times 10^9/l$  - -  
 Date Platelets  $> 50 \times 10^9/l$  - -

**If graft failure (failure of established graft):**

Date of graft failure - -  
 Cytokines  
 Second transplant       Autograft       Allograft  
 Date - -  
 Other: - -

**Haemopoietic Chimaerism**

Not performed       Unknown  
 Full (Donor 100 %)       Mixed       Autologous reconstitution (recipient 100 %)

**RESPONSE OF DISEASE**

This section should not be used for Haemoglobinopathy.

**RESPONSE OF DISEASE TO TRANSPLANTATION**

**Best response at 90 days**  
 CR (maintained or achieved)       Progression       NR (No response;  $< 50\%$ )  
 PR (response  $> 50\%$ )\*       Death       Not evaluable  
 \*Myeloma or Lymphoma

**FIRST RELAPSE OR PROGRESSION AFTER TRANSPLANTATION**

No       Yes; date - -  
 y y m m d d

**Type(s) (CML only)**  
 Molecular       Cytogenetic       Haematological  
 Cytogen., then haematolog.       Simultaneous

**LAST FOLLOW-UP**

Date of last follow up  
 (not the current date)      y y - - d d

**Disease status**  
 Complete remission       Stable disease       Progression  
 Relapse

**Survival status**  
 Alive       Dead; Date: - -  
 y y m m d d

**Secondary malignancy** No Yes:

Date:

y y m m d d

**Cause of death (mark only one large box and any number of small boxes)**

- Relapse or progression
- Transplantation related cause
  - Acute GVH
  - Interstitial pneumonitis
  - Veno-occlusive disease
  - Haemorrhage
  - Other:
- Secondary malignancy
- Unknown
- Other:

- Chronic GVH
- Rejection/poor graft function
- Infection:  Bacterial  Viral  Fungal  Parasitic  Unknown
- Cardiac toxicity
- Acute Respir. Distress Syndr. (ARDS)

**Karnofsky score at last follow-up:**

- 100: Normal, no complaints, no evidence of disease
- 90: Able to carry on normal activity
- 80: Normal activity with effort
- 70: Cares for self unable to carry on normal activity or to do active work
- 60: Requires occasional assistance but is able to care for most needs
- 50: Requires considerable assistance and frequent medical care
- 40: Disabled, requires special care and assistance
- 30: Severely disabled, hospitalisation indicated although death not imminent
- 20: Very sick, hospitalisation necessary
- 10: Moribund, fatal process progressing rapidly
- 0: Dead

**NOTES****SIGNATURE / STAMP**

## AUTOGRAFT

### CONDITIONING

**Chemotherapy**

- 1  Cyclophosphamide
- 2  Melphalan
- 3  Melphalan High dose ( $\geq 140$  mg/m<sup>2</sup>)
- 10  Etoposide-VP 16
- 11  Etoposide-VP 16 High dose
- 12  Busulfan
- 13  Cytarabine-ARAC
- 14  Methotrexate
- 15  Thiotapec
- 18  Cyclosporine
- 19  Carmustine-BCNU
- 20  Carboplatin
- 21  Vincristine
- 22  Idarubicine

- 24  Ifosfamide
- 25  Mitoxantrone
- Protocoles:
- Mini BEAM ( $=19+10+13+2$ )
- BEAM ( $=19+10+13+2$ )
- BAVC ( $=19+Amsacrine+10+13$ )
- Bucy ( $=12+1$ )
- Bucy 2 (Cy=60 mg/kg x 2 days)
- Bucy 4 (Cy=50 mg/kg x 4 days)
- CBV ( $=1+19+10$ )
- CHOP
- Other (drugs or protocol):

**Serotherapy:**

ALG

Monoclonal antibody

TBI

TLI / TAI

Other:

### TRANSPLANTATION

#### DATE OF TRANSPLANTATION

y y m m d d

#### SOURCE OF STEM CELLS

- Bone marrow
- Other:

Peripheral blood

Cord blood

#### COMPLICATIONS RELATED TO INFUSION

## CYTOKINES IN THE IMMEDIATE POST-TRANSPLANT PERIOD

(excluding cytokines administered for engraftment failure)

- No cytokines
- G-CSF
- GM-CSF
- Erythropoietin
- Stem cell factor  
(Steel factor, c-kit ligand)
- IL-1
- IL-2
- IL-3
- IL-4
- IL-6
- PIXY
- Other:

## SCREENING FOR VIRAL INFECTIONS (AFTER BMT UP TO DISCHARGE WEEKLY)

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)  
4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy

<sup>b</sup> 1 ELISA  
2 Immunofluorescence

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenca B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenca 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)

4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy

<sup>b</sup> 1 ELISA  
2 Immunofluorescence

### Screening for Viral Infections (after discharge/4 times)

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

Date:  
y y m m d d

Date:  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap  
2 Nasal washing  
3 Blood (serum)

4 Urine  
5 Stool specimen  
6 BAL

7 Biopsy

<sup>b</sup> 1 ELISA  
2 Immunofluorescence

## ONLY FOR DOCUMENTATION IF PATIENT HAS BECOME SYMPTOMATIC

**Date of onset of symptoms:** . . . .

y y m m d d

### 1. Respiratory tract infection

Lower respiratory tract infection:	Atypical pneumonia	<input type="checkbox"/>
	Severe bronchitis	<input type="checkbox"/>
	Others	<input type="checkbox"/>
Concomitant symptoms:	Upper respiratory tract inf.	<input type="checkbox"/>
	Sinusitis	<input type="checkbox"/>
	Conjunctivitis	<input type="checkbox"/>
	Fever > 38,0°C	<input type="checkbox"/>
	Others	<input type="checkbox"/>
Diagnostics:	Clinical symptoms	<input type="checkbox"/>
	X-ray	<input type="checkbox"/>
	CT-scan	<input type="checkbox"/>
	BAL	<input type="checkbox"/>
	Biopsy	<input type="checkbox"/>

### Virological tests at time point of diagnosis

#### Screening for Viral Infections

Date: . . . .  
y y m m d d

Date: . . . .  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

Date: . . . .  
y y m m d d

Date: . . . .  
y y m m d d

Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-	Virus	Sample <sup>a</sup>	Test Methode <sup>b</sup>	+	-
RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RSV			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adeno			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CMV*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza A*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Influenza B*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 1*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 2*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Parainfluenza 3*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* if available

\*if available

<sup>a</sup> 1 Throat swap      4 Urine      7 Biopsy      <sup>b</sup> 1 ELISA  
2 Nasal washing      5 Stool specimen      2 Immunofluorescence  
3 Blood (serum)      6 BAL

**Other microbiological findings**

	neg	pos	specify
Bacterial culture:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fungal:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other organism:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>Extent of respiratory failure:</b>	none	<input type="checkbox"/>
	mild	<input type="checkbox"/>
	moderate (oxygen supply)	<input type="checkbox"/>
	severe (mechan. ventilation)	<input type="checkbox"/>

**Treatment:****Outcome**

Symptoms resolved	<input type="checkbox"/>	Date:	-	-	
		y	y	m	m

Symptoms continuing	<input type="checkbox"/>
---------------------	--------------------------

Patient died	<input type="checkbox"/>	Date:	-	-	
		y	y	m	m
		d	d		

**Clinical comments on lower respiratory disease**

a) Isolated viruses were the causative agents: yes  no

In case of more than 1 positive virus, which one was the most likely to cause symptoms:

b) Isolated viruses may have contributed yes  no

c) Isolated viruses were an accidental finding yes  no

for b) and c), please specify etiology of lower respiratory tract disease:

**2. Other Infection**

Hepatitis	<input type="checkbox"/>
Gastroenteritis	<input type="checkbox"/>
Hemorrhagic cystitis	<input type="checkbox"/>

**Concomitant Symptoms**

hepatitis:	maximal GOT	(U/l)
	maximal GPT	(U/l)
	maximal Bilirubin	(mg/dl)
	Prothrombine time	(%)

gastroenteritis:	diarrhea <500 ml	<input type="checkbox"/>	500-1000 ml	<input type="checkbox"/>	>1000 ml	<input type="checkbox"/>
	nausea, vomiting	<input type="checkbox"/>				
	gastrointestinal bleeding	<input type="checkbox"/>				
	abdominal cramps	<input type="checkbox"/>				

cystitis:	visible clots	<input type="checkbox"/>
	tamponade	<input type="checkbox"/>
	transfusions required	<input type="checkbox"/>
	renal failure	<input type="checkbox"/>
	maximal creatinine	<input type="checkbox"/>

**Diagnostic procedures**

clinical symptoms   
biopsy   
other, please specify

**Outcome**

Symptoms resolved  Date: - -  
y y m m d d

Symptoms continuing

Patient died  Date: - -  
y y m m d d

**Clinical comments on lower respiratory disease**

- a) Isolated viruses were the causative agents: yes  no   
In case of more than 1 positive virus, which one was the most likely to cause symptoms:  
b) Isolated viruses may have contributed yes  no   
c) Isolated viruses were an accidental finding yes  no   
for b) and c), please specify etiology of lower respiratory tract disease:

## COMPLICATIONS

No complication

INFECTIONS	Onset within 100 days/date	Onset after 100 days/date
Bacterial sepsis / Pneumonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV		<input type="checkbox"/>
Hepatitis C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other severe viral infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Adeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- RSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Influenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Parainfluenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HSV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HHV <sub>6</sub>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HHV ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Systemic fungal infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parasitic infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OTHER COMPLICATIONS	Onset within 100 days/date	Onset after 100 days/date
Pneumonitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VOD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haemorrhagic cystitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cataract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secondary malignancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Please specify:		

## ENGRAFTMENT

These "engraftment" and "response of disease" sections should not be used for Haemoglobinopathy.

**GRAFT PERFORMANCE**       Engraftment       No Engraftment  
(neutrophils > 0.5x10<sup>9</sup> cells/l within 90 days)

Date of engraftment:      - -  
                                  y y m m d d

No complication

**Haemopoietic reconstitution**

Date Leucocytes $> 1.0 \times 10^9/l$	-	-
Date Neutrophiles $> 0.5 \times 10^9/l$	-	-
Date Platelets $> 50 \times 10^9/l$	-	-
Date complete haemat. remiss.	-	-

**IF ENGRAFTMENT FAILURE**

Cytokines      -      -  
 Second transplant; date      y      y      m      m      d      d

Autograft       Allograft

Other:



**Karnofsky score at last follow-up:**

- 100: Normal, no complaints, no evidence of disease  
90: Able to carry on normal activity  
80: Normal activity with effort  
  
70: Cares for self unable to carry on normal activity or to do active work  
60: Requires occasional assistance but is able to care for most needs  
50: Requires considerable assistance and frequent medical care  
  
40: Disabled, requires special care and assistance  
30: Severely disabled, hospitalisation indicated although death not imminent  
20: Very sick, hospitalisation necessary  
10: Moribund, fatal process progressing rapidly  
0: Dead

**NOTES**

---

**SIGNATURE / STAMP**

---

  
.....

## Surveillance Studie "Respiratorische Viren nach KMT"

## Literaturverzeichnis

**Akiyama H**, Kurosu T, Sakashita Ch, Inoue T, Mori S, Ohashi K, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y, Chen Q, Zheng H, Kitamura T (2001), Adenovirus Is a Key Pathogen in Hemorrhagic Cystitis Associated with Bone Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 1325-30

**Armitage JO** (1994), Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 827-838

**Atkinson K**, Bryant D, Delprado W, and Biggs J (1989), Widespread pulmonary fibrosis as major clinical manifestation of chronic graft-versus-host disease. *BMT* 4, 129 -132

**Baldwin A**, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM, Goulden N, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, Marks DI (2000), Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 26: 1333-1338

**Becton Dickinson Europe** (1998), Directigen RSM, Zum direkten Nachweis von Respiratory Syncytial Virus (RSV), Revised: September, 14-20

**Beelen DW** (1992), Prinzipien der Infektprävention im Rahmen der allogenen Knochenmarktransplantation, *Zeitschrift für Transplantationsmedizin* 4, 85-92

**Bender-Götze Ch**, Kögelmeier R, Jäger G (1992), CMV-Infektionen nach Knochenmarktransplantation bei Kindern unter prophylaktischer Gabe von CMV-Immunglobulin. *Zeitschrift für Transplantationsmedizin*, 4. Jahrg., 93-97

**Berger**, Engelhardt, Mertelsmann (1997), Das Rote Buch 1997/98: ecomed, 1997, 14

**Beshorner WE**, Pino J, Boitnott JK, Tutschka Pj, Santos GW (1980), Pathology of the liver with bone marrow transplantation. Effects of busulfan, carmustin, acute graft-versus-host-disease and cytomegalovirus infection, *AM J Pathol* 99, 369-385

**Bordigoni P**, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A (2001), Treatment of Adenovirus Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 1290-7

**Bortin MM**, Ringden O, Horowitz MM, Rozman C, Weiner RS, and Rimm AA (1989), Temporal relationships between the major complications of bone marrow transplantation for leukemia. *BMT* 4, 339-344

**Bortin MM** (1970), A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 9, 571

**Bortz J** (1977), Lehrbuch der Statistik, Springer-Verlag (1977), 269, 277ff.

**Bowden RA**, Meyers JD: Infectious complications following marrow transplantation. *Plasma Therap Transfus Technol* 185; 6: 285-302

**Burt RK** (1996), Walsh T Infection prophylaxis in bone marrow transplant recipients-myths, legends and microbes

**Chao NJ** (1996), Graft-versus-host-disease. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (ed), *On call in bone marrow transplantation*. Chapman&Hall, New York, p 478-498

**Chakrabarti S**, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PA, Milligan DW (2002), Adenovirus infection following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*, 100, 5, 1619-1627

**Couch RB**, Englund JA, Whimbey E (1997), Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am.J.Med.* 2-9

**Cukor G**, Blacklow NR (1984), Human viral gastroenteritis. *Microbiological Reviews* 48, 157-179

**Deeg HJ** (1990), Delayed complications and long term effects after bone marrow transplantation. *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* 3, 641-657

**Flomenberg P**, Babbitt J, Drobyski WR, Asch RC, Carrigan DR, Sedmak GV, McAuliff T, Camitta B, Horowitz MM, Bunin N and Casper JT (1994), Increasing Incidence of Adenovirus Disease in Bone Marrow Transplant Recipients; *The Journal of Infectious Diseases*, 775-781

**Gale RP** (1992), Transplant in Acute Myelogenous Leukemia. Vortrag auf dem Keystone Symposium "Bone marrow transplantation" in Keystone/Co, USA *Bone Marrow Transplantat.* 10 (suppl 1), 25-29

**Geginat G**, Hampl W, Mertens T (1992), Das humane Zytomegalievirus-Biologie und Infektion, *Medizinische Klinik* 87 (Suppl.1), 3-10

**Glucksberg H**, Storb R und Fefer A (1974), Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 18, 295-304

**Gratama JW** (1989), Graft-versus-host disease and viral infections. *Curr Opinion Immunol.* 1, 1221-1224

**Hermann JE**, Perron-Henry DM, Stobbs-Walro D, Blacklow NR (1987), Preparation and characterization of monoclonal antibodies to enteric adenovirus types 40 and 41. *Arch. Virology* 94, 259-265

**Howard DS**, Phillips GL, Reece DE, Munn RK, Hensee-Downey J, Pittard M, Barker M, Pomeroy C (1999), Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 29, 1494-501

**Jahresbericht 2000/2001**, Deutsches Register für Stammzelltransplantation, 14

**Jahresbericht 2000/2001**, Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland, 9

**Kaplan EB**, Pietra GG, and August CS (1992), Interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, and chronic graft-versus-host disease. *BMT* 9, 71-75

**Karp JE**, Merz WG, Dick JD, Saral R (1991) Strategies to prevent or control infections after bone marrow transplants, *BMT* 8 (1991), 1-6

**Kidd AH**, Harley EH, Erasmus MJ (1985), Specific detection and typing of adenovirus types 40 and 41 in stool specimens by dot blood hybridization. *J. Clin. Microbiol.* 22, 934-939

**Kolb HJ** (1986), Knochenmarktransplantation in der Bundesrepublik Deutschland: Bericht der Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarktransplantation. *Dtsch. Ärztebl.* 83, 2226-2234

**Krüger W**, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Ertmann R, Zander AR (1999), Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplantat* 23, 589-97

**La Rosa AM**, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston KV, Raad I, Jacobson K, Kontoyiannis D, Elting L, Whimbey E (2001), Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin.Infect.Dis.* 32: 871-876

**Lujan-Zilberman J**, Benaim E; Tong X, Srivastava DK, Patrick, ChC, DeVincenzo JP (2001), Respiratory Virus Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 962-8

**Ljungman P** (1997), Respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the European perspective. *Am.J.Med.* 102: 44-47

**Lewis VA**, Champlin R, Englund J, Couch R, Goodrich JM, Rolston K, Przepiorka D, Mierza NQ, Yousuf, Luna M, Bodey GP, Whimbey E (1996), Respiratory Disease Due to Parainfluenza Virus in Adult Bone Marrow Transplantatt Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 23, 1033-7

**Lowsky R**, et al. (1994), *J Clin Oncol* 12, 2187-2192

**Meyers JD**, Infection in bone marrow transplant recipients, 1986; *Am J Med* 81 (suppl. 1A): 27-28.

**Mueller CA**, Hebart H, Roos A, Roos H, Steidle M, Einsele H (1995), Correlation of interstitial pneumonia with human cytomegalievirus induced lung infection and graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Medizinische Mikrobiologie und Immunologie* 184(3): 115-121

**Nichols WG**, Corey L, Gooley T, Davis Ch, Boeckh M (2001), Parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapie, and effect on transplant outcom. *Blood*, 98, 3, 573-578

**O'Reilly R** (1983), Allogenic bone marrow transplantation: current status and future directions. *Blood* 62, 941

**Osgood EE**, Riddle MC, Mathews TJ (1939), Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow: Case report. Ann. Intern. Med. 13 (1939) 357

**Ostendorf P**, Ehninger G, Dopfer R et al. (1986), Zytomegalieinfektionen nach Knochenmarktransplantation, THW 36 (1986) 3470-3482

**Passos-Coelho JL** et al (1995), Blood 85: 1138-1143

**Prentice HG**, Gluckmann E, Powles RL, Ljungman P, Milpied NJ, Camaro R, Mandelli F, Kho P, Kennedy L, Bell AR for the European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group (1997), Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection, BMT 19 (1997); 129-133

**Pfreundschuh M** (1996), Onkologie 2, 1-5

**Prentice HG**, Kho P (1997), Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant, BMT 19 (1997), 135-142.

**Prince DS**, Wingard JR, Saral R, Santos GW, and Wise RA (1989), Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. Chest 96, 301-306

**R-Biopharm GmbH**, RIDASCREEN Adenovirus, Enzymimmunoassay zum Nachweis von Adenoviren, Art. No.: C1001, Darmstadt 1998

**Rahatiner A** (1994), J Clin Oncol 2521-2523

**Reusser P** (1991), Cytomegalovirus infection and disease after bone marrow transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. BMT7, 52-56

**Richman CM**, Weiner RS und Yankee RS, (1976), Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. Blood 47, 1031-1039

**Runde V**, Ross S, Trenschel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Köhler K, Schaefer UW, Roggendorf M, Holler E (2001) Adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. Bone Marrow Transplantation, 28, 51-57

**Schaefer UW**, Beelen DW (1996), Bone Marrow Transplantation. 2nd, revised edn. Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney

**Schaefer UW**, Beelen DW (1991), Knochenmarktransplantation, 2. überarb. Auflage

**Schields AF**, Hackmann RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD (1985), Adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation, N Engl J Med 312 (1985), 529-533.

**Schuler U**, Ehninger G. (1992), Inzidenz, Therapie und Prophylaxe der Zytomegalovirus-(CMV) Erkrankung nach Knochenmarktransplantation, Medizinische Klinik 87 (suppl.1) 1992, 11-13

**Shields AF**, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD (1985), Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. N Engl J Med. 312 (1985), 529-533

**Shulman HM**, Hinterberger W (1992), Hepatic veno-occlusive-disease liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 10, 197-214

**Shulman HM**, Sullivan KM und Weiden PL (1980), Chronic graft-versus-host syndrom in man: a clinicopathological study of 20 long-term Seattle patients. Am J Med 69, 204

**Sullivan KM**, Agura E und Anasetti C (1991), Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol 28, 250-259

**Sullivan KM** (1990), Graft-versus-host-disease. In: Blume KG, Pats LD (Hrsg.) Clinical Bone Marrow Transplantation. Church Livingstone, (1990), p 91-129

**Suttorp N**, Mielke M, Kiehl W, Stück B (2004), Infektionskrankheiten, 572

**Thirman MJ**, Devine SM, O'Toole K, Jessurin J, Hertz M and Geller RB (1992), Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as complication of allogeneic bone marrow transplantation. BMT 10, 307-311

**Thomas ED**, Does bone marrow transplantation confer a normal life span? N Engl J Med. 341, 50-51

**Thomas ED**, Formann SJ, Blume KG (1999), Hematopoietic Cell Transplantation, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Blackwell

**Thomas ED**, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson F, Neiman PF, Lerner KG, Glucksberg und Buckner CD (1975), BMT. N Engl J Med 1832-1843, 895-902

**Trigg ME** (1990), Treatment and prevention of graft-versus-host-disease. In: Johnson FL and Pochettly C (ed) Bone Marrow Transplantation in Children. Raven Press, Ltd., New York, p 451-470

**Uhnoo I**, Wadell G, Svensson L, Johansson (1984), Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. J. Clin. Microbiol. 20, 365-372

**Van Bekkum DW** (1991), What is graft versus host disease? BMT 7 Suppl. 2, 110-111

**Van Bekkum DW** (1985), Graft-Versus-Host-Disease. In: van Bekkum, D. W., B. Löwenberg (eds.): Bone Marrow Transplantation. Biological Mechanismus and Clinical Practice, pp. 147-212. Marcel Dekker, Inc., New York

**Vega AR** (1990), Graft-versus-host-disease: Hepatic gastrointestinal and dermal toxicities. In: Johnson FL and Pochettly C (ed) Bone Marrow Transplantation in Children. Raven Press, Ltd., New York, p 381-396

**Vogelsang G**, and Wagner JE (1990), Graft-versus-host disease. Hematol. Oncol. Clin. North Amer. 4, 625-639

**Wagner JE**, Yeager AM, and Beschorner WE (1990), Pathology of bone marrow transplantation. In: Johnson F L, and Pochedly C (Eds.): Bone marrow transplantation in children; pp. 141-163, New York: Raven Press Ltd.

**Weiner RS**, Bortin MM, Gale RP et al (1986), Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation: Assessment of risk factors. Ann. intern. Med. 104 (1986) 168-175

**Whelchel JD**, Levin M, Barton N, Hershey BJ, Davis G, Keeney RE, Whelchelj, Diethelm AG, Kartus P, Soong SJ. (1984), Infections caused by herpes simplex virus in the immunocompromised host: natural history and topical acyclovir therapy. J. Infect Dis, 150: 323-9

**Whimbey E**, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, Przepiorka D, Lewis VA, Mirza N, Yousuf H, Tarrand JJ, Bodey GP (1996), Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin.Infect.Dis. 22: 778-782

**Wingard JR** (1990), Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. BMT 6, 371-383

**Zaia JA** (1990), Viral infections associated with bone marrow transplantation, J Hemat/Oncol Clin N Am 3, 603-617

**Zander AR**, Lyding J und Bielack S (1991), Transplantation with blood stem cells. Blood Cells 17 (2), 301-309

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Bildung von pluripotenten Zellen des Knochenmarks und des peripheren Blutes.....	17
Abb. 2:	Ablauf der Transplantation .....	18
Abb. 3:	Das Adeno-Virus (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert).....	27
Abb. 4:	Parainfluenza (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert) .....	29
Abb. 5:	Das Zytomegalie-Virus (40.000x unter dem Elektronenmikroskop vergrößert).....	30
Abb. 6:	Risikofaktor: Art der Konditionierung allogener und autologer Patienten .....	44
Abb. 7:	Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Zytostatiker-Basis).....	46
Abb. 8:	Art der Transplantation .....	47
Abb. 9:	Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten .....	49
Abb. 10:	Alter der transplantierten Patienten.....	54
Abb. 11	Häufigkeit von Virus-Nachweisen bei Patient und Spender vor KMT (auf der Basis von 390 Patienten) .....	65
Abb. 12:	Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensraten getrennt nach symptomatischen versus asymptomatischen Patienten im Beobachtungszeitraum.....	91
Abb. 13:	Todesursache bei KMT-Patienten.....	92
Abb. 14:	Die Häufigkeit von viralen Infektionen in unterschiedlichen Perioden nach der Transplantation.....	95
Abb. 15:	Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamt-Überleben nach Transplantationsart im Beobachtungszeitraum.....	101
Abb. 16:	Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei Infektionen.....	109
Abb. 17:	Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei allen Erkrankungen .....	110
Abb. 18:	Häufigkeiten von positiven ADV-Nachweisen bei Erkrankungen.....	111
Abb. 19:	Häufigkeiten von positiven ADV-Nachweisen innerhalb der Erkrankungen .....	112
Abb. 20:	Überlebensfunktion mit negativem ADV-Nachweis erkrankter versus nicht-erkrankter Patienten.....	113
Abb. 21:	Überlebensfunktion mit positivem ADV-Nachweis erkrankter versus nicht-erkrankter Patienten.....	114
Abb. 22:	Überlebensstatus bei Erkrankungen bei positivem Adeno-Virus.....	115
Abb. 23:	Überlebensfunktion bei RTI mit Adeno-Virus-Nachweis.....	117
Abb. 24:	Überlebensfunktion mit ADV-Erkrankungen bei RTI nach Einschätzung des Projektleiters.....	120
Abb. 25:	Überlebensfunktion bei RTI mit Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren.....	124
Abb. 26:	Vergleich der Überlebensfunktionen bei RTI mit Adeno-Virus-Nachweis und Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren .....	125
Abb. 27:	ADV-Nachweise bei RTI mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis) .....	127
Abb. 28:	Vergleich der Überlebensfunktionen bei RTI mit GvHD mit Adeno-Virus-Nachweis (positiv und negativ) und positivem Adeno-Virus-Nachweis .....	128
Abb. 29:	Überlebensfunktion bei Gastroenteritis mit Adeno-Virus-Nachweis.....	129
Abb. 30:	Überlebensfunktion ADV-positiver Patienten bei Gastroenteritis mit GvHD .....	134
Abb. 31:	Überlebensfunktion bei ADV-Gastroenteritis bei GvHD .....	135
Abb. 32:	Überlebensfunktion bei hämorrhagischer Cystitis mit Adeno-Virus-Nachweis .....	136

Abb. 33:	Überlebensfunktion bei allen Patienten mit CMV-Virus-Nachweis .....	143
Abb. 34:	Überlebensfunktion bei RTI Patienten mit CMV-Virus-Nachweis .....	144
Abb. 35:	Überlebensfunktion bei GE Patienten mit CMV-Virus-Nachweis.....	145
Abb. 36:	Überlebensfunktion bei HE Patienten mit CMV-Virus-Nachweis.....	146
Abb. 37:	Überlebensfunktion bei allen Patienten mit RSV-Virus-Nachweis .....	147
Abb. 38:	Überlebensfunktion bei allen Patienten mit Para-/Influenza-Virus-Nachweis.....	148
Abb. 39:	Überlebensfunktion ohne Virus-Nachweis (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) - erkrankte versus nicht-erkrankte Patienten .....	149
Abb. 40:	Überlebensfunktion mit positivemVirus-Nachweis (ADV, RSV, CMV, Para-/Influenza) - erkrankte versus nicht-erkrankte Patienten .....	150
Abb. 41:	Überlebensfunktionen nicht-erkrankter Patienten.....	151
Abb. 42:	Überlebensfunktionen erkrankter Patienten.....	152
Abb. 43:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Erkrankung .....	158
Abb. 44:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Alter des Patienten.....	159
Abb. 45:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Grunderkrankung.....	160
Abb. 46:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Verwandtschaftsgrad .....	161
Abb. 47:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Alter des Spenders .....	162
Abb. 48:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Engraftment .....	163
Abb. 49:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor akute GvHD .....	164
Abb. 50:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Grad der chronischen GvHD .....	165
Abb. 51:	Überlebensfunktion für TRM in Abhängigkeit vom Risikofaktor Adeno-Virus-Nachweis .....	166

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Risikofaktoren nach KMT bei allogener und autologer Transplantation .....	23
Tab. 2:	Humane Herpesviren.....	25
Tab. 3:	Vor- und Nachteile der Transplantation von Knochenmark und Blutstammzellen unterschiedlicher Herkunft.....	33
Tab. 4:	Risikofaktor Grunderkrankung, prozentuale Aufteilung.....	42
Tab. 5:	Risikofaktor Grunderkrankung aufgeteilt auf allogene und autologe Transplantation, prozentuale Aufteilung.....	43
Tab. 6:	Risikofaktor: Art der Konditionierung allogener und autologer Patienten .....	44
Tab. 7:	Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Patientenbasis) .....	45
Tab. 8:	Zytostatika bei autolog und allogen transplantierten Patienten im Detail (auf Zytostatiker-Basis).....	46
Tab. 9:	Art der Transplantation .....	47
Tab. 10:	Risikofaktor: Quelle der Stammzellen (nach Transplantationsart) .....	48
Tab. 11:	Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten .....	48
Tab. 12:	Risikofaktor: Verteilung der HLA-Kompatibilität bei allogen transplantierten Patienten .....	49
Tab. 13:	Risikofaktor: Verteilung der Schweregrade der akuten GvHD bei allogen transplantierten Patienten.....	51
Tab. 14:	Risikofaktor: Verteilung der Schweregrade der chronischen GvHD bei allogen transplantierten Patienten.....	51
Tab. 15:	Risikofaktor: Verteilung der Immunsuppressiva bei allogen transplantierten Patienten (auf Patientenbasis) .....	52
Tab. 16:	Risikofaktor: Antivirale Prophylaxe bei transplantierten Patienten (auf Patientenbasis).....	53
Tab. 17:	Alter der transplantierten Patienten.....	54
Tab. 18:	Geschlecht der transplantierten Patienten .....	55
Tab. 19:	Alter der Spender .....	55
Tab. 20:	Geschlecht der Spender versus Geschlecht der Patienten .....	56
Tab. 21:	Anzahl durchgeföhrter Virus-Test-Kombinationen vor und nach Transplantation.....	57
Tab. 22:	25.913 Proben, extrahiert aus verschiedenen Materialien.....	62
Tab. 23:	Virusstatus vor KMT bei Patient und Spender (auf Patienten-Basis) .....	64
Tab. 24:	Anzahl positiver bzw. negativer Virusnachweise (Screening) nach Zeitintervallen .....	66
Tab. 25:	Symptomatische Erkrankungen (auf Basis der Erkrankungen).....	67
Tab. 26:	Symptomatische Erkrankungen (auf Patienten-Basis) .....	68
Tab. 27:	Vergleich der virologischen Beurteilung (klinisch) mit der Qualität der Probe/Test-Charakteristik: Listing (sortiert nach Beurteilung) .....	80
Tab. 28:	Listing der Virus Nachweise innerhalb der einzelnen Erkrankungen: Adeno-Virus, RSV, Influenza, Parainfluenza, CMV.....	81
Tab. 29:	Anzahl der Erkrankungen pro Patient .....	83
Tab. 30:	Qualitäts-Staging der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen .....	83
Tab. 31:	Testergebnisse in Abhängigkeit von der Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen.....	84

Tab. 32: Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen für relevante Viren (Häufigkeit) .....	85
Tab. 33: Virologische Beurteilung der Qualität der Erkrankungs-Virus-Probe-Test-Kombinationen .....	86
Tab. 34: Zusammenhang der virologischen Beurteilung und der Erkrankungen (Prozentbasis: Erkrankungen; Basis: alle Erkrankungen).....	87
Tab. 35: Zusammenhang der Virus-Probe-Test-Kombinationen und der Erkrankungen (Basis: alle Erkrankungen).....	87
Tab. 36: Aufteilung des Patientenkollektivs (symptomatisch/asymptomatisch).....	88
Tab. 37: Symptomatische Erkrankungen auf Patienten-Basis.....	89
Tab. 38: Symptomatische Erkrankungen auf Erkrankungsbasis .....	90
Tab. 39: Infektionen als Todesursache in Abhängigkeit von der Transplantationsart.....	93
Tab. 40: Positive Virusnachweise nach KMT auf Patientenbasis (nach Transplantationsart) .....	94
Tab. 41: Zusammenhang zwischen Virus-Nachweis bei einzelnen Viren und symptomatischer Erkrankung (auf Patientenbasis) .....	96
Tab. 42: Zusammenhang zwischen Virus-Nachweis bei allen Viren und Erkrankung (auf Patientenbasis) .....	97
Tab. 43: Korrelationen zwischen Mortalität und relevanten Viren bei symptomatischen Patienten.....	98
Tab. 44: Beschreibung der Risikofaktoren ( 478 Patienten ).....	100
Tab. 45: Gestorbene Patienten in Folge der Transplantation in Abhängigkeit von der Transplantationsart.....	102
Tab. 46: Zusammenhang zwischen Art der KMT und Virus-Infektion.....	103
Tab. 47: Zusammenhang zwischen Art der KMT und Virus-Erkrankung .....	103
Tab. 48: Analyse der prognostischen Risikofaktoren.....	106
Tab. 49: Relevante Proben zur Feststellung einer Erkrankung .....	108
Tab. 50: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei Infektionen .....	109
Tab. 51: Quellen der isolierten positiven ADV-Nachweise bei allen symptomatischen Erkrankungen .....	110
Tab. 52: Häufigkeiten von ADV-Nachweisen bei Erkrankungen .....	111
Tab. 53: Überlebensstatus mit positivem Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis) .....	115
Tab. 54: Listing der Todesursache nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis .....	118
Tab. 55: Todesursache nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis.....	118
Tab. 56: Listing der lebenden Patienten nach KMT bei RTI mit positivem ADV-Nachweis .....	119
Tab. 57: Häufigkeit von Erkrankungen bei unterschiedlichen Virus-Nachweisen (auf Patientenbasis) .....	121
Tab. 58: Häufigkeit von Erkrankungen bei unterschiedlichen Virus-Nachweisen (auf Patientenbasis) .....	122
Tab. 59: Überlebensstatus mit Virus-Nachweis bei allen respiratorischen Viren (ADV, RSV, CMV, Para-Influenza, Influenza) (auf Patientenbasis) .....	123
Tab. 60: ADV-Nachweise bei RTI mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis) .....	126
Tab. 61: Listing der Todesursache nach KMT bei Gastroenteritis mit positivem ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=31) .....	130
Tab. 62: Todesursache nach KMT bei Gastroenteritis mit positivem ADV-Nachweis.....	131
Tab. 63: Listing der lebenden Pat. nach KMT bei Gastroenteritis bei positiven ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=19) .....	131
Tab. 64: ADV-Nachweise bei GE mit GvHD und Tox (auf Patientenbasis) .....	132
Tab. 65: Überlebensstatus von GE-Patienten bei GvHD mit Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis) .....	133

Tab. 66:	Listing der Todesursache nach KMT bei hämorrhagischer Cystitis bei positiven ADV-Nachweis (Anz. der Patienten N=5).....	137
Tab. 67:	Überlebensstatus von HC-Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis .....	137
Tab. 68:	Todesursache nach KMT bei hämorrhagischer Cystitis mit positivem ADV-Nachweis .....	138
Tab. 69:	Überlebensstatus von HE-Patienten mit Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis).....	139
Tab. 70:	Listing der Todesursache nach KMT bei Hepatitis bei positiven ADV-Nachweis (Anzahl der Patienten: N=2) .....	139
Tab. 71:	Klinische Beurteilung des Einflusses des Adeno-Virus auf einzelnen Erkrankungen von Patienten mit positivem Adeno-Virus-Nachweis (auf Patientenbasis).....	140
Tab. 72:	Inzidenz a-/symptomatischer Patienten mit ADV-Antikörper-Nachweis vor KMT bei Patient und Spender .....	141
Tab. 73:	Inzidenz symptomatischer Patienten mit ADV-Anitkörper-Nachweis vor KMT bei Patient und Spender .....	141
Tab. 74:	Virus-Infektionen nach KMT versus Spender und Patienten mit ADV-Ak-Nachweis vor KMT (auf Patienten-Basis) .....	142
Tab. 75:	Erkrankungen nach KMT versus Spender und Patienten mit ADV-Ak-Nachweis vor KMT (auf Patienten-Basis) .....	142
Tab. 76:	Kodierungsplan und Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen der Risikofaktoren für die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) (Basis: Allogen transplantierte Patienten) .....	157
Tab. 77:	Rohmodell; erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode) .....	168
Tab. 78:	Erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression nach fünf Schritten (schrittweise Rückwärtsmethode) .....	170
Tab. 79:	Korrelation zwischen akuter und chronischer GvHD .....	171
Tab. 80:	Rohmodell; Erklärende Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode); Wechselwirkung: G1 * CG_CGVH .....	172
Tab. 81:	Neu-Codierungen für kategoriale Variablen .....	174
Tab. 82:	Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression nach drei Schritten (schrittweise Rückwärtsmethode) .....	175
Tab. 83:	Variablen in der Gleichung nach Cox-Regression (Einschlussmethode).....	177
Tab. 84:	Kreuztabelle: Chronische GvHD vs. Todesursache (Lebende nach Tag 100) .....	178
Tab. 85:	Kreuztabelle: Chronische GvHD vs. Todesursache (auf Patientenbasis).....	178

## Abkürzungsverzeichnis

Ag-ELISA	Antigen ELISA
AL	Akute Leukemie
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
AML	Akute Myeloische Leukämische
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BAL	Bronchiallavage
BMDW	Bone Marrow Donors Worldwide
BMT	Bone Marrow Transplantation
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CPE	cytopathogenetic effect in cell culture
DRST	Deutschen Register für Stammzell-Transplantationen
EBMT	European Bone Marrow Tranplantation
ELISA	Enzyme-Linked-Immunological-Sandwich-Assay
FUO	Fever of Unknown Origin
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
aGvHD	akute Graft-versus-Host- Disease
cGvHD	chronische Graft-versus-Host- Disease
GvHR	Graft-versus-Host-Reaktion
HCA	histocompatibility antigen
HD	Hochdosistherapie
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HLA	Human Lymphocyte Antigen
HSV 1/2	Herpes Simplex Virus vom Typ 1 oder 2
IFT	Immunfluoreszenztest
IP	Interstittielle Pneumonie
i.v.	intravenös
KBR	Komplementbindungsreaktion
KM	Knochenmark

KMT	Knochenmarktransplantation
MEIA	In-vitro-Membran-Enzym-Immunoassay
MHC	Haupt-Histokompatibilitätskomplex
MRD	Matched Related Donor
MUD	Matched Unrelated Donor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OMF	Osteomyelofibrose
PBStZT	Peripherie Blutstammzelltransplantat
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHSC	pluripotent haematologic stem cell
RF	Risikofaktoren
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SCT	Stammzellenttransplantation
SICD	severe combined immunodeficiency disease
StZT	Stamzelltransplantation
TBI	Total Body Irradiation
TMB	Tetramethylbenzidin
VOD	(hepatische) Veno-Occlusive Disease
ZKSD	Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland

## Lebenslauf

## **Persönliche Angaben:**

Name: Anna Berand  
Geburtstag: 25. Dezember 1960  
Geburtsort: Opole, Polen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet

## Schulbildung:

1967-1975	Grundschule in Myslowitz, Polen
1975-1980	Gymnasium in Myslowitz, Polen; Abschluss: Abitur
1980-1985	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am medizinisch-wissenschaftliche Institut der Schlesischen Universität; Studium an der Schlesischen Universität in Katowitz, Polen; Abschluss: - Diplommagister für technisch-wissenschaftliche Information

## Beruflicher Werdegang:

01.11.1987	Leiterin des medizinisch-klinischen Zentrums, Abt. Onkologie, Hämatologie, Immunologie im Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, St. Johannes-Hospital, Duisburg
seit 01.02.1999	Medizinische Dokumentarin an der Universitätklinik-Regensburg, Abt. für Hämatologie und Internistische Onkologie

## Bibliographie

### Poster/ Abstracts

**Bross K**, Gnad M, Wodzynski\* A, Andreesen R, Demandt M, Dengler R, Hobelsberger A, Holstege A, Vehling-Kaiser U, Weiß J (Regensburg, Straubing, Landshut, Weiden, D.) (2001), Fludarabine in combination with bendamustine: An effective therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma, *Onkologie*, Sonderheft 6, Vol. 24, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2001, #266, 70

**Bross K**, Berand A, Meyer S, Funk R, Andreesen R (Regensburg, Amberg, D.) (2003), Fludarabine phosphate and cyclophosphamide combined with immunotherapy (Rituximab) once weekly is acceptably safe and highly effective in patients with indolent B-cell-malignancies, EHA 2003, Abstract 1396

**Gnad M**, Wodzynski\* A, Andreesen R, Demandt M, Dengler R, Hobelsberger A, Holstege A, Vehling-Kaiser U, Weiß J, Bross K (Regensburg, Straubing, Landshut, Weiden) (2001); Fludarabine in combination with bendamustine: An effective therapy for indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 24; Suppl 6; Abstract 266;

**Holler E**, Wodzynski\* A, Hahn J, Kolb HJ, Jäger G, Wandt H, Ebell W, Hertenstein B, Schilling K, Ullmann A, Klingebiel T, Duffner U, Schaaf B, Andreesen R (Regensburg, München, Nürnberg, Berlin, Hannover, Jena, Mainz, Tübingen, Freiburg, D.) (2001), Surveillance of the incidence of respiratory viral, adenovirus and CMV-infections in the first 6 month following allogeneic or autologous stem cell transplantation – a prospective study, *Onkologie*, Sonderheft 6, Vol. 24, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2001, #85, 22

**Holler E**, Wodzynski\* A, Kolb HJ, Runde V, Klingebiel T, Wandt H, Ebell W, Hertenstein B, Schilling K, Duffner U, Jäger G, Glasser B, Andreesen R (2002), Adenovirus- and other respiratory virus infections in patients undergoing autologous or allogeneic stem cell transplantation. Final analysis of a prospective multicentre surveillance study, *Onkologie*, Sonderheft 4, Vol. 25, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2002, #448, 130

---

\* Namensänderung: von Wodzynski zu Berand

**Reichle A**, Bross K, Vogt Th, Coras B, Dengler R, Freunek G, Mayer S, Voglhuber M, Schicht Ch, Zaiss M, Wagner H, Thomssen H, Wilke J, Wodzynski\* A, Andreesen R (Regensburg, D.) (2001), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in metastatic tumors: preliminary results, *Onkologie*, Sonderheft 6, Vol. 24, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2001, #175, 48

**Reichle A**, Bross K, Vogt Th, Bataille F, Wild P, Wodzynski\* A, Zaiss M, Wagner H, Klebl F, Messmann H, Krause SW, Dengler R (2002), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in far advanced malignancies, *Onkologie*, Sonderheft 4, Vol. 25, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2002, #87, 26

**Reichle A**, Bross K, Vogt Th, Bataille F, Wild P, Wodzynski\* A, Zaiss M, Wagner H, Klebl F, Messmann H, Krause SW, Dengler R (2002), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in far advanced malignancies, ASCO #19, 2002

**Reichle A**, Vogt Th, Bross K, Bataille F, Berand A, Zaiss M, Wagner H, Krause SW, Andreesen R (2003), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in secondline therapy of advanced melanomas and pre-treated soft tissue sarcomas, *Onkologie*, Sonderheft 5, Band 26, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2003, #V382, 43

**Reichle A**, Klebl F, Bross K, Bataille F, Berand A, Wagner H, Kullmann F, Krause SW, Andreesen R (2003), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in advanced billary tract cancer and hepatocellular carcinoma, *Onkologie*, Sonderheft 5, Band 26, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2003, #P777, 147

**Reichle A**, Rogenhofer S, Bross K, Berand A, Wagner H, Krause SW, Andreesen R (2003), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in advanced renal cell carcinoma, *Onkologie*, Sonderheft 5, Band 26, DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2003, #P973, 201

**Reichle A**, Bross K, Vogt Th, Bataille F, Wild P, Berand A, Klebl F, Krause SW, Dengler R, Andreesen R (2003), Pioglitazone and rofecoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in far advanced malignancies, Abstract 1000, European Journal of Cancer Supplements, Vol. 1, No. 5, September 2003, 299

**Reichle A**, Berand A, Holler E, Andreesen R (2004), Double induction combined with tandem autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive lymphoma, Bone Marrow Transplantation; Vol. 33, Suppl. 1, Abstract P895

### **Publikationen**

**Reichle A**, Vogt Th, Hafner Ch, Bross K, Batallie F, Jauch KW, Berand A, Landthaler M, Andreesen R (2003), Antiangiogenetic therapy with pioglitazone, rofecoxib and metronomic trofosfamide in advanced malignant vascular tumors, European Journal of Cancer Supplements, Vol. 1, No. 5, September 2003, 294

**Vogt Th**, Hafner Ch, Bross K, Batallie F, Jauch KW, Berand A, Landthaler M, Andreesen R, Reichle A (2003), Antiangiogenetic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors, American Cancer Society DOI 10.1002/cncr. 11775, 2251-2256

### **Vorträge**

**Berand A**, Surveillance of the Incidence of Respiratory Syncytial, Adeno, Parainfluenza und Influenza Virus Infection following allogenic and autologous Bone Marrow Transplantation in the first 6 month following after BMT, ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, ICN-Tagung 15.04.2004, Regensburg