

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,  
Nephrologie, Rheumatologie)

**Behandlungsansprechen und laborchemische  
Nebenwirkungen von Cidofovir bei der Bekämpfung  
von Adeno-/BK-Virusinfektionen in der pädiatrischen  
Hämato-Onkologie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Oberwegner, Sven Markus**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. J. Lang

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. T. Ganzenmüller

Tag der Disputation 15.07.2022

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Cidofovir.....	1
1.1.1	Geschichte und Indikation.....	1
1.1.2	Wirkungsbereich .....	2
1.1.3	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik.....	3
1.1.4	Nebenwirkungen .....	6
1.2	Adenovirus .....	9
1.2.1	Geschichte .....	9
1.2.2	Struktur .....	9
1.2.3	Einteilung .....	10
1.2.4	ADV-Infektion.....	11
1.2.5	ADV-Erkrankung.....	13
1.2.5.1	ADV-Erkrankung bei KMT-Patienten.....	13
1.2.5.2	ADV-Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung .....	15
1.2.6	Behandlung.....	16
1.2.6.1	Prophylaktische Behandlung.....	16
1.2.6.2	Präemptive Behandlung.....	16
1.2.6.3	Therapeutische Behandlung .....	23
1.3	BK-Virus.....	25
1.3.1	Geschichte .....	25
1.3.2	Struktur .....	25
1.3.3	Einteilung .....	25
1.3.4	BKV-Infektion .....	26
1.3.5	BKV-Erkrankung .....	27
1.3.5.1	BKV-Erkrankung bei KMT-Patienten.....	27
1.3.5.2	BKV-Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung .....	28
1.3.6	Behandlung.....	29
1.3.6.1	Prophylaktische Behandlung.....	29
1.3.6.2	Präemptive Behandlung.....	30
1.3.6.3	Therapeutische Behandlung .....	32
1.4	Fragestellung .....	34

2	Material und Methoden .....	35
2.1	Grundlegendes .....	35
2.1.1	Ethikvotum .....	35
2.1.2	Beobachtungszeitraum .....	35
2.1.3	Nachsorgeplan für allogene und haploide KMT .....	36
2.1.4	Cidofovir-Protokoll.....	37
2.1.5	Patientenidentifikation .....	37
2.2	Behandlungsansprechen .....	38
2.2.1	Datenerhebung .....	38
2.2.1.1	Patientencharakteristika.....	38
2.2.1.2	Immunsuppression.....	38
2.2.1.3	Immunregeneration.....	38
2.2.1.4	Virologische Daten.....	38
2.2.2	Definition von Auswertungszeitraum und Vergleichszeitraum.	39
2.2.3	Definition von Behandlungsansprechen bzw. -versagen .....	40
2.2.3.1	Prophylaxe einer Virusinfektion.....	40
2.2.3.2	Behandlung einer Virusinfektion .....	40
2.2.3.2.1	Clearance der Viruslast im Stuhl, Urin, Rachensekret und tiefen respiratorischen Sekret .....	40
2.2.3.2.2	Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virus- nachweis im Stuhl bzw. Urin .....	41
2.2.3.2.3	Reduzierung der Viruslast im Plasma .....	41
2.2.3.2.4	Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung .....	42
2.2.3.3	Behandlung einer Viruserkrankung.....	43
2.2.4	Statistische Auswertung, Graphische Darstellung .....	43
2.3	Laborchemische Nebenwirkungen.....	43
2.3.1	Datenerhebung .....	43
2.3.2	Statistische Auswertung, Graphische Darstellung .....	44
3	Ergebnisse .....	45
3.1	Patientencharakteristika.....	45
3.1.1	Allgemeine Daten.....	45
3.1.2	Stammzelltransplantation.....	47
3.2	Behandlungsansprechen .....	50
3.2.1	Beobachtungszeiträume .....	50

3.2.2	Auswertungszeiträume.....	83
3.2.2.1	Allgemeines .....	83
3.2.2.2	Immunsuppression.....	83
3.2.2.3	Immunregeneration.....	84
3.2.3	Vergleichszeiträume.....	85
3.2.3.1	Allgemeines .....	85
3.2.3.2	Immunregeneration.....	86
3.2.4	Behandlungsansprechen bei ADV-Infektion.....	87
3.2.4.1	Prophylaxe einer ADV-Infektion .....	87
3.2.4.2	Behandlung einer ADV-Infektion.....	88
3.2.4.2.1	Clearance der ADV-Kopien im Stuhl:.....	88
3.2.4.2.2	Clearance der ADV-Kopien im Urin, Rachensekret und tiefen respiratorischen Sekret .....	89
3.2.4.2.3	Verhindern der Entwicklung einer ADV-Virämie bei ADV-positivem Stuhl.....	90
3.2.4.2.4	Reduzierung der Viruslast im Plasma .....	91
3.2.4.2.5	Verhindern der Entwicklung einer ADV-Erkrankung .....	93
3.2.4.3	Behandlung einer ADV-Erkrankung .....	94
3.2.4.3.1	ADV-Enteritis .....	95
3.2.4.3.2	ADV-Fieber, -Pneumonie, -Hepatitis und -Enzephalitis.....	96
3.2.5	Behandlungsansprechen bei BKV-Infektion.....	97
3.2.5.1	Prophylaxe einer BKV-Infektion .....	97
3.2.5.2	Behandlung einer BKV-Infektion .....	98
3.2.5.2.1	Clearance der BKV-Kopien im Urin.....	98
3.2.5.2.2	Reduktion der Viruslast im Plasma .....	99
3.2.5.2.3	Verhindern der Entwicklung einer BKV-Virämie bei BKV-positivem Urin .....	101
3.2.5.2.4	Verhindern der Entwicklung einer BKV-Erkrankung bei bestehender BKV-Infektion .....	102
3.2.5.3	Behandlung einer BKV-Erkrankung .....	103
3.2.5.3.1	BKV-Zystitis .....	104
3.2.5.3.2	BKV-Nephritis .....	106
3.3	Laborchemische Nebenwirkungen.....	107
3.3.1	Natrium .....	107
3.3.2	Kalium.....	108

3.3.3	Calcium.....	109
3.3.4	Phosphat.....	110
3.3.5	pH-Wert.....	111
3.3.6	Bikarbonat.....	112
3.3.7	Base Excess .....	113
3.3.8	Kreatinin.....	114
3.3.9	Harnstoff .....	115
3.3.10	Gesamtbilirubin .....	116
3.3.11	Gesamteiweiß .....	117
3.3.12	GOT .....	118
3.3.13	GPT.....	119
3.3.14	Leukozyten.....	120
3.3.15	Neutrophile.....	121
3.3.16	Thrombozyten .....	122
4	Diskussion.....	123
4.1	Auswertungszeiträume und Vergleichszeiträume .....	123
4.2	Behandlungsansprechen bei ADV-Infektion.....	124
4.2.1	Prophylaxe einer ADV-Infektion .....	124
4.2.2	Behandlung einer ADV-Infektion .....	126
4.2.2.1	Clearance der Viruslast im Stuhl/Urin/Rachensekret/TRS ....	127
4.2.2.2	Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virus- nachweis im Stuhl .....	129
4.2.2.3	Reduzierung der Viruslast im Plasma .....	130
4.2.2.4	Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung .....	135
4.2.2.5	Trigger für die Einleitung einer präemptive Behandlung .....	137
4.2.3	Behandlung einer ADV-Erkrankung .....	138
4.3	Behandlungsansprechen bei BKV-Infektion.....	141
4.3.1	Prophylaxe einer BKV-Infektion .....	141
4.3.2	Behandlung einer BKV-Infektion .....	142
4.3.2.1	Clearance der Viruslast im Urin .....	142
4.3.2.2	Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virus- nachweis im Urin.....	145
4.3.2.3	Reduzierung der Viruslast im Plasma .....	146
4.3.2.4	Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung .....	148

4.3.3	Behandlung einer BKV-Erkrankung .....	151
4.4	Laborchemische Nebenwirkungen .....	154
4.4.1	Material und Methoden .....	154
4.4.2	Niere .....	155
4.4.3	Leber .....	157
4.4.4	Blutzellen .....	158
4.5	Beantwortung der Fragestellung .....	160
5	Zusammenfassung.....	162
6	Literatur.....	165
7	Erklärung zum Eigenteil .....	187
8	Danksagung.....	188

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In vitro Vergleich der Wirksamkeit von neun Virostatika bei verschiedenen Viren .....	2
Abbildung 2: Metabolite von Cidofovir.....	4
Abbildung 3: Vergleich von Nebenwirkungen einer Cidofovir-Behandlung bei Patienten ohne und mit begleitender Probenecid-Behandlung .....	8
Abbildung 4: Veränderung der ADV Viruslast im Plasma innerhalb von einer zweiwöchigen Behandlungsdauer mit Cidofovir bei Patienten mit < bzw. $\geq$ 50 T-Zellen / $\mu$ l.....	18
Abbildung 5: Nachsorgeplan der Kinderklinik für PCR-Testungen bezüglich ADV und BKV.....	36
Abbildung 6: Todesursachen, der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten.....	47
Abbildung 7: Verwendete Chemotherapeutika im Patientenkollektiv .....	48
Abbildung 8: In-vitro Behandlung des Transplantates .....	49
Abbildung 9: Beobachtungszeiträume der 66 Patienten.....	50
Abbildung 10: Aufzählung von immunsuppressiven Medikamenten, welche in den Auswertungszeiträumen appliziert wurden.....	83
Abbildung 11: Zahl der Lymphozyten, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ und CD16/56+ Zellen im peripheren Blut zu Beginn und Ende der AZ.....	84
Abbildung 12: Zahl der Lymphozyten, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ und CD16/56+ Zellen im peripheren Blut zu Beginn und Ende der VZ.....	86
Abbildung 13: Auftreten einer neuen ADV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ) .....	87
Abbildung 14: Clearance der ADV-Kopien im Stuhl unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ) .....	88
Abbildung 15: Auftreten einer ADV-Virämie bei Patienten mit ADV-Kopien im Stuhl unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ) .....	90
Abbildung 16: Reduktion der Viruslast einer ADV-Virämie unter Cidofovir-Behandlung.....	91
Abbildung 17: Auftreten einer ADV-Erkrankung bei Patienten mit bestehender ADV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ).....	93
Abbildung 18: Formen und Outcome, der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen ADV-Erkrankungen.....	94
Abbildung 19: Verlauf der ADV-Enteritiden unter Cidofovir-Behandlung .....	95
Abbildung 20: Clearance der BKV-Kopien im Urin unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ) .....	98
Abbildung 21: Reduktion der Viruslast einer BKV-Virämie unter Cidofovir-Behandlung.....	99

Abbildung 22: Auftreten einer BKV-Virämie bei Patienten mit bestehender BKV-Virurie unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ).....	101
Abbildung 23: Auftreten einer BKV-Erkrankung bei Patienten mit bestehender BKV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ).....	102
Abbildung 24: Verlauf der BKV- Zystitiden unter Cidofovir-Behandlung.....	104
Abbildung 25: Zusätzlich zu Cidofovir verwendete Therapeutika zur Behandlung der aufgetretenen BKV-Zystitiden im Beobachtungszeitraum.....	105
Abbildung 26: Natrium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	107
Abbildung 27: Kalium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	108
Abbildung 28: Calcium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	109
Abbildung 29: Phosphat im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	110
Abbildung 30: pH-Wert im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	111
Abbildung 31: Bikarbonat im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	112
Abbildung 32: Base Excess im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	113
Abbildung 33: Kreatinin im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. ....	114
Abbildung 34: Harnstoff im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	115
Abbildung 35: Gesamtbilirubin im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	116
Abbildung 36: Gesamteiweiß im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	117
Abbildung 37: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	118
Abbildung 38: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir.....	119
Abbildung 39: Leukozyten im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	120
Abbildung 40: Neutrophile im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	121
Abbildung 41: Thrombozyten im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir .....	122

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Adenoviren.....	10
Tabelle 2: Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Behandlung bei ADV-Infektion .....	20
Tabelle 3: Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Behandlung bei ADV-Erkrankung.....	24
Tabelle 4: Einteilung der BK-Viren .....	25
Tabelle 5: Einteilung des Schweregrades einer BKV-Zystitis .....	28
Tabelle 6: Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Cidofovir- Behandlung bei BKV-Virämie und -Virurie .....	31
Tabelle 7: Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Cidofovir- Behandlung bei BKV-Zystitis .....	33
Tabelle 8: Dosierung von Probenecid bei Gabe von Cidofovir in der Kinderklinik Tübingen .....	37
Tabelle 9: Diagnosen des Patientenkollektives .....	45
Tabelle 10: Remissionsstatus der onkologischen Patienten vor Transplantation.....	46
Tabelle 11: Details zu Spendertyp, HLA-Übereinstimmung und Stammzellquelle .....	48
Tabelle 12: Clearance der ADV-Kopien im Urin, Rachensekret und TRS in AZ und VZ .....	89
Tabelle 13: Behandlungsansprechen bei ADV-Fieber, -Pneumonie, -Hepatitis und -Enzephalitis .....	96

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADV</b>	Adenovirus
<b>AIDS</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>ATG</b>	Antithymozytenglobulin
<b>AZ</b>	Auswertungszeitraum
<b>BCV</b>	Brincidofovir
<b>BKV</b>	BK-Virus
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>CDV</b>	Cidofovir
<b>CDVpp</b>	Cidofovir Diphosphat
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CR</b>	Complete Response
<b>DLI</b>	Donorlymphozyteninfusion
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>dsDNA</b>	doppelsträngige DNA
<b>EC50</b>	mittlere effektive Konzentration
<b>ECIL</b>	European Conference on Infections in Leukemia
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>GvHD</b>	Graft-versus-Host-Disease
<b>HC</b>	Hämorrhagische Zystitis
<b>HHV-6</b>	Humanes Herpesvirus 6
<b>HHV-8</b>	Humanes Herpesvirus 8
<b>HLA</b>	Humane Leukozyten Antigen
<b>hOAT</b>	human renal organic anion transporter
<b>HPV</b>	Humane Papillomviren
<b>HSV-1</b>	Herpes simplex Virus-1
<b>HSV-2</b>	Herpes simplex Virus-2
<b>IC50</b>	mittlere inhibitorische Konzentration
<b>JCV</b>	JC-Virus
<b>kg KG</b>	Kilogramm Körpergewicht
<b>Ki</b>	Inhibitor konstanten
<b>KMT</b>	Knochenmarktransplantation
<b>MRP4</b>	Multidrug Resistance-associated Protein 4
<b>NR</b>	Non Response
<b>PBSC</b>	peripheren Blutstammzellen
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PR</b>	Partial Response
<b>RBV</b>	Ribavirin
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>VZ</b>	Vergleichszeitraum
<b>VZV</b>	Varizella-Zoster-Virus

# **1 Einleitung**

## **1.1 Cidofovir**

### **1.1.1 Geschichte und Indikation**

Der Wirkstoff Cidofovir (CDV) wurde am Prager „Institute of Organic Chemistry and Biochemistry“ von dem Chemiker Antonín Holý entdeckt. Sein Freund Eric De Clercq, ein Mediziner, kannte einen Chemiker, der sich in der Vergangenheit bereits mit Nukleinsäuren auseinandergesetzt hatte: John Martin. Er arbeitete mit Holý weiter an seinen Entdeckungen und gründete später das Unternehmen Gilead Sciences Inc., welches die Rechte an der Entwicklung des neu entdeckten Medikamentes erhielt. Diese drei Freunde, auch als „Holý Trinity“ bekannt, entwickelten neben CDV noch weitere bedeutende Medikamente, wie z.B. Tenofovir (1).

Das von Holý und seinen Kollegen entdeckte Medikament wurde unter dem Namen Vistide® am 23. April 1997 in der European Union zugelassen (2). Das Präparat durfte bei AIDS-Patienten mit CMV-Retinitis, die nicht unter einer komorbiden Nierenfunktionsstörung litten, angewendet werden. Da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht in einer pädiatrischen Population untersucht wurde, gab es keine Empfehlung für eine Verwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (3). Im Februar 2013 konnten bei der routinemäßigen Verpackung unlösliche Partikel in einer Charge beobachtet werden. Daraufhin stellte der Hersteller die Produktion ein und begann eine Untersuchung der Problematik (4). Am 22. August 2014 entzog die Europäische Kommission die Marktzulassung auf Bitten des Herstellers Gilead Sciences. Dies erbat sich der Hersteller einerseits wegen andauernden Problemen bei der Produktion und andererseits wegen der sinkende Inzidenz der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten (2).

Seit dem 11. Oktober 2016 wird CDV unter dem Namen „Cidofovir Tillomed“ von der Tillomed Pharma GmbH auf dem deutschen Markt vertrieben (5).

### 1.1.2 Wirkungsbereich

CDV wurde 1997 lediglich zur Verwendung für die CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten in der Europäischen Union zugelassen (3). Seither wurde die Wirksamkeit von CDV jedoch auch gegenüber anderen Viren untersucht.

Dabei wurde vorwiegend der Einsatz von CDV an doppelsträngige DNA-Viren (dsDNA-Viren) untersucht. Eine Übersichtsarbeit von Chemaly et al. aus dem Jahr 2019 fasst die Ergebnisse bisher erfolgter in vitro Studien an dsDNA-Viren zusammen: Dabei lagen alle oder die Mehrheit der EC<sub>50</sub>-Werte <10µM bei 8/13 untersuchten Viren (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-8, ADV, JCV), bei 3/13 Viren (EBV, VACV, VARC) gab es vereinzelt EC<sub>50</sub>-Werte <10µM und bei 2/13 (HPV-11, BKV) lagen alle EC<sub>50</sub>-Werte >10µM. Im Hinblick auf die Wirkungsbreite belegte CDV im Vergleich mit 8 anderen Virostatika den zweiten Platz hinter Brincidofovir (BCV) (6).

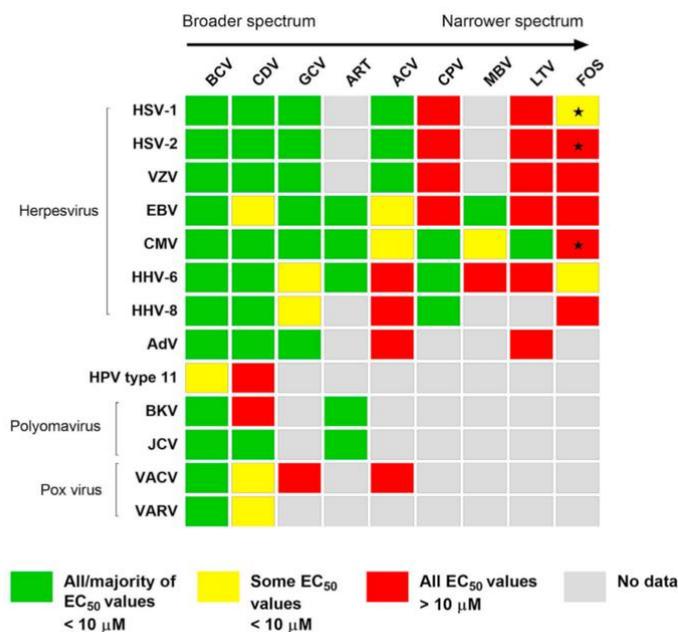


Fig. 2. Heat map of antivirals ordered by spectrum of activity (EC<sub>50</sub> < 10 µM). Antivirals were ordered according to their spectrum of activity using an EC<sub>50</sub> cut-off value of 10 µM. Footnote: Data for HHV-6A and HHV-6B are combined in the category HHV-6. See Table 3 for separate data for HHV-6A and HHV-6B. \*Approved for treatment of CMV retinitis in patients with AIDS and treatment of refractory HSV infections in immunocompromised patients. **Antivirals:** ACV, acyclovir; ART, artesunate; BCV, brincidofovir, CDV, cidofovir; CPV, cyclopropavir; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; LTV, letermovir; MBV, maribavir. **Viruses:** AdV, adenovirus; BKV, BK virus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein Barr virus; HSV-1, herpes simplex virus-1; HSV-2, herpes simplex virus-2; HHV-6, human herpesvirus-6; HHV-8, human herpesvirus-8; HPV, human papilloma virus; JCV, JC virus; VACV, vaccinia virus; VZV, varicella zoster virus; VARV, variola virus. Note: The HPV assay is based on cytotoxicity against HPV-transformed cell lines, therefore values reported are CC<sub>50</sub> rather than EC<sub>50</sub> values. Source references are listed in the appendices.

**Abbildung 1:** In vitro Vergleich der Wirksamkeit von neun Virostatika bei verschiedenen Viren. Die Auswertung fasst die Ergebnisse aus 210 Publikationen zusammen. Quelle: Chemaly et al. 2019.

Zusätzlich zu diesen in-vitro Untersuchungen an dsDNA-Viren im Labor, testete man die Wirksamkeit von CDV an mit dsDNA-virusinfizierten Patienten. Zu den meisten oben genannten Viren finden sich in der Literatur Berichte über die Anwendung am Patienten.

Neben den Untersuchungen an dsDNA-Viren, gibt es mittlerweile auch eine in-vitro Untersuchung zu dem Einsatz von CDV an einem einzelsträngigen DNA-Virus. So konnte eine hemmende Wirkung bei dem Parvovirus B19 nachgewiesen werden (7).

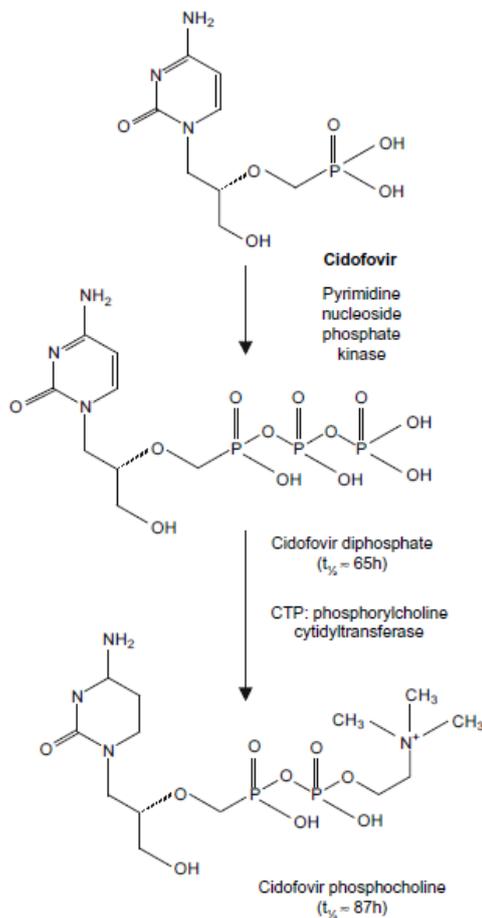
### **1.1.3 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik**

CDV (HPMPC; (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine) wird intravenös als Kurzinfusion appliziert. Es wurden weitere Applikationsformen, wie die orale und subkutane Gabe, untersucht. Jedoch fand man dabei Nachteile gegenüber der intravenösen Applikation. So liegt bei oraler Gabe die Bioverfügbarkeit lediglich bei <5%. Die subkutane Applikation weist zwar eine annähernd äquivalente Bioverfügbarkeit zu der intravenösen Applikation auf, jedoch erlauben einerseits die Entwicklung einer transienten lokalen Fibrose und andererseits die hohen Gabevolumina keine Dosierung oberhalb von 3mg/kg (8, 9).

Die Proteinbindung im Plasma von CDV liegt bei <0,5% und ist damit vernachlässigbar. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5l/kg, sodass man annehmen kann, dass CDV sich im Gesamtkörperwasser verteilt (9, 10). Studien mit Verwendung von radiomarkierten CDV an Ratten und Kaninchen konnten die Aufnahme von CDV in viele verschiedene Organe zeigen. So fand man bei Kaninchen CDV unter anderem in den Nieren, Leber, Lunge, Milz, Haut und der Skelettmuskulatur. Die Nieren waren mit Abstand das Organ mit der höchsten Konzentration. Der renale Kortex war zu allen Messzeitpunkten >3 Mal so stark belastet wie das Nierenmark (10, 11).

Nach Eintritt in die Zelle durch Flüssigphasen-Endozytose muss das Prodrug CDV zunächst enzymatisch aktiviert werden (9, 12). Dies geschieht nicht wie bei Ganciclovir oder anderen Nukleosidanaloga durch virale Nukleosid Kinasen,

sondern durch zelluläre Enzyme (9, 13). Eine Übersicht über den Metabolismus von CDV kann Abbildung 2 entnommen werden.



**Abbildung 2:** Metabolite von Cidofovir.  
 Quelle: in Anlehnung an Cundy et al. 1999

In einem ersten Schritt phosphoryliert das Enzym Pyrimidin-Nukleosid-Phosphat-Kinase CDV zu dem Metaboliten Cidofovir Diphosphat (CDVpp). Dieses weist eine Halbwertszeit von circa 65h auf und stellt den aktiven Metaboliten von CDV dar. Anschließend wird dieser Metabolit durch das Enzym Phosphorylcholine Ctidyltransferase noch mit Cholin konjugiert, sodass Cidofovir Phosphocholin entsteht, welches eine Halbwertszeit von ungefähr 87h aufweist. Eventuell fungiert dieses als Reservoir für Cidofovir Diphosphat. Die phosphorylierten Metabolite von CDV konnte man weder im Plasma noch im Urin nachweisen, was vermutlich darin begründet ist, dass die zelluläre Permeabilität für sie sehr gering ist (9, 10, 13, 14). Die aktive Form von Cidofovir CDVpp, ein Desoxycytidintriphosphat Analogon (15), verfügt über eine 8-80fach höhere

Affinität zur CMV DNA-Polymerase, also zur humanen DNA-Polymerase (16). Bisher hat man verschiedene Hemmmechanismen von CDVpp herausgefunden. So konnte in einer Studie an dem Virus CMV zum Einem gezeigt werden, dass CDV nach Einbau in den Nukleinsäurestrang die Geschwindigkeit der Elongation reduziert und zum Anderem die 3'-to-5' Exonuklease-Aktivität der CMV DNA-Polymerase behindert, sodass das Enzym nicht in der Lage ist das eingebaute CDV-Molekül wieder zu entfernen (17). Diese Erkenntnisse konnte man bisher sowohl am Vacciniavirus als auch am Adenovirus nachweisen (15, 18). Zusätzlich fand man in der Untersuchung am Adenovirus, dass erhöhte Konzentrationen an CDVpp die ADV DNA-Polymerase direkt hemmen (18). Weiter fand man heraus, dass CDV bei HPV-befallenen Zellen als ein Induktor der Apoptose fungiert. Dieses könnte zumindest bei HPV einen weiteren Wirkungsmechanismus darstellen (19). CDV wird hauptsächlich renal eliminiert (8). So konnte man nach intravenöser Applikation circa 90% des applizierten CDV innerhalb von 24h in unveränderter Form im Urin wiederfinden (9). Es scheint eine Kombination aus Filtration und tubulärer Sekretion an der renalen Elimination beteiligt zu sein (10). Bei Erwachsenen liegt die renale Clearance bei  $129 \pm 24$  ml/h/kg und die terminale Halbwertszeit bei  $2,6 \pm 1,2$ h (9). 20 Jahre nach Veröffentlichung dieser Daten bezüglich der Pharmakokinetik von CDV in Erwachsenen wurden im Jahr 2015 das erste Mal Daten hierzu von einem pädiatrischen Patientenkollektiv veröffentlicht. Die meisten pharmakokinetischen Parameter waren hierbei vergleichbar mit den bereits bezüglich Erwachsenen von Cundy et al. 1995 veröffentlichten Daten. Jedoch war die Halbwertszeit mit 5,9h deutlich länger (20). 2018 publizierte Neant et al. ebenfalls eine pharmakokinetische Auswertung zu einem pädiatrischen Patientenkollektiv und fand lediglich eine Halbwertszeit von 2h (21).

## **Nebenwirkungen**

Seit Zulassung und Anwendung von CDV an Patienten konnte man mehrere potenzielle Nebenwirkungen beobachten.

Der wohl prominenteste Vertreter der Nebenwirkungen von CDV ist die Nephrotoxizität. In einer retrospektiven Analyse von 10 Transplantationszentren konnte bei 31% der vorwiegend pädiatrischen Patienten Zeichen einer Nierenschädigung gefunden werden (22).

CDV wird durch den hOAT-1 (human renal organic anion transporter 1) über die basolaterale Membran der Nierenzellen transportiert. In der Niere wird darüber hinaus zusätzlich der hOAT-2 exprimiert. Dieser ist nicht in der Lage CDV zu transportieren. Ein weiterer Transporter dieser Familie, der hOAT-3, kann ebenfalls CDV in die Nierenzellen transportieren. Jedoch scheint seine Bedeutung der vom hOAT-1 hierbei zu unterliegen (23, 24). Nach Aufnahme von CDV in den Intrazellularraum, kommt es zu einer Akkumulation. Dies liegt vermutlich daran, dass die Aufnahme effizienter abläuft als die Sekretion in das tubuläre Lumen (25). Die genauen Transporter, welche für die tubuläre Sekretion verantwortlich sind, konnten bisher nicht identifiziert werden. MRP4 (multidrug resistance-associated protein 4), welches für den luminalen Efflux von den mit CDV verwandten Nukleotidanaloga Adefovir und Tenofovir verantwortlich ist, scheint für den Efflux von CDV keine bedeutende Rolle zu spielen (26). Das akkumulierte CDV beeinträchtigt verschiedenste intrazelluläre Mechanismen. So vermutet man, dass Cidofovir-Phosphocholine die Synthese und/oder den Abbau von Membranphospholipiden stört, was wiederum zu einem Schaden der betroffenen Zellen und im äußersten Fall zu einer Zellnekrose führt (27). Des Weiteren induziert CDV dosisabhängig die Apoptose in Nierenzellen des proximalen Tubulus. Je höher die intrazelluläre Konzentration, desto höher der Anteil an apoptotischen Zellen. Dabei scheint die Caspase 3 eine bedeutende Rolle im apoptotischen Signalweg zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass eine Inhibierung der Caspase 3 durch Z-DEVD-FMK (ZAsp(OMe)-Glu(OMe)-Val-DL-Asp(OMe)-fluoromethylketone) die CDV-induzierte Apoptose verhindern kann (28).

In Folge der Zellschädigung kann es zu einem Fanconi-Syndrom oder akuten Nierenversagen kommen (28, 29). Mögliche Hinweise auf die Zellschädigung sind hierbei eine Proteinurie, Glukosurie, Bikarbonaturie, Phosphaturie, Polyurie oder erhöhte Serum-Kreatinin-Werten (9). Bei manchen Patienten ist der durch Cidofovir ausgelöste Schaden am proximalen Tubulus irreversibel, sodass die Patienten im Verlauf dialysiert oder nierentransplantiert werden müssen (28, 30, 31).

Um der Nierenschädigung entgegenzuwirken, gibt es folgende Ansätze: Zum Einem ist eine genügend hohe intravenöse Hydrierung erforderlich. Der Hersteller Gilead® empfahl für sein Produkt Vistide die Gabe von mindestens 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung. Diese sollte 1-2h vor der Vistide Gabe verabreicht werden. In dem Fall, dass der Patient einen weiteren Liter Kochsalzlösung vertragen würde, sollte dieser mit Beginn der CDV-Infusion oder unmittelbar danach über einen Zeitraum von 1-3h verabreicht werden (32). Ein weiterer Ansatz ist der Verzicht auf eine begleitende Therapie mit anderen nephrotoxischen Medikamenten. Der Hersteller Gilead® bezeichnete folgende Medikamente als kontraindiziert und empfahl deren Absetzen mindestens 7 Tage vor der Gabe von CDV: Intravenöse Aminoglykoside (z.B. Tobramycin, Gentamycin und Amikacin), Vancomycin, Fosfocarnet, Amphotericin B, intravenöses Pentamidin, und nichtsteroidales Antirheumatika (32). Darüber hinaus ist die Applikation von Probenecid erforderlich. Laut Hersteller Gilead® müssen 2g Probenecid drei Stunden vor und je 1g Probenecid zwei und acht Stunden nach der CDV-Infusion gegeben werden (32). Probenecid, p-(di-n-propylsulfamyl)-Benzoessäure fungiert als ein klassischer kompetitiver Inhibitor des hOAT (33, 34). Sowohl der hOAT-1, als auch hOAT-3 können durch Probenecid gehemmt werden. Der  $K_i/IC_{50}$ -Wert für den hOAT-1 liegt bei 4,3-12,5 $\mu$ M und für den hOAT-3 bei 1,3-44 $\mu$ M (35). An Kaninchennieren konnte gezeigt werden, dass durch die begleitende Probenecid-Therapie, die Akkumulation von CDV in die Nierenzellen des Kortex um bis zu 50% abnimmt (11). In Folge der Wirkung von Probenecid wird die tubuläre Sekretion nahe vollständig gehemmt (9, 11). In einer Untersuchung an 19 Patienten konnte Lalezari et al. zeigen, dass die Probenecid-Gabe mit einer verminderten

Nephrotoxizität einhergeht. Im Vergleich zu den Patienten ohne begleitende Probenecid-Therapie wurden lediglich eine Proteinurie und milde Kreatininerhöhungen beobachtet (siehe Abbildung 3). Diese schienen reversibel innerhalb von 1-3 Wochen. Eine Glukosurie, Absinken des Serumphosphates oder -bikarbonates konnte man bei diesen Patienten nicht beobachten (36). In 44-56% der Fälle kommt es zu Probenecid-assoziierten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Nausea, Emesis, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen oder Asthenie. Diese führen in 4-7% der Fälle zum Abbruch der Probenecid-Therapie. In zwei Studien von Lalezari et al. waren sämtliche beobachteten Nebenwirkungen innerhalb von 12-72h reversibel (25, 37). Zur Vorbeugung der Probenecid-assoziierten Nausea und Emesis empfiehlt der Hersteller Gilead einerseits den Verzehr von Nahrungsmittel vor jeder Probenecid-Gabe und andererseits die Applikation von Antiemetika (32).

Cidofovir regimen (mg/kg), n	Mean exposure (mg/kg) (range)	No. with		
		Proteinuria $\geq 2^{\dagger}$	Glucosuria	Serum creatinine $\geq 2$
<b>Alone</b>				
0.5, 5	4 (3-5)	0	0	0
1.0, 5	4 (4)	1	0	0
3.0, 5	27 (12-51)	2	3	1
10.0, 5	25 (20-43)	4	4	3
<b>Modified*</b>				
3.0 <sup>†</sup> , 8	29 (9-51)	1	0	0
5.0 <sup>†</sup> , 4	36 (15-67)	1	0	0
5.0 <sup>‡</sup> , 5	34 (20-45)	1	0	0
7.5, 2	30 (8-52)	1	0	0

\* All patients received 4 g of probenecid orally: 2 g (3 h before cidofovir), 1 g (2 h after cidofovir), and 1 g (8 h after cidofovir).

<sup>†</sup> Administered weekly.

<sup>‡</sup> Administered weekly  $\times 2$ , then every 2 weeks.

**Abbildung 3:** Vergleich von Nebenwirkungen (Proteinurie, Glukosurie, Serumkreatinin-Anstieg) einer Cidofovir-Behandlung bei Patienten ohne und mit begleitender Probenecid-Behandlung.

Quelle: Lalezari et al. 1995

Neben der prominenten Nebenwirkung der Nephrotoxizität, gibt es noch eine Reihe von weiteren Nebenwirkungen, die mit CDV in Verbindung gebracht werden. So ist die Neutropenie eine weitere beschriebene Nebenwirkung. Hierzu gibt es sowohl größere Datenauswertung (25, 36) als auch vereinzelt Fallberichte in der Literatur (38, 39). Darüber hinaus gibt es Berichte zu okulären (40, 41), karzinogenen (32) und embryotoxischen (32, 42) Nebenwirkungen.

## **1.2 Adenovirus**

### **1.2.1 Geschichte**

Die ersten Adenoviren wurden 1953 von dem amerikanischen Virologen Wallace P. Rowe entdeckt, als dieser Zellkulturen aus Adenoiden von Kindern herstellte. Nach einer Beobachtungszeit von mehreren Tagen bis Wochen fand er bei 33 Kulturen eine Zelldegeneration. Das Pathogen, welches er aus diesen Kulturen isolierte, nannte er „adenoid degeneration agent“ (43). Annähernd zeitgleich entdeckten Hilleman et al. ein bisher unbekanntes Pathogen, welches sie aus Patienten mit akuter respiratorischer Erkrankung gewannen. Sie bezeichneten es als „Respiratory Illness agent 67“. Kurze Zeit später konnte in zwei Laboren eine immunologische Beziehung zwischen den beiden neu entdeckten Pathogenen gefunden werden (44). Am 25. Mai 1956 trafen sich in New York City, Vertreter aus der ersten Forschungszeit auf dem Gebiet der Adenoviren, um eine zufriedenstellende Namensgebung zu finden. Die Forscher konnten sich auf den Namen „adenovirus group“ einigen (45).

### **1.2.2 Struktur**

Die Mitglieder der Adenovirus-Gruppe sind ca. 65-80nm große, unbehüllte Viren (46–50). Ihr Viruskapsid besitzt eine ikosaedrische Form mit 20 Seitenflächen, 30 Kanten und 12 Eckpunkten (51–53) und besteht aus den drei Antigenen Hexon, Penton und Fiberprotein (54). Innerhalb des Kapsids findet man das Genom in Form von linearer doppelsträngiger DNA (55, 56) mit einer Größe von ungefähr 35-36 Kilobasen (57–62). In Folge der fehlenden Virushülle besitzen Adenoviren eine erhöhte Umweltresistenz. So können Adenoviren bis zu 49 Tage auf Oberflächen wie Metall oder Plastik überleben (63). In Folge der fehlenden Virushülle sind Adenoviren resistent gegenüber vielen Desinfektionsmitteln (64). In Leitungswasser können Adenoviren mindestens 50 Tage überleben. Sie sind damit deutlich stabiler als Polioviren und Hepatitis A-Viren (65). Im Vergleich mit anderen enterischen Viren, sind Adenoviren die resistentesten gegenüber UV-Bestrahlung bei der Wasseraufbereitung (66). Dies erklärt man sich durch die doppelsträngige DNA der Adenoviren. Im Falle einer Schädigung können womöglich DNA-Reparaturmechanismen der Wirtszelle diese beheben (67).

### 1.2.3 Einteilung

Die Familie der Adenoviren kann in 7 Spezies (A bis G) unterteilt werden. Dabei haben die Mitglieder einer Spezies einen phylogenetischen Abstand von <5%, besitzen eine ähnliche Nukleotidzusammensetzung, können genetisches Material mit anderen Viren der Spezies austauschen und verfügen über einen ähnlichen Tropismus für bestimmte Organe (68). Eine weitere Subtypisierung ist in sogenannte Typen möglich (64). Gemäß der Human Adenovirus Working Group gibt es aktuell 103 verschiedene Typen (siehe Tabelle 1) (69, 70). Dabei wurden die ersten 51 durch Serotypisierung und alle weiteren durch Genotypisierung identifiziert (64). 2007 wurde das erste Adenovirus durch Genotypisierung identifiziert: ADV-52. Da sich dieses Virus stark von den anderen bisher bekannten humanen Adenoviren unterschied, wurde es einer neuen Spezies, der Spezies G, zugerechnet (71). In Folge der Wandlung, dass neue ADV-Typen nicht mehr primär durch Serotypisierung, sondern durch Genotypisierung identifiziert wurden, verließ man die ursprüngliche Begrifflichkeit „serotype“ und ersetzte sie durch die Bezeichnung „type“ (72).

**Tabelle 1:** Einteilung der Adenoviren

Spezies	Typen
A	12, 18, 31, 61
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68, 76-79
C	1, 2, 5, 6, 57, 89
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-65, 67, 69-75, 80-88, 90-103
E	4
F	40, 41
G	52

Quelle: Kosulin et al. 2019

#### 1.2.4 ADV-Infektion

Eine Infektion mit Adenoviren kann bereits intrauterin erfolgen (73–75). Nach der Geburt gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten sich mit ADV zu infizieren. Hierzu gehören der Kontakt mit: Aerosolen (76), kontaminiertem Wasser (nicht-ausreichend chloriertem Schwimmbadwasser, verunreinigtem Trink-/Toilettenwasser) (77–79), kontaminierten Gegenständen (ophthalmologische Instrumente, Kissen, Schließfächer, Wasserhähne, Toilettenspülung/-sitze, Stühle, Müllereimerdeckel, Türgriffe) (78, 80–83) und kontaminiertes Personal (84, 85). Nach der primären Infektion mit ADV, kann die Virus-DNA in mukosalen Lymphozyten von den Tonsillen, Adenoiden, Ösophagus, Magen, Dünndarm und Dickdarm persistieren (86–88). Man geht davon aus, dass auch bei gesunden Individuen eine geringe Menge an infektiösen Viren aus den Lymphozyten freigesetzt wird und diese Viren sich dann hauptsächlich in intestinalen Epithelzellen vermehren. In Folge des intakten Immunsystems wird die Infektion aber kontrolliert und eliminiert. Hat ein Patient eine Immunschwäche, zum Beispiel in Folge einer Stammzelltransplantation, so fällt die Kontrolle des Immunsystems weg und es kann zur massenhaften Vermehrung des Virus kommen (89, 90).

Im Allgemeinen infizieren sich Kinder besonders häufig mit den ADV-Typen 1-7, 18 und 31. Am häufigsten findet man Antikörper gegen Typ 2 im Blut von Kindern. Bis zum 6. Lebensjahr haben 92% der Kinder gegen mindestens einen Typ Antikörper im Blut (91). Bei Kinder nach Stammzelltransplantation findet man vorwiegend folgende Typen in absteigender Frequenz: 2 (25,6%), 1 (20,1%), 31 (17,7%), 3 (7,9%), 7 (6,3%), 5 (5,1%), 6 (3,5%). Daran schließen sich die ADV-Typen 4, 41, 12, 14, 11, 29, 8, 18, 21, 32, 34, 45 an, welche zusammen eine Frequenz von 14% besitzen. Für die Erhebung dieser Zahlen, wurden 254 Patienten aus unterschiedlichen Zentren ausgewertet. Dabei weicht die Gesamtfrequenz (100,2%) leicht von 100% ab, was durch die vorgenommenen Rundungen zu erklären ist (88, 92–99). Vergleicht man die Frequenzen der einzelnen Typen von gesunden Kindern mit den Frequenzen der stammzelltransplantierten Kinder kommt man auf ähnliche Ergebnisse. Patienten können mit multiplen ADV-Typen infiziert sein. Die Häufigkeit einer Koinfektion

liegt im Bereich von 1,5-19% (100–105). Immunsupprimierte Patienten sind häufiger als immunkompetente Patienten betroffen. Innerhalb der immunsupprimierten Patientengruppe sind Kinder unter 7 Jahren häufiger als Kinder über 7 Jahren betroffen (106). Ein Grund warum immunsupprimierte Patienten häufiger betroffen sind, könnte folgender sein: Manche Patienten haben wegen ihrer Immunsuppression eine chronische ADV-Infektion mit einem gewissen „ersten“ ADV-Typ. In Folge ihrer Immunsuppression und der damit verbundenen Anfälligkeit für virale Infekte, kommt es nun zum Erwerb von weiteren ADV-Typen (107). Immunsupprimierte Patienten können in Folge ihrer Immunsuppression eine chronische ADV-Infektion entwickeln. Ein Patient kann mit mehreren ADV-Typen aus der gleichen Spezies oder mit mehreren ADV-Typen aus verschiedenen Spezies infiziert sein (100). Man geht davon aus, dass es in Folge von Koinfektionen zur Entstehung von neuen rekombinanten Adenovirusvarianten kommen kann (100, 105, 108).

Bei stammzelltransplantierten Patienten spricht man von einer ADV-Infektion, wenn in einer Körperflüssigkeit oder einem Gewebe ADV detektiert werden kann, ungeachtet ob der Patient Symptome zeigt oder nicht (109). Gemäß den Empfehlungen der ECIL (=European Conference on Infections in Leukemia) handelt es sich um eine lokale Infektion, wenn es einen Virusnachweis in einer Gewebebiopsie oder Körperflüssigkeit, mit der Ausnahme von Blut, gibt. Kann man hingegen ADV im Blut nachweisen, darf man die Infektion als systemische Infektion oder Virämie bezeichnen (110). Die Inzidenz für eine ADV-Infektion nach Stammzelltransplantation liegt bei pädiatrischen Patienten im Bereich von 6-44% (111–118). Meist tritt die Infektion innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auf (112, 113, 118, 119). Man geht davon aus, dass die Infektion bei stammzelltransplantierten Patienten meist eine Reaktivierung einer persistierenden ADV-Infektion darstellt und keine de-novo Infektion vom Spender oder aus der Umwelt ist (90). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer ADV-Infektion nach Transplantation zählt man: junges Alter bei KMT (120–123), allogene KMT (123, 124) T-Zell-Depletion, (116, 122, 125) HLA-Mismatch (121, 124), Verwendung von Alemtuzumab in der Konditionierung (126) und das Auftreten einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) (120, 121, 126).

## **1.2.5 ADV-Erkrankung**

### **1.2.5.1 ADV-Erkrankung bei KMT-Patienten**

Bei stammzelltransplantierten Patienten spricht man von einer ADV-Erkrankung, wenn zu einer ADV-Infektion Symptome hinzukommen. Gibt es eine bestätigende histologische Untersuchung in dem entsprechenden Organ, so darf man, gemäß den ECIL-Definitionen, von einer bestätigten ADV-Erkrankung sprechen. Gibt es keinen histologische Nachweis, so redet man von einer wahrscheinlichen ADV-Erkrankung (110).

12-75% der Patienten mit einer ADV-Infektion entwickeln Symptome und erfüllen damit die Kriterien einer ADV-Erkrankung (22, 111–114, 126–128). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer ADV-Erkrankung zählt man den Virusnachweis in multiplen statt nur einem singulären Probenmaterial (93, 123, 129), das Vorhandensein einer moderaten bis schweren GvHD (129) und das Vorliegen einer schweren Lymphozytopenie von  $<300/\mu\text{l}$  (130).

Es gibt eine Vielzahl von klinischen Erscheinungsformen einer ADV-Erkrankung. Eine der häufigsten Erscheinungsformen ist die Gastroenteritis. Sie kommt bei 19-44% der ADV-positiven Patienten vor (94, 129, 131). Zu den möglichen Symptomen zählt man Diarrhoe, Fieber und Bauchkrämpfe (132). Die ADV-Typen 12, 31 und 41 sind typische Auslöser einer ADV-Gastroenteritis bei stammzelltransplantierten Patienten (96, 97, 133, 134). Adenoviren gehören zu den häufigsten Erregern einer infektiösen Gastroenteritis nach KMT (135). Die ADV-Gastroenteritis besitzt eine gute Prognose und ist nur selten letal (121).

Die Hämorrhagische Zystitis (HC) ist eine weitere Möglichkeit, wie sich die ADV-Erkrankung bei stammzelltransplantierten Patienten präsentiert. Sie kommt bei 5-17% der ADV-positiven Patienten vor (94, 129, 131). Patienten können eine Dysurie, Pollakisurie sowie eine mikroskopische oder makroskopische Hämaturie entwickeln. Es kann zur Koagelbildung in Folge der Hämaturie kommen (136). Ursächlich ist häufig der Adenovirus Typ 11 (136–138). Die Hämorrhagische Zystitis verläuft in der Regel selbstlimitiert und besitzt eine gute Prognose (139).

Eine weitere mögliche Erscheinungsform ist die Hepatitis. Sie kommt bei 5-11% der ADV-infizierten Patienten vor (94, 129, 131). 47% der Hepatitiden entwickeln

sich innerhalb von einem Monat nach Transplantation. Fieber ist in 92% der Patienten das Initialsymptom. Weitere mögliche Symptome sind: Lethargie / Krankheitsgefühl (20%), Diarrhoe (12%) und Ikterus (10%) (140). Die ADV-Typen 2 und 5 sind typische Auslöser der ADV-Hepatitis. Eine fulminante ADV-Hepatitis verläuft häufig letal (118, 140–143).

Die Pneumonie ist eine weitere Erscheinungsform und wird bei bis zu 2-15% der ADV-positiven Patienten beobachtet (94, 129, 131). Zu den Auslösern zählt man unter anderem die ADV-Typen 1, 2, 3, 5, 29, 35 (95, 98, 129). Die Mortalität liegt zwischen 50 und 100% (22, 95, 144).

Die Meningoenzephalitis kommt bei bis zu 6% der ADV-infizierten Patienten vor (94, 129, 131). Sie kann sich durch Kopfschmerzen, Lethargie, epileptische Anfällen, pyramidalen Symptomen sowie Visusminderung äußern (145, 146). Bei stammzelltransplantierten Patienten sind unter anderem die ADV-Typen 1 und 6 als Auslöser beschrieben (129, 147). Die Mortalität beträgt zwischen 50 und 100% (129, 131, 145). Überlebt ein Patient, so kann es zu bleibenden Folgeschäden kommen (145).

Von manchen Autoren wird der Begriff „Disseminated disease“ im Hinblick auf eine Erscheinungsform der ADV-Erkrankung verwendet (110). Dabei wird die Begrifflichkeit unterschiedlich definiert. Je nach Autor spricht man von einer disseminierten ADV-Erkrankung, wenn zwei oder mehr Organsystem betroffen sind oder wenn Organe wie die Leber oder das ZNS beteiligt sind (148, 149). Die Mortalität ist deutlich höher als bei einer lokalen Erkrankung. In einer Studie von Schilham et al. verstarben alle Patienten mit einer disseminierten Erkrankung, während sämtliche Patienten mit einer lokalen Erkrankung überlebten (131).

#### **1.2.5.2 ADV-Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung**

Eine ADV-Erkrankung wird nicht nur bei stammzelltransplantierten Patienten beobachtet, sondern kommt auch in immunkompetenten Individuen unserer Gesellschaft vor. Sowohl Kinder als auch Erwachsene sind betroffen. Es gibt, wie bei den stammzelltransplantierten Patienten, ein Risiko in Folge einer ADV-Erkrankung zu versterben. Das Risiko ist aber deutlich geringer. So zeigte sich in einer Datenauswertung an Kindern, welche infolge einer ADV-Erkrankung der Atemwege hospitalisiert wurden, eine Mortalität von 0,9%. Alle verstorbenen Kinder hatten als Todesursache eine schwere ADV-Pneumonie (150, 151).

## **1.2.6 Behandlung**

Hinsichtlich einer antiviralen Behandlung unterscheidet man drei Formen, die in den folgenden Kapiteln behandelt werden sollen (152).

### **1.2.6.1 Prophylaktische Behandlung**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist eine ADV-Infektion zu verhindern. Diese Behandlung scheint nur selten angewendet zu werden, wenn man in Betracht zieht, dass in der Literatur lediglich ein Bericht hierzu existiert (152). In einer deutschen Studie wurde 34 Kindern nach erfolgter Stammzelltransplantation eine ADV-Prophylaxe mit dem Virostatikum Ribavirin (RBV) verabreicht. 10 der 34 Kinder (29%) infizierten sich trotz Prophylaxe mit ADV und erhielten nach Nachweis des Virus eine präemptive Behandlung mit CDV. In einer Vergleichsgruppe mit 36 Kindern, die keine RBV-Prophylaxe erhalten haben, lag die Inzidenz einer ADV-Infektion bei 61% (153).

Ein weiteres Medikament, das eine fragliche prophylaktische Wirkung zeigt, ist das Virostatikum Ganciclovir. Bei der Auswertung von Patienten, die wegen CMV nach der Stammzelltransplantation Ganciclovir erhalten hatten, fiel eine geringere Inzidenz einer ADV-Infektion auf als bei Patienten, die kein Ganciclovir erhalten hatten (148, 154).

### **1.2.6.2 Präemptive Behandlung**

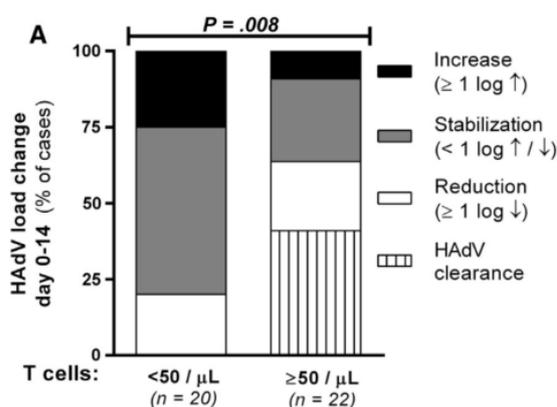
Die Bedeutung des Adjektivs präemptiv lautet „*einer sich bereits abzeichnenden Entwicklung zuvorkommend*“ (155). Der Sinn dieser Behandlungsform ist, bei einem Patienten, der sich bereits mit ADV infiziert hat, die Virusreplikation zu stoppen und somit der potentiellen Entwicklung einer ADV-Erkrankung zuvorzukommen (110, 156). Unter einem Behandlungsversagen versteht man unter anderem, wenn es unter präemptiver Behandlung zu einer Zunahme der Viruslast im Plasma oder zur Entwicklung einer ADV-Erkrankung kommt (157, 158). Die Indikation für den Beginn einer präemptiven Behandlung wird von pädiatrischen Onkologen durchaus unterschiedlich gewählt, wie eine europäische Studie aus dem Jahr 2017 zeigte. So begann die Mehrheit (52%) der pädiatrischen Onkologen diese Behandlungsform, sobald die ADV-Kopien qualitativ positiv waren oder <1000 Kopien/ml im Blut betrug. 44% der pädiatrischen Onkologen initiierten die Behandlungsform, sobald die ADV-

Kopienzahl  $\geq 1000$  Kopien/ml Blut anstieg. Lediglich ein kleiner Anteil von 4% der pädiatrischen Onkologen begann die präemptive Behandlung bereits auf qualitativ-positive ADV-Testungen im Stuhl hin (159).

Eine präemptive Behandlung kann grundsätzlich auf unterschiedlichem Weg erfolgen. Eine mögliche präemptive Maßnahme ist die Verringerung der Immunsuppression. Eine Studie von Chakrabarti et al. an stammzell-transplantierten Erwachsenen, konnte die Wirksamkeit dieser Maßnahme demonstrieren. So entwickelten 100% der Patienten, bei denen die Immunsuppression nicht verringert werden konnte, eine ADV-Erkrankung und verstarben an dieser. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten, bei welchen die Ärzte die Immunsuppression reduzieren konnten, ein anderes Bild. Lediglich 25% dieser Patienten entwickelten eine ADV-Erkrankung und keiner verstarb an der Diagnose (130).

Eine weitere präemptive Maßnahme ist die Verabreichung von Virostatika. Zur Verfügung stehen Ärzten unter anderem die drei Medikamente CDV, BCV und RBV. RBV ist die älteste der drei Substanzen. Bereits im Jahr 1985 wurde die Substanz an einem Patienten mit ADV-Infektion angewendet, wenn auch nicht mit präemptiver sondern therapeutischer Indikation (160). Es besteht in-vitro lediglich eine Wirksamkeit gegen Adenoviren der Spezies C (161). Hinsichtlich der Wirksamkeit am Patienten wurden einige Datenanalysen bisher publiziert. Aus diesen geht hervor, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Reduktion der Kopien im Plasma erreichbar war (94, 162, 163). Die genauen Details der Datenauswertungen können der Tabelle 2 entnommen werden. RBV besitzt keine Zulassung für die präemptive Behandlung. Die AdVance-Studie zeigte, dass lediglich 10% bzw. 12% der europäischen pädiatrischen Onkologen noch RBV zur präemptiven Behandlung bei Low-Risk bzw. High Risk Patienten verwenden.

Im Gegensatz dazu benutzen 100% der befragten pädiatrischen Onkologen, das Virostatikum CDV zur präemptiven Behandlung. Es ist somit das am häufigsten genutzte Medikament zur präemptiven Behandlung. Auch CDV besitzt keine Zulassung für die präemptive Behandlung (159). Dennoch existieren einige Datenauswertungen hierfür, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind. In der Mehrzahl der Auswertungen wird von einem schlechten Ansprechen der Virämie auf die CDV-Behandlung berichtet (111, 164–167). So musste in zwei Patientenkollektiven die Mehrzahl der Patienten auf BCV umgestellt werden (166, 167). Auch zeigen einige Autoren auf, dass ihre Patienten trotz CDV-Behandlung eine ADV-Erkrankungen mit letalen Verlauf entwickelten (22, 164, 168). So verstarben in der Publikation von Lion et al. 50% der Patienten an ihrer ADV-Erkrankung, trotz präemptiver Behandlung mit CDV (164). Häufig befinden sich Patienten, die eine CDV- Behandlung erhalten, in der Phase der Immunrekonstitution. Da man weiß, dass die Clearance einer Virämie auch in der Immunrekonstitution bedingt sein kann, stellt sich die Frage wie groß der antivirale Effekt von CDV wirklich ist. Um der Frage nachzugehen verglichen Lugthart et al. CDV-behandelte Patienten mit fehlender T-Zell-Immunrekonstitution (<50 T-Zellen/ $\mu$ L Blut) mit Patienten, bei welchen eine T-Zell-Immunrekonstitution ( $\geq$ 50 T-Zellen/ $\mu$ L Blut) vorhanden war. Die



**Abbildung 4:** Veränderung der ADV Viruslast im Plasma innerhalb von einer zweiwöchigen Behandlungsdauer mit Cidofovir bei Patienten mit < bzw.  $\geq$  50 T-Zellen / $\mu$ L. Quelle: in Anlehnung an Lugthart et al. 2014

Ergebnisse seiner Untersuchung sind in Abbildung 4 dargestellt. Bei Patienten

mit fehlender Immunrekonstitution konnte in 15 von 20 Behandlungen eine Viruslastreduktion oder -stabilisierung gefunden werden. Im Gegensatz dazu zeigte die Vergleichsgruppe den Effekt einer Reduzierung bzw. Stabilisierung der Viruslast bei 20 von 22 Patienten. Diese Ergebnisse zeigen, dass CDV auch bei Patienten mit fehlender Immunrekonstitution zu einem Behandlungserfolg führen kann (117, 169).

Ein weiteres Medikament, das zur präemptiven Behandlung verwendet wird, ist BCV. Unter den in der Advance-Studie befragten Kinderonkologen benutzen 44% bzw. 38% das Virostatikum zur präemptiven Behandlung bei High- bzw. Low-Risk-Patienten (159). BCV ist ein Lipid-Ester Derivat von CDV. Durch den zusätzlichen Lipid-Rest besitzt es eine bessere Bioverfügbarkeit und wird schneller in die Körperzellen aufgenommen. Nach Aufnahme in die Zellen wird dieser Rest von Phospholipasen abgespalten und CDV freigesetzt (170). BCV kann im Gegensatz zu CDV oral verabreicht werden (171). BCV besitzt noch keine Zulassung zur Behandlung von ADV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Das Medikament befindet sich momentan noch in der Phase der Zulassung (172). Für schwer kranke Patienten, die nicht in eine Studie eingeschlossen werden können, kann der behandelnde Arzt auf Compassionat Use Basis das Medikament von dem Hersteller Chimerix® erhalten (173). Hinsichtlich der Wirksamkeit am Patienten wurden bisher einige Datenanalysen publiziert. Aus diesen geht hervor, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Reduktion der Viruslast im Plasma erreichbar war (166, 171, 174, 175). Auch bei Patienten, bei welchen eine CDV-Behandlung erfolglos war, konnte mit BCV eine Reduktion der Kopienzahl erreicht werden (165, 167) . Die genauen Details der Datenauswertungen können der Tabelle 2 entnommen werden.

**Tabelle 2:** Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Behandlung bei ADV-Infektion

Virostatikum	Autor, Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Behandlungs-Indikation	Behandlungsansprechen/Outcome
Ribavirin (RBV)	Bordigoni, 2001 (94)	R	5 (p/a)	ADV-Infektion (präemptiv)	Alle Patienten erhielten RBV als First-Line-Behandlung. Bei 2/5 Patienten kam es zur Clearance der Infektion. Die anderen drei Patienten verstarben in Folge der Infektion (Bei zwei Patienten wurde als weitere Todesursache eine Graft-Versus-Host Disease angegeben). Zwei der Patienten erhielten im Verlauf noch eine Behandlung mit CDV bzw. Vidarabine.
	Lankester, 2004 (162)	P	4 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	Alle Patienten erhielten RBV als First-Line-Behandlung. Bei 4/4 Patienten fiel die Viruslast der ADV-Virämie unter RBV nicht ab, sondern bei 3/4 der Patienten stieg die Viruslast unter Behandlung sogar an. Alle vier Patienten verstarben an der ADV-Infektion (Bei zwei Patienten wurde als weitere Todesursache eine Graft-Versus-Host Disease angegeben).
	Kalpoee, 2007 (163)	P	2 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	Bei 2/2 Patienten stieg die Viruslast der ADV-Virämie unter RBV an. 1 Patient erhielt zusätzlich CDV. Beide Patienten verstarben an der Infektion (1 Patient hatte noch weitere Ursachen).
Cidofovir (CDV)	Hoffman, 2001 (176)	P	8 (p)	ADV-Infektion	5/8 Patienten wurden ADV-negativ nach Erhalt von 9 CDV-Gaben (1mg/kg KG, 3 Mal pro Woche). 3 dieser 5 Patienten wurden nach Behandlungsende erneut ADV-positiv und brauchten erneut 9 (n=1) bzw. 18 (n=2) CDV-Gaben. Die 3/8 Patienten, die nach 9 Gaben noch nicht ADV-negativ waren, erhielten nach den initialen 9 Gaben weitere 9 Gaben. Alle 8/8 Patienten wurden im Verlauf ADV-negativ.
	Ljungman, 2003 (22)	R	16 (p/a)	ADV-Infektion (präemptiv)	2/16 Patienten entwickelten eine ADV-Erkrankung und verstarben an dieser im Verlauf. 9/12 Patienten mit Virämie konnten mit CDV erfolgreich behandelt werden.
	Lion, 2010 (164)	P	16 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	8/16 Patienten entwickelten eine disseminierte ADV-Erkrankung und verstarben an dieser im Verlauf. Als Kotherapie wurde bei manchen Patienten neben CDV auch RBV oder ADV-spez. T-Zellen eingesetzt.
	Morris, 2011 (165)	R	4 (p)	ADV-Infektion	Alle Patienten erhielten CDV als First-Line-Behandlung. Zwei Patienten sprachen zunächst an, es kam aber nach 6 Wochen Behandlung zu einem Wiederaufflammen der Infektion. Die anderen zwei Patienten hatten kein Ansprechen auf die CDV-Behandlung. Bei einem der beiden stieg die Viruslast unter zweiwöchiger Behandlung mit CDV an. Bei allen vier Patienten wurde im Verlauf eine BCV-Behandlung begonnen (s.u.).
	Rustia, 2016 (168)	R	16 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	5/16 Patienten mit Virämie entwickelten eine ADV-Erkrankung im Verlauf. 3/5 Patienten verstarben an einer ADV-Pneumonitis.
	Hiwarkar, 2017 (166)	R	23 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	Alle Patienten erhielten CDV als First-Line-Behandlung. Das Behandlungsansprechen lag bei 9%. Dabei gab es lediglich 2 major responses ( $\geq 2$ -log Reduktion in 2 Wochen) in 23 Auswertungszeiträumen. Die mittlere Zeit bis zur Clearance der Virämie betrug 9 Wochen (Spannweite: 3-15 Wochen). In 14 Fällen wurde anschließend noch BCV (s.u.) oder spezifische Lymphozyten gegeben.

Fortsetzung der Tabelle 2

<b>Cidofovir (CDV)</b>	Fisher, 2019 (111)	R	36 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	Bei 19/36 Patienten kam es zur 1-log Zunahme der Viruslast im Plasma (n=9) oder zur Entwicklung einer ADV-Erkrankung (n=10) innerhalb von 21 Tagen nach dem ersten Virusnachweis. Patienten, bei denen innerhalb von einer Woche nach Virämie-Beginn eine präemptive Behandlung begonnen wurde, hatten ein vergleichbares Risiko eine ADV-Erkrankung zu entwickeln wie Patienten die keine präemptive Behandlung erhalten hatten.
	Meena, 2019 (167)	R	4(p)	ADV-Infektion	Alle Patienten erhielten CDV als First-Line- Behandlung. Bei allen Patienten stieg die Viruslast unter CDV an, sodass die Therapie auf BCV umgestellt wurde (s.u.).
<b>Brincidofovir (BCV)</b>	Grimley, 2017 (158)	P	35 (p), 13 (a)	ADV-Virämie (präemptiv)	Randomisierung in 3 Gruppen. Beurteilung von Therapieversagen (Entwicklung einer ADV-Erkrankung, ansteigende Viruslast der Virämie) und Mortalität: 1. Gruppe (BCV zweimal / Woche): Therapieversagen bei 21%, Mortalität 14%; 2. Gruppe (BCV einmal / Woche): Therapieversagen bei 38%, Mortalität 31%; 3. Gruppe (Plazebo): Therapieversagen bei 33%, Mortalität 39%.
	Hiwarkar, 2017 (166)	R	16 (p)	ADV-Virämie (präemptiv)	Bei 4 Patienten war BCV die First-Line- Behandlung, bei 12 Patienten die Second-Line-Behandlung nach CDV-Gabe. Das Behandlungsansprechen lag bei 83%, wobei es in 13/18 Auswertungszeiträumen eine major response ( $\geq 2$ -log Reduktion in 2 Wochen) und in 2/18 Auswertungszeiträumen eine minor response ( $\geq 1$ bis $\leq 2$ -log-Reduktion in 2 Wochen) gab. In 9/11 Auswertungszeiträumen mit einem CDV-Behandlungsversagen konnte BCV eine major response bewirken. Die mediane Zeit bis zur Clearance der Virämie betrug 4 Wochen (Spannweite: 2-9 Wochen).
	Brundage, 2018 (Advise-Studie) (171)	P	40 (p)	ADV-Virämie	33/40 Patienten (83%) erfuhren innerhalb von 4 Wochen ein $\geq 2$ -log Reduktion der Kopienzahl oder eine vollständige Clearance. Die mediane Zeit bis zur Clearance der Virämie betrug 22 Tage (Spannweite 15-38 Tage).
	Morris, 2011 (165)	R	4 (p)	ADV-Virämie	Die 4 Patienten erhielten BCV als Second-Line-Behandlung nach zuvor erfolgter CDV-Gabe. 3/4 Patienten hatten eine vollständige Clearance im Blut und im Stuhl nach zweiwöchiger Therapie. Ein Patient verstarb während der Behandlung an einer GvHD sowie einer bereits vor Behandlung bekannter Nieren-/Lungenproblematik. Seine Viruslast reduzierte sich von 89 000 auf 19 000 Kopien/ml unter der Therapie.
	Florescu, 2012 (174)	R	8 (p), 5 (a)	ADV-Virämie	9/13 Patienten hatten ein Behandlungsansprechen (99% Abnahme der Viruskopien im Blut oder vollständige Clearance) innerhalb von 8 Wochen Therapiezeit.
	Meena, 2019 (167)	R	5 (p)	ADV-Infektion	4/5 Patienten erhielten BCV als Second-Line-Behandlung nach zuvor erfolgter CDV-Gabe. 1 Patient erhielt BCV als First-Line-Behandlung anstatt CDV wegen einer bestehenden renalen Dysfunktion. 5/5 Patienten zeigte eine rapide Clearance unter BCV. Bei 2/5 kam es unter Behandlung unter anderem zu einem Anstieg der Viruslast. Die mediane Zeit bis zur Clearance der Virämie betrug 30 Tage (Spannweite: 15-113 Tage).
	Chan, 2020 (175)	R	4 (p)	ADV-Infektion	3/4 Patienten hatten eine Clearance ihrer Virämie nach im Median 14 Tagen (Spannweite: 3-34 Tage).

Abkürzungen: RBV: Ribavirin, CDV: Cidofovir, BCV: Brincidofovir, P: Prospektives Studiendesign, R: Retrospektives Studiendesign, (a): adulte Patienten, (p): pädiatrische Patienten, ADV: Adenovirus.

Eine Zellen-basierte Behandlung ist eine weitere mögliche präemptive Maßnahme. In der Advance-Studie gaben 36% bzw. 14% der befragten Kinderonkologen an, diese Maßnahme bei High-Risk bzw. Low-Risk-Patienten zu nutzen (159). Zu den Zell-basierten Behandlungsverfahren zählt man unter anderem die Gabe von Donorlymphozyteninfusionen (DLI). Bei zwei erwachsenen asymptomatischen Patienten konnte Chakrabarti et al. zeigen, dass ADV-positive Stühle nach DLI-Gabe negativ wurden (177). Weniger erfolgreich war der Effekt der DLI hinsichtlich der Virämie bei zwei Patienten mit ADV-Erkrankung. In beiden Fällen konnte keine Abnahme der Viruslast beobachtet werden (178). Der Nachteil von DLI ist einerseits der geringe Anteil an virusspezifischen T-Zellen sowie andererseits der relativ-betrachtet hohe Anteil an alloreaktiven T-Zellen (152). Will man diese beiden Nachteile umgehen, so kann man auf das Verfahren der ADV-spezifischen T-Zellen zurückgreifen (179). Bei der Mehrheit der hiermit behandelten Patienten kommt es nach Verabreichung der Zellen innerhalb weniger Wochen zu einer signifikanten Reduktion oder Clearance der Viruslast im Stuhl oder Plasma (179, 180).

### 1.2.6.3 Therapeutische Behandlung

Bei dieser Behandlungsform hat der Patient bereits eine ADV-Erkrankung entwickelt und man versucht diese durch die Behandlung zu bekämpfen.

Die Advance-Studie zeigte, dass die meisten der befragten Ärzte (87,5%) CDV als Erstlinientherapeutikum für die Behandlung einer ADV-Erkrankung verwendeten. 10,7% der Ärzte verwendeten BCV als Erstlinientherapeutikum. Das am häufigsten verwendete Zweitlinientherapeutikum war BCV und das am häufigsten verwendete Drittlinientherapeutikum die Zell-basierte Behandlung. Die meisten der befragten Ärzte (50%) verwendeten RBV als Viertlinientherapeutikum (159).

Die Möglichkeiten zur Behandlung einer ADV-Erkrankung entsprechen den bereits in Kapitel 1.2.6.2. erwähnten Maßnahmen und Therapeutika. So stellen die Virostatika RBV, CDV sowie BCV eine Behandlungsoption dar. Zu den drei Medikamenten wurden bisher mehrere Datenauswertungen durchgeführt, welche der Tabelle 3 entnommen werden können. Es zeigt sich unter RBV eine hohe Mortalität (40-100%) (39, 94, 181) und unter CDV eine moderat hohe Mortalität (15,4-45,5%) (22, 121). Im Gegensatz dazu überlebten alle mit BCV behandelten Patienten ihre ADV-Erkrankung, auch wenn diese schwerwiegend war. Es sei angemerkt, dass alle Daten zu BCV auf Fallberichten basieren sowie die Fallzahl mit n=3 sehr gering ist (182–184).

Auch die Verringerung der Immunsuppression (177) sowie die Verabreichung von DLI (185) oder ADV-spezifischen T-Zellen (180) stellen Möglichkeiten zur Behandlung einer ADV-Erkrankung dar.

**Tabelle 3:** Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Behandlung bei ADV-Erkrankung

Virostatikum	Autor, Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Behandlungsansprechen/Outcome	Mortalität der ADV-Erkrankung
Ribavirin (RBV)	Miyamura, 2000 (181)	R	8 (p)	3/9 Patienten hatten ein gutes Ansprechen auf die Behandlung. Die Symptome der HC (n=3) sowie Pneumonie (n=1) besserten sich wenige Tage nach Behandlungsbeginn. 5/9 Patienten hatten ein partielles Ansprechen. Die Symptome besserten sich nach Behandlungsbeginn. Jedoch kam es nach Absetzen von RBV zu einem Wiederauftreten der ADV-Erkrankung. Alle 5 Patienten verstarben im Verlauf. Dabei waren die Todesursachen in 4 Fällen (44,4%) eine ADV-Erkrankung und in 1 Fall eine bakterielle Pneumonie. 1/9 Patienten zeigte kein Ansprechen auf RBV und verstarb im Verlauf an seiner Erkrankung.	44,4%
	Bordigoni, 2001 (94)	R	8 (p/a)	3/5 Patienten mit wahrscheinlicher Erkrankung verstarben. Dabei war in 2 Fällen die ADV-Erkrankung die Todesursache und in 1 Fall eine CMV-Erkrankung. 3/3 Patienten mit definitiver Erkrankung verstarben an ihrer ADV-Erkrankung.	40% 100%
	Gavin, 2002 (39)	R	5 (p)	3/5 Patienten mit wahrscheinlicher ADV-Erkrankung verstarben an dieser. Die 5 Kinder waren immungeschwächt in Folge von KMT (n=1), Herztransplantation (n=2), andere Ursachen (n=2).	60%
Cidofovir (CDV)	Ljungman, 2003 (22)	R	29 (p/a)	Bei 10/16 Patienten (63%) mit definitiver ADV-Erkrankung gab es einen Behandlungserfolg (=Symptomende, Überleben des Patienten und Clearance der ADV-Kopien für mind. 7 Tage nach Behandlungsende). 7/16 Patienten verstarben, wobei 3 Patienten in Folge der ADV-Erkrankung verstarben und die restlichen 4 Patienten auf Grund einer anderen Ursache. Bei 10/13 Patienten (77%) mit wahrscheinlicher ADV-Erkrankung gab es einen Behandlungserfolg. 2/13 Patienten entwickelten eine disseminierte ADV-Erkrankung und verstarben. 1/13 Patient verstarb an einer Graft-Versus-Host Disease.	18,8% 15,4%
	Symeonidis, 2007 (121)	R	11 (p/a)	5/11 Patienten verstarben an ihrer ADV-Erkrankung. Dabei gab es folgende Todesursachen: ADV-Pneumonie (3x), ADV-Enteritis (2x) und ADV-Hepatitis/Multiorganversagen (1x).	45,5%
Brincidofovir (BCV)	Paolino, 2011 (182)	F	1 (p)	Die Patientin (12 Jahre, stammzelltransplantiert) entwickelte eine ADV-Enteritis. Ihr klinischer Zustand verschlechterte sich unter CDV-Behandlung. Nach Umstellung auf BCV kam es zu einem kompletten klinischen Ansprechen der ADV-Enteritis.	0%
	Sudhindra, 2019 (184)	F	1 (a)	Der Patient (52 Jahre, nierentransplantiert) entwickelte eine schwere ADV-Pneumonie. Bei respiratorischer Insuffizienz musste der Patient schließlich beatmet werden. Er entwickelte unter CDV-Behandlung eine Niereninsuffizienz, sodass auf eine BCV-Behandlung umgestellt wurde. Darunter besserte sich seine Zustand, sodass er extubiert werden konnte.	0%
	Odish, 2019 (183)	F	1 (a)	Der Patient (44 Jahre, Multiple Sklerose mit immunsuppressiver Behandlung) entwickelte ein schweres ADV-assoziiertes ARDS. Nachdem die Therapieoption einer mechanischen Behandlung ausgereizt war, musste auf eine ECMO-Behandlung eskaliert werden. 6 Tage nach Beginn einer BCV-Behandlung wurde die ECMO beendet. 4 Tage später erfolgte die Extubation.	0%

Abkürzungen: R: Retrospektives Studiendesign, F: Fallbericht, (a): adulte Patienten, (p): pädiatrische Patienten, ADV: Adenovirus, CMV: Cytomegalievirus, RBV: Ribavirin, CDV: Cidofovir, BCV: Brincidofovir, HC: Hämorrhagische Zystitis, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung.

## 1.3 BK-Virus

### 1.3.1 Geschichte

Die Entdeckung der BK Viren (BKV) geht auf das Jahr 1970 zurück. Damals wurde ein 39-jähriger Patient mit den Namensinitialen B.K. in ein Londoner Krankenhaus aufgenommen. Nach einer zuvor erfolgten Nierentransplantation litt der Patient nun unter den Folgen einer Ureterobstruktion des Transplantats. Bei der Untersuchung des Urins stießen die Ärzte auf Viruspartikel, die eine morphologische Ähnlichkeit mit den Mitgliedern der Polyoma-Virusgruppe besaßen: die BK Viren. Die Initialen des Patienten wurden verwendet, um die neue entdeckten Viren provisorisch zu benennen (186).

### 1.3.2 Struktur

Bei BK Viren handelt es sich um 35-50nm große, unbehüllte Viren (186–188). Ihr Viruskapsid besitzt eine ikosaedrische Form und besteht aus den Proteinen VP1, VP2 und VP3. Innerhalb des Kapsids findet man das Genom in Form von zirkulärer doppelsträngiger DNA mit einer Größe von ungefähr 5000 Kilobasen (189, 190). In Folge der fehlenden Virushülle besitzen BK Viren eine erhöhte Umweltresistenz. So können sie unter Umständen über 90 Tage in Abwasser überleben und sind relativ stabil gegenüber einem sauren Milieu (191).

### 1.3.3 Einteilung

Die BK Viren können auf Grundlage ihrer Nukleotidsequenz in vier Genotypen (I-IV) unterteilt werden (192, 193). Zwei der vier Genotypen können weiter untergliedert werden (siehe Tabelle 4) (194).

**Tabelle 4:** Einteilung der BK-Viren

Genotypen	Untergruppen
I	Ia, Ib1, Ib2, Ic
II	
III	
IV	IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1, IVc2

Quelle: in Anlehnung an Luo et al. 2009

#### **1.3.4 BKV-Infektion**

Eine BKV-Infektion kann bereits intrauterin erfolgen (195). Über den primären Infektionsweg nach der Geburt gibt es keine eindeutigen Erkenntnisse. Diskutiert werden eine respiratorische (196), fäkal-orale (191), transfusionsbedingte (197) und sexuelle Übertragung (198). Nach der primären Infektion mit BKV, kann die Virus-DNA in verschiedenen Körperzellen persistieren. Hierzu zählt man periphere Leukozyten sowie Zellen der Niere und des ZNS (199–201). Man geht davon aus, dass es bei Patienten mit einer latenten Infektion in Folge einer Immunschwäche zu einer Reaktivierung von BKV kommen kann (202).

Die meisten Menschen infizieren sich mit BKV bis zum 10. Lebensjahr. So haben 91% der 5-9 jährigen Kinder Antikörper gegen BKV im Blut (203). 24% der immunkompetenten Kinder und 16% der immunkompetenten Adoleszenten scheiden BKV mit dem Urin aus. BKV Genotyp I ist hierbei mit einer Frequenz von 80% der am häufigsten detektierte Genotyp (204).

Die Inzidenz für eine BKV-Infektion nach Stammzelltransplantation liegt bei pädiatrischen Patienten bei bis zu 81%. Dabei entwickeln 28-47% der Kinder eine BKV-Virämie und 77-81% eine BKV-Virurie (205, 206). Man geht davon aus das es sich hierbei meist um eine Reaktivierung und keine de-novo Infektion handelt (207, 208). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKV-Infektion nach Stammzelltransplantation zählt man die Verwendung eines Transplantates mit fehlender HLA-Übereinstimmung sowie eine CMV-Virämie (209, 210).

### **1.3.5 BKV-Erkrankung**

#### **1.3.5.1 BKV-Erkrankung bei KMT-Patienten**

Eine BKV-Infektion kann sich klinisch bei stammzelltransplantierten Kindern entweder als Hämorrhagische Zystitis oder als Nephropathie präsentieren. Im Folgenden sollen diese beiden Formen der BKV-Erkrankung genauer betrachtet werden.

Die Hämorrhagische Zystitis ist die weit aus häufigere der beiden Erscheinungsformen. Sie wird bei 5-26% der Stammzelltransplantationen in der Pädiatrie beobachtet (207, 211–213). 29-44% der Patienten mit einer BKV-Virurie entwickeln eine HC (206, 207). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer HC zählt man positive BKV-Testungen in Urin und Plasma (206, 214–217), Alter > 7 Jahre bei KMT (218), das Vorhandensein einer akuten GvHD (206, 214), das Auftreten einer konkomitierenden HHV6-Virämie (218), Verwendung von Antithymozytenglobulin (ATG), Cyclophosphamid oder Hochdosis-Busulfan in der Konditionierung (206, 208, 213), Verwendung von Nabelschnurblut oder peripheren Blutstammzellen (PBSC) als Stammzellquelle sowie die Wahl eines nicht-verwandten Spenders (219, 220). Während für die meisten hier genannten Risikofaktoren lediglich einzelne Studien existieren, gibt es für den Risikofaktor von BKV-positivem Urin sowie Plasma mehrere Studien. Eine BKV-Last von  $>10^7$  Kopien/ml im Urin besitzt eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 60% für die Vorhersage einer HC. Demgegenüber besitzt eine BKV-Last von  $>10^3$  Kopien/ml im Plasma eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 86% für die Vorhersage einer HC (216, 221).

Gemäß den ECIL-Kriterien aus dem Jahr 2018 müssen für die Diagnose einer HC drei Kriterien erfüllt sein: Erstens muss der Patient Symptome einer Zystitis zeigen, zweitens muss mindestens eine Hämaturie Grad 2 vorliegen und drittens muss die Viruslast im Urin  $> \log_{10}$  Kopien/mL betragen (221). Zu den typischen Symptomen einer BKV-HC zählt man Algurie, Pollakisurie sowie Bauchschmerzen (216). Die Schwere der Hämaturie kann in verschiedene Grade unterteilt werden. Dabei gibt es in der Literatur nicht ein einheitliches, sondern viele verschiedene Schweregrad-Einteilungssysteme (222). Eine Variante ist in der Tabelle 5 dargestellt. Eine HC beginnt im Median 24-59 Tage nach KMT und

besitzt eine mediane Dauer von 14-30 Tagen (212, 213). Das Krankheitsbild geht mit einem signifikant längeren Krankenhausaufenthalt sowie einem erhöhten Transfusionsbedarf für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate einher. Daraus ergeben sich erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem (220). Hinsichtlich der Mortalität der HC herrscht keine eindeutige Datenlage. Während Cesaro et al. eine erhöhte Mortalität unter Patienten mit einer HC nachweisen konnte, war dies in einer Auswertung von Gilis et al. nicht der Fall (216, 220).

**Tabelle 5:** Einteilung des Schweregrades einer BKV-Zystitis

Schweregrad	
0	Zystitis-Symptome ohne Hämaturie
I	Mikroskopische Hämaturie mit Zystitis-Symptomen
II	Makroskopische Hämaturie
III	Makroskopische Hämaturie mit Koagelbildung
IV	Makroskopische Hämaturie, die einen interventionellen Eingriff nach sich zieht

Quelle: in Anlehnung an Umeda et al. 2018

Eine weitere Erscheinungsform der BKV-Erkrankung bei stammzelltransplantierten Kindern ist die BKV-Nephropathie. In der Literatur existieren hierzu nur einige wenige Fallberichte (223–228). Für eine definitive Diagnosestellung benötigt man eine Nierenbiopsie mit nachfolgender histologischer Untersuchung (223, 229). Eine begleitende BKV-HC kann aber muss nicht vorhanden sein (225, 227). In Folge der Nephropathie kann es zu Langzeitschäden wie einer schweren Nierenfunktionseinschränkung kommen. Diese kann unter Umständen dialysepflichtig sein (223–225). In der Literatur sind mehrere letale Ausgänge bei stammzelltransplantierten Kindern mit BKV-Nephropathie beschrieben (226–228).

### **1.3.5.2 BKV-Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung**

Man geht davon aus, dass die primäre BKV-Infektion häufig subklinisch in der Allgemeinbevölkerung verläuft. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, so scheinen diese vorwiegend respiratorischer Art zu sein (196, 230, 231).

### **1.3.6 Behandlung**

Die in Kapitel 1.2.6. verwendete Unterteilung der ADV-Therapie in drei Formen soll in ähnlicher Form auch auf BKV angewendet werden. Der überwiegende Teil der bis dato vorhandenen Publikationen untersucht die therapeutische Behandlung einer BKV-Zystitis.

#### **1.3.6.1 Prophylaktische Behandlung**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist eine BKV-Infektion zu verhindern. Trotz der hohen Reaktivierungsrate von BKV im Urin und Plasma nach Transplantation, scheint die prophylaktische Behandlung bei stammzelltransplantierten Patienten derzeit keine entscheidende Rolle zu spielen. Bis dato gibt es nur vereinzelt Publikationen, die sich mit dem Thema einer BKV-Prophylaxe beschäftigen. In einer Studie von Leung et al. untersuchten die Wissenschaftler die Wirkung von Ciprofloxacin auf die BKV-Reaktivierung nach Stammzelltransplantation (232). Hierbei konnten sie zeigen, dass Patienten mit Ciprofloxacin-Prophylaxe eine geringere Viruslast im Urin aufwiesen als die Vergleichsgruppe. Auch bei nierentransplantierten Patienten wurde bereits die prophylaktische Wirkung von Fluorchinolonen untersucht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zeigte bei mit Fluorchinolonen-behandelten Patienten eine signifikante Reduzierung der Inzidenz einer BKV-Virurie nach Transplantation (233). Zur prophylaktischen Wirkung von CDV wurde bei transplantierten Patienten nach bestem Wissen bisher noch keine Ergebnisse publiziert.

### **1.3.6.2 Präemptive Behandlung**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist bei einem Patienten, der sich bereits mit BKV infiziert hat, die Virusreplikation zu stoppen und somit der Entwicklung einer BKV-Erkrankung zuvorzukommen (234). Diese Behandlungsform scheint ähnlich wie die prophylaktische Behandlung keine Anwendung im Bereich der stammzelltransplantierten Patienten zu haben. Zu diesem Schluss kann man kommen, wenn man in Betracht zieht, dass es in der derzeit vorhandenen Literatur keine Berichte hierzu gibt. Dass jedoch ein präemptiver Behandlungsansatz auch bei BKV durchaus Sinn macht, zeigen einige Berichte zur BKV-Infektion bei nierentransplantierten Patienten. Die Autoren der entsprechenden Auswertungen empfehlen eine präemptive Reduktion der Immunsuppression beim Auftreten einer BKV-Infektion. Es scheint denkbar, dass diese präemptive Maßnahme auch bei stammzelltransplantierten Patienten eine Reduktion der Viruslast im Plasma sowie Urin zur Folge haben könnte. Eine weitere denkbare präemptive Behandlungsform ist die Behandlung einer BKV-Infektion im Plasma oder anderen Probenmaterialien. Da diese Behandlungsform sich bei anderen Viren, wie zum Beispiel den Adenoviren, bereits etabliert hat, stellt sich die Frage, ob die Behandlungsform nicht auch bei den BK-Viren eine Behandlungsoption darstellen könnte. Es gibt zu einer präemptiven Wirkung von CDV nach bestem Wissen bisher noch keine publizierten Ergebnisse. Es gibt jedoch einige Datenanalysen, welche bei mit CDV behandelten BKV-Zystitiden, zusätzlich noch die Virostatikum-Wirkung auf die BKV-Virämie bzw. -Virurie untersucht haben. In einigen dieser Auswertungen konnte eine 1-log bis hin zu einer 3-log Reduktion der Viruslast im Plasma unter CDV-Behandlung erreicht werden (212, 235, 236). Auch im Urin konnte zum Teil eine deutliche Abnahme der Kopienzahl, bis zu einer >7-log Reduktion, erreicht werden (237–239). Die ausführlichen Details der Datenauswertungen können der Tabelle 6 entnommen werden. Diese Auswertungen liefern erste Erkenntnisse zu der potenziell möglichen präemptiven Behandlung einer BKV-Infektionen im Plasma oder Urin.

**Tabelle 6:** Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Cidofovir-Behandlung bei BKV-Virämie und -Virurie

Virostatikum	Autor, Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Behandlungsansprechen/Outcome
Cidofovir (CDV)	Savona, 2007 (237)	R	19 (a)	9/19 Patienten (47%) hatten ein Behandlungsansprechen (mind. 1-log Reduktion innerhalb von 2 Wochen) der Viruslast im Urin. Alle Patienten mit einem Ansprechen der Kopienzahl im Urin hatten auch eine klinische Besserung ihrer BKV-Zystitis.
	Cesaro, 2009 (239)	R	62 (p/a)	Bei Patienten mit einem kompletten klinischen Behandlungsansprechen (CR) wurden folgende Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von CDV auf eine BKV-Virurie/-Virämie gefunden: Bei 6/30 Patienten (20%) mit BKV-Testung nach Therapiebeginn konnte eine Clearance der Viruslast im Urin beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zur Clearance der Viruslast im Urin betrug 161 Tage (Spannweite: 16-357 Tage). Bei 22/27 Patienten (81%) mit BKV-Testung nach Behandlungsbeginn konnte eine Clearance der Viruslast im Plasma beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zur Clearance der Viruslast im Plasma betrug 37 Tage (Spannweite: 7-102 Tage). Bei Patienten hingegen welche kein komplettes Ansprechen hatten wurde hingegen eine Zunahme der Viruslast unter Behandlung beobachtet.
	Faraci, 2009 (240)	R	6 (p)	Die 6 Patienten erhielten CDV für im Median 6,5 Wochen. Bei 5/6 Patienten konnte man $\geq 1$ -log Reduktion der Viruslast im Urin 2 Wochen nach Behandlungsende detektieren.
	Cesaro, 2013 (235)	R	12 (p/a)	2 Wochen nach Behandlungsbeginn fand man bei 9/12 Patienten eine $\geq 1$ -log Reduktion der Viruslast im Plasma. Bei 6 Patienten lag eine 3-log Reduktion, bei 4 Patienten eine 1-log Reduktion vor.
	Lee, 2015 (236)	R	5 (a)	Bei 4/5 Patienten kam es zu einem virologischen Ansprechen ( $\geq 1$ -log Reduktion der Viruslast) im Urin. Bei 4/4 Patienten kam es zu einem virologischen Ansprechen im Plasma.
	Pérez-Huertas, 2017 (212)	R	4 (p)	Bei 4/4 Patienten kam es im Verlauf der CDV-Behandlung zur Abnahme der Viruslast im Plasma. Nur 1 Patient erzielte das virologische Ansprechen von $\geq 2$ -log Reduktion der Viruslast im Plasma.

Abkürzungen: R: Retrospektives Studiendesign, (a): adulte Patienten, (p): pädiatrische Patienten, CDV: Cidofovir.

### 1.3.6.3 Therapeutische Behandlung

Bei dieser Behandlungsform hat der Patient bereits eine BKV-Erkrankung entwickelt und man versucht diese durch die Behandlung zu bekämpfen.

Es gibt eine Vielzahl von Therapeutika, die bisher zur Behandlung einer BKV-Zystitis angewendet wurden. Das am besten untersuchte Therapeutikum ist dabei das Virostatikum CDV (241). Dieses kann zur Behandlung der HC sowohl intravenös als auch intravesikal angewendet werden. Hierzu existieren zahlreiche retrospektive Datenauswertungen, welche in Tabelle 7 aufgeführt sind. Die überwiegende Anzahl der Patienten dieser Auswertungen zeigte unter CDV-Behandlung ein klinisches Ansprechen. So zeigte sich bei intravasaler Anwendung eine klinischen Besserung der HC bei 79-100% der Patienten (212, 235–237, 239, 240, 242, 243) und bei intravesikaler Anwendung bei 80-100% der Patienten (239, 244–246). Es sei darauf hingewiesen, dass CDV für die Behandlung einer BKV-Zystitis keine Zulassung besitzt (3, 5).

Die meisten alternativen Therapeutika sind deutlich weniger untersucht. In aller Regel gibt es nur einzelne Fallberichte, aus welchen keine klare Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden kann (241). Folgende intravenös bzw. oral applizierten Substanzen wurden bisher zur Behandlung verwendet: Fluorchinolone (247, 248), RBV (181), Leflunomid (249), Immunglobuline (248), Östrogen (250), Pentosanpolysulfat-Natrium (251) und BKV-spezifische T-Zellen (252). Zu den intravesikal angewendeten Substanzen gehören Prostaglandin (253), Formalin (254), Alaun (220) und Fibrinkleber (255). Eine weitere mögliche Behandlungsform ist die hyperbare Sauerstofftherapie (256).

Zusätzlich erhalten die Patienten meist eine supportive Behandlung. Zu dieser zählt man die Verabreichung von Analgetika, Spasmolytika oder Transfusionen sowie die Durchführung einer Hyperhydratation und forcierten Diurese (242, 257).

Wenn ein Patient einer schwere BKV-Zystitis entwickelt, kann die Anlegung eines Saug-Spül-Katheters eine Option darstellen (222). Im Fall der Entwicklung von Koageln ist die Zystoskopie mit chirurgischer Ausräumung möglich (258). Bei unstillbarer Blutung kann man als Ultima Ratio eine Zystektomie durchführen (259).

**Tabelle 7:** Zusammenfassung von Publikationen zum Thema: Cidofovir-Behandlung bei BKV-Zystitis

Virostatikum	Autor, Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Behandlungsansprechen/Outcome
Cidofovir (intravenös)	Savona, 2007 (237)	R	19 (a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei über 84% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung.
	Faraci, 2009 (240)	R	7 (p)	Unter CDV-Behandlung kam es bei 100% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten alle Patienten eine CR. 1 Patient verstarb unter Behandlung an einer CMV-Pneumonie.
	Cesaro, 2009 (239)	R	57 (p/a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei 79% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 38 Patienten (67%) eine CR, 7 Patienten (12%) eine PR und 12 Patienten (21%) eine NR.
	Cesaro, 2013 (235)	R	32 (p/a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei über 84% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 19 Patienten (59%) eine CR, 8 Patienten eine PR (25%) und 3 Patienten (9%) eine NR. Bei einem Patienten lag keine Beurteilung vor.
	Kwon, 2013 (242)	R	11 (p)	Unter CDV-Behandlung kam es bei allen Patienten zu einer klinischen Verbesserung
	Lee, 2015 (236)	R	8 (a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei 100% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. 1 Patient verstarb unter Behandlung an einer chronischen Graft-Versus-Host Disease. Eine Beurteilung der klinischen Besserung wurde bei diesem Patienten nicht vorgenommen.
	Philippe, 2016 (243)	R	27 (a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei über 92% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 22 Patienten (85%) eine CR, 2 Patienten eine PR (8%) und 2 Patienten (8%) eine NR. Bei einem Patienten lag keine Beurteilung vor. 1 Patient erhielt CDV intravesikal. 2 Patienten erhielten CDV sowohl intravenös als auch intravesikal.
	Pérez-Huertas, 2017 (212)	R	5 (p)	Unter CDV-Behandlung kam es bei über 80% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 3 Patienten (60%) eine CR, 1 Patient eine PR (20%) und 1 Patient (20%) eine NR.
Cidofovir (intravesikal)	Cesaro, 2009 (239)	R	5 (?)	Unter CDV-Behandlung kam es bei 80% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 3 Patienten (60%) eine CR, 1 Patient (20%) eine PR und 1 Patient (20%) eine NR
	Rascon, 2015 (244)	R	4 (p)	Unter CDV-Behandlung kam es bei allen Patienten zu einem temporären Ansprechen. Jedoch trat 2-3 Tage nach CDV-Gabe erneut eine schwere Hämaturie auf, sodass bei allen Patienten auf eine intravesikale Gabe von Formalin umgestellt werden musste.
	Foster, 2018 (245)	R	10 (p)	Unter CDV-Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des Schmerzes auf einer Schmerzskala. Die medianen Punktzahl auf der Schmerzskala an Tag 0, 3 und 7 waren folgende: 5 Punkte, 3 Punkte und 0 Punkte.
	Tooker, 2020 (246)	R	33 (a)	Unter CDV-Behandlung kam es bei über 88% der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung. Dabei zeigten 19 Patienten (59%) eine CR, 9 Patienten eine PR (28%) und 4 Patienten (13%) eine NR. 1 Patient verstarb unter Behandlung an einer Sepsis

Abkürzungen: R: Retrospektives Studiendesign, (a): adulte Patienten, (p): pädiatrische Patienten, (?): unklares Alter der Patienten, CDV: Cidofovir, CR: Complete Response, PR: Partial Response, NR: Non Response.

#### **1.4 Fragestellung**

Die oben aufgeführten Grundlagen zeigen, dass ADV- und BKV-Infektionen bei Kindern nach Stammzelltransplantation keine Seltenheit sind. Im Fall der Entwicklung von Symptomen können die Patienten hierunter erheblich leiden und im ungünstigsten Fall daran versterben. Obwohl CDV das am häufigsten verwendete Therapeutikum bei ADV- und BKV-Infektionen ist, gibt es derzeit hierfür keine Zulassung sowie eine kontroverse Datenlage zu seiner Wirksamkeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung.

Vor diesem Hintergrund hat die vorliegende Arbeit das folgende Ziel: Es soll geklärt werden, ob die CDV-Behandlung in Anbetracht von Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei pädiatrischen KMT-Patienten eine Rechtfertigung besitzt.

Hierzu sollen anhand einer retrospektiven Untersuchung den folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Wie hoch ist das Ansprechen einer CDV-Behandlung bei ADV- und BKV-Infektion bzw. Erkrankung?
- Wie groß ist das Ausmaß von Nebenwirkungen bei einer CDV-Behandlung?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Grundlegendes**

#### **2.1.1 Ethikvotum**

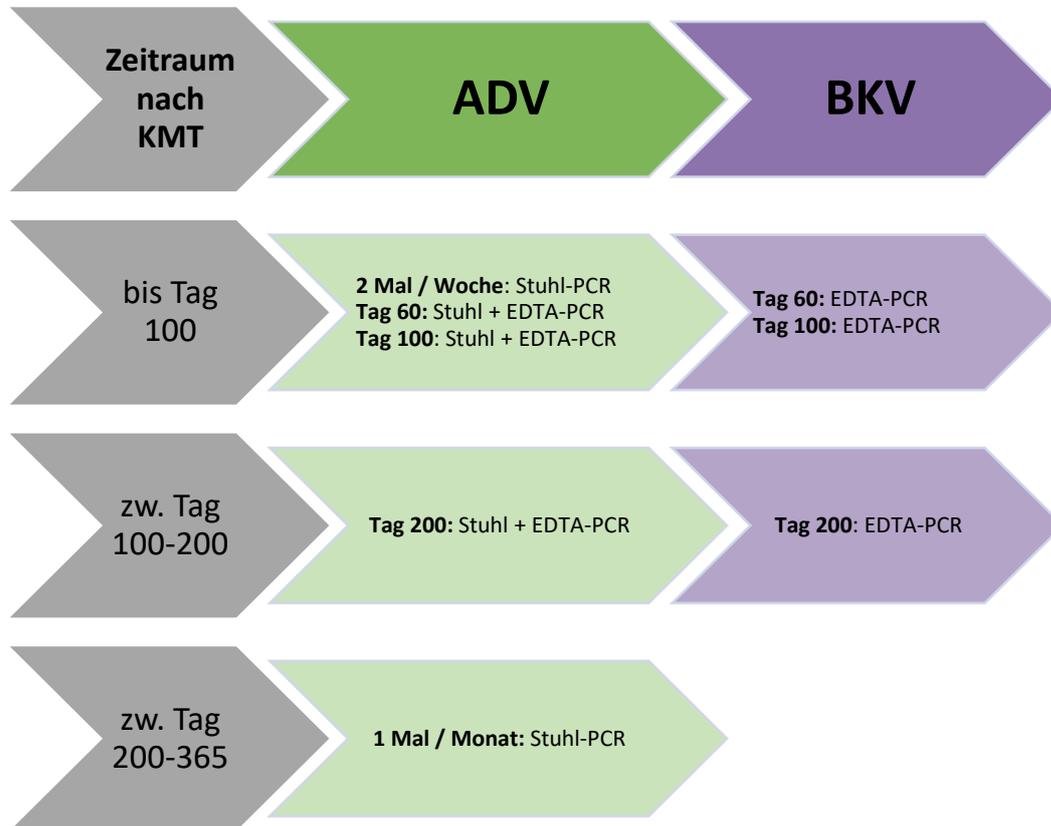
Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet: 534/2020BO

#### **2.1.2 Beobachtungszeitraum**

Der Beobachtungszeitraum der Studie begann mit dem Tag der Transplantation und endete 365 Tage danach. Sofern bei einem Patienten innerhalb dieses Zeitabschnittes eine erneute Transplantation durchgeführt werden musste, endete der Beobachtungszeitraum bereits früher und zwar mit dem Tag des Konditionierungsbeginnes der Retransplantation. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes konnte ein Patient ein oder mehrere Auswertungszeiträume (AZ) sowie Vergleichszeiträume (VZ) haben. Eine genaue Definition der AZ und VZ ist im Kapitel 2.2.2 aufgeführt.

### 2.1.3 Nachsorgeplan für allogene und haploide KMT

Der Nachsorgeplan für die PCR-Testungen bezüglich ADV und BKV kann der Abbildung 5 entnommen werden. Zusätzlich können bei Nachweis eines ersten positiven Virustests weitere PCR-Testungen angeschlossen werden.



**Abbildung 5:** Nachsorgeplan der Kinderklinik für PCR-Testungen bezüglich ADV und BKV. Abkürzungen: ADV: Adenovirus, BKV: BK-Virus, EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure, KMT: Knochenmarktransplantation, PCR: Polymerase-Kettenreaktion. Quelle: in Anlehnung an SOP der Kinderklinik Tübingen

#### 2.1.4 Cidofovir-Protokoll

Die Applikation von CDV richtete sich nach der Standard Operating Procedure (SOP) „Therapie viraler Infektionen mit Cidofovir“ der Kinderklinik Tübingen. Dabei erfolgt 7 Tage nach der initialen Applikation die Zweitgabe. Alle weiteren Gaben werden in einem 14 Tage Intervall appliziert. Die Dosierung von CDV richtet sich nach der Nierenfunktion. Bei einer regelhaften Nierenfunktion wird CDV in einer Dosierung von 5mg/kg KG verabreicht. Im Fall einer Kreatinin-Clearance von 70-80ml/min wird CDV mit 4mg/kg KG verabreicht. Bei einer Kreatinin-Clearance von 60-70ml/min werden lediglich 3mg/kg KG verabreicht. Zur Abmilderung der Nephrotoxizität wird zum Einem eine intravenöse Hydrierung mit 3000ml/m<sup>2</sup> über 24h gegeben. Zum Anderem wird dreimalig das Medikament Probenecid peroral mit einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung verabreicht (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Dosierung von Probenecid bei Gabe von Cidofovir in der Kinderklinik Tübingen

Zeitpunkt	mg/kg	<20 kg KG	20-40 kg KG	40-60 kg KG	>60 kg KG
3h vor CDV	30	500mg	1g	1,5g	2g
2h nach CDV	15	250mg	0,5g	0,75g	1g
8h nach CDV	15	250mg	0,5g	0,75g	1g

Quelle: in Anlehnung an SOP der Kinderklinik Tübingen

#### 2.1.5 Patientenidentifikation

Im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2017 wurden in der Kinderklinik Tübingen 218 Patienten mit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Diese Patienten wurden zunächst durch die Excel-Liste „Jacie-Patientendokumentation“ identifiziert. Anschließend wurde der Anteil der 218 Patienten ermittelt, die mindestens eine CDV-Gabe im Zeitraum von 365 Tagen nach Transplantation bekommen haben. Dies erfolgte durch Abgleich der 218 Patienten mit einer Excel-Liste unserer Kinderklinik-Apotheke, die alle in der Kinderklinik verabreichten CDV-Gaben der Jahre 2013-2018 umfasst. In einem letzten Arbeitsschritt wurde bei diesen Patienten die Indikation der Gabe überprüft. Durch das Studium der Arztbriefe und Arztnotizen im SAP und Care-View-System und durch die Überprüfung der Viruspositivität in der virologischen Datenbank des Programms SwissLab konnten so 66 Patienten (30,3%) identifiziert werden, die in die Studie eingespeist werden konnten.

## **2.2 Behandlungsansprechen**

### **2.2.1 Datenerhebung**

#### **2.2.1.1 Patientencharakteristika**

Die Merkmale Alter, Geschlecht, Diagnose, Diagnose-Status, Spenderart, Spendermaterial, HLA-Übereinstimmung, Transplantat-Manipulationsform und das Gewicht wurden aus dem Transplantationsbrief sowie der Excel-Liste „Jacie-Patientendokumentation“ übernommen.

#### **2.2.1.2 Immunsuppression**

Die Medikamente einer immunsuppressiven Therapie wurden nur für den Zeitabschnitt der Auswertungszeiträume erfasst. Hierfür wurden Transplantationsbrief, weitere Arztbriefe, Arztnotizen sowie Kurveneinträge verwendet.

#### **2.2.1.3 Immunregeneration**

Die Anzahl der CD3-, CD4-, CD8-, CD19- und CD16/56-positiven Zellen wurden der Access-Datenbank „KMT-FacsEingabe“ des KMT-Labores der Kinderklinik Tübingen entnommen. Dabei wurden stets zwei Testungen erfasst: eine Testung am Beginn und eine am Ende des AZ sowie VZ.

Wenn am ersten bzw. letzten Tag des AZ keine Messung vorgenommen wurde, wurde die Testung erfasst, die zeitlich am nächsten an dem jeweiligen Stichtag lag. In dem Fall, dass es zwei Testungen gab, die von dem jeweiligen Stichtag exakt gleich viele Tage entfernt lagen, wurde die Testung erfasst die außerhalb und nicht innerhalb des AZ lag.

Die Messwerte der Immunregenerationen am Beginn bzw. Ende des VZ entsprachen den Messwerten der AZ in reziproker Weise. Die letzte Testung innerhalb des letzten VZ entsprach der Messung, welche zeitlich am nächsten am Tag der letzten ADV- oder BKV-PCR-Testung innerhalb des Beobachtungszeitraumes lag.

#### **2.2.1.4 Virologische Daten**

Die Ergebnisse der PCR-Testungen für ADV sowie BKV, wurden der Datenbank des Programms SwissLab entnommen. Es wurden alle Testungen erfasst, die bis zum Zeitpunkt 365 Tage nach Transplantation gemessen wurden. Der

niedrigste Standard der Virologie Tübingen für ADV- und BKV-PCR-Testungen liegt bei 1000 Kopien/ml Blut. Dies bedeutet, dass bei einem positiven PCR-Test mit weniger als 1000 Kopien eine genaue Quantifizierung nicht möglich ist.

### **2.2.2 Definition von Auswertungszeitraum und Vergleichszeitraum**

Ein Auswertungszeitraum (AZ) begann mit dem Tag der ersten CDV-Gabe und endete 14 Tage nach dieser Gabe. Sofern innerhalb dieser Zeitspanne eine zweite CDV-Applikation erfolgte, so wurde das Enddatum auf 14 Tage nach dieser Gabe gelegt. Diese Regelmäßigkeit wurde für alle weiteren Gaben so fortgeführt. Eine Zusammenlegung von zwei AZ erfolgte einerseits abhängig von dem zeitlichen Abstand dieser sowie andererseits abhängig von der Intention to treat der CDV-Gaben in den beiden AZ. Sofern die Intention to treat der CDV-Gaben in den beiden AZ unterschiedlich war, erfolgte eine Zusammenlegung bis zu einem Abstand von 5 Tagen. Handelte es sich um die gleiche Intention to treat, so wurden die beiden AZ bis zu einem Abstand von 10 Tagen zusammengelegt.

Die Vergleichszeiträume (VZ) sind die Zeitabschnitte innerhalb des Beobachtungszeitraumes, in welchen kein CDV gegeben wurde. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes konnte es einen oder mehrere VZ geben. Der theoretisch erste VZ innerhalb des Beobachtungszeitraumes begann am Tag der Transplantation und endete mit dem Tag vor der ersten CDV-Gabe. Alle weiteren VZ begannen mit dem Tag nach AZ-Ende und endeten entweder mit dem Beginn des nächsten AZ oder falls es keinen weiteren AZ gab mit dem Tag der letzten Virustestung innerhalb vom Beobachtungszeitraum. Wenn ein Patient innerhalb eines AZ verstarb oder nach AZ nicht mehr auf ADV und BKV getestet wurde, so wurde der Zeitabschnitt im Anschluss an den AZ nicht als VZ gewertet.

## **2.2.3 Definition von Behandlungsansprechen bzw. -versagen**

### **2.2.3.1 Prophylaxe einer Virusinfektion**

Wenn ein Patient vor oder am Anfang eines AZ negative PCR-Testungen im Stuhl bei ADV oder im Urin bei BKV besaß und dann innerhalb des AZ nur negative PCR-Testungen in sämtlichen getesteten Probenmaterialien der gleichen Virusart aufwies, so wurde dies als Ansprechen gewertet. Entwickelte der Patient positive PCR-Testungen der Virusart im Verlauf des AZ so wurde dies als ein Behandlungsversagen gewertet.

Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet mit der Ausnahme, dass die theoretisch erste negative PCR-Testung nie vor, sondern immer innerhalb des VZ lag.

### **2.2.3.2 Behandlung einer Virusinfektion**

#### **2.2.3.2.1 Clearance der Viruslast im Stuhl/Urin/Rachensekret/TRS**

Wenn bei einem Patienten vor oder innerhalb des AZ ein positiver PCR-Test für die Probenmaterialien Stuhl, Urin, Rachensekret oder tiefen respiratorischen Sekret (TRS) detektiert wurde und der Patient innerhalb des AZ negativ für die Testung wurde und dies bis zum AZ-Ende auch blieb, so wurde dies als ein Behandlungsansprechen gewertet. Blieb der Patient über den AZ hinaus positiv wurde dies als ein Behandlungsversagen gewertet. In dem Fall, dass der Patient erst innerhalb des AZ positiv wurde, so wurde in gleicher Weise verfahren wie oben beschrieben. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden PCR-Tests von „Rachenspülung“ und „Rachenabstrich“ unter dem Punkt „Rachensekret“ zusammengefasst. PCR-Tests vom Trachealsekret und Bronchoalveoläre Lavage wurden unter der Begrifflichkeit „tiefes respiratorisches Sekret“ zusammengefasst.

Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet mit der Ausnahme, dass die theoretisch erste positive PCR-Testung nie vor, sondern immer innerhalb des VZ lag.

Zur Berechnung der Zeitdauer bis zur Clearance wurde ein Start- und ein Endpunkt gewählt. Wurde das Probenmaterial bereits vor der ersten CDV-Gabe positiv auf das entsprechende Virus getestet, so war der Startpunkt der Tag der

CDV-Gabe. In dem Fall, dass es erst im Verlauf eines AZ einen positiven Virusnachweis gab, so war der Tag des positiven Nachweises der Startpunkt. Als Endpunkt wurde stets der Tag genommen, an dem das entsprechende Probenmaterial negativ auf das Virus getestet wurde.

Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet mit der Ausnahme, dass innerhalb eines VZ theoretisch mehrere Clearance-Zeiträume berechnet werden konnten. Wenn es innerhalb von einem VZ nach stattgefundener Clearance erneut zu einem positiven PCR-Test in demselben Probenmaterial kam und der Patient im Verlauf erneut in diesem negativ wurde, so wurden der zweite positive Zeitraum unabhängig vom ersten positiven Zeitraum in Bezug auf die Clearance-Dauer ausgerechnet.

#### **2.2.3.2.2 Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virusnachweis im Stuhl bzw. Urin**

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit positiven ADV-PCRs im Stuhl bzw. BKV-PCRs im Urin im Verlauf des AZ keine Virämie entwickelte. Als Behandlungsversagen wurde gewertet, wenn ein Patient mit positiven ADV-PCRs im Stuhl bzw. BKV-PCRs im Urin im Verlauf des AZ eine Virämie entwickelte. Für Patienten, die am Beginn des AZ bereits eine ADV- bzw. BKV-Virämie hatten, wurde keine Beurteilung vorgenommen. Ebenfalls wurden Patienten von der Bewertung ausgeschlossen, bei denen der Tag der ersten positiven PCR-Testung im Plasma mit dem Tag der ersten positiven PCR-Testung im Stuhl bzw. Urin zusammenfiel. Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet.

#### **2.2.3.2.3 Reduzierung der Viruslast im Plasma**

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn innerhalb des AZ drei aufeinanderfolgende PCR-Messungen detektiert werden konnten, welche mindestens eine 1-log Abnahme im Vergleich zur Ausgangswert-PCR darstellten. Die Ausgangswert-PCR war in aller Regel die Testung, welche kurz vor der ersten CDV-Gabe erfolgte. In dem Fall, dass ein Patient erst im AZ Kopien im Plasma entwickelte, stellte die erste positive PCR-Testung den Ausgangswert dar. Wenn nur die erste der drei aufeinanderfolgenden PCR-Messungen mit 1-log Abnahme im AZ lag und direkt im Anschluss an das AZ-Ende die zweite sowie

dritte 1-log Abnahme folgten, so wurde dies ebenfalls als Behandlungsansprechen gewertet. Als Behandlungsversagen wurde gewertet, wenn ein Patient nicht über die notwendige Anzahl von PCR-Testungen mit einer 1-log Abnahme im Vergleich zur erst-verfügbaren PCR-Testung verfügte. In dem Fall, dass bei einem Patienten mit einer erst-verfügbaren PCR-Testung von <10 000 Kopien/ml Blut es mehrere aufeinanderfolgende PCR-Testungen gab, die <1000 Kopien/ml Blut lagen, so wurde keine Beurteilung der therapeutischen Wirkung vorgenommen. Der Grund hierfür ist, dass man nicht sicher von einer 1-log Abnahme ausgehen kann. Bei Patienten mit einer erst-verfügbaren PCR-Testung von <10 000 Kopien/ml Blut und mehreren darauffolgenden Testungen mit dem Testergebnis „negativ“, konnte eine Beurteilung erfolgen.

Zur Berechnung der Zeitdauer bis zum Eintreten des Behandlungsansprechens wurde ein Start- und ein Endpunkt gewählt. Der Tag der CDV-Gabe war in zwei Fällen der Startpunkt. Erstens, wenn an diesem Tag das Plasma positiv auf das Virus getestet wurde. Als Ausgangswert zur Berechnung der 1-log Reduktion wurde die Kopienzahl dieses Messtages verwendet. Zweitens, wenn am Tag der CDV-Gabe keine Testung erfolgte, aber der Patient bereits vor der Gabe positiv auf das Virus getestet wurde. Als Ausgangswert zur Berechnung der 1-log Reduktion wurde die Kopienzahl von der ersten Messung vor dem AZ genommen. In dem Fall, dass es erst im Verlauf des AZ einen positiven Virusnachweis gab, entsprach der Startpunkt dem Tag mit dem ersten positiven Virusnachweis in dem AZ. Als Ausgangswert zur Berechnung der 1-log Reduktion wurde die Kopienzahl dieses Messtages verwendet. Als Endpunkt wurde stets der erste Tag der oben beschriebenen 3 Tage mit einer 1-log Reduktion verwendet. Wenn es innerhalb des AZ nach stattgefundenem Ansprechen erneut zu einem positiven PCR-Test im Plasma kam und der Patient im Verlauf erneut zu dieser Viruslast drei Tage mit einer 1-log Reduktion hatte, so wurden der zweite positive Zeitraum unabhängig vom ersten positiven Zeitraum in Bezug auf die Dauer ausgerechnet.

#### **2.2.3.2.4 Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung**

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient innerhalb vom AZ keine ADV- bzw. BKV-Erkrankung entwickelte. Wenn ein Patient innerhalb vom

AZ eine neue ADV bzw. BKV-Erkrankung entwickelte, so wurde dies als Behandlungsversagen gewertet. Für Patienten, die am Beginn des AZ bereits an einer Viruserkrankung litten, wurde keine Beurteilung vorgenommen. Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet.

### **2.2.3.3 Behandlung einer Viruserkrankung**

Wenn ein Patient vor oder innerhalb eines AZ eine ADV- oder BKV-Erkrankung entwickelt hatte und innerhalb des AZ das Symptomende lag, so wurde dies als ein Behandlungsansprechen gewertet. Als Behandlungsversagen wurde gewertet, wenn der Patient über den AZ hinaus symptomatisch blieb oder wenn der Patient innerhalb des AZ an der Viruserkrankung verstarb. Für die VZ wurde dieselbe Auswertungsmethode verwendet.

### **2.2.4 Statistische Auswertung, Graphische Darstellung**

Die Datenerhebung und Datenspeicherung erfolgte zunächst durch Microsoft Excel 2010. Im Anschluss wurden die Daten in GraphPad Prism 8 übertragen und in Form von Diagrammen dargestellt. An Hand dieser wurde das Behandlungsversagen untersucht. Diese Ergebnisse wurden in Microsoft Excel 2010 eingepflegt und anschließend damit ausgewertet. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen von AZ und VZ wurde anhand von GraphPad Prism 8 ausgewertet. Hierzu wurde der Fisher`s Exact Test verwendet.

## **2.3 Laborchemische Nebenwirkungen**

### **2.3.1 Datenerhebung**

Die Werte für die Laborparameter Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, pH-Wert, Bikarbonat, Base Excess, Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gesamtbilirubin, Leukozyten, Neutrophile und Thrombozyten wurden der Datenbank des Programmes Lauris entnommen. Dabei wurde zunächst der Ausgangswert vor der ersten CDV-Gabe bestimmt. Hierbei wurde die Testung genommen, die zeitlich am nächsten an dem Tag der CDV-Gabe lag. Falls in den Tagen vor der Gabe keine Messung existierte, wurde die am Gabetag morgens entnommene Blutprobe analysiert. Dies war möglich da CDV in der Tübinger Kinderklinik in aller Regel erst im Verlauf des Tages appliziert wird. Im Anschluss wurde nach jeder getätigten CDV-Gabe eine Testung für die jeweiligen

Laborparameter erfasst. Dabei wurde auch hier die Testung genommen, die zeitlich am nächsten nach der CDV-Gabe folgte. Hierbei wurden nur Blutproben analysiert, die ein oder mehrere Tage nach CDV-Gabe dem Patienten entnommen wurden.

### **2.3.2 Statistische Auswertung, Graphische Darstellung**

Die Datenerhebung und Datenspeicherung erfolgte zunächst durch Microsoft Excel 2010. Im Anschluss wurden die Daten in GraphPad Prism 8 übertragen und in Form von Diagrammen dargestellt. Es folgte eine Auswertung mit demselben Programm in Form des Wilcoxon Tests. Das Signifikanzniveau betrug  $P < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### 3.1.1 Allgemeine Daten

Von den insgesamt 66 Patienten dieser Arbeit waren 39 Jungen (59,1%) und 27 Mädchen (40,9%). Das Erkrankungsalter lag zwischen 2-19 Jahre bei einem medianen Alter von 10 Jahren. Die Diagnosen und damit auch die Indikation zur Stammzelltransplantation können der Tabelle 9 entnommen werden:

**Tabelle 9:** Diagnosen des Patientenkollektives

Diagnosen		Anzahl (n)	
<b>Solide Tumore</b> (n=16)	Neuroblastom	9	
	Rhabdomyosarkom	3	
	Ewing-Sarkom	2	
	Medulloblastom	1	
	Ependymom	1	
<b>Maligne hämatologische Neoplasien</b> (n=34)	Akute Lymphatische Leukämie	15	
	Akute Myeloische Leukämie	9	
	Myelodysplastische Syndrom	6	
	Grauzonen-Lymphom	2	
	Juvenile Myelomonozytäre Leukämie	1	
	Mixed-phenotype acute leukemia	1	
<b>Nicht-maligne Erkrankungen</b> (n=16)	<b>Anämien</b>	Beta-Thalassämie major	6
		Alpha-Thalassämie minor	1
		Schwere aplastische Anämie	1
		Sichelzellanämie	1
	<b>Immundefekt</b>	Hämophagozytische Lymphohistiozytose	3
		Immunodefizienz-Zentromerinstabilitätsfaziale Anomalien-Syndrom Typ 2	1
	<b>Stoffwechsel-Erkrankung</b>	Adrenoleukodystrophie	1
		Mukopolysaccharidose Typ 6	1

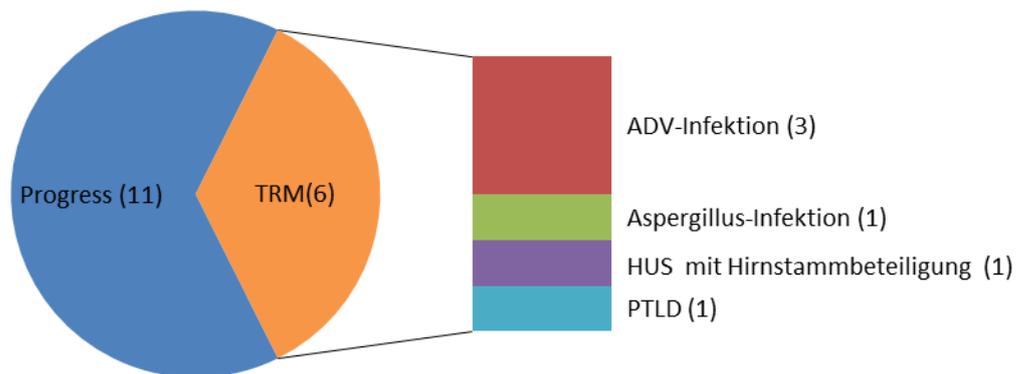
Der Remissionsstatus der malignen Diagnosen vor Transplantation zeigte sich folgendermaßen:

**Tabelle 10:** Remissionsstatus der onkologischen Patienten vor Transplantation

Remissionsstatus		Anzahl (n)
<b>Complete Remission</b> (n=22)	CR1	7
	CR2	12
	CR3	2
	CR5	1
<b>Partial Remission</b> (n=13)	PR1	7
	PR2	4
	PR3	2
<b>No Remission</b> (n=8)	NR1	2
	NR2	3
	NR3	2
	NR4	1
<b>Weitere</b> (n=7)	unbehandelt	5
	RAEB	2

Abkürzungen: CR: Complete Remission, PR: Partial Remission, NR: No Remission, RAEB: Refractory anemia with excess blasts.

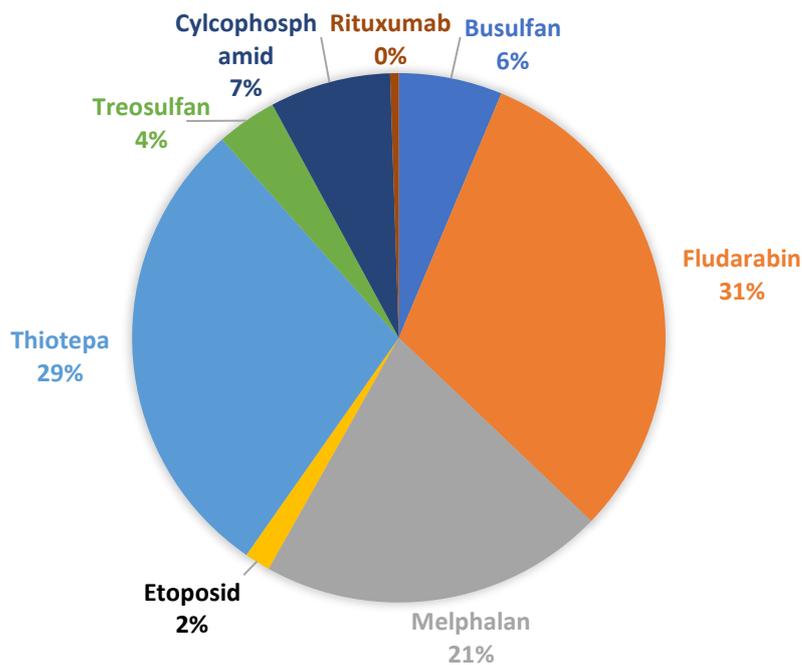
Innerhalb des Beobachtungszeitraumes entwickelten 22 Patienten ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung (33,3%) und 17 Patienten verstarben (25,8%). Progress der Grunderkrankung (n=11) war die häufigste Todesursache. Ein Patient dieser Rubrik verstarb an einem Schub seiner Hämophagozytische Lymphohistiozytose. Im Plasma, Trachealsekret und post mortem untersuchten Lungenbiopsat dieses Patienten war die ADV-PCR-Testung positiv. Bei 6 Patienten lag die Ursache in der Rubrik „Transplant-related mortality“. Die genauen Todesursachen sind in Abbildung 6 dargestellt. Von den drei in dieser Rubrik an ADV verstorbenen Patienten litten alle Patienten an einer ADV-Pneumonie. Ein Patient litt zusätzlich noch an einer ADV-Enzephalitis und ADV-Hepatitis und ein weiterer Patient litt zusätzlich zur ADV-Pneumonie noch an einer CMV-Pneumonie sowie eine schweren Darm-GvHD. Im Hinblick auf die vier an ADV-verstorbenen Patienten liegt die ADV-assoziierte Mortalität in dieser Analyse somit bei 6,1%.



**Abbildung 6:** Todesursachen, der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten. Auf der linken Seite ist die Unterteilung der Ursachen in „Progress“ und „TRM“ aufgeführt. Auf der rechten Seite ist eine weitere Aufgliederung der Gruppe „TRM“ zu sehen. Dargestellt sind absolute Werte. Abkürzungen: TRM: Transplantation-related mortality, HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom, PTLD: Post transplant lymphoproliferative disorder.

### 3.1.2 Stammzelltransplantation

Alle 66 Patienten wurden mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Für den Großteil der Patienten (n=39) handelte es sich hierbei um die erste Transplantation. Für 18 Patienten war es bereits die zweite und für 9 Patienten die dritte oder vierte Transplantation. Zur Konditionierung wurde entweder eine Chemotherapie (n=53) oder eine Radiochemotherapie (n=13) verwendet. Abhängig von der Diagnose sowie dem Risikoprofil des Patienten wurde die Chemotherapie entweder auf der Basis von Melphalan, Busulfan oder Thiotepa durchgeführt. Eine genaue Aufzählung der verwendeten Chemotherapeutika findet sich in Abbildung 7. Eine Serothérapie mit ATG erhielten 59 Patienten. Dabei wurde entweder ATG-Fresenius (n=41) oder ATG-Thymoglobulin (n=18) verwendet.



**Abbildung 7:** Verwendete Chemotherapeutika im Patientenkollektiv. Dargestellt sind relative Werte.

Die Details zu dem Spendertyp, der HLA-Übereinstimmung und der Stammzellquelle sind in Tabelle 11 dargestellt.

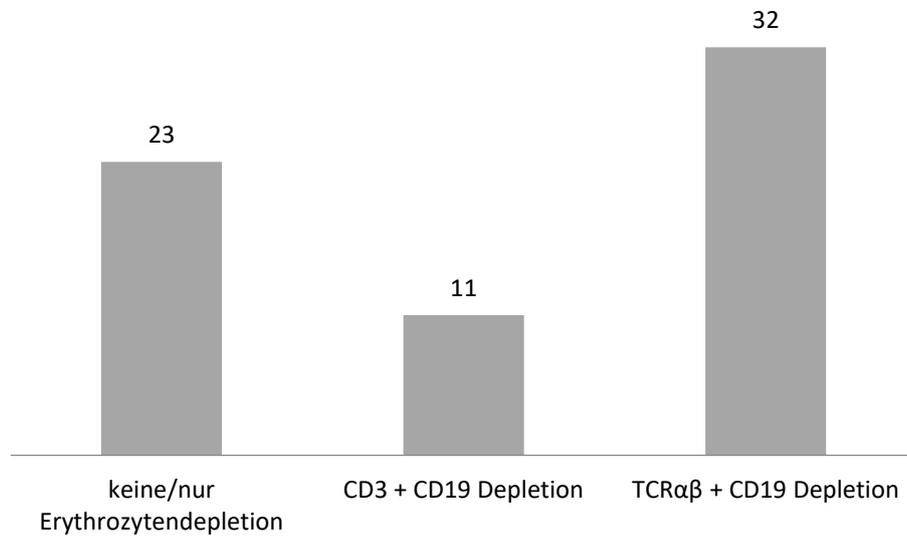
**Tabelle 11:** Details zu Spendertyp, HLA-Übereinstimmung und Stammzellquelle

Merkmal		Anzahl
Spendertyp	MUD	18
	MRD	6
	haplo	42
HLA-Übereinstimmung	10/10	18
	9/10	8
	8/10	2
	7/10	4
	6/10	10
	5/10	24
Stammzellquelle	PBSZ	44
	KM	21
	KM + Nabelschnurblut	1

Abkürzungen: KM: Knochenmark, MUD: Matched unrelated donor, MRD: Matched related donor, PBSZ: peripheren Blutstammzellen.

Das Transplantat wurde bei den meisten Patienten (65,2%) vor Transplantation noch durch eine „CD3/CD19-Depletion“ oder eine „ $\alpha/\beta$ -T-Zellrezeptor-Depletion“

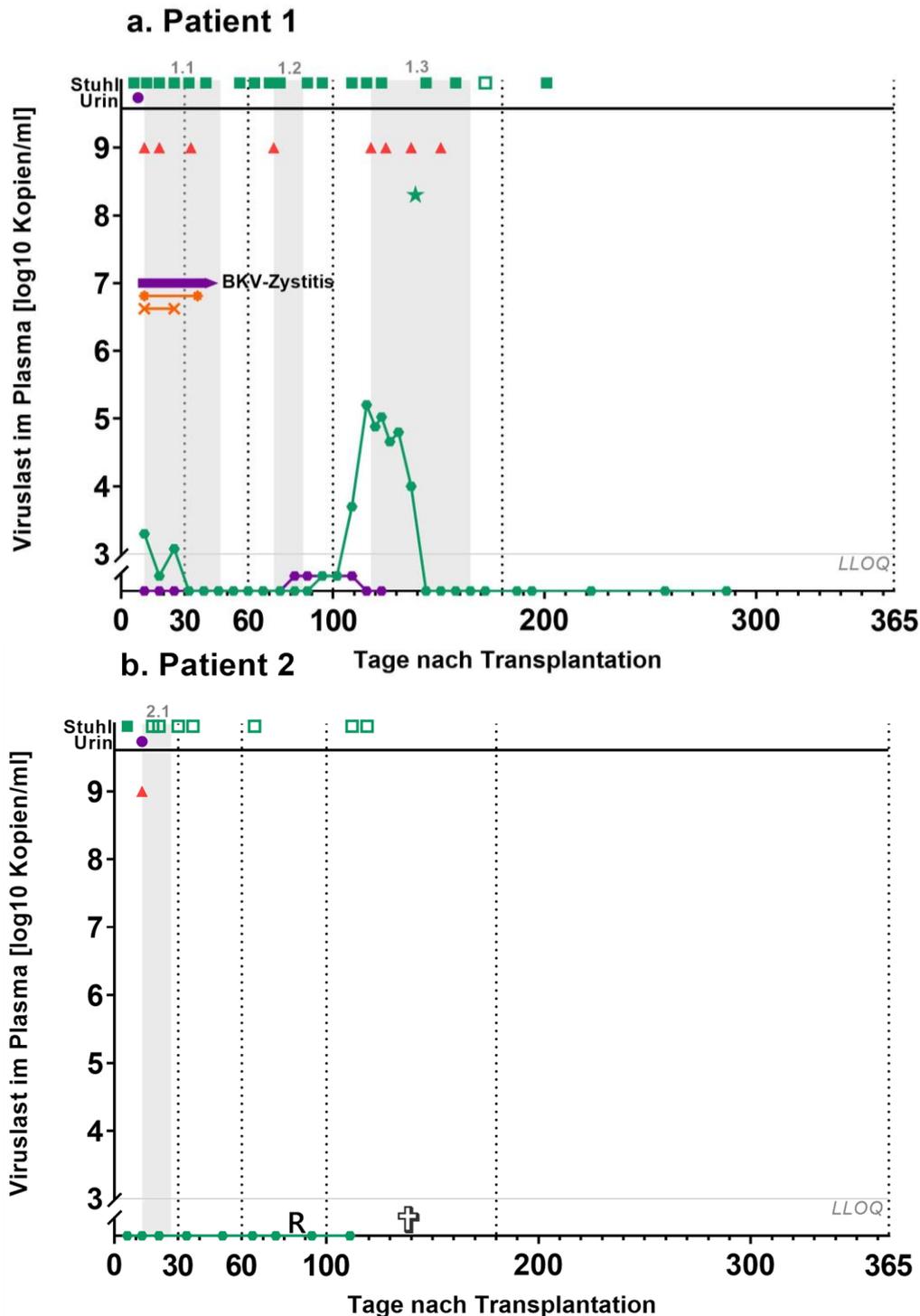
behandelt (siehe Abbildung 8). Die restlichen 34,8% erhielten entweder keine Behandlung oder lediglich eine Erythrozytendepletion.



**Abbildung 8:** In-vitro Behandlung des Transplantates. Dargestellt sind absolute Zahlen.

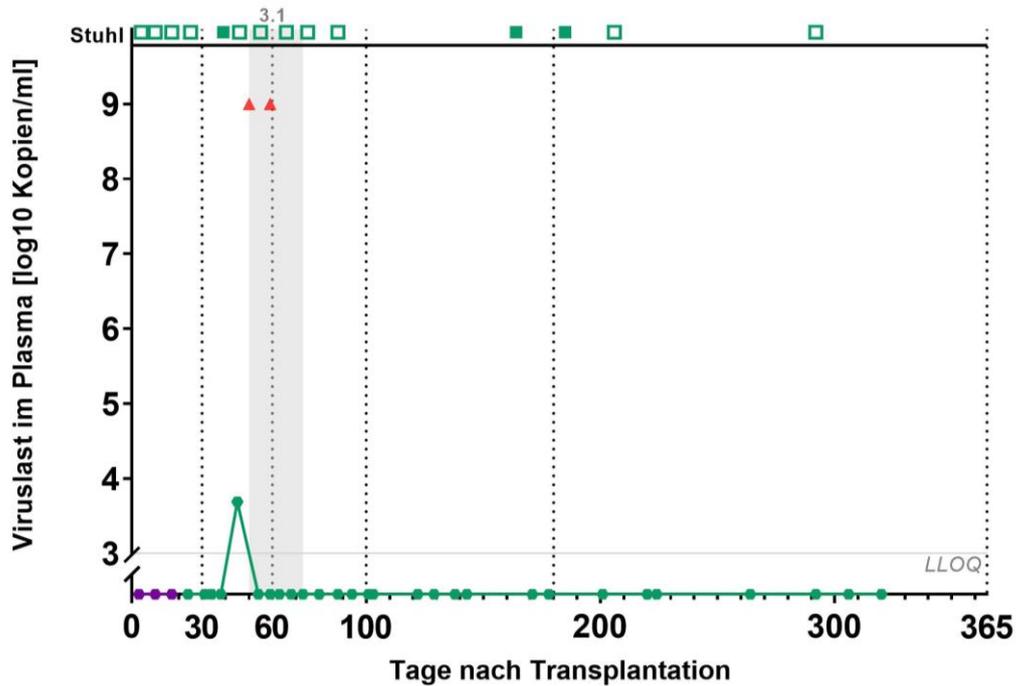
## 3.2 Behandlungsansprechen

### 3.2.1 Beobachtungszeiträume

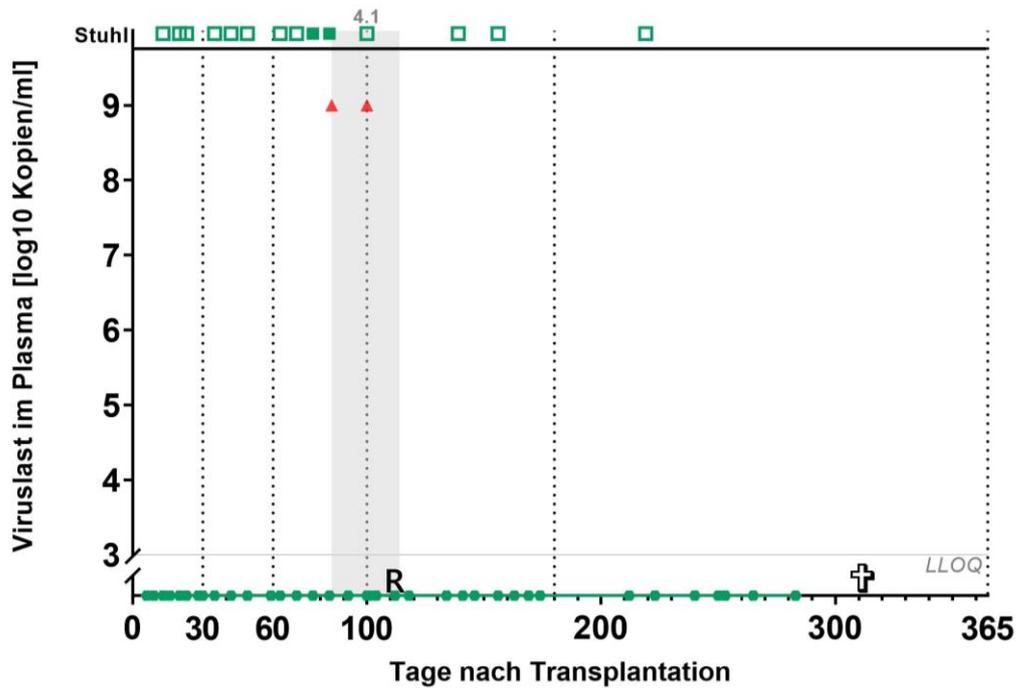


**Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir(▲), Brincidofovir(■), ADV-spezifische T-Zellen(★), BKV-spezifische T-Zellen(☆), Ciprofloxacin(×-×), Tranexamsäure(┃-┃), Östrogene(●-●), Saug-Spül-Katheter(♣-♣), ADV-Erkrankung(▬), BKV-Erkrankung(▬), Rezidiv(R), Retransplantation(⊗), Tod(†).

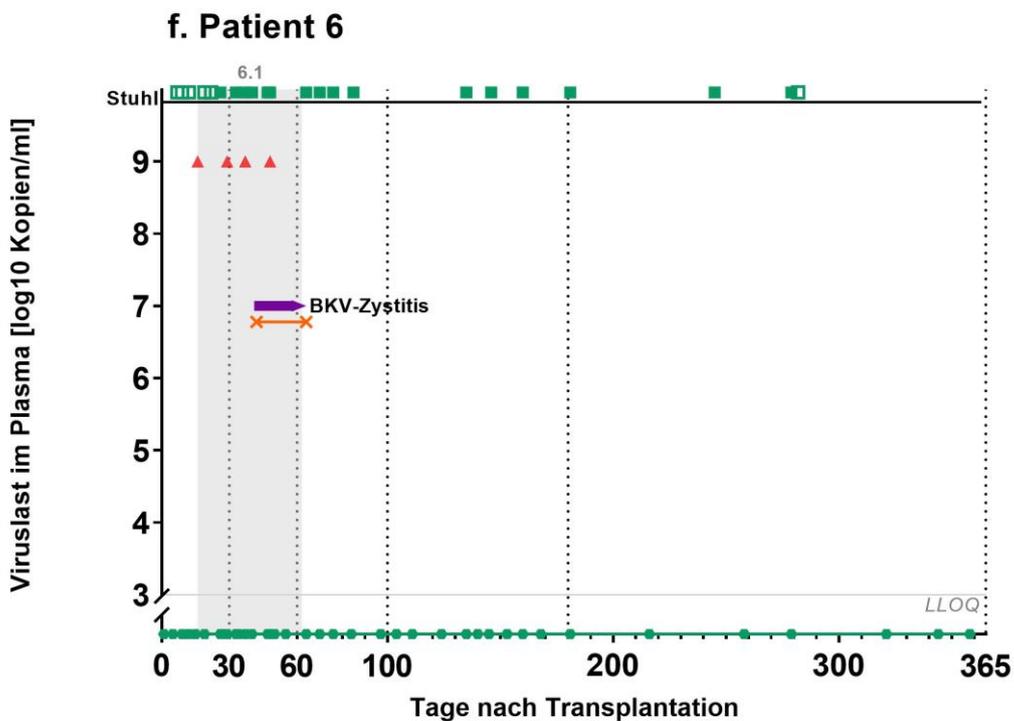
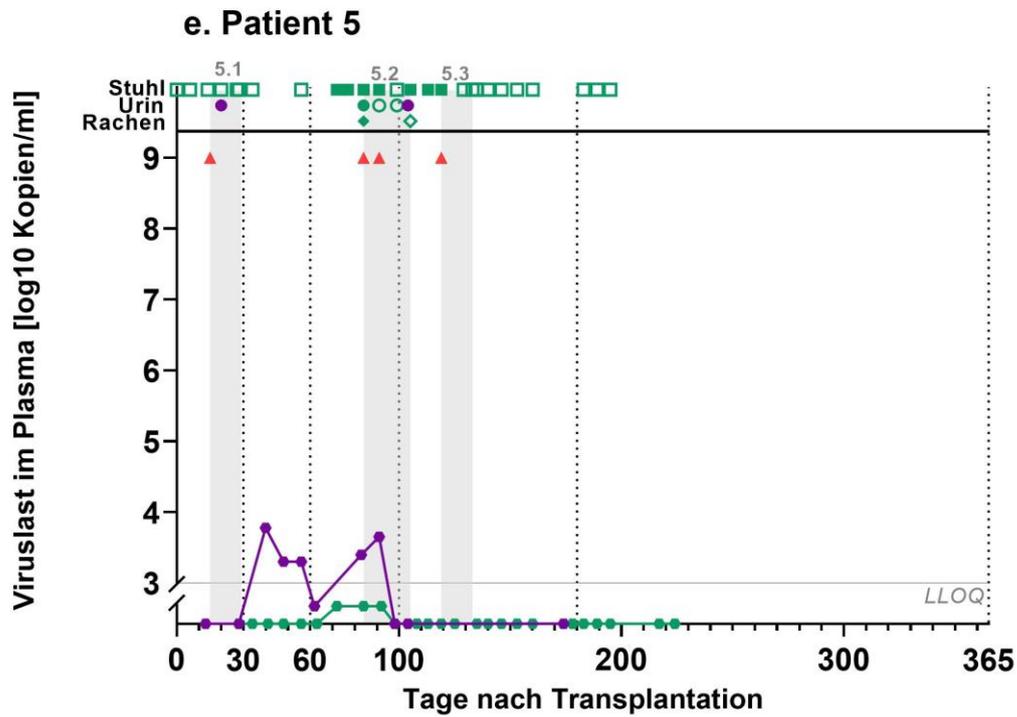
### c. Patient 3



### d. Patient 4

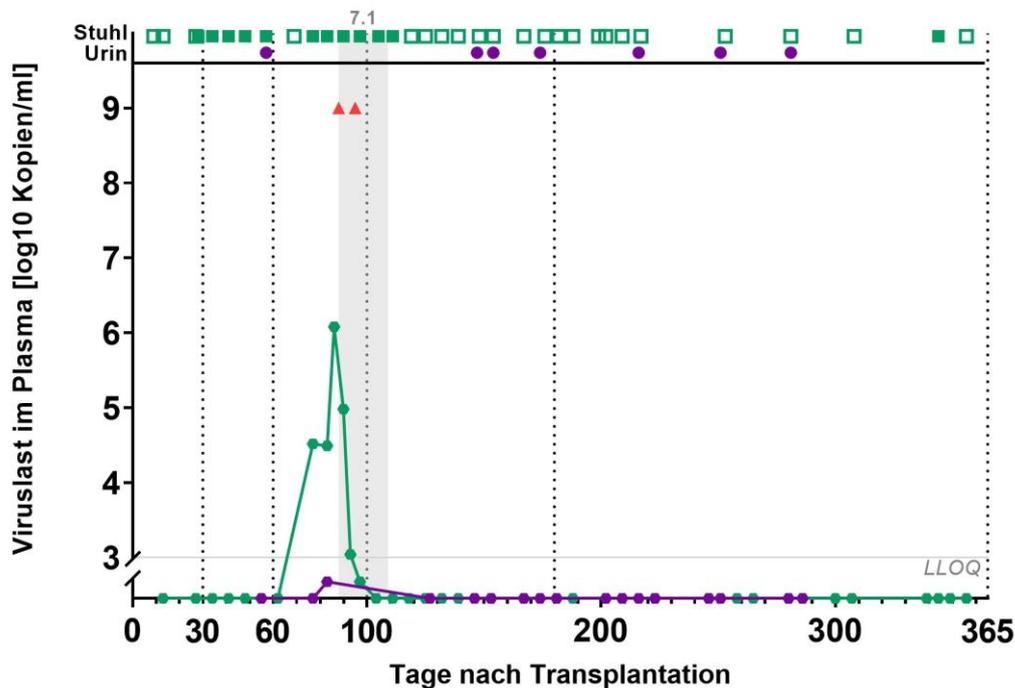


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

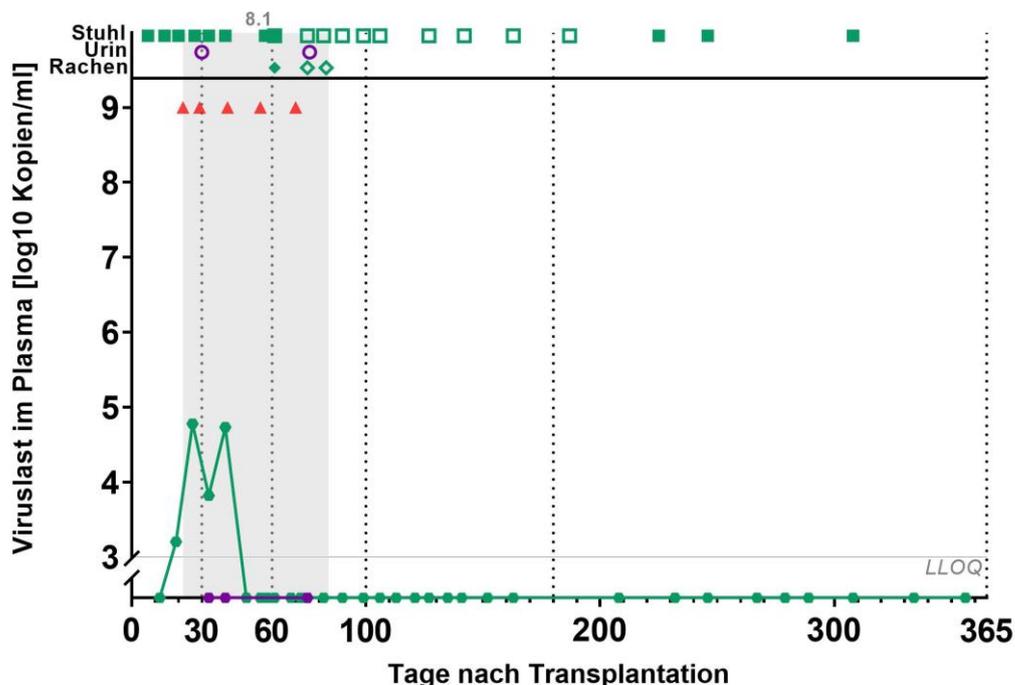


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×—×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (◆◆), Saug-Spül-Katheter (⚙️⚙️), ADV-Erkrankung (◀), BKV-Erkrankung (▶), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠️).

### g. Patient 7

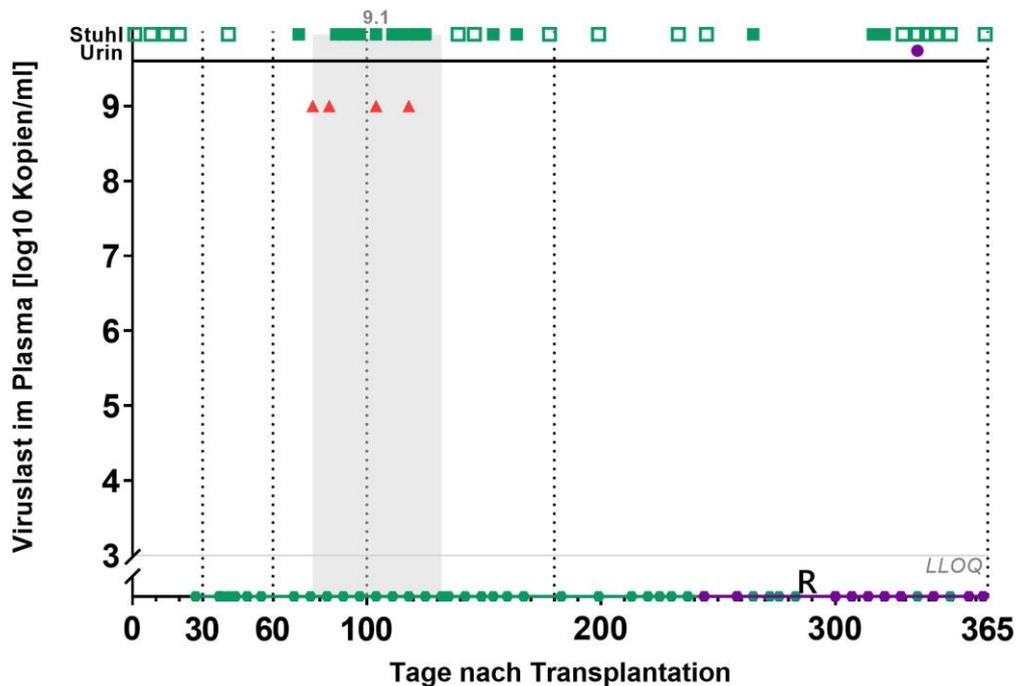


### h. Patient 8

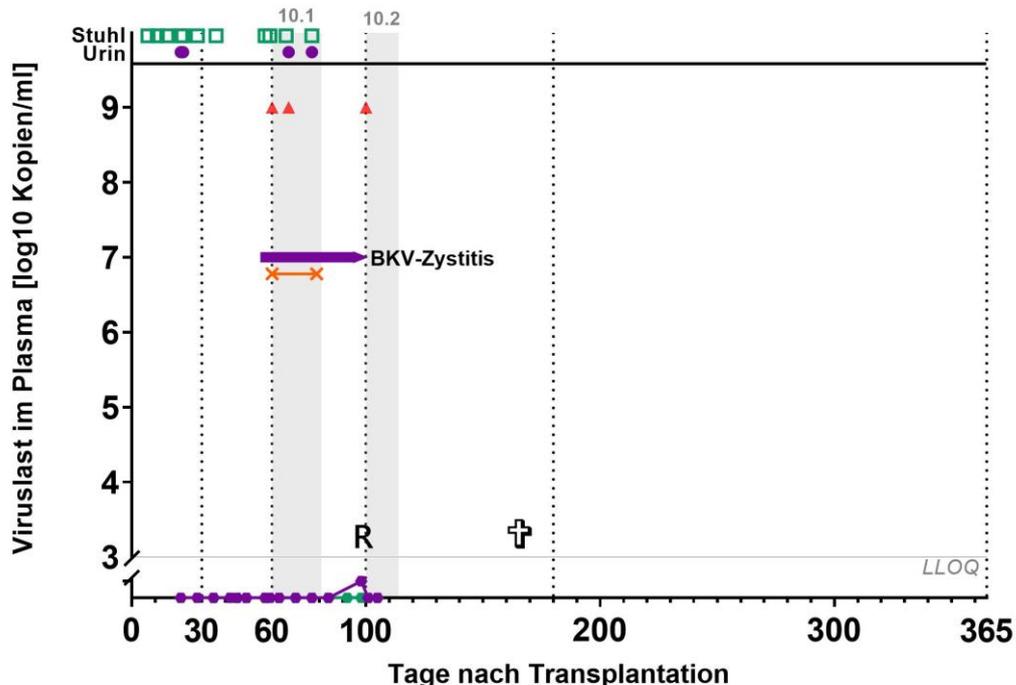


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (—●—), BKV-Erkrankung (—●—), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### i. Patient 9

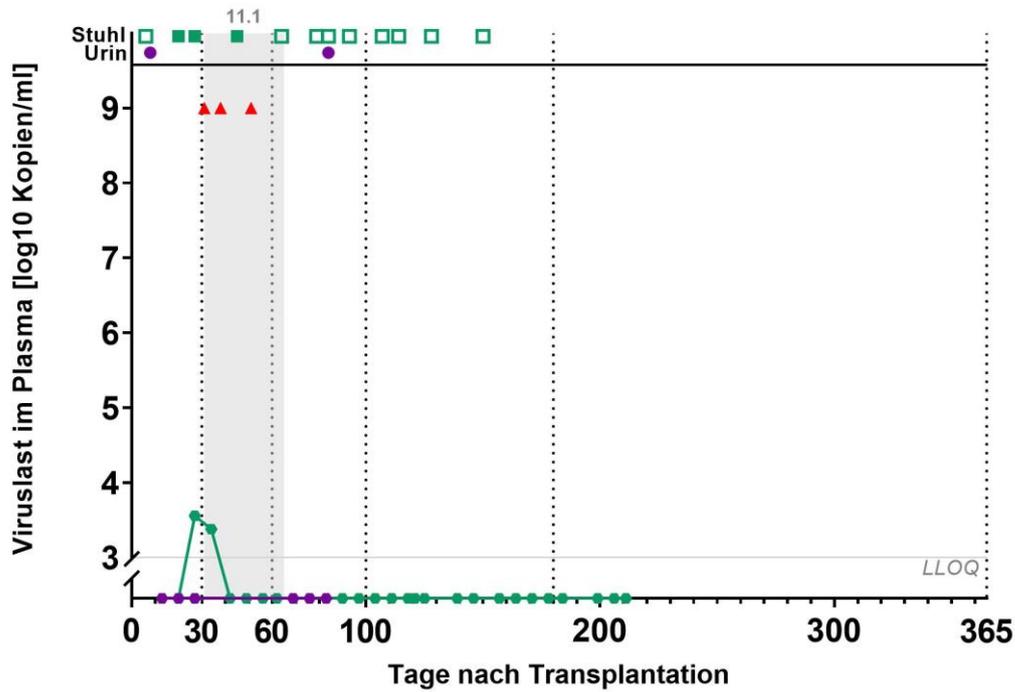


### j. Patient 10

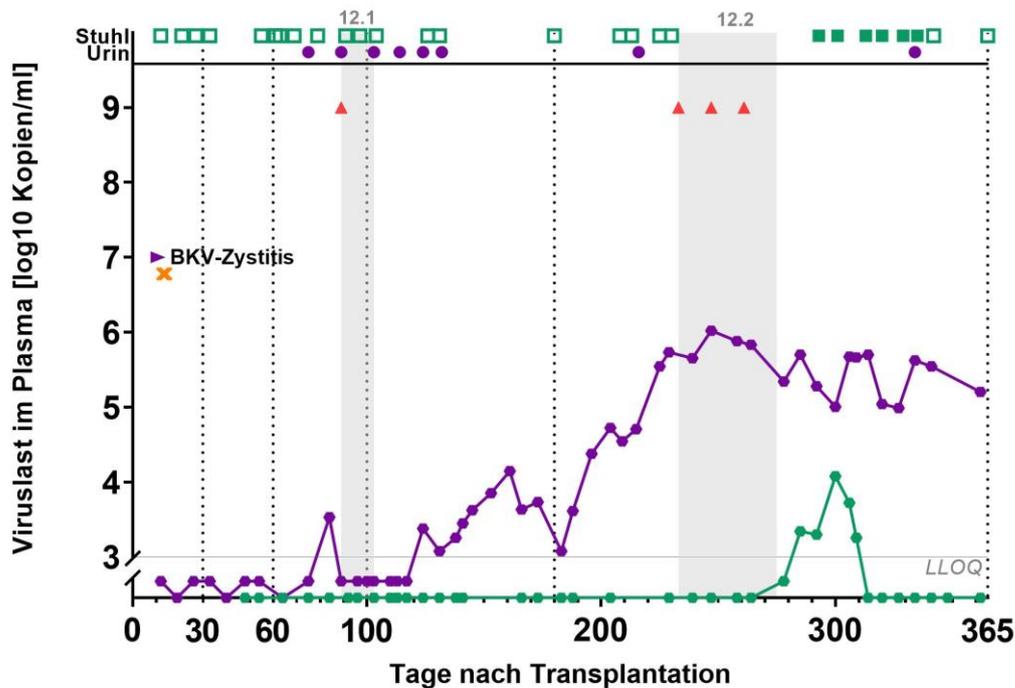


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—), Östrogene (◆◆), Saug-Spül-Katheter (⚡⚡), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### k. Patient 11

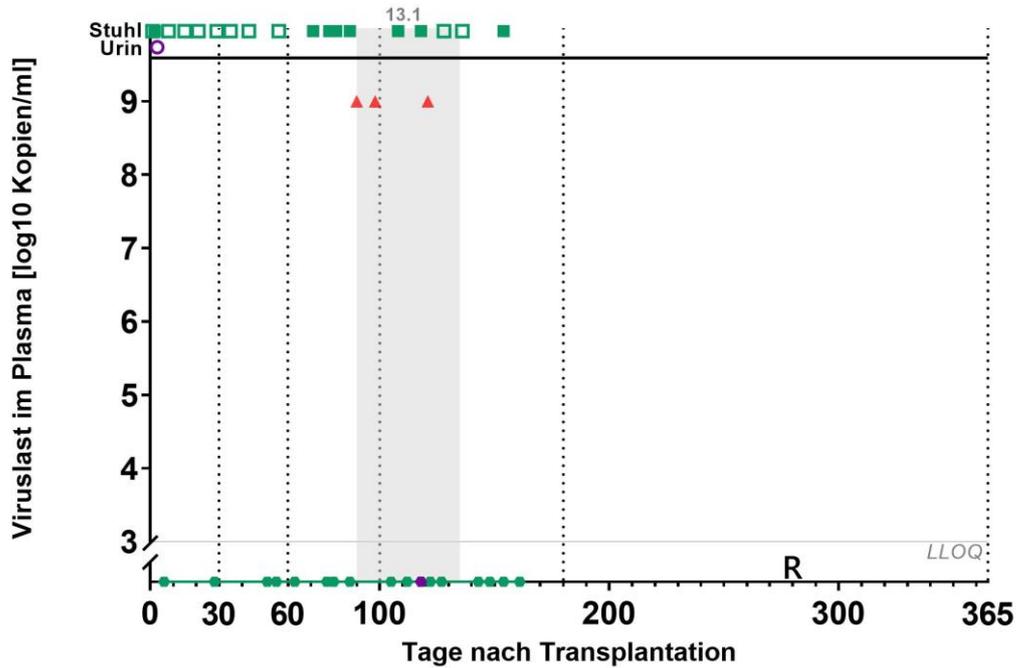


### l. Patient 12

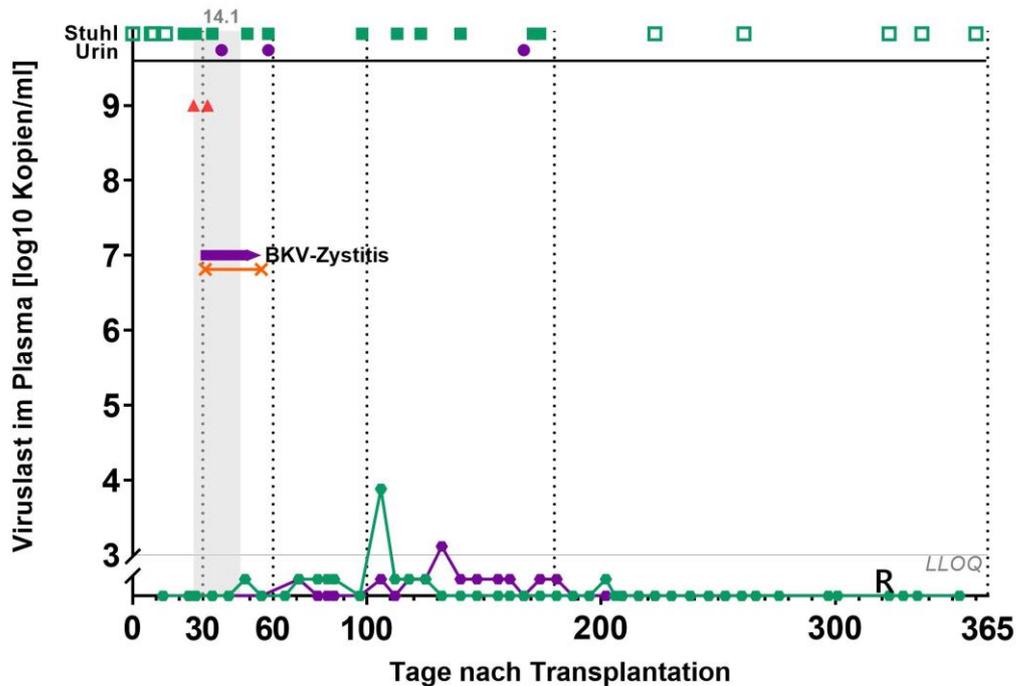


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir(▲), Brincidofovir(■), ADV-spezifische T-Zellen(★), BKV-spezifische T-Zellen(☆), Ciprofloxacin(x-x), Tranexamsäure(—|—), Östrogene(●-●), Saug-Spül-Katheter(⊕-⊕), ADV-Erkrankung(—●—), BKV-Erkrankung(—●—), Rezidiv(R), Retransplantation(⊠), Tod(☠).

### m. Patient 13

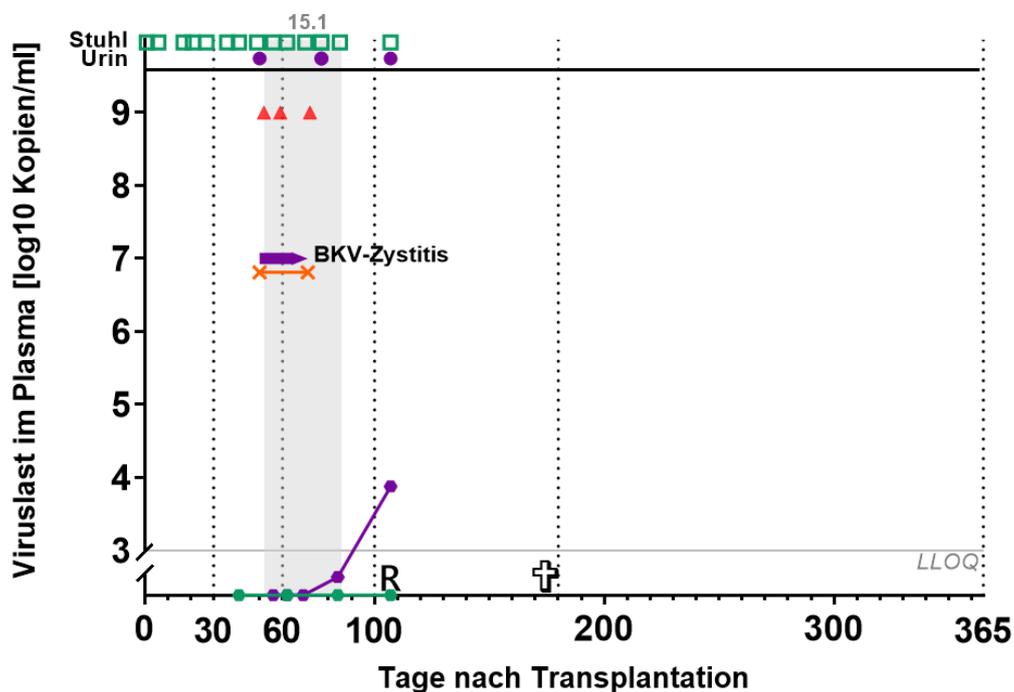


### n. Patient 14

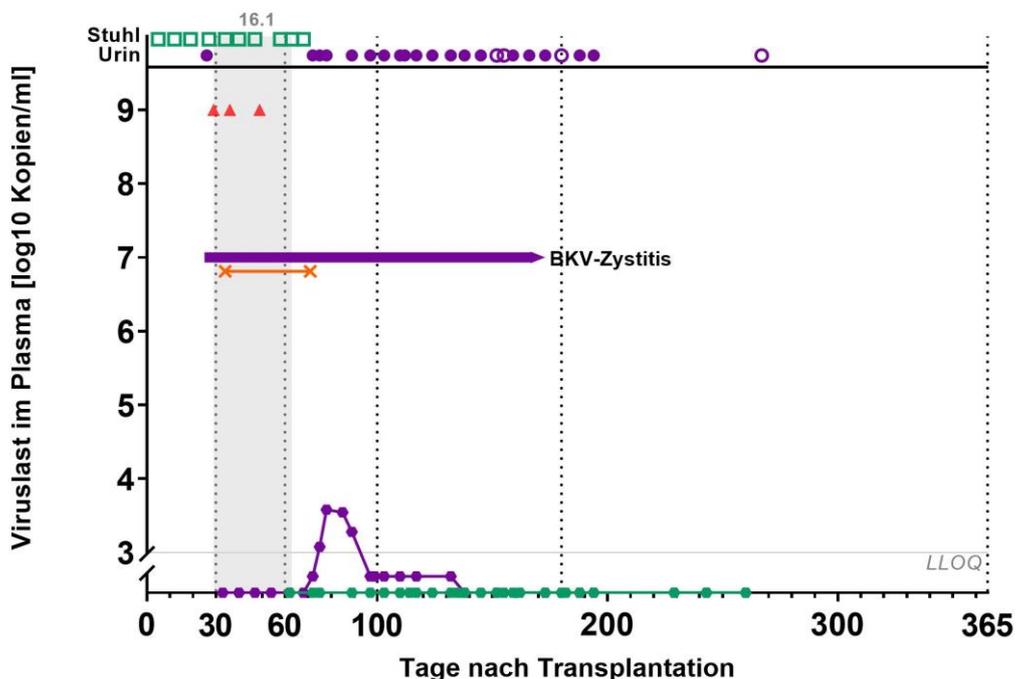


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (◆◆), Saug-Spül-Katheter (⚙️⚙️), ADV-Erkrankung (▲), BKV-Erkrankung (☆), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠️).

### o. Patient 15

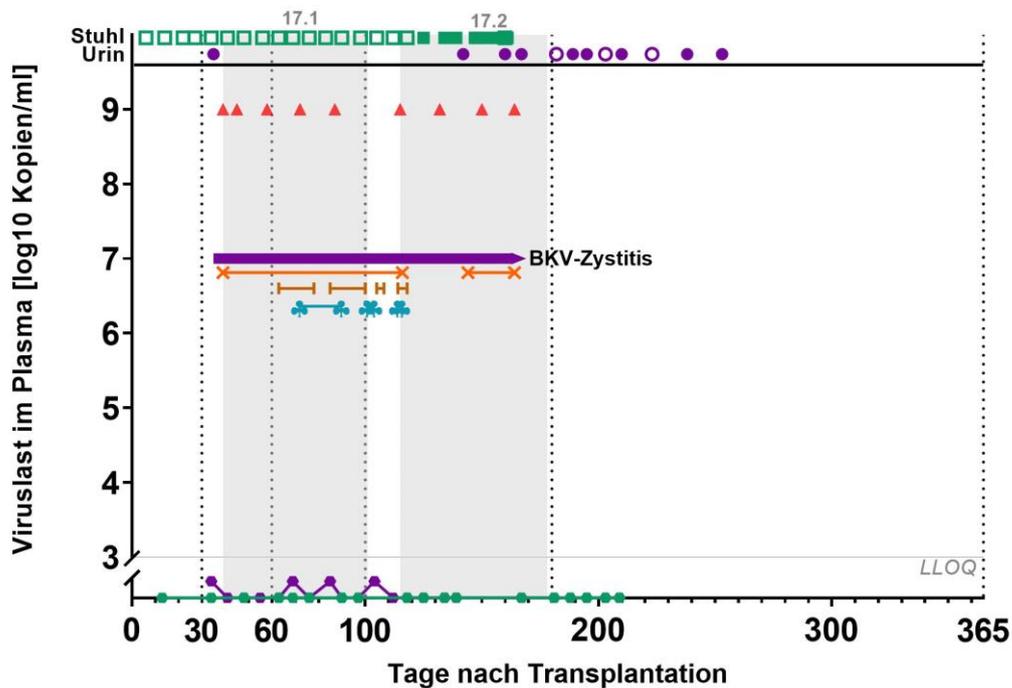


### p. Patient 16

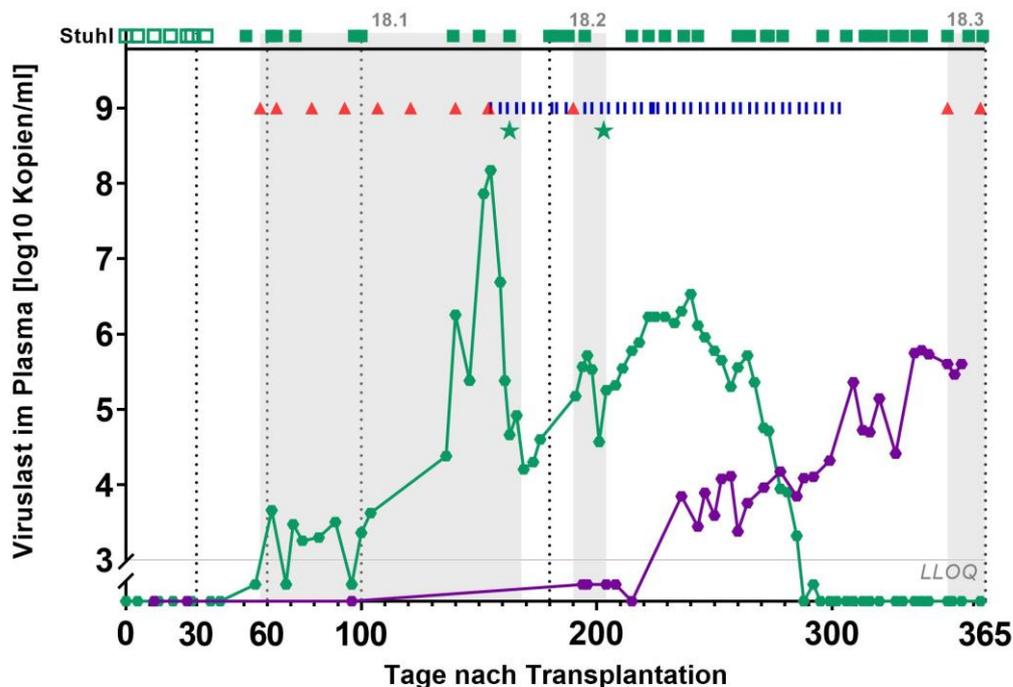


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (x-x), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (◀), BKV-Erkrankung (▶), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### q. Patient 17

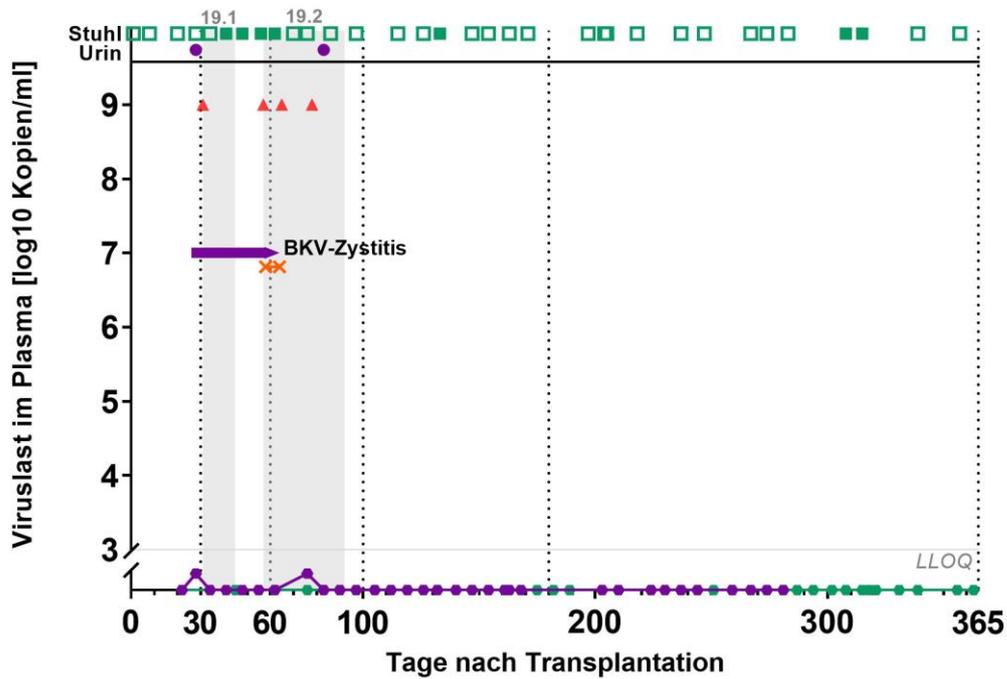


### r. Patient 18

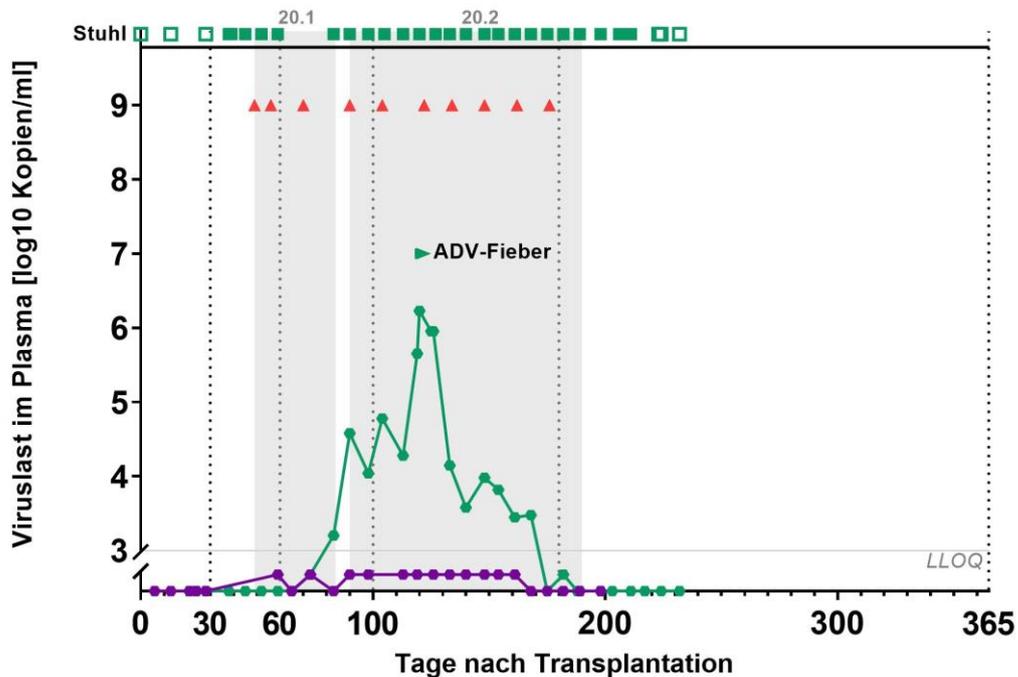


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (★), Ciprofloxacin (×), Tranexamsäure (—), Östrogene (—), Saug-Spül-Katheter (★), ADV-Erkrankung (—), BKV-Erkrankung (—), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### s. Patient 19

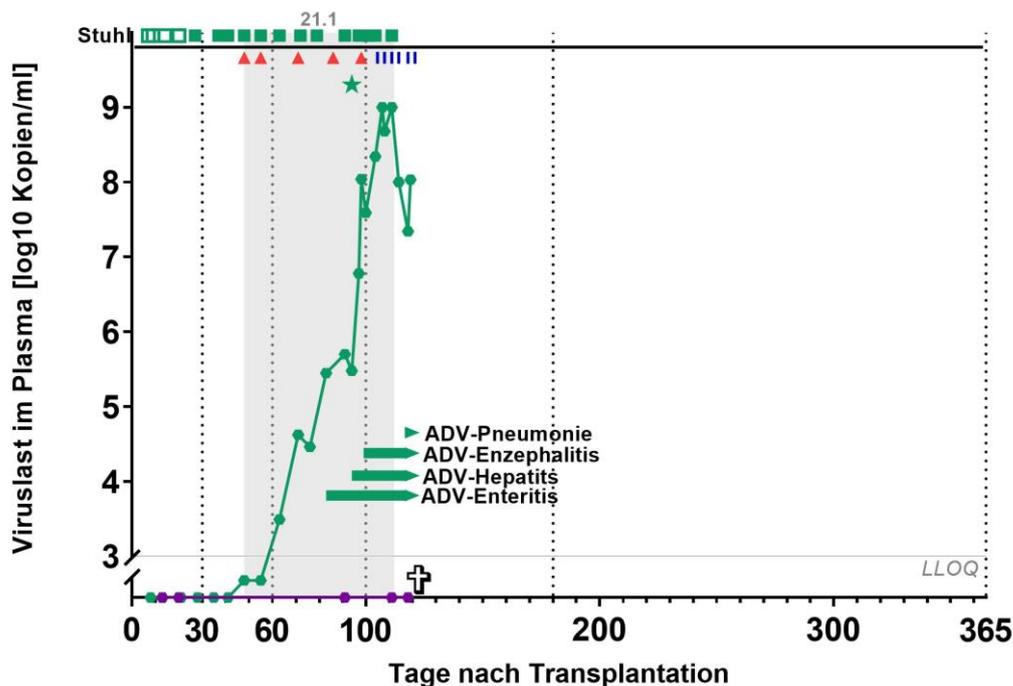


### t. Patient 20

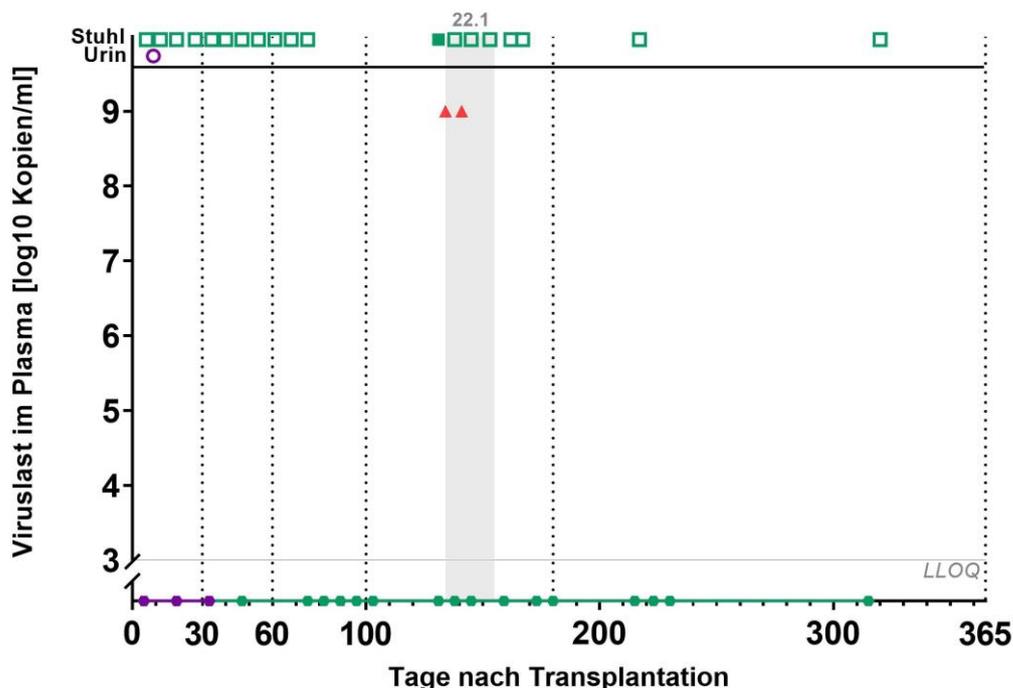


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●), Saug-Spül-Katheter (⊕), ADV-Erkrankung (▲), BKV-Erkrankung (▲), Rezidiv (R), Retransplantation (⊗), Tod (†).

### u. Patient 21

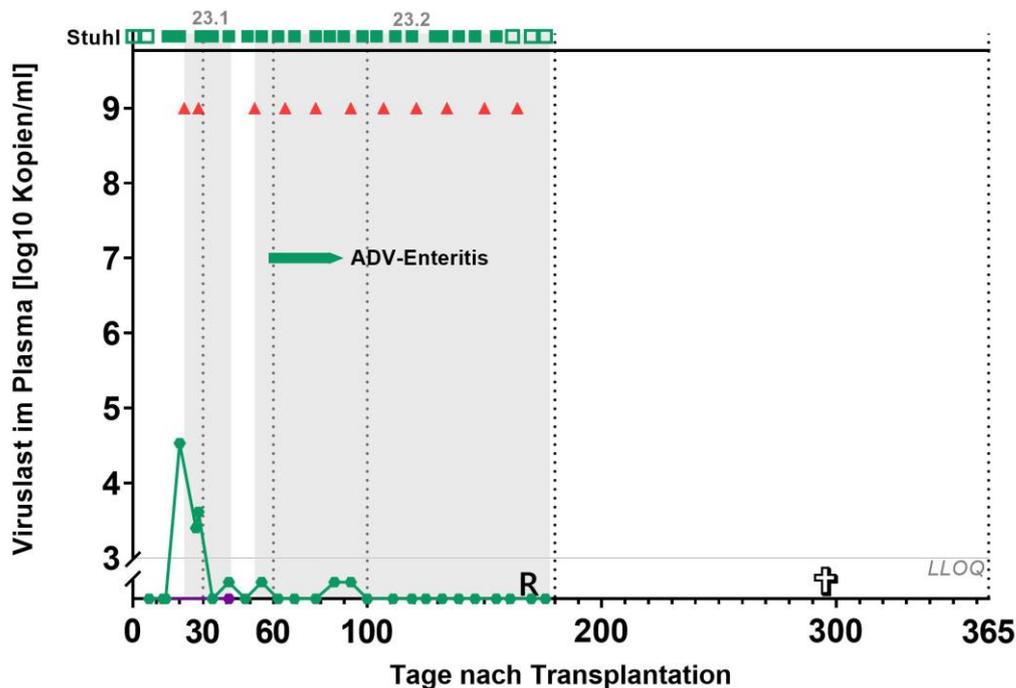


### v. Patient 22

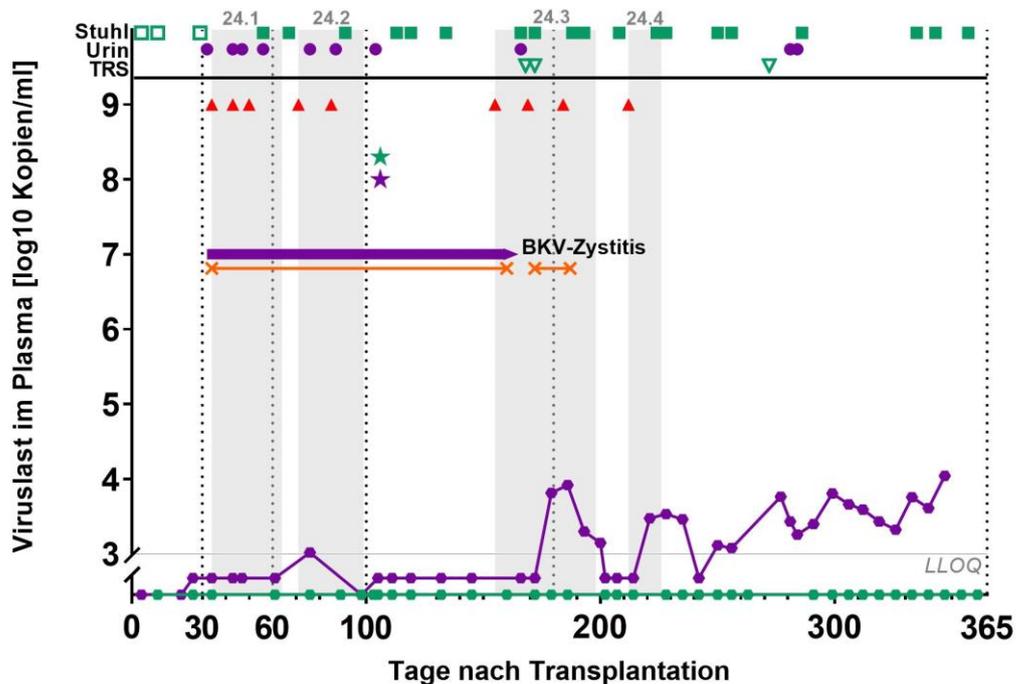


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕-✕), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (—), BKV-Erkrankung (—), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### w. Patient 23

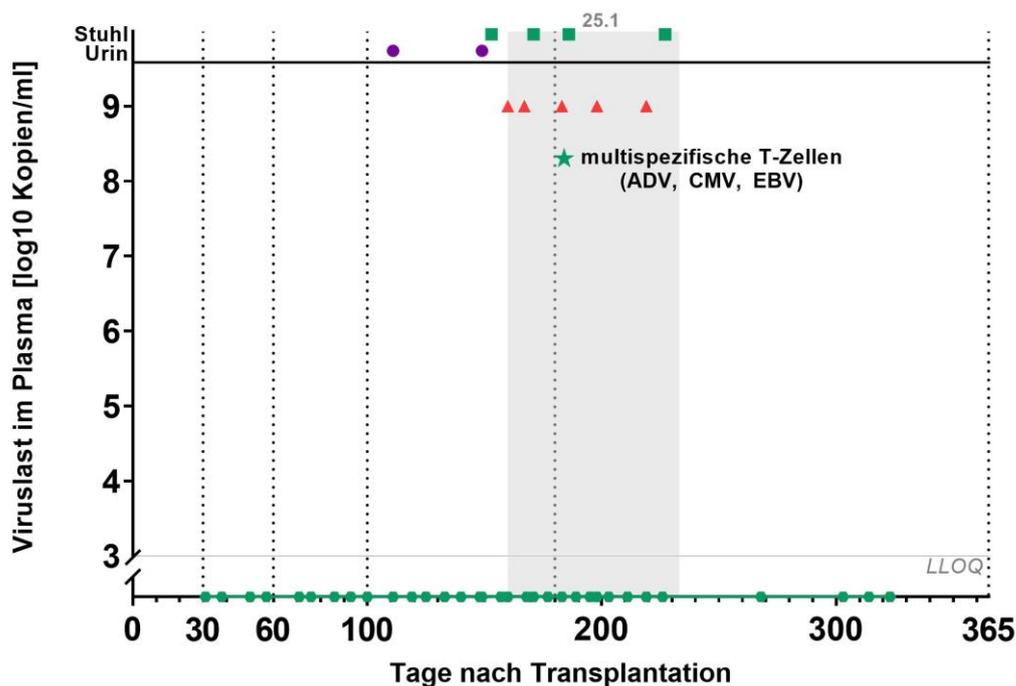


### x. Patient 24

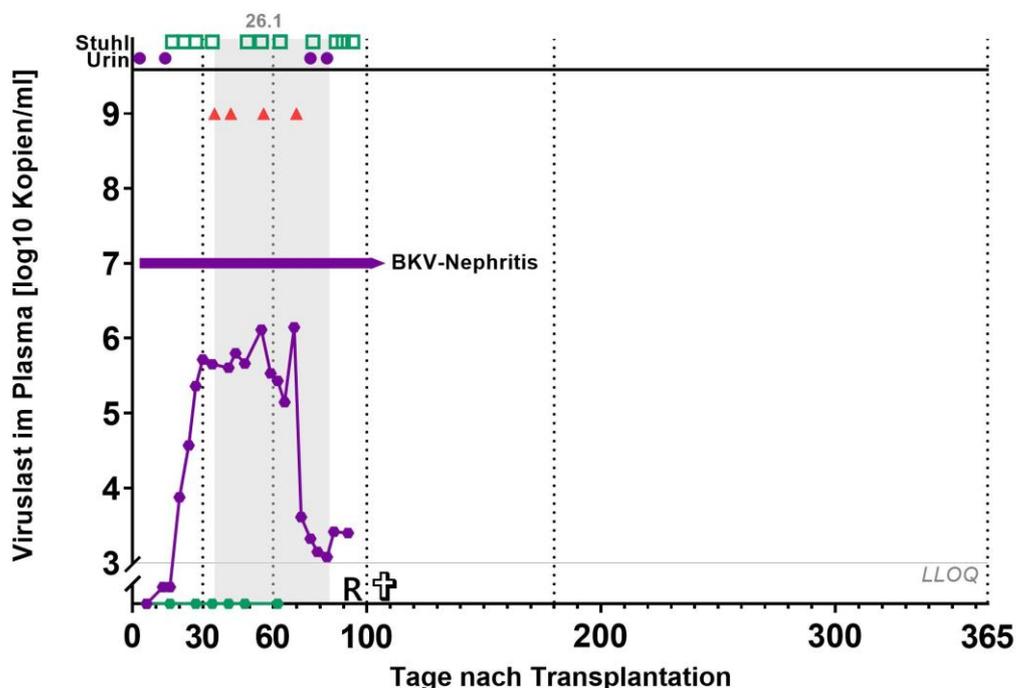


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (x-x), Tranexamsäure (—), Östrogene (—), Saug-Spül-Katheter (⊕), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### y. Patient 25

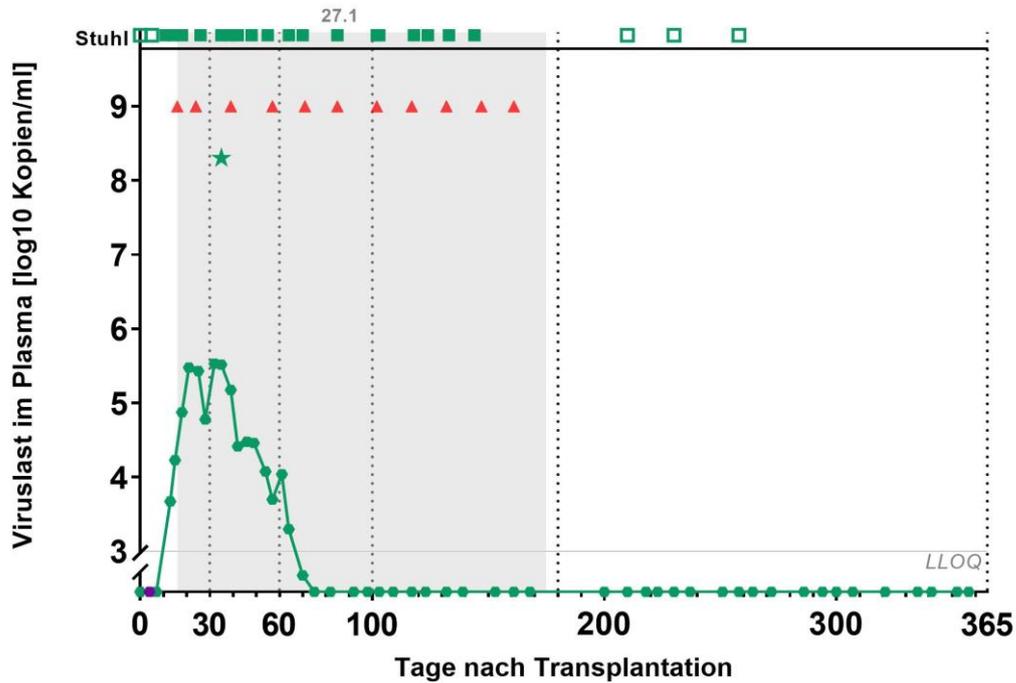


### z. Patient 26

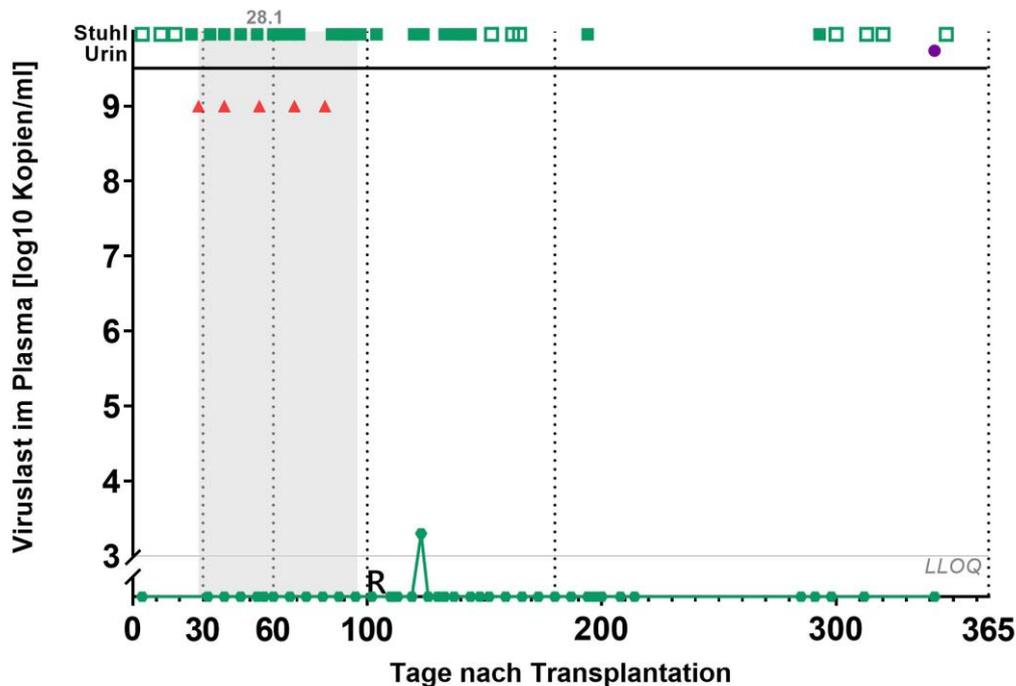


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (★), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⊕-⊕), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### aa. Patient 27

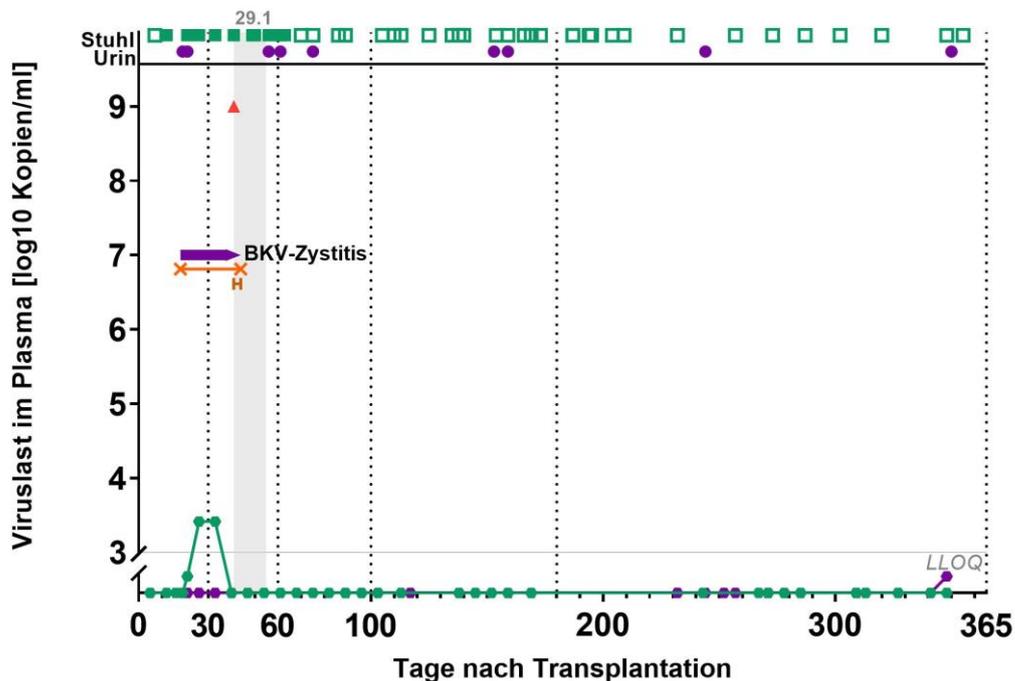


### ab. Patient 28

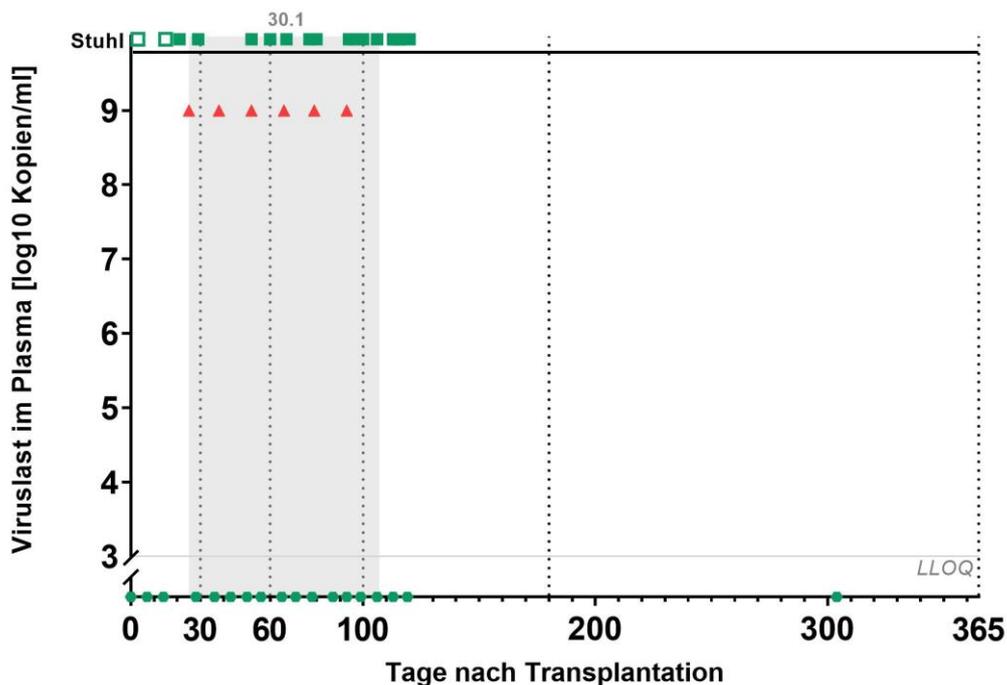


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir(▲), Brincidofovir(■), ADV-spezifische T-Zellen(★), BKV-spezifische T-Zellen(☆), Ciprofloxacin(×-×), Tranexamsäure(—|—), Östrogene(●-●), Saug-Spül-Katheter(⚡-⚡), ADV-Erkrankung(—●—), BKV-Erkrankung(—●—), Rezidiv(R), Retransplantation(⊠), Tod(☠).

### ac. Patient 29

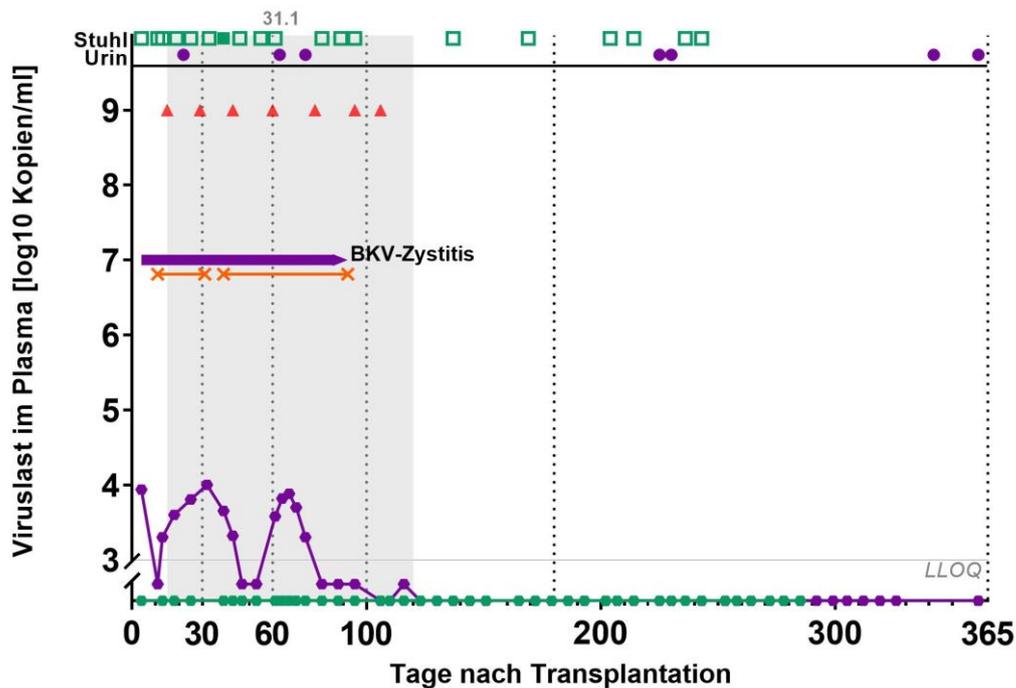


### ad. Patient 30

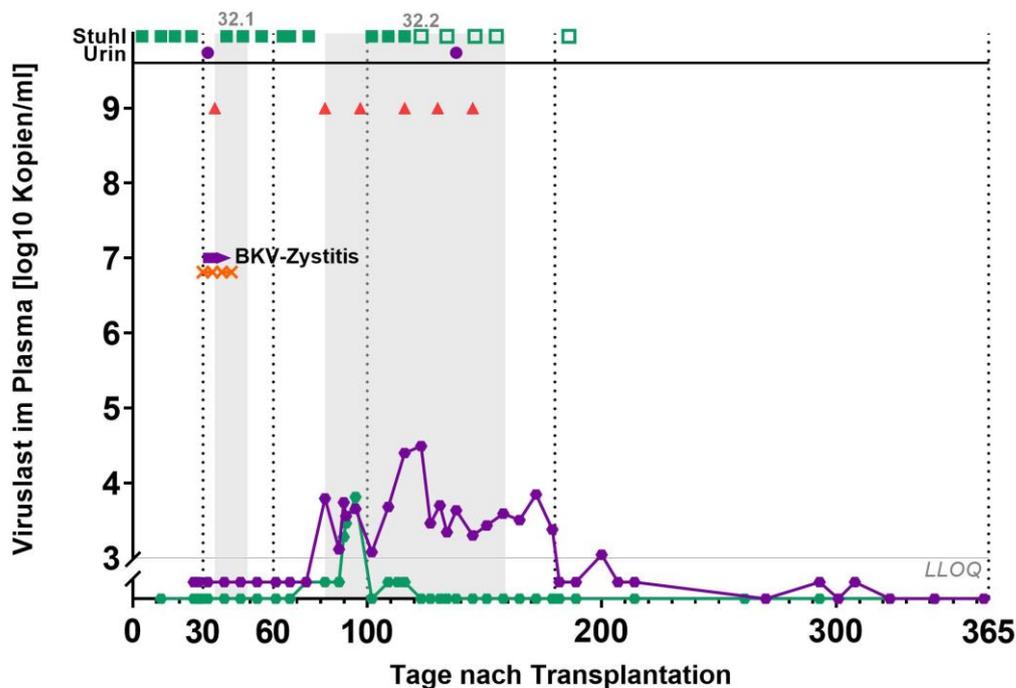


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (x-x), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚡-⚡), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### ae. Patient 31

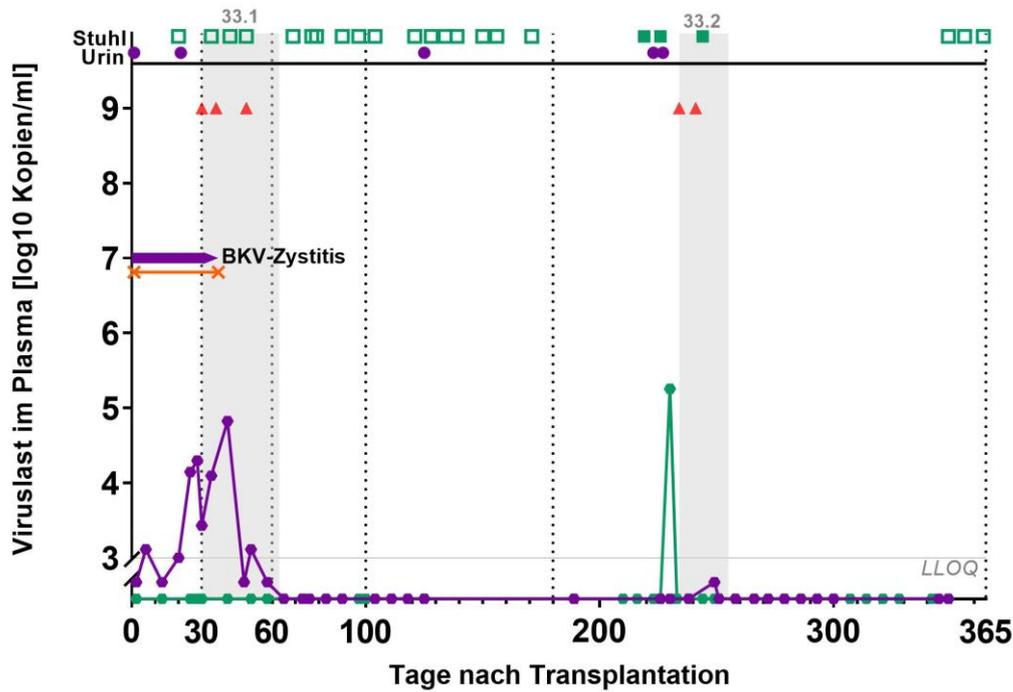


### af. Patient 32

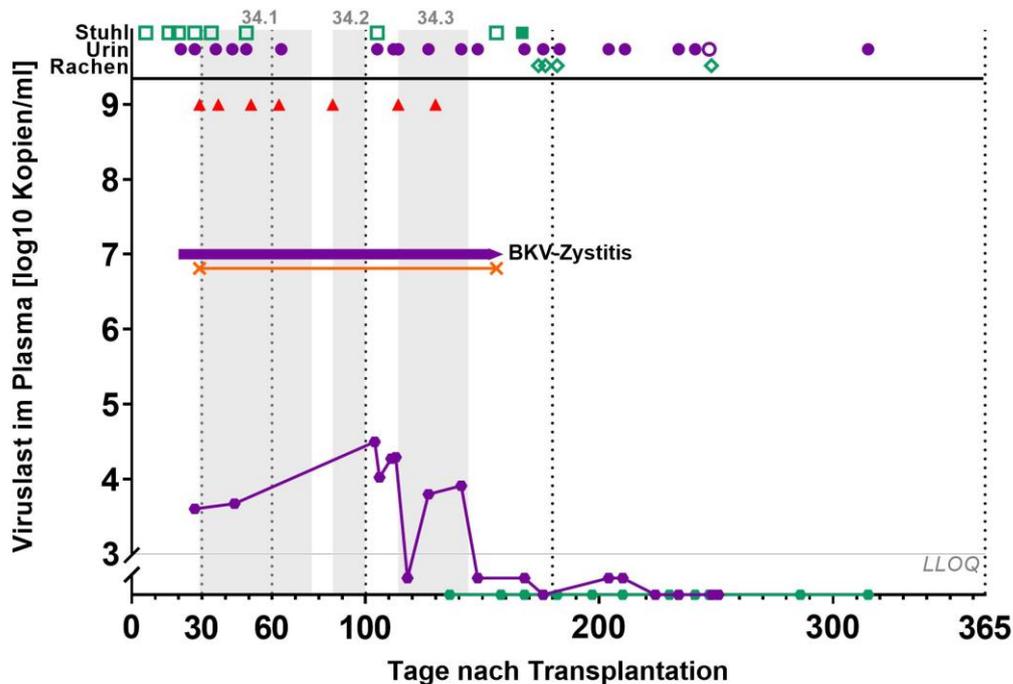


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### ag. Patient 33

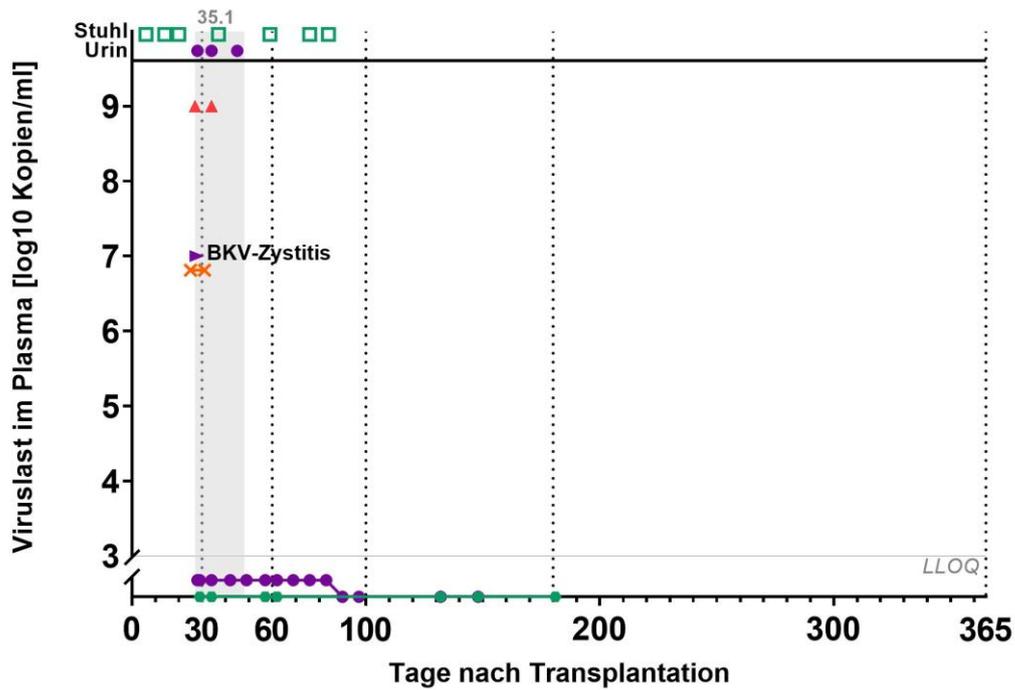


### ah. Patient 34

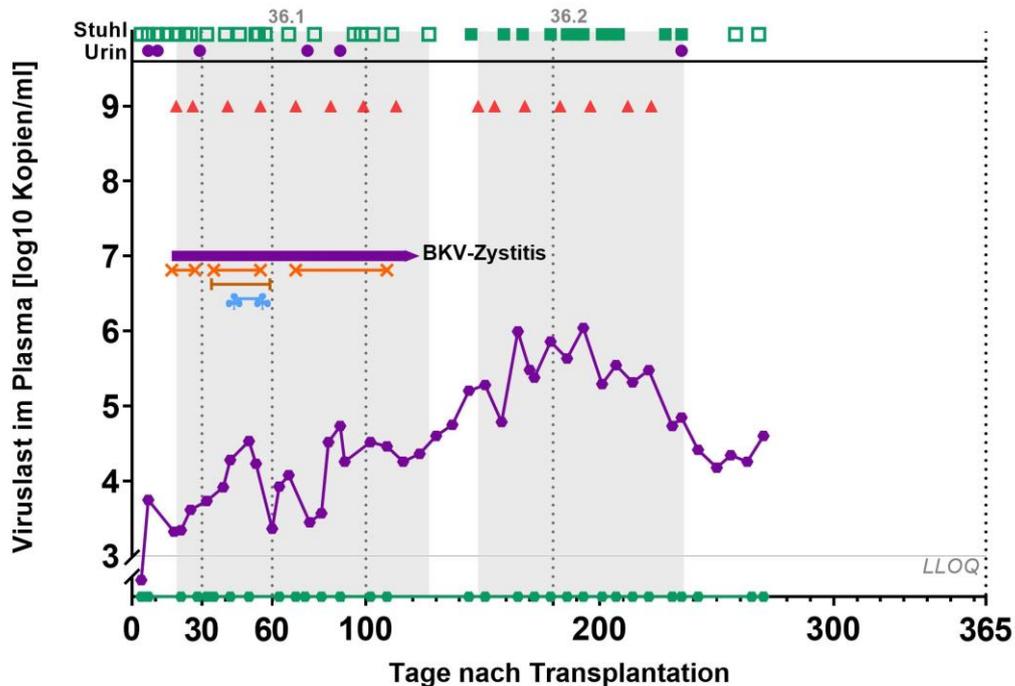


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—), Östrogene (◆), Saug-Spül-Katheter (⊕), ADV-Erkrankung (●), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊗), Tod (†).

### ai. Patient 35

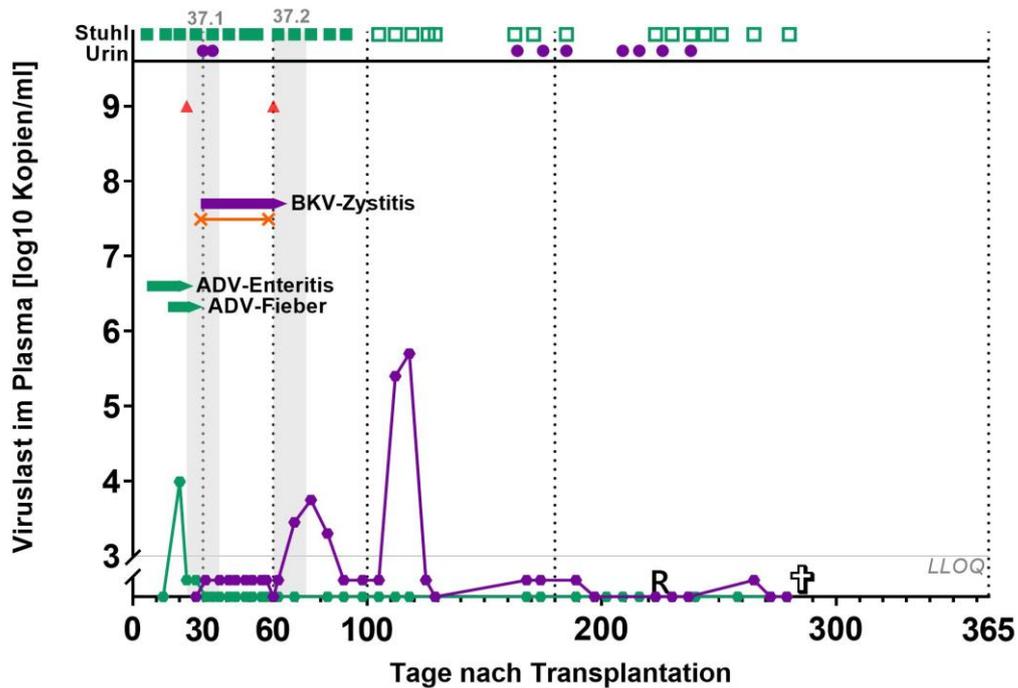


### aj. Patient 36

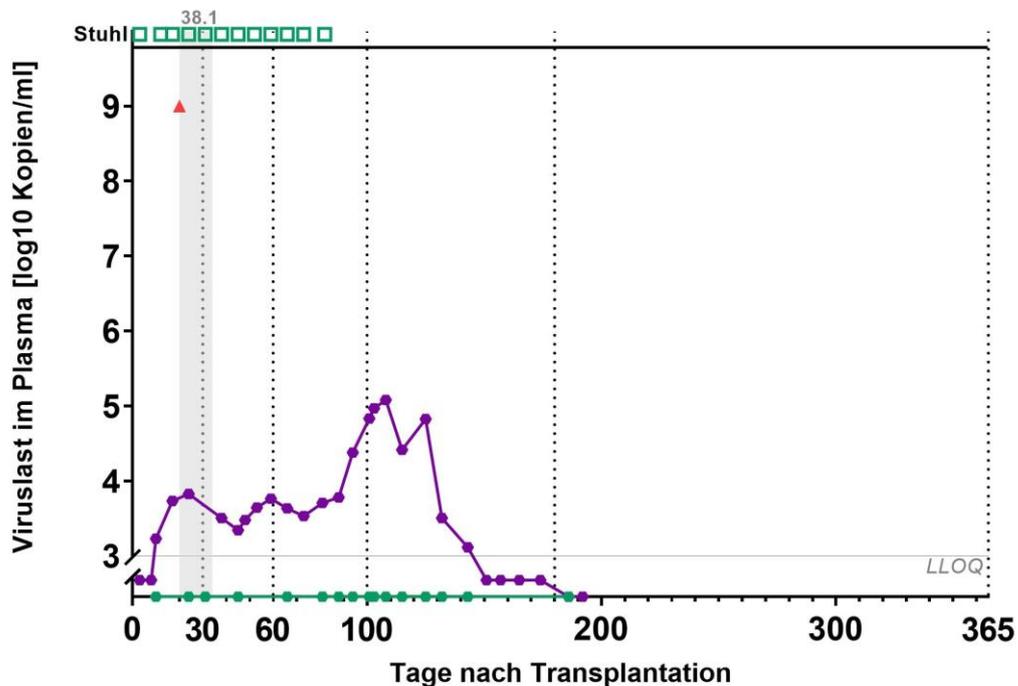


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (x-x), Tranexamsäure (|—|), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (★-★), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

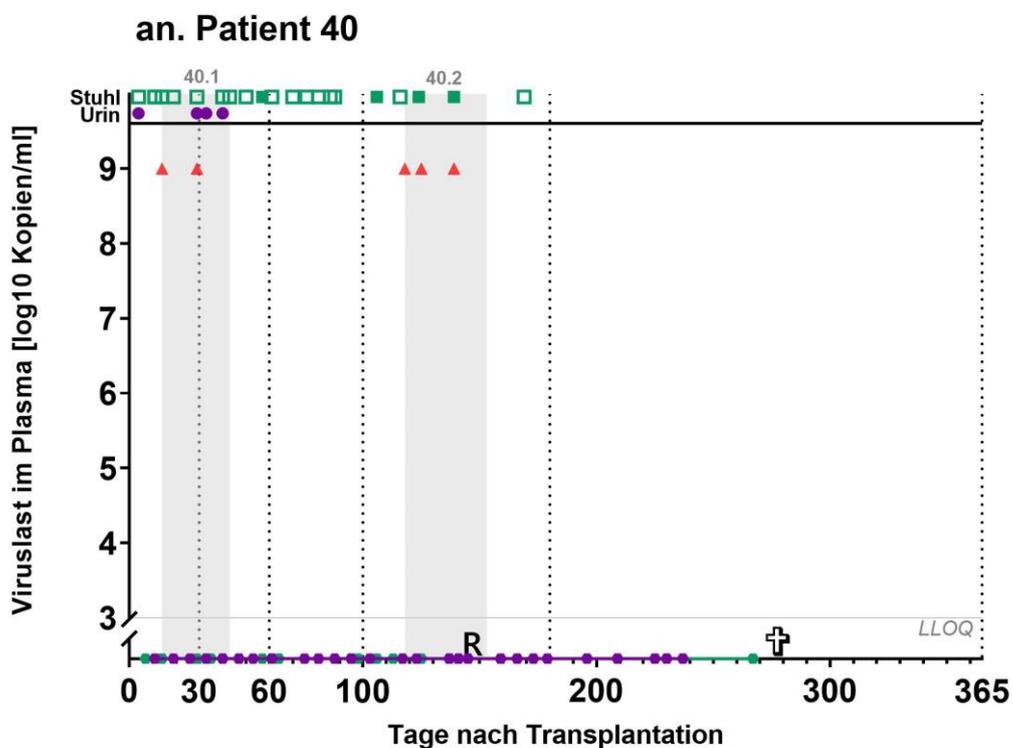
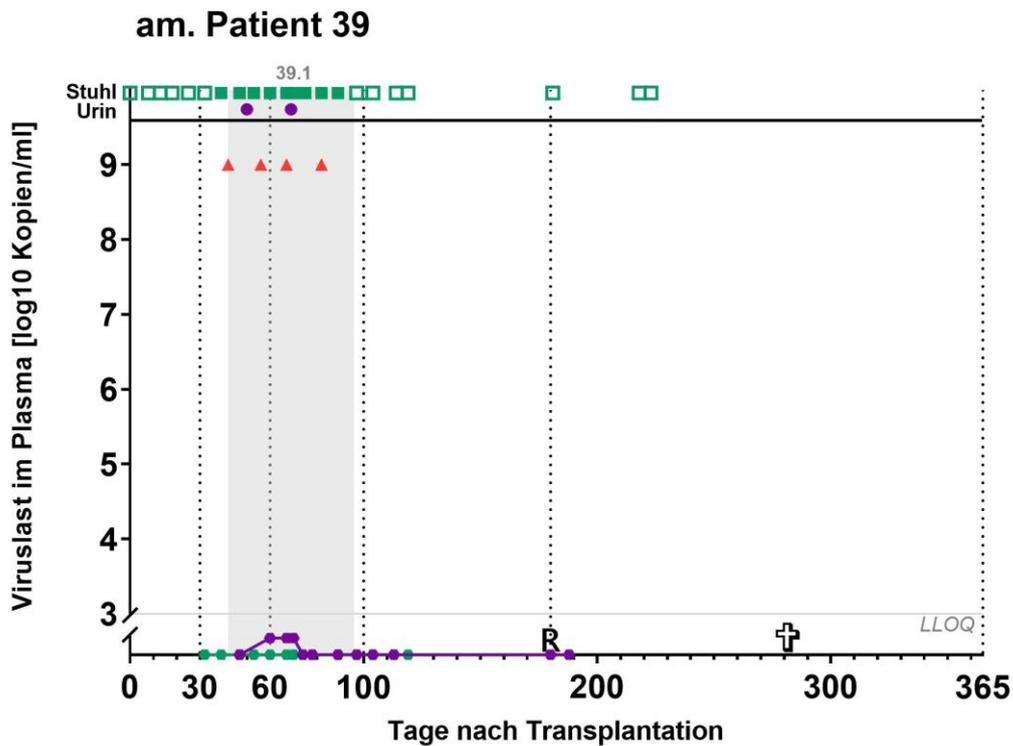
### ak. Patient 37



### al. Patient 38

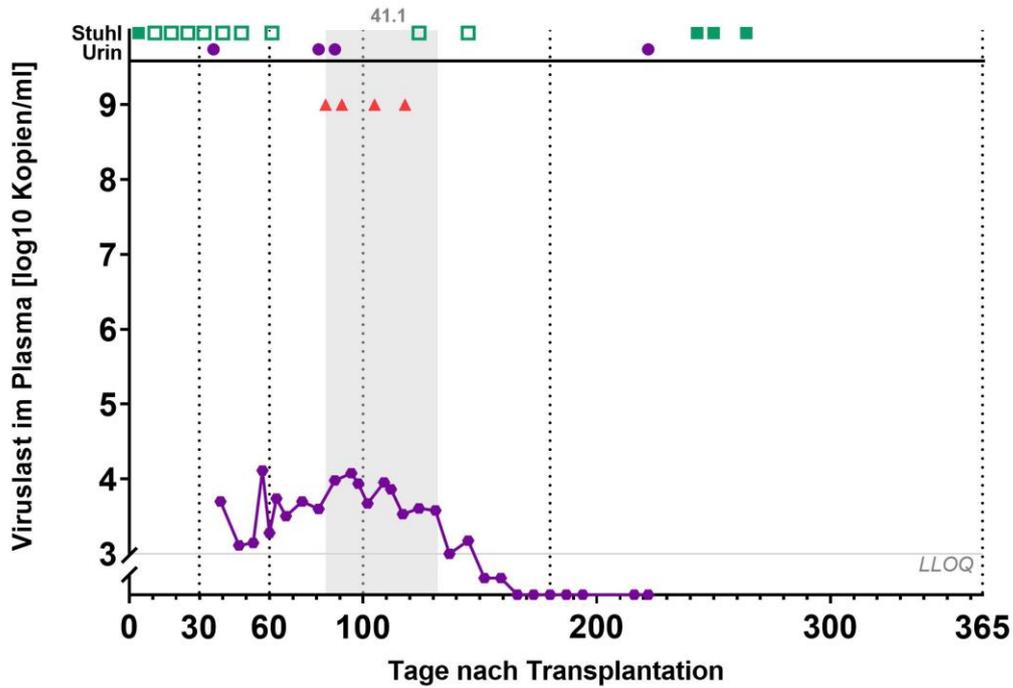


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×→), Tranexamsäure (—), Östrogene (◆), Saug-Spül-Katheter (⚡), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

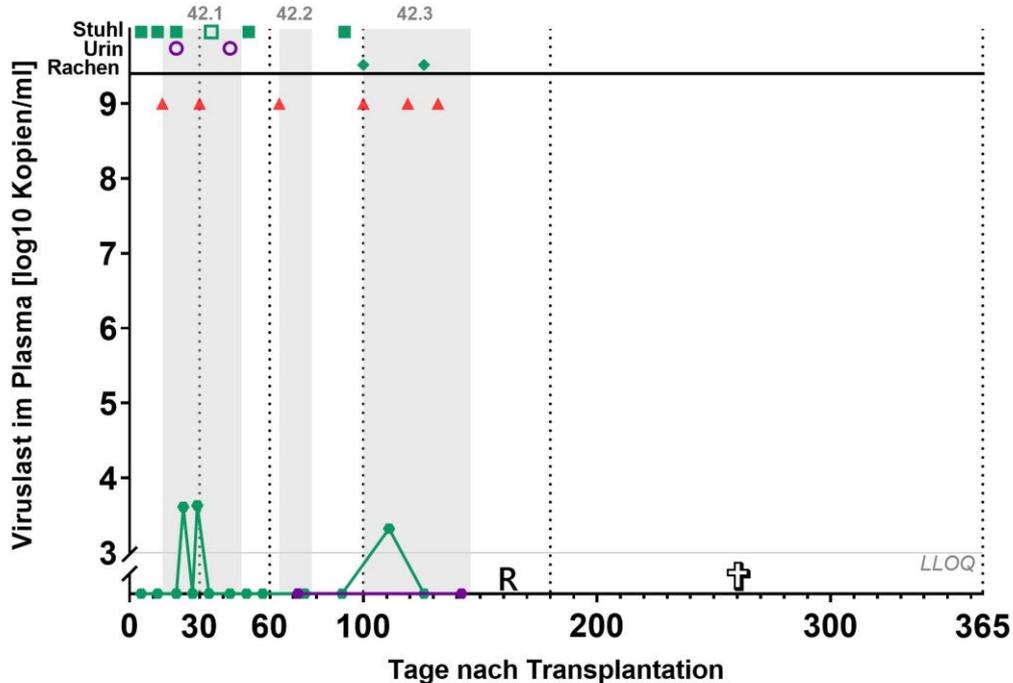


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕-✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (◀), BKV-Erkrankung (▶), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### ao. Patient 41

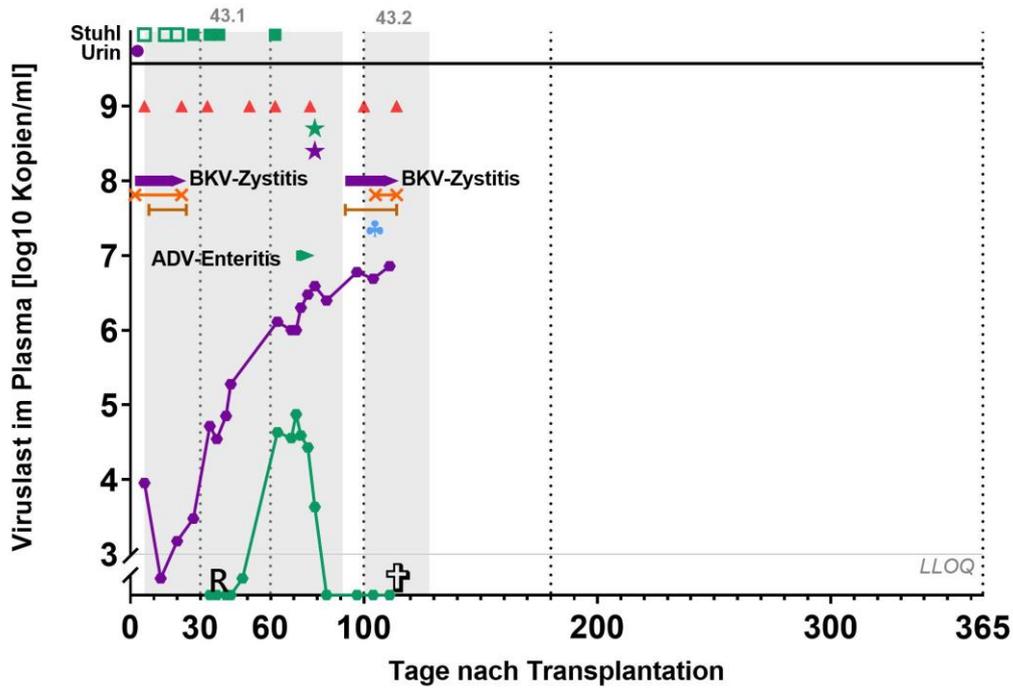


### ap. Patient 42

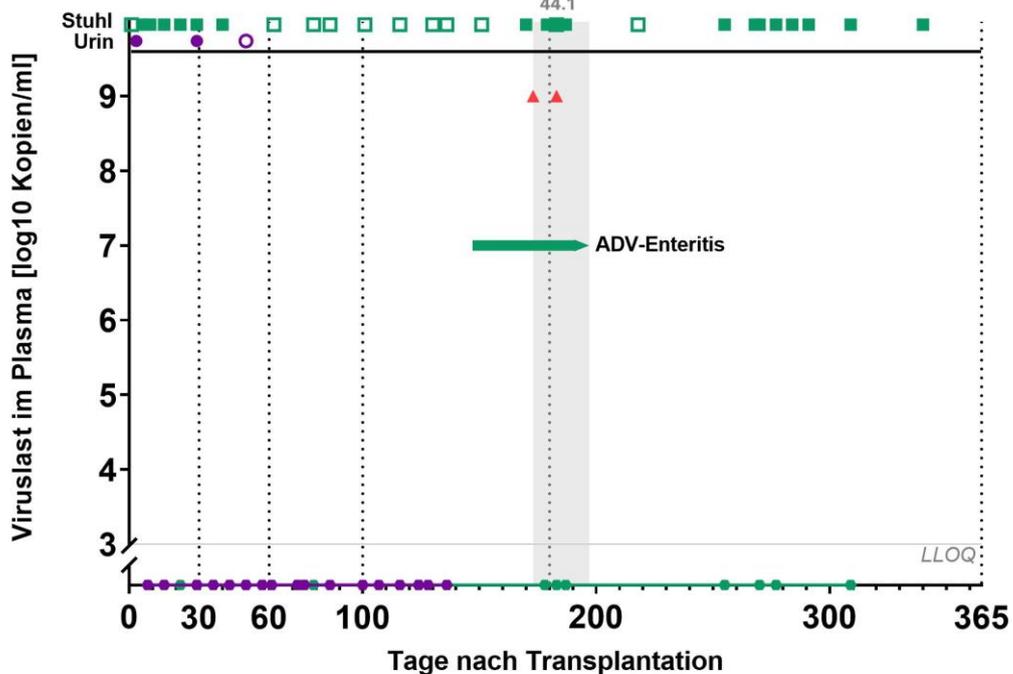


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●), Saug-Spül-Katheter (⚙), ADV-Erkrankung (◆), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### aq. Patient 43

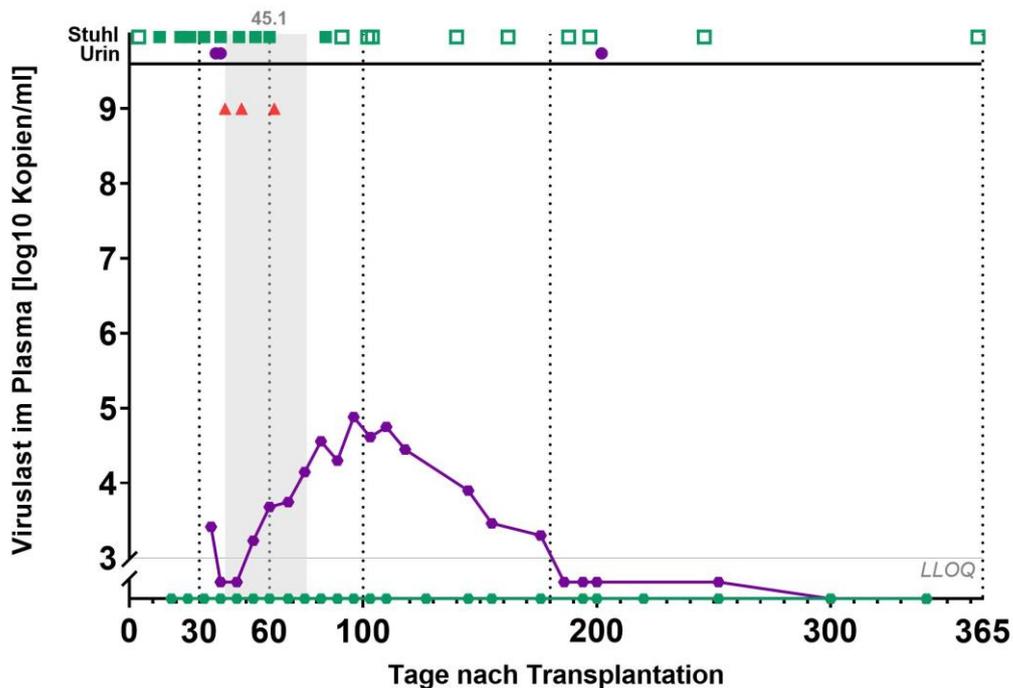


### ar. Patient 44

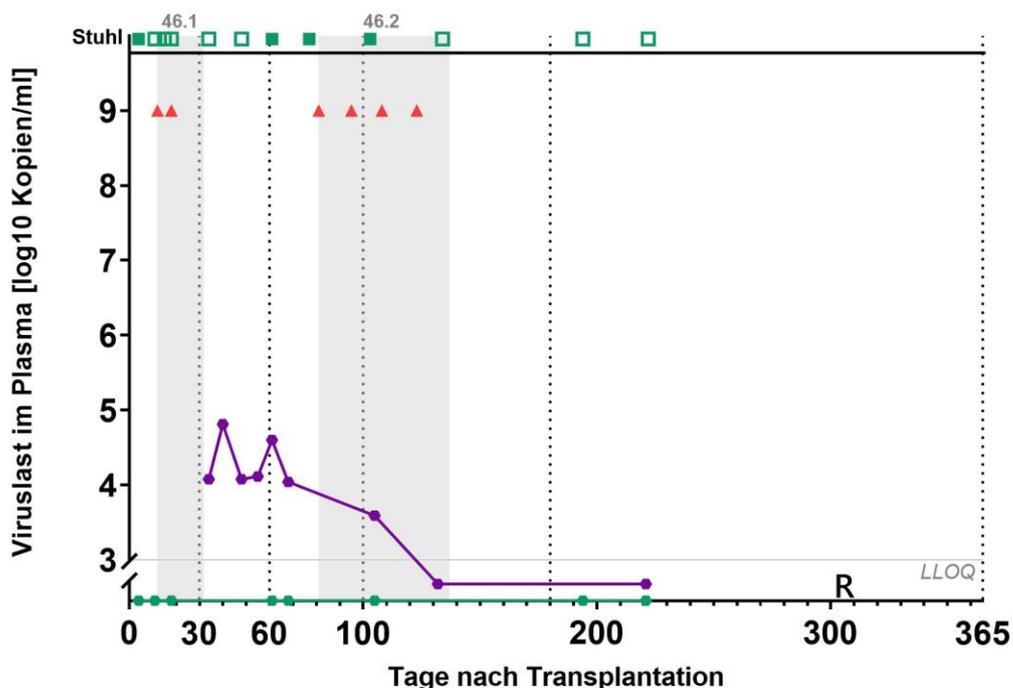


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●), Saug-Spül-Katheter (⊕), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### as. Patient 45

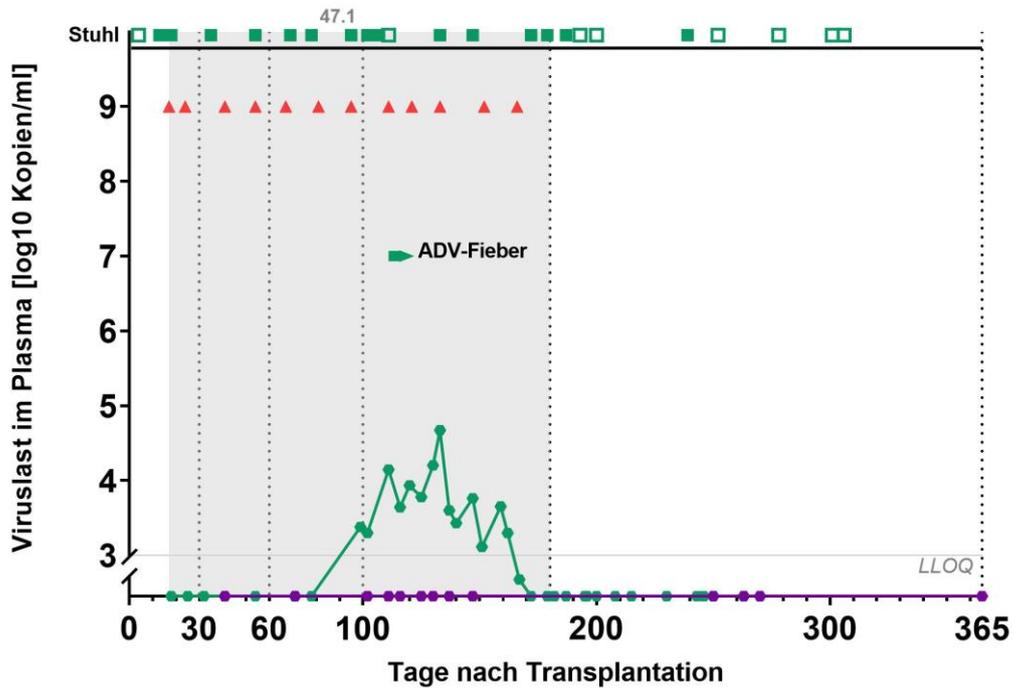


### at. Patient 46

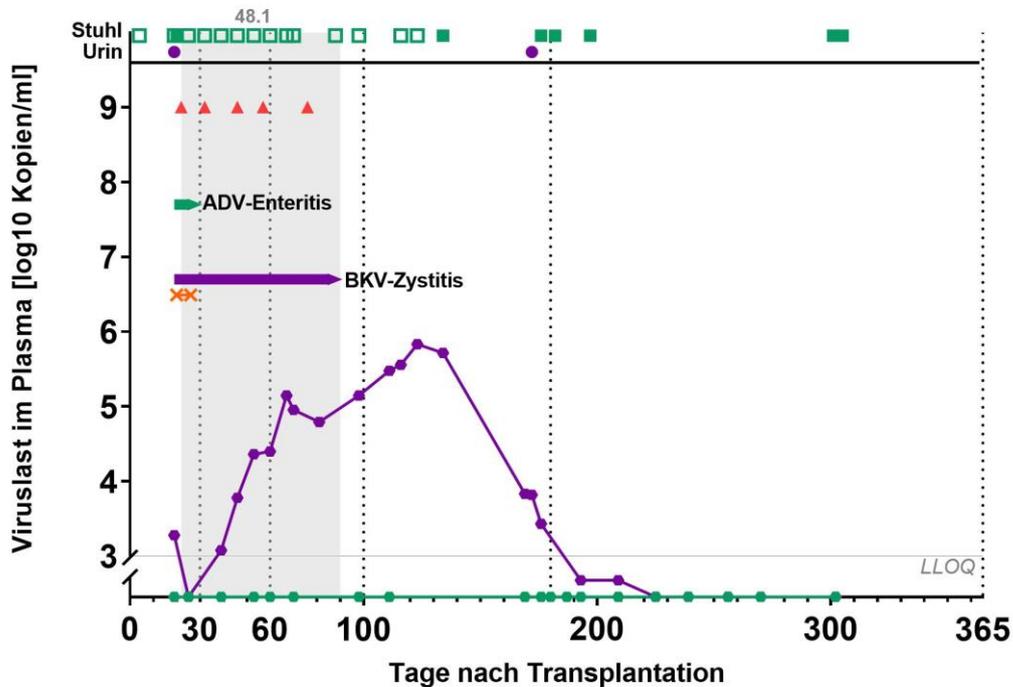


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●), Saug-Spül-Katheter (⚙), ADV-Erkrankung (◀), BKV-Erkrankung (▶), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

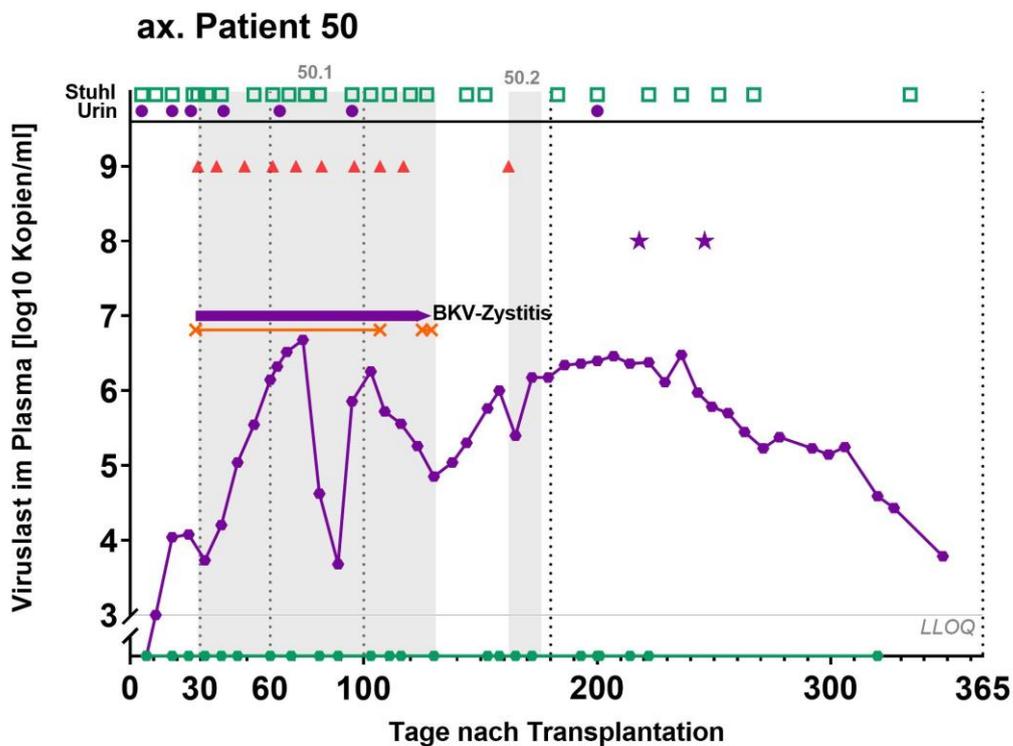
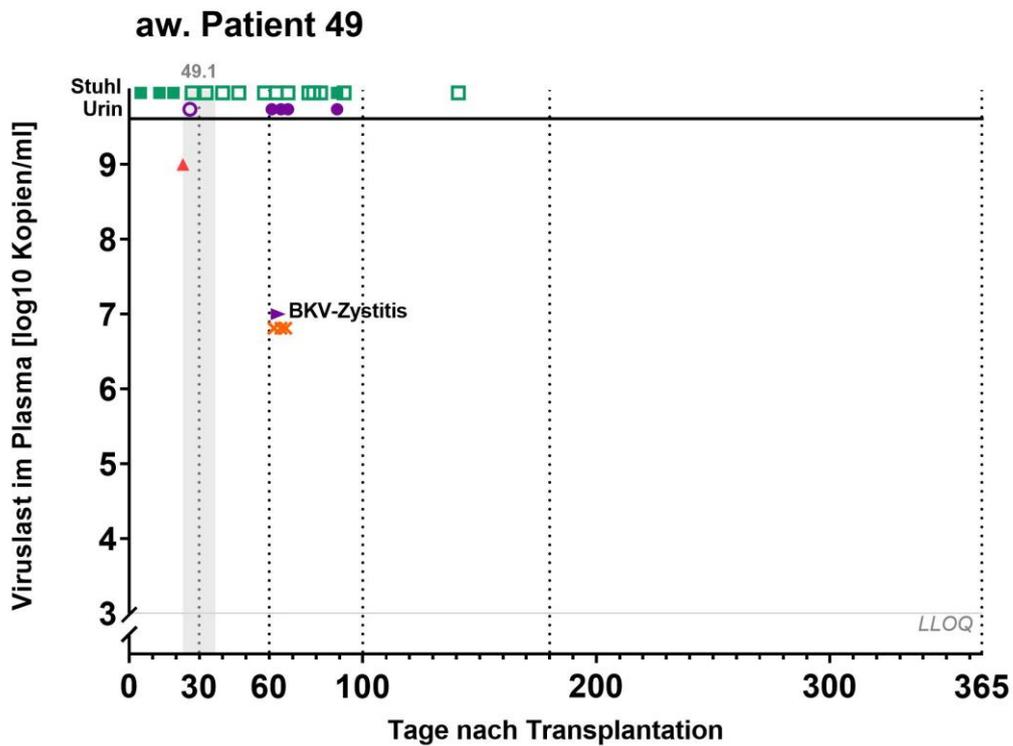
### au. Patient 47



### av. Patient 48

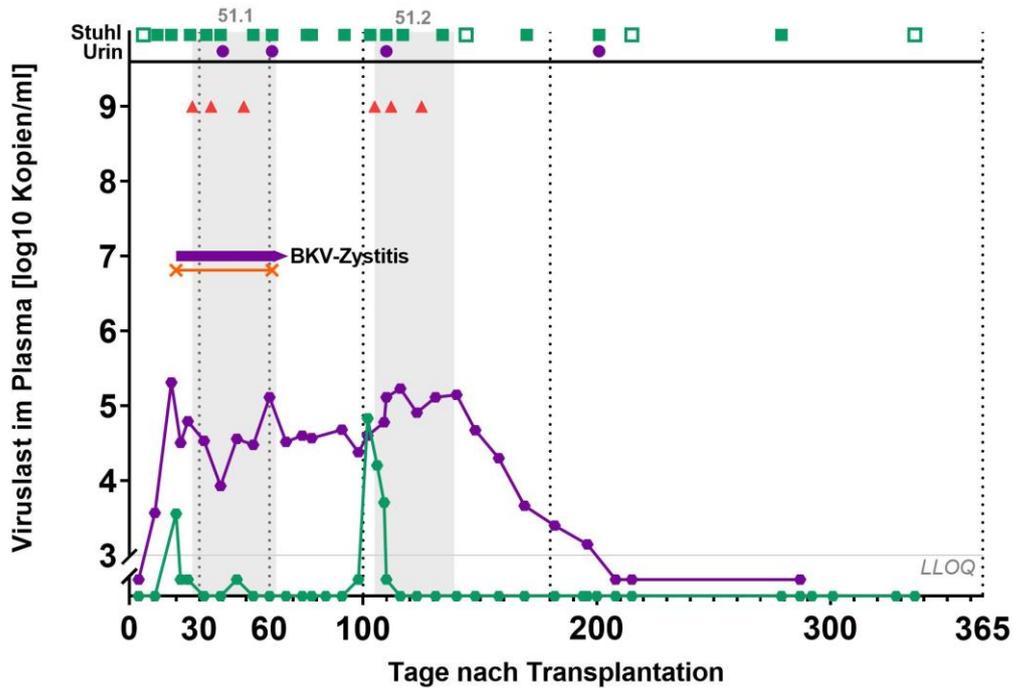


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

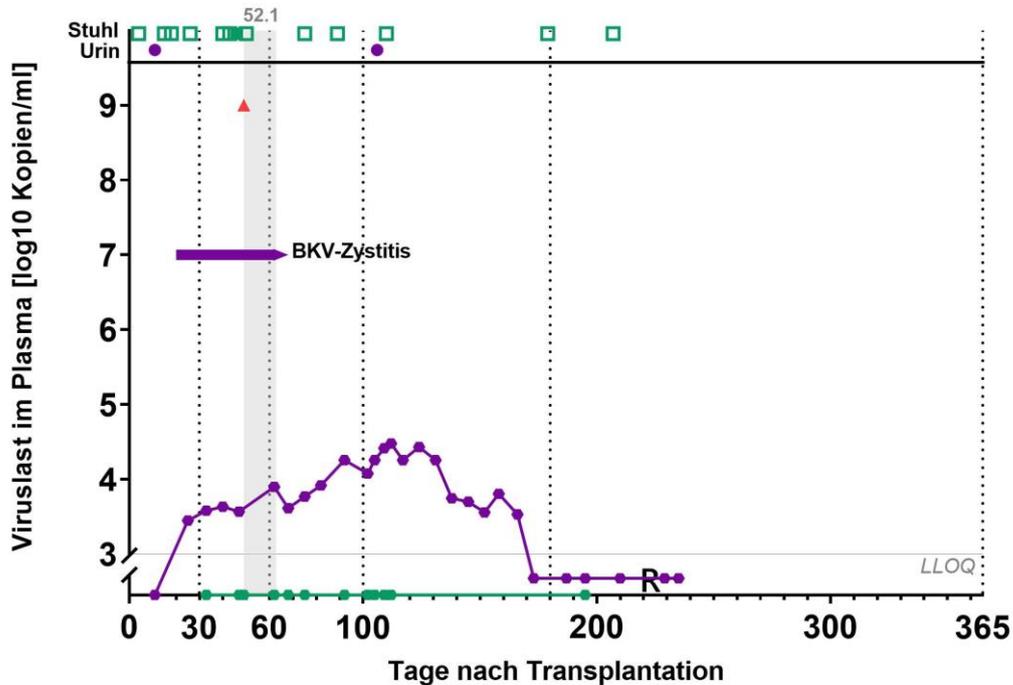


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### ay. Patient 51

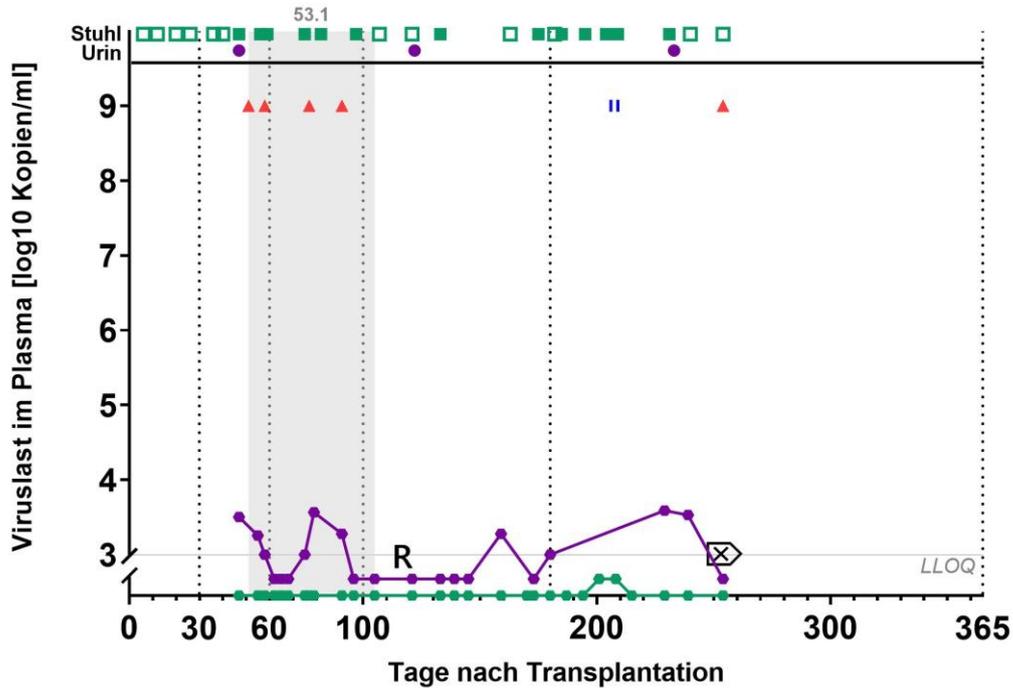


### az. Patient 52

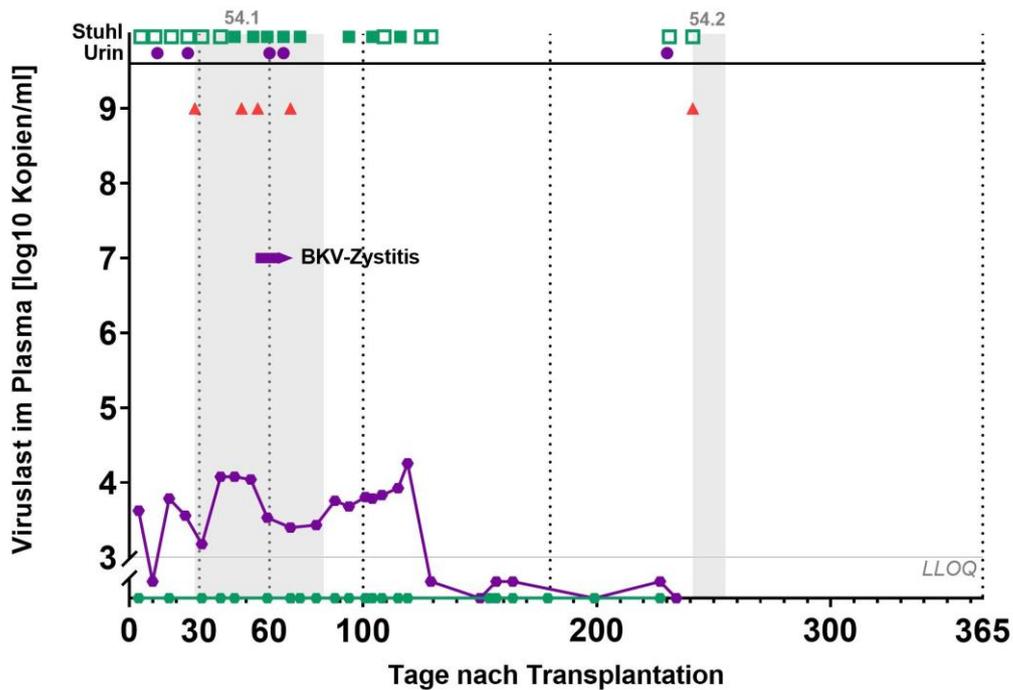


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (★), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—), Östrogene (—), Saug-Spül-Katheter (—), ADV-Erkrankung (—), BKV-Erkrankung (—), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### ba. Patient 53

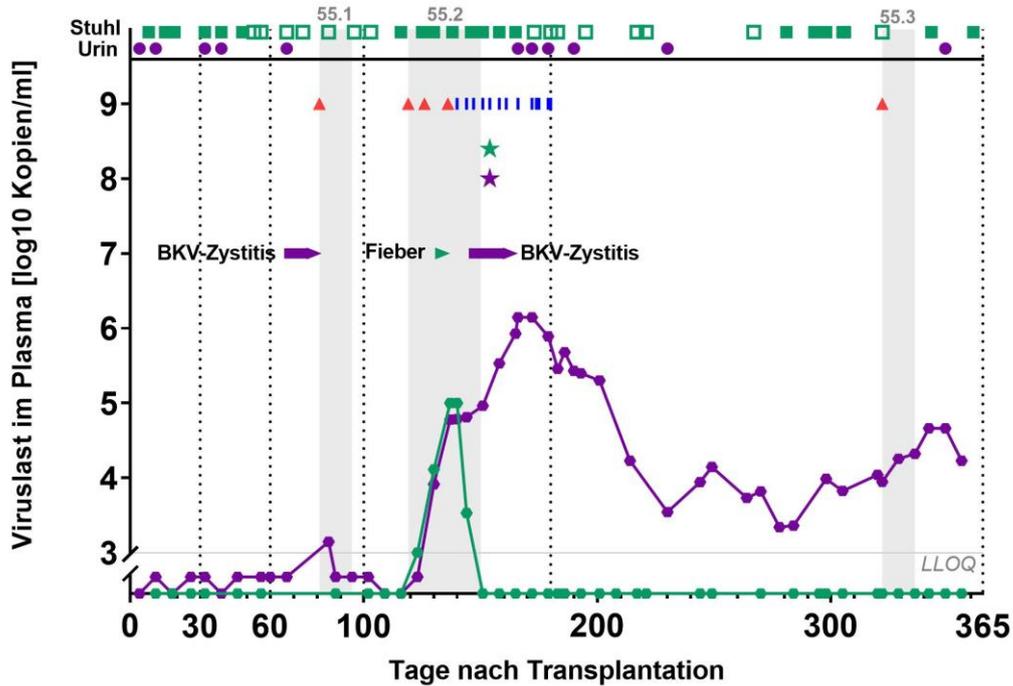


### bb. Patient 54

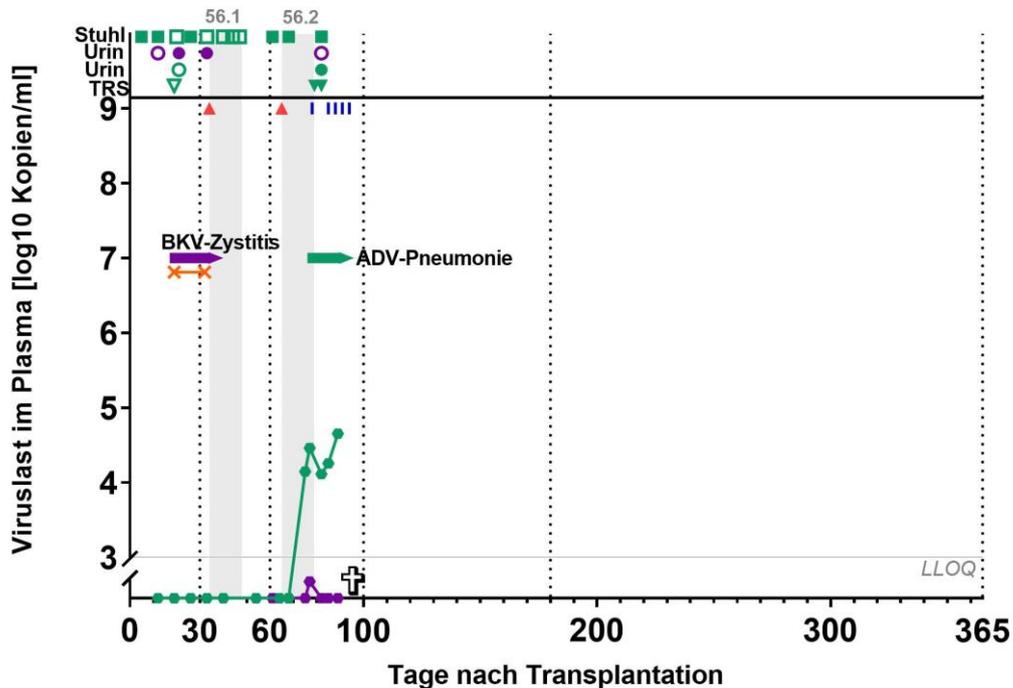


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### bc. Patient 55

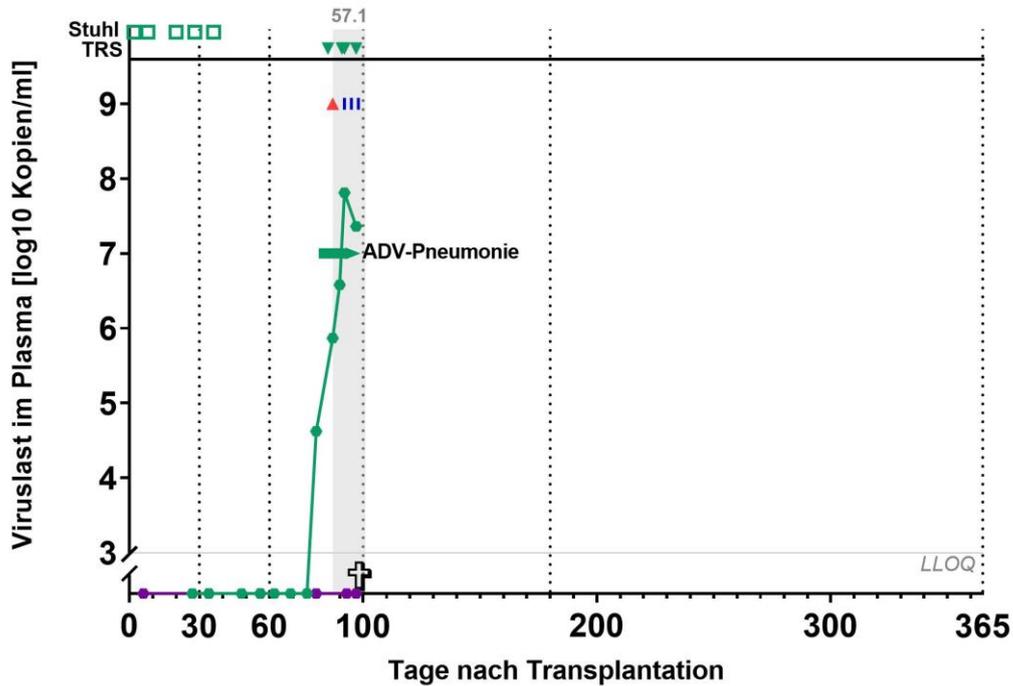


### bd. Patient 56

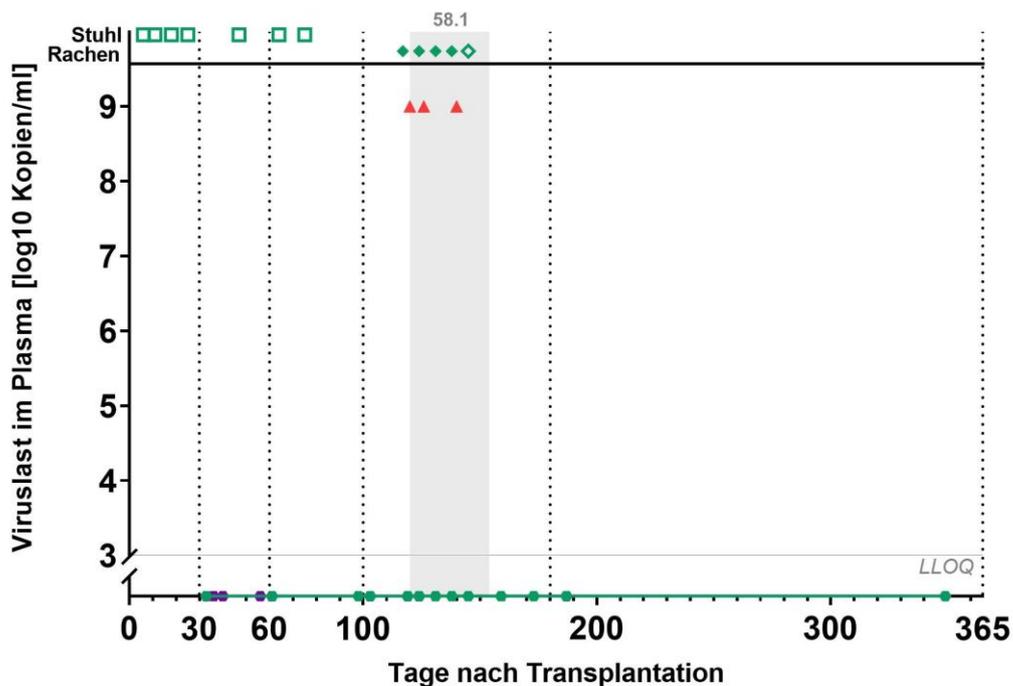


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚡-⚡), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### be. Patient 57

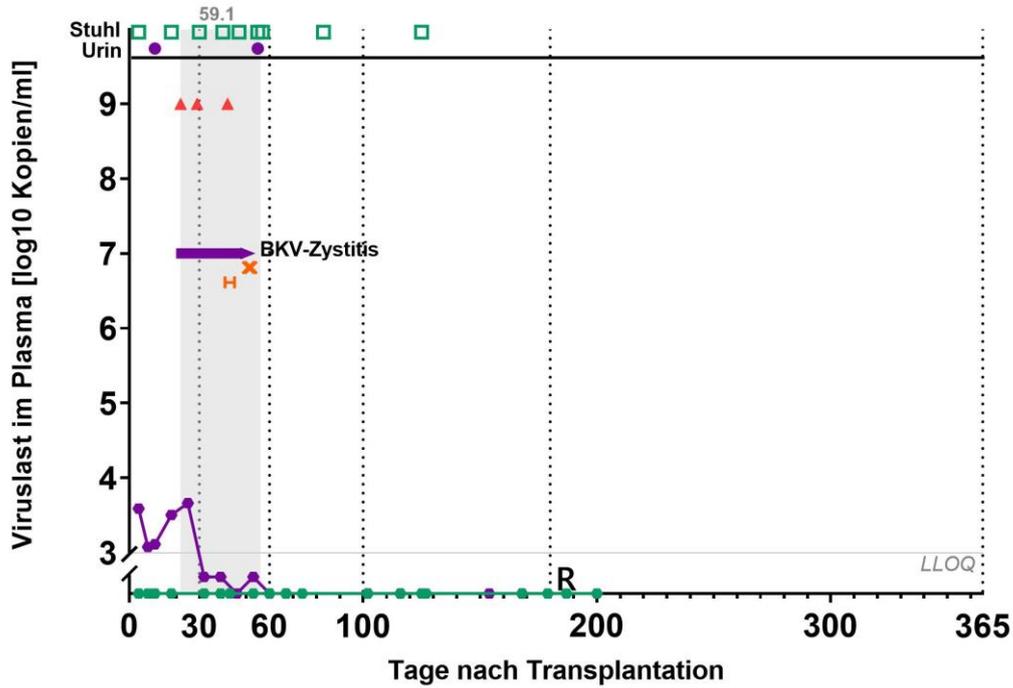


### bf. Patient 58

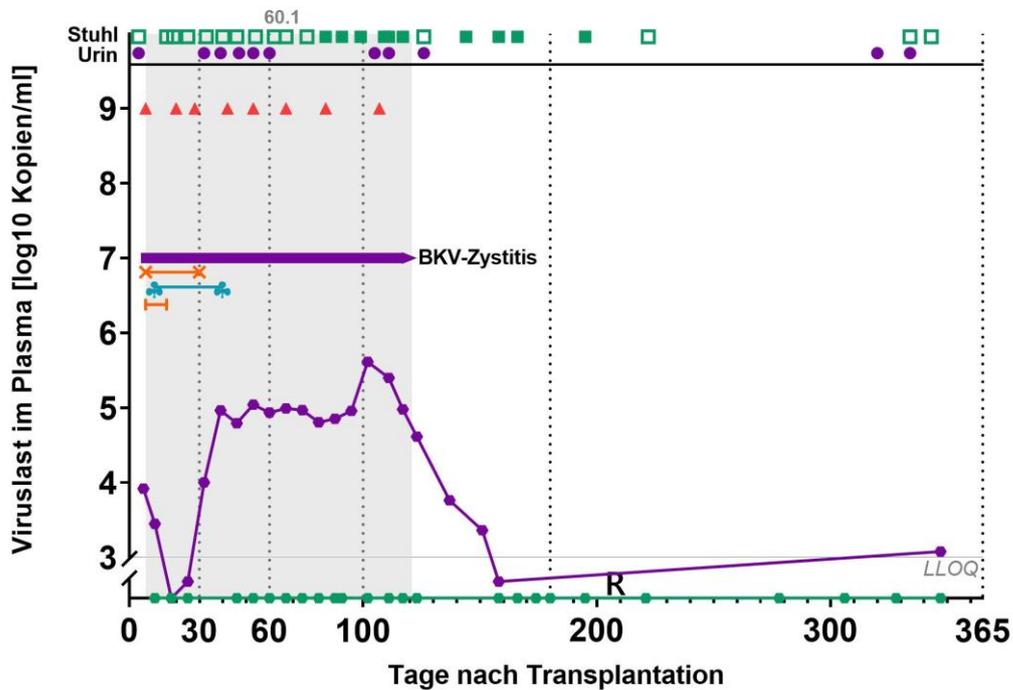


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (⚰).

### bg. Patient 59

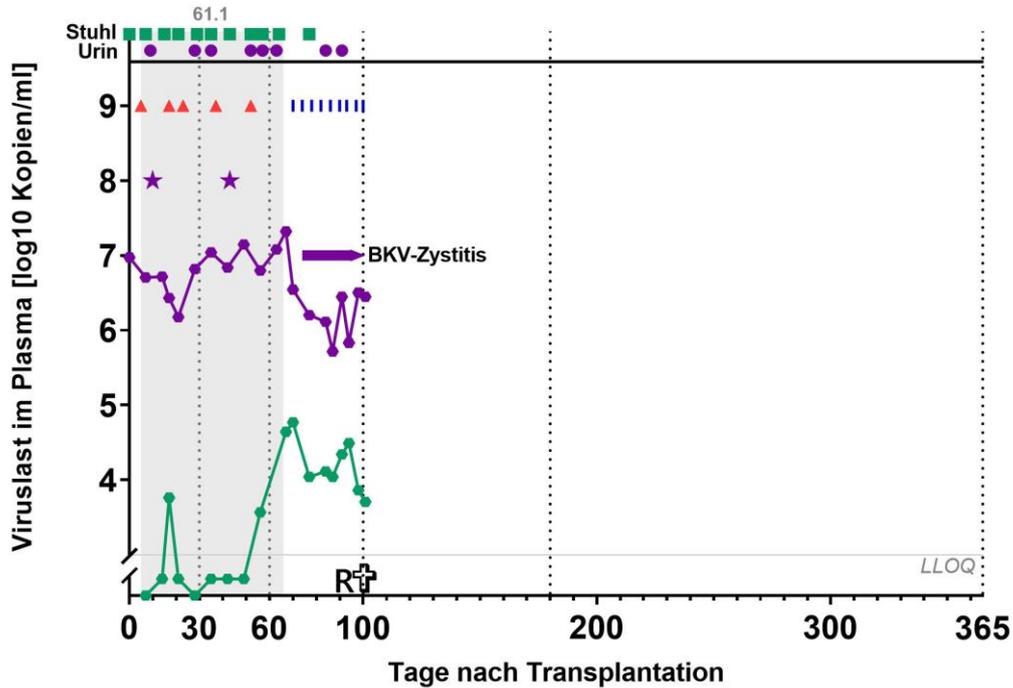


### bh. Patient 60

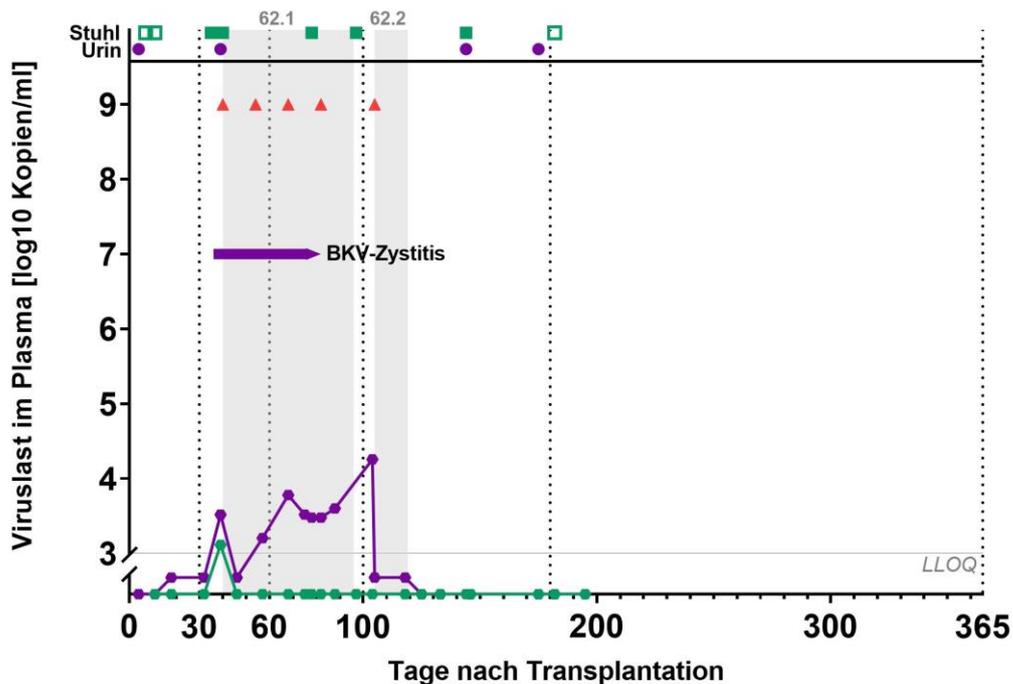


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (★-★), ADV-Erkrankung (■), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### bi. Patient 61

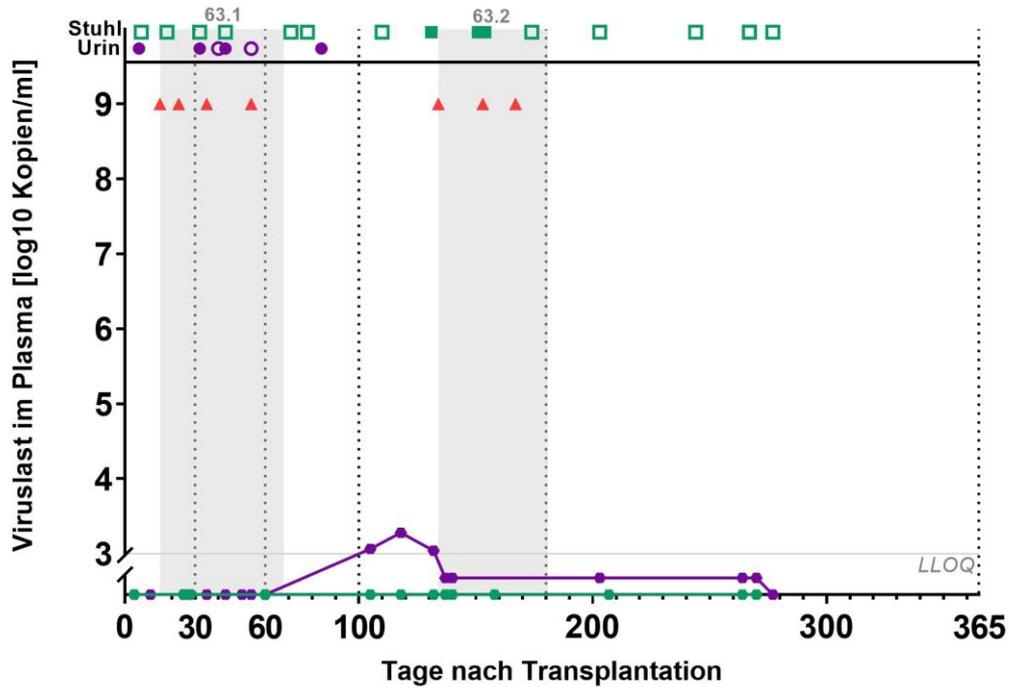


### bj. Patient 62

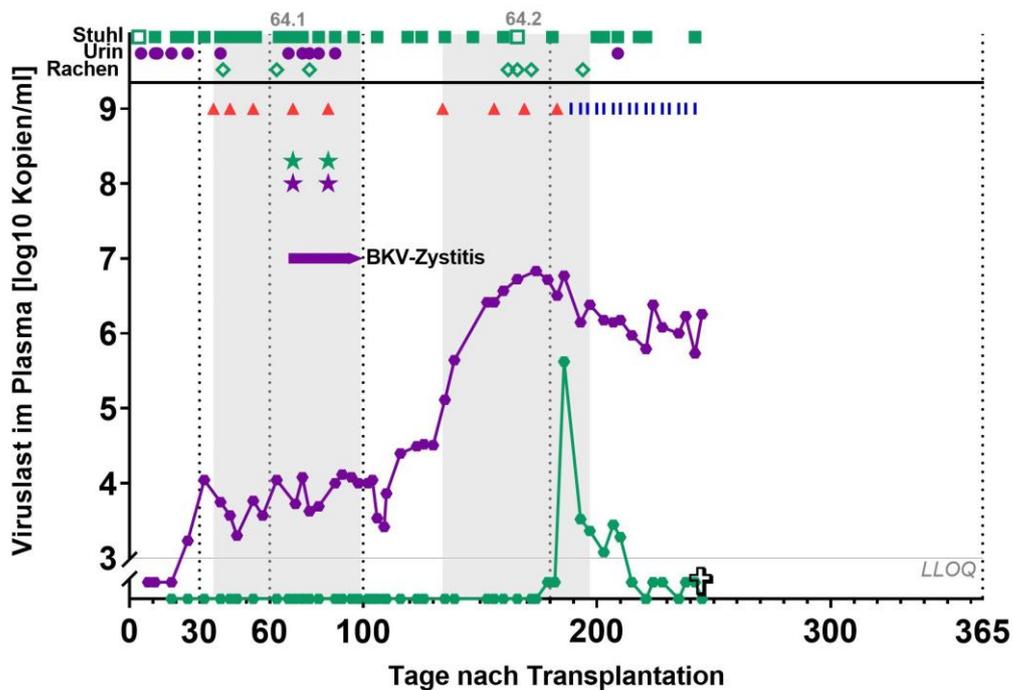


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (▮), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (✕), Tranexamsäure (—), Östrogene (●), Saug-Spül-Katheter (⚙), ADV-Erkrankung (→), BKV-Erkrankung (→), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠).

### bk. Patient 63

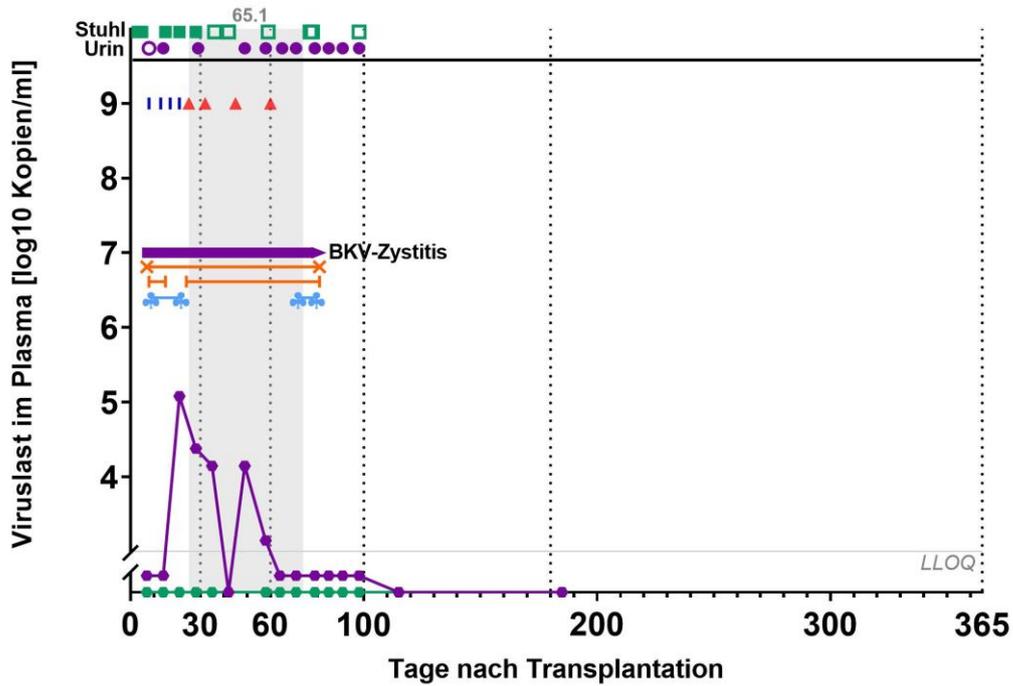


### bl. Patient 64

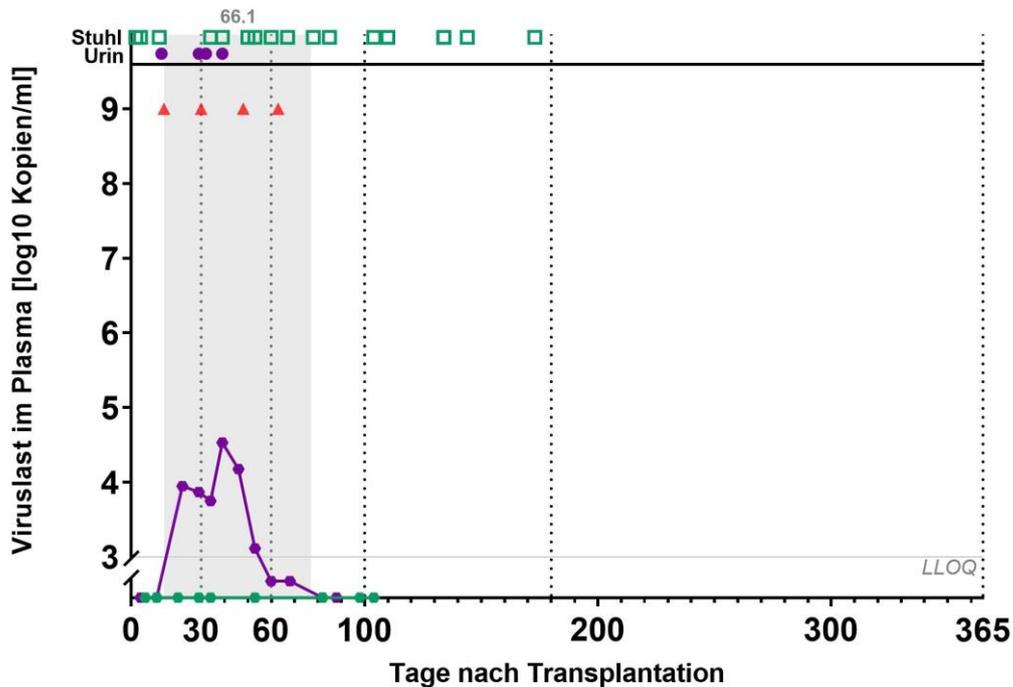


**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (●-●), Saug-Spül-Katheter (⚙-⚙), ADV-Erkrankung (●), BKV-Erkrankung (●), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (†).

### bm. Patient 65



### bn. Patient 66



**Fortsetzung Abbildung 9:** Beobachtungszeiträume der 66 Patienten: PCR-Testungen auf ADV (grün) und BKV (lila), aufgetretene ADV-/BKV-Erkrankungen und verwendete Therapeutika in den ersten 365 Tagen nach KMT. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) entspricht 1000 Kopien. Für positive PCR unterhalb der LLOQ wurden Werte von 500 Kopien/ml angenommen. Im Bereich der qualitativen PCR-Testungen entsprechen gefüllte Symbole einem positiven Virus-nachweis und leere Symbole einem fehlenden Nachweis. Grau hinterlegt und nummeriert sind die Auswertungszeiträume. Symbole: Cidofovir (▲), Brincidofovir (■), ADV-spezifische T-Zellen (★), BKV-spezifische T-Zellen (☆), Ciprofloxacin (×-×), Tranexamsäure (—|—), Östrogene (◆◆), Saug-Spül-Katheter (⚙️⚙️), ADV-Erkrankung (◻), BKV-Erkrankung (◼), Rezidiv (R), Retransplantation (⊠), Tod (☠️).

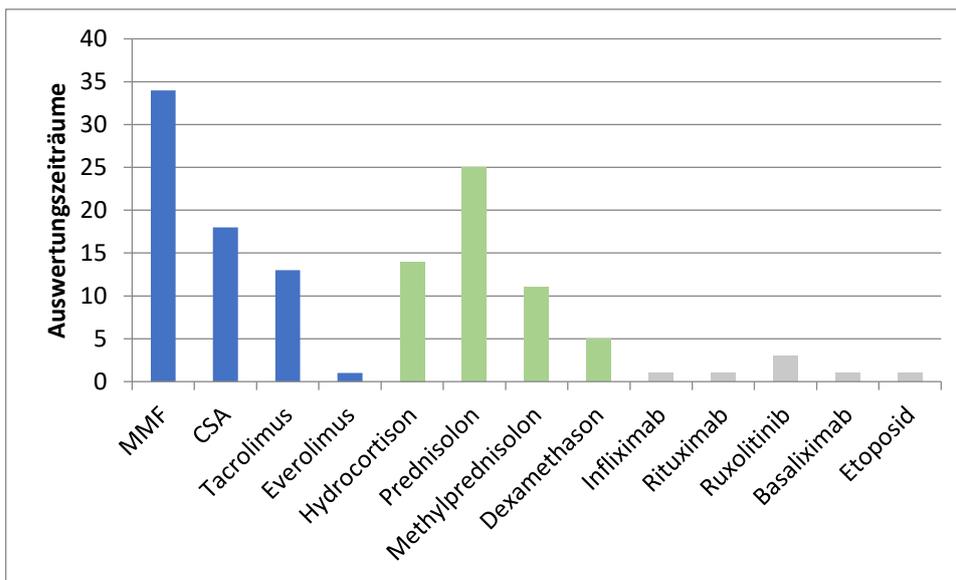
### 3.2.2 Auswertungszeiträume

#### 3.2.2.1 Allgemeines

Insgesamt wurden 102 AZ mit einer medianen Länge von 35 Tagen ausgewertet. Die Spannweite reichte dabei von 15-164 Tagen. Die Gabeanzahl pro AZ variierte dabei zwischen 1 und 12 Gaben. Die mediane Gabeanzahl betrug 3 Gaben. In den meisten Fällen (80,6%) wurde die Standard-Dosierung 5mg/kg KG gewählt: In 19,4% der Fälle erhielten die Patienten eine Dosisreduktion auf 4mg (6,4%) oder auf weniger als 4mg (13,1%).

#### 3.2.2.2 Immunsuppression

In 67 AZ (65,7%) standen die Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie. Die häufigsten Gründe hierfür waren GvHD-Prophylaxe und Therapie einer akuten oder chronischen GvHD. Die verwendeten immunsuppressiven Medikamente können folgender Abbildung entnommen werden:

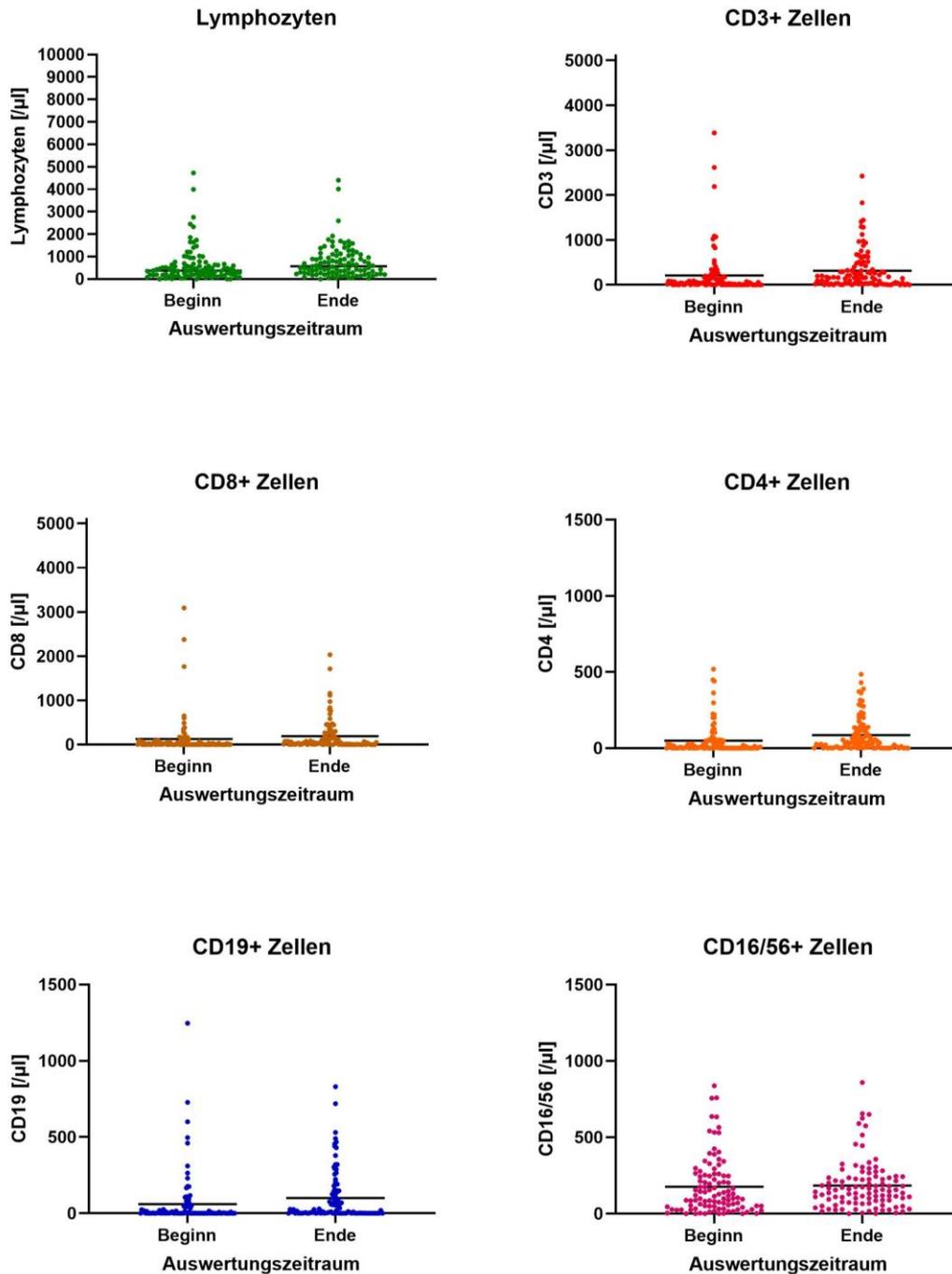


**Abbildung 10:** Aufzählung von immunsuppressiven Medikamenten, welche in den Auswertungszeiträumen appliziert wurden. Dargestellt sind absolute Werte  
Abkürzungen: CSA: Cyclosporin A, MMF: Mycophenolat-Mofetil.

Bei kompletten Transplantatversagen wurden bei einem Patienten Basaliximab, und Etoposid zur Rekonditionierung eingesetzt.

### 3.2.2.3 Immunregeneration

Die Messwerte der Immunregeneration zu Beginn und Ende der AZ kann der Abbildung 11 entnommen werden. Die mediane Anzahl an CD3 positiven Zellen betrug am AZ-Anfang 46 Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut und am AZ-Ende 165 Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut.



**Abbildung 11:** Zahl der Lymphozyten, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ und CD16/56+ Zellen im peripheren Blut zu Beginn und Ende der AZ. Dargestellt sind absolute Werte sowie der Mittelwert (—) des jeweiligen Datensatzes.

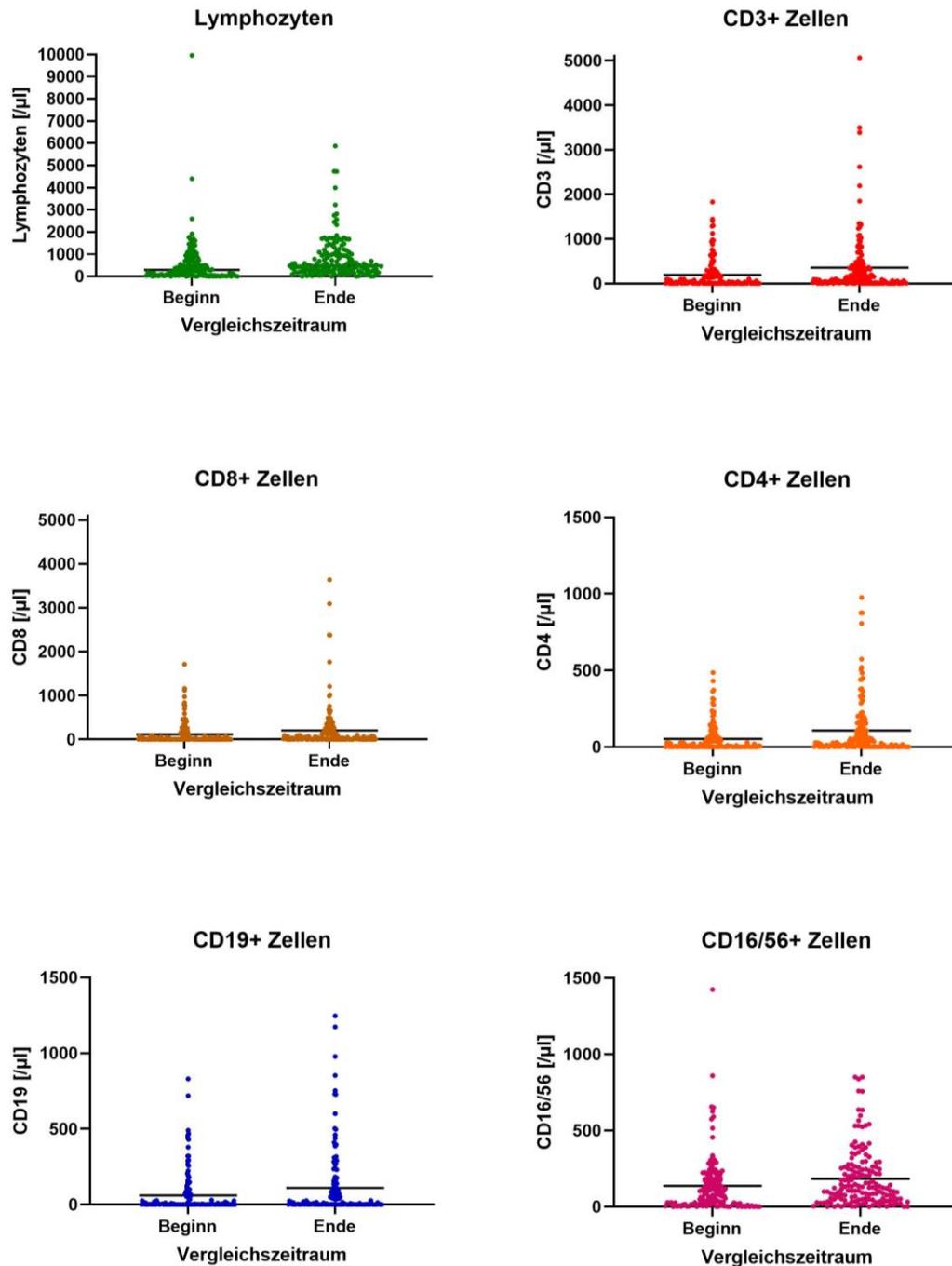
### **3.2.3 Vergleichszeiträume**

#### **3.2.3.1 Allgemeines**

Insgesamt wurden 160 Vergleichszeiträume (VZ) mit einer medianen Länge von 42 Tagen ausgewertet. Die Spannweite reichte dabei von 5-314 Tage.

### 3.2.3.2 Immunregeneration

Die Messwerte der Immunregeneration zu Beginn und Ende der VZ kann der Abbildung 12 entnommen werden. Die mediane Anzahl an CD3 positiven Zellen betrug am VZ-Anfang 37 Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut und am VZ-Ende 125 Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut.



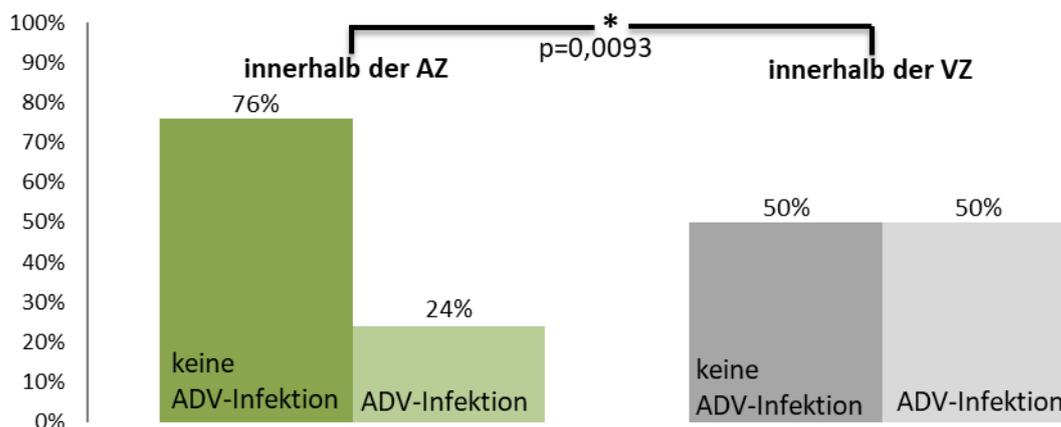
**Abbildung 12:** Zahl der Lymphozyten, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ und CD16/56+ Zellen im peripheren Blut zu Beginn und Ende der VZ. Dargestellt sind absolute Werte sowie der Mittelwert (—) des jeweiligen Datensatzes.

### 3.2.4 Behandlungsansprechen bei ADV-Infektion

#### 3.2.4.1 Prophylaxe einer ADV-Infektion

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient ADV-negativ über den AZ hinweg blieb. Ein Behandlungsversagen entsprach der Entwicklung einer neuen ADV-Infektion innerhalb des AZ. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 34 AZ aufgenommen, wobei es in 26 Fällen ein Ansprechen und in 8 Fällen kein Ansprechen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 101 VZ ausgewertet. In 50 Fällen kam es zum Auftreten einer Neuinfektion mit ADV. In den übrigen 51 Fällen entwickelte sich keine neue ADV-Infektion. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 13 entnommen werden. Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf das Auftreten einer Neuinfektion ist signifikant. Der p-Wert beträgt 0,0093 nach dem Fisher`s Exact Test.



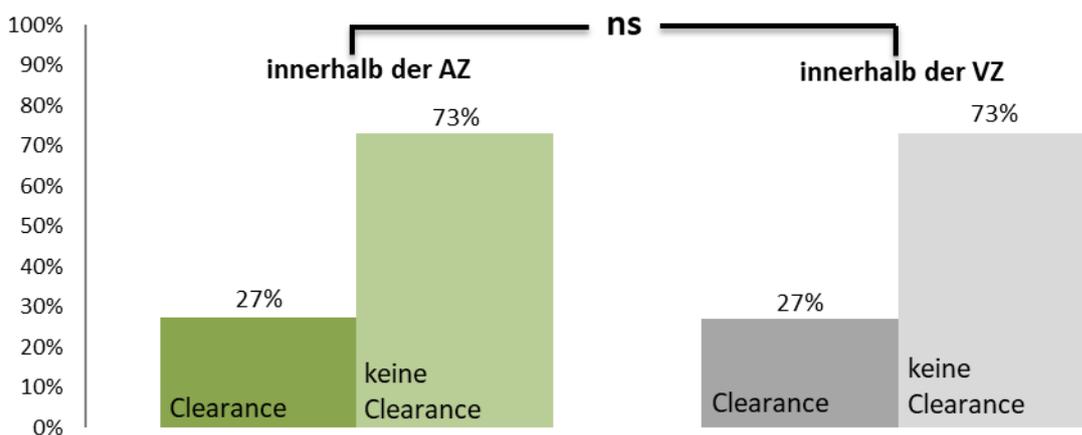
**Abbildung 13:** Auftreten einer neuen ADV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=34 (AZ) und n=101 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen/Symbole: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum, VZ: Vergleichszeitraum, \* signifikant.

### 3.2.4.2 Behandlung einer ADV-Infektion

#### 3.2.4.2.1 Clearance der ADV-Kopien im Stuhl

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-positiven Stuhl im Verlauf des AZ ADV-negativ im Stuhl wurde und dies bis zum Ende des AZ auch blieb. Ein Behandlungsversagen entsprach der Persistenz von ADV-positiven Stühlen bis zum AZ-Ende bzw. darüber hinaus. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 66 AZ aufgenommen, wobei es in 18 Fällen ein Ansprechen und in 48 Fällen kein Ansprechen gab. In den 18 AZ in denen es zu einer Clearance kam, betrug die mediane Dauer bis zur Clearance 14 Tage (Spannweite: 1-110 Tage). Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 97 VZ ausgewertet. In 26 Fällen (27%) kam es zu einer Clearance innerhalb der VZ. In 71 Fällen (73%) konnte innerhalb der VZ keine Clearance beobachtet werden. Die mediane Dauer bis zur ersten negativen Stuhl-PCR betrug 24 Tage (Spannweite: 3-218 Tage). Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 14 entnommen werden. Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Clearance der ADV-Kopien im Stuhl ist nicht signifikant. Der p-Wert beträgt  $>0,9999$  nach dem Fisher's Exact Test.



**Abbildung 14:** Clearance der ADV-Kopien im Stuhl unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=66 (AZ) und n=97 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum, ns: nicht signifikant, VZ: Vergleichszeitraum

### 3.2.4.2.2 Clearance der ADV-Kopien im Urin, Rachensekret und tiefen respiratorischen Sekret

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-positiven Urin, Rachensekret oder TRS im Verlauf des AZ ADV-negativ im entsprechenden Probenmaterial wurde und dies bis zum Ende des AZ auch blieb. Ein Behandlungsversagen entsprach der Persistenz von ADV-positiven Urinen, Rachensekret oder TRS bis zum AZ-Ende bzw. darüber hinaus. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und kein Ansprechen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Tabelle 12 entnommen werden.

**Tabelle 12:** Clearance der ADV-Kopien im Urin, Rachensekret und TRS in AZ und VZ

	Ansprechen	kein Ansprechen
Clearance der ADV-Kopien im Stuhl	1	1
Clearance der ADV-Kopien im Rachensekret	3	1
Clearance der ADV-Kopien im tiefen respiratorischen Sekret	0	1

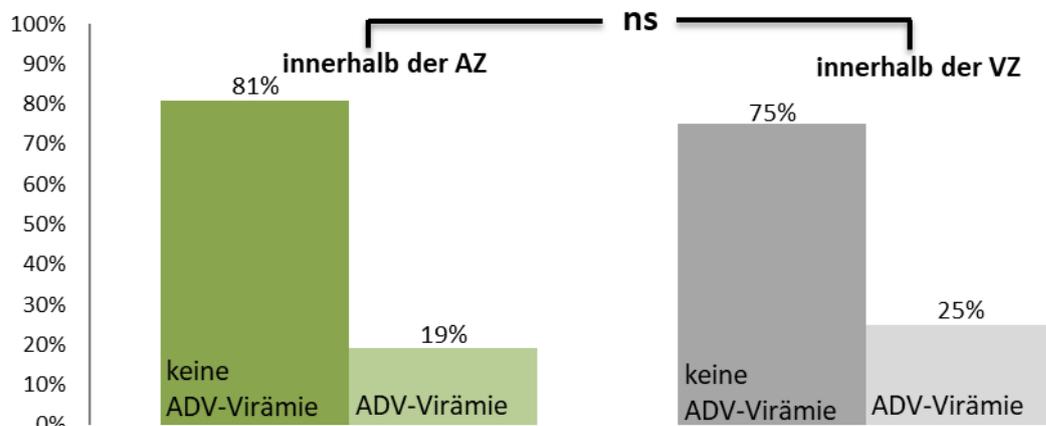
Abkürzungen: ADV: Adenovirus.

### 3.2.4.2.3 Verhindern der Entwicklung einer ADV-Virämie bei ADV-positivem Stuhl

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-positivem Stuhl innerhalb vom AZ keine ADV-Kopien im Plasma entwickelte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn bei einem Patienten mit ADV-positivem Stuhl eine neue ADV-Infektion im Plasma auftrat. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 42 AZ aufgenommen, wobei es in 34 Fällen ein Ansprechen und in 8 Fällen ein Versagen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 76 VZ ausgewertet. In 57 Fällen kam es trotz ADV-positivem Stuhl nicht zum Auftreten einer neuen ADV-Virämie. In 19 Fällen kam es bei Patienten mit ADV-positivem Stühlen zum Auftreten einer neuen ADV-Virämie. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 15 entnommen werden.

Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Entwicklung einer ADV-Virämie bei ADV-positivem Stuhl ist nicht signifikant. Der p-Wert beträgt 0,5020 nach dem Fisher's Exact Test.



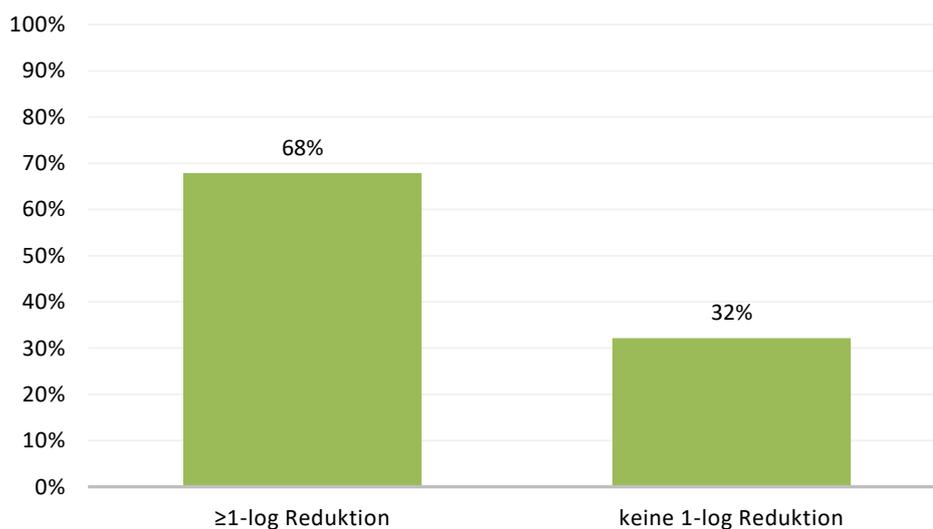
**Abbildung 15:** Auftreten einer ADV-Virämie bei Patienten mit ADV-Kopien im Stuhl unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=42 (AZ) und n=76 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum, ns: nicht signifikant, VZ: Vergleichszeitraum

#### 3.2.4.2.4 Reduzierung der Viruslast im Plasma

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-Virämie innerhalb des AZ drei aufeinanderfolgende PCR-Messungen hatte, welche mindestens eine 1-log Abnahme im Vergleich zur Ausgangswert-PCR darstellten. Wenn dies nicht der Fall war, so lag ein Behandlungsversagen vor. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Abbildung 16 entnommen werden. In die Auswertung wurden 28 AZ aufgenommen, wobei es in 19 Fällen ein Ansprechen und in 9 Fällen kein Ansprechen gab. Wertet man die 9 AZ mit einem Behandlungsversagen weiter aus, so kam man auf folgendes Ergebnis:

- Bei 3 AZ konnte man nach AZ-Ende eine verspätete Clearance der Kopien im Plasma bis zum Beginn des nächsten AZ bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes beobachten.
- Bei 2 AZ gab es nach AZ-Ende keine Clearance der Kopien im Plasma bis zum Beginn des nächsten AZ bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes.
- Bei 4 AZ starben die Patienten innerhalb (Patient 57) oder im Anschluss an den AZ (Patient 21, 56 und 64) mit ADV-Kopien im Plasma.



**Abbildung 16:** Reduktion der Viruslast einer ADV-Virämie unter Cidofovir-Behandlung. Stichprobengröße: n=28. Abkürzungen: ADV: Adenovirus.

In den 19 AZ in denen es zu einem Behandlungsansprechen kam, betrug die mediane Dauer bis zur ersten der drei aufeinanderfolgenden 1-log Reduktionen 14 Tage (Spannweite: 2-73 Tage). Die mediane Dauer bis zur ersten Clearance innerhalb des AZ betrug 15 Tage (Spannweite: 4-73 Tage).

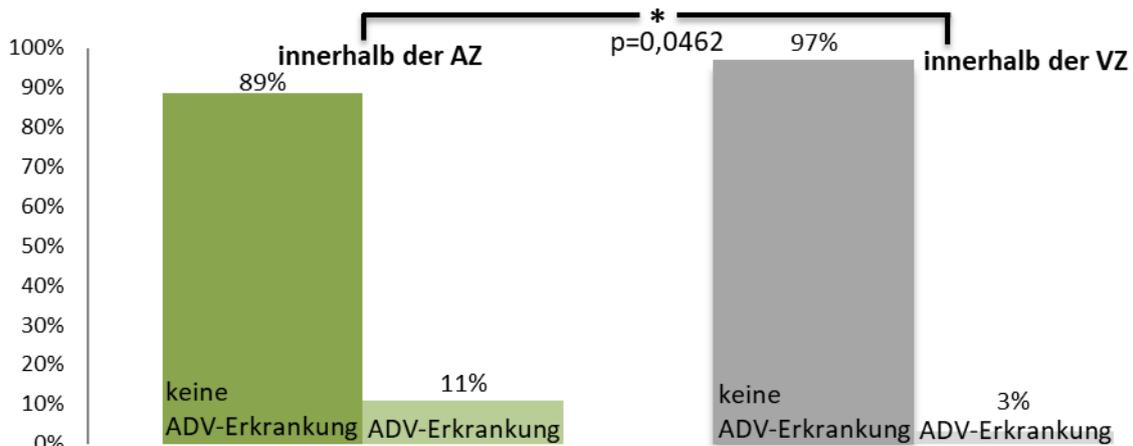
Betrachtete man nicht den gesamten CDV-Gabe-Zeitraum, sondern ausschließlich die ersten 14 bzw. 28 Tage nach Behandlungsbeginn, so kam man auf folgendes Ergebnis. Das 14-Tage-Behandlungsansprechen betrug 36% und das 28-Tage-Behandlungsansprechen betrug 50%.

### 3.2.4.2.5 Verhindern der Entwicklung einer ADV-Erkrankung

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-Infektion keine neue ADV-Erkrankung entwickelte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn ein Patient mit ADV-Infektion eine neue ADV-Erkrankung entwickelte. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 61 AZ aufgenommen, wobei es in 54 Fällen ein Ansprechen und in 7 Fällen kein Ansprechen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 97 VZ ausgewertet. In 94 Fällen kam es trotz ADV-Infektion nicht zum Auftreten einer neuen ADV-Erkrankung. In 3 Fällen kam es bei Patienten mit ADV-Infektion zum Auftreten einer neuen ADV-Erkrankung. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 17 entnommen werden

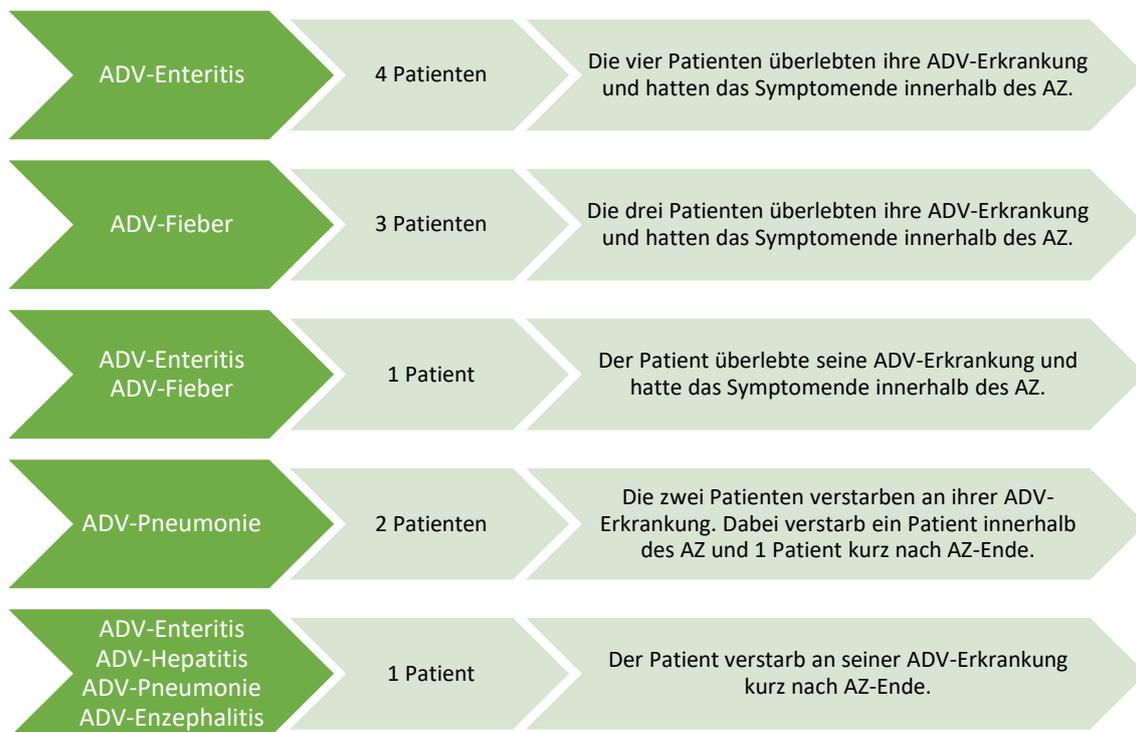
Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Entwicklung einer ADV-Erkrankung ist signifikant. Der p-Wert beträgt 0,0462 nach dem Fisher`s Exact Test.



**Abbildung 17:** Auftreten einer ADV-Erkrankung bei Patienten mit bestehender ADV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=61 (AZ) und n=97 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen/Symbole: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum, VZ: Vergleichszeitraum, \*signifikant.

### 3.2.4.3 Behandlung einer ADV-Erkrankung

Insgesamt entwickelten 11 der 66 Patienten (16,7%) eine ADV-Erkrankung. Eine Übersicht über die 11 ADV-Erkrankungen kann der Abbildung 18 entnommen werden. Alle ADV-Erkrankungen wurden mit CDV behandelt. Drei Patienten verstarben an ihrer ADV-Erkrankung. Die Mortalität betrug 27,3%.



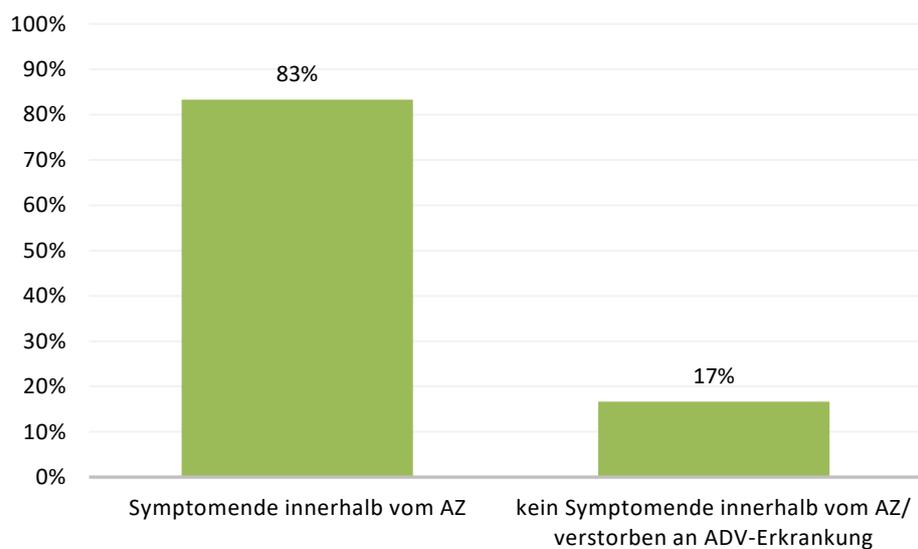
**Abbildung 18:** Formen und Outcome, der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen ADV-Erkrankungen. Abkürzungen: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum.

Im Folgenden soll die Auswirkung der CDV-Behandlung auf die verschiedenen Formen der ADV-Erkrankung dargestellt werden.

### 3.2.4.3.1 ADV-Enteritis

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit einer ADV-Enteritis innerhalb des AZ sein Symptomende hatte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn der Patient über den AZ hinaus symptomatisch blieb oder wenn der Patient innerhalb des AZ an der Viruserkrankung verstarb. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Abbildung 19 entnommen werden. In die Auswertung wurden 6 AZ aufgenommen, wobei es in 5 Fällen ein Ansprechen und in 1 Fall kein Ansprechen gab. Der Patient mit fehlendem Ansprechen blieb über das AZ-Ende hinweg symptomatisch. Wenige Tage nach AZ-Ende verstarb er an seiner ADV-Enteritis und einer begleitenden ADV-assoziierten Enzephalitis, Pneumonie und Hepatitis.



**Abbildung 19:** Verlauf der ADV-Enteritiden unter Cidofovir-Behandlung. Stichprobengröße: n=6. Abkürzungen: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum.

### 3.2.4.3.2 ADV-Fieber, -Pneumonie, -Hepatitis und -Enzephalitis

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit ADV-Fieber, -Pneumonie, -Hepatitis oder -Enzephalitis innerhalb des AZ sein Symptomende hatte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn der Patient über den AZ hinaus symptomatisch blieb oder wenn der Patient innerhalb des AZ an der Viruserkrankung verstarb. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Tabelle 13 entnommen werden.

**Tabelle 13:** Behandlungsansprechen bei ADV-Fieber, -Pneumonie, -Hepatitis und -Enzephalitis

	Symptomende innerhalb vom AZ	kein Symptomende innerhalb vom AZ/ verstorben an ADV-Erkrankung	Weitere Details zu den Patienten
ADV-Fieber (n=4)	4	0	
ADV-Pneumonie (n=2)	0	2	Beide Patienten verstarben an der ADV-Pneumonie. Patient 56 verstarb kurze Zeit nach dem AZ-Ende. Als weitere Todesursache wurde eine CMV-Pneumonie sowie eine schwere Darm-GvHD angegeben. Patient 57 verstarb innerhalb des AZ. Bei diesem Patienten wurden keine weiteren Todesursachen angegeben.
ADV-Hepatitis (n=1)	0	1	Bei dem Patienten handelte es sich um den Patient 21 der Datenanalyse. Er verstarb an der ADV-Hepatitis. Als weitere Todesursachen sind eine ADV-Enzephalitis und ADV-Pneumonie zu nennen.
ADV-Enzephalitis (n=1)	0	1	Bei dem Patienten handelte es sich um den Patient 21 der Datenanalyse.

Abkürzungen: ADV: Adenovirus, AZ: Auswertungszeitraum, CMV: Cytomegalievirus, GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung

### **3.2.5 Behandlungsansprechen bei BKV-Infektion**

#### **3.2.5.1 Prophylaxe einer BKV-Infektion**

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient BKV-negativ über den AZ hinweg blieb. Ein Behandlungsversagen entsprach der Entwicklung einer neuen BKV-Infektion innerhalb des AZ. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

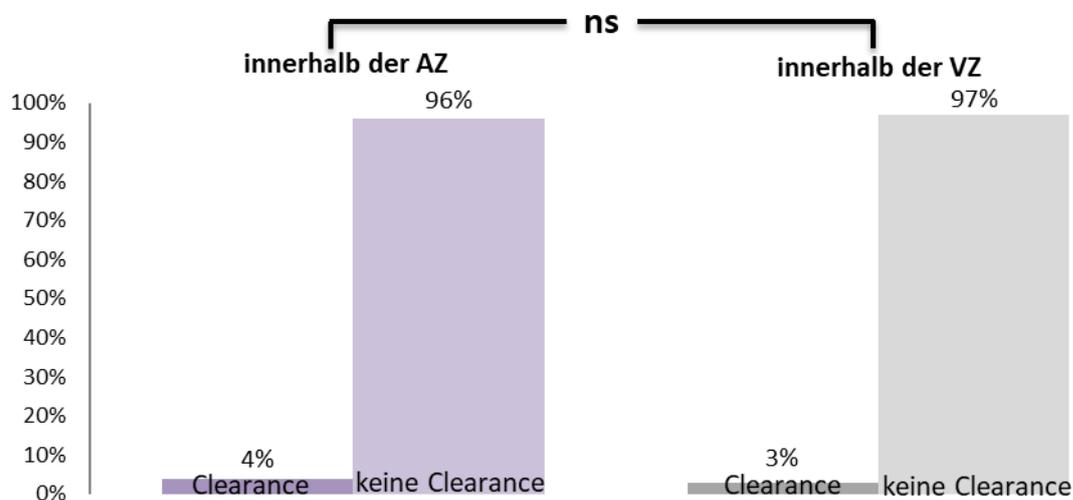
In die Auswertung wurden 2 AZ aufgenommen, wobei es in beiden Fällen ein Ansprechen gab.

### 3.2.5.2 Behandlung einer BKV-Infektion

#### 3.2.5.2.1 Clearance der BKV-Kopien im Urin

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-positivem Urin im Verlauf des AZ BKV-negativ im Urin wurde und dies bis zum Ende des AZ auch blieb. Ein Behandlungsversagen entsprach der Persistenz von BKV-positiven Urinproben bis zum AZ-Ende bzw. darüber hinaus. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 27 AZ aufgenommen, wobei es in 1 Fall ein Ansprechen und in 26 Fällen kein Ansprechen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 67 VZ ausgewertet. In 2 Fällen kam es zu einer Clearance innerhalb der VZ. In 65 Fällen konnte innerhalb der VZ keine Clearance beobachtet werden. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 20 entnommen werden. Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Clearance von BKV-Kopien aus dem Urin ist nicht signifikant. Der p-Wert beträgt  $>0,9999$  nach dem Fisher`s Exact Test.



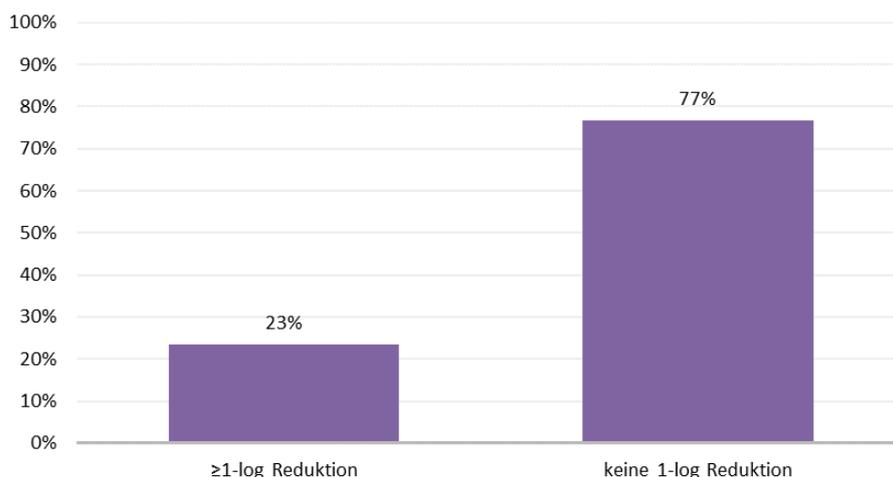
**Abbildung 20:** Clearance der BKV-Kopien im Urin unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=27 (AZ) und n=67 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen: AZ: Auswertungszeitraum, BKV: BK Virus. ns: nicht signifikant, VZ: Vergleichszeitraum.

### 3.2.5.2.2 Reduktion der Viruslast im Plasma

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-Virämie innerhalb des AZ drei aufeinanderfolgende PCR-Messungen hatte, welche mindestens eine 1-log Abnahme im Vergleich zur Ausgangswert-PCR darstellte. Wenn dies nicht der Fall war, so lag ein Behandlungsversagen vor. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Abbildung 21 entnommen werden. In die Auswertung wurden 47 AZ aufgenommen, wobei es in 11 Fällen ein Ansprechen und in 36 Fällen kein Ansprechen gab. Wertete man die 36 AZ ohne Ansprechen weiter aus, so kam man auf folgendes Ergebnis:

- Bei 11 AZ konnte man eine verspätete Clearance der Kopien im Plasma im Zeitraum vom AZ-Ende bis zum Beginn des nächsten AZ bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes beobachten.
- Bei 22 AZ konnte nach AZ-Ende keine Clearance der Kopien im Plasma bis zum Beginn des nächsten AZ bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes beobachtet werden.
- Bei 3 AZ starben die Patienten innerhalb (Patient 43) oder im Anschluss an den AZ (Patient 61 und 64) mit BKV-Kopien im Plasma.



**Abbildung 21:** Reduktion der Viruslast einer BKV-Virämie unter Cidofovir-Behandlung. Stichprobengröße: n=47. Abkürzungen: BKV: BK Virus.

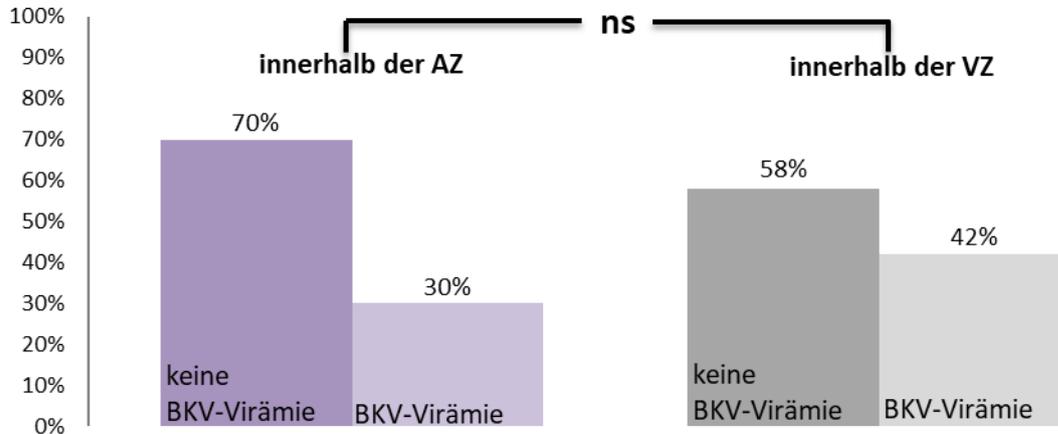
In den 11 AZ, in welchen es zu einem Behandlungsansprechen kam, betrug die mediane Dauer bis zur ersten der drei aufeinanderfolgenden 1-log Reduktionen 7 Tage (Spannweite: 0-78 Tage). Die mediane Dauer bis zur ersten Clearance innerhalb der AZ mit einer Clearance betrug 3 Tage (Spannweite: 1-78 Tage).

Betrachtete man nicht den gesamten CDV-Gabe-Zeitraum, sondern ausschließlich die ersten 14 bzw. 28 Tage nach Behandlungsbeginn, so kam man auf folgendes Ergebnis. Das 14-Tage sowie das 28-Tage Behandlungsansprechen betrug 17%.

### 3.2.5.2.3 Verhindern der Entwicklung einer BKV-Virämie bei BKV-positivem Urin

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-positivem Urin innerhalb vom AZ keine BKV-Kopien im Plasma entwickelte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn bei einem Patienten mit BKV-positivem Urin eine neue BKV-Infektion im Plasma auftrat. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 10 AZ aufgenommen, wobei es in 7 Fällen ein Ansprechen und in 3 Fällen kein Ansprechen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 24 VZ ausgewertet. In 14 Fällen kam es trotz BKV-positivem Urin nicht zum Auftreten einer neuen BKV-Virämie. In 10 Fällen kam es bei Patienten mit BKV-positivem Urin zum Auftreten einer neuen BKV-Virämie. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 22 entnommen werden. Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Entwicklung einer BKV-Virämie bei BKV-positiven Urin ist nicht signifikant. Der p-Wert beträgt 0,7041 nach dem Fisher's Exact Test.

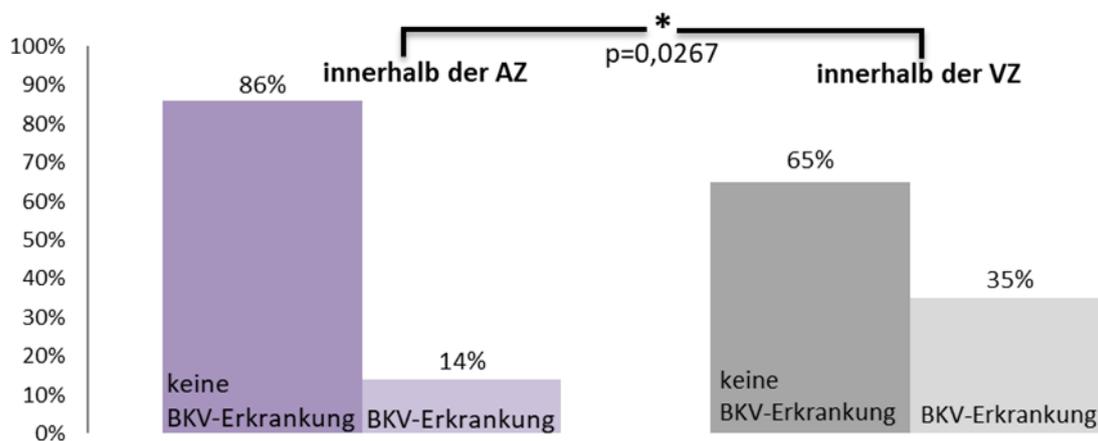


**Abbildung 22:** Auftreten einer BKV-Virämie bei Patienten mit bestehender BKV-Virurie unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=10 (AZ) und n=24 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen: AZ: Auswertungszeitraum, BKV: BK Virus. ns: nicht signifikant, VZ: Vergleichs-zeitraum.

### 3.2.5.2.4 Verhindern der Entwicklung einer BKV-Erkrankung bei bestehender BKV-Infektion

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-Infektion keine neue BKV-Erkrankung entwickelte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn ein Patient mit BKV-Infektion eine neue BKV-Erkrankung entwickelte. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurden 36 AZ aufgenommen, wobei es in 31 Fällen ein Ansprechen und in 5 Fällen kein Ansprechen gab. Zum Vergleich der Ergebnisse der AZ wurden 84 VZ ausgewertet. In 55 Fällen kam es trotz BKV-Infektion nicht zum Auftreten einer neuen BKV-Erkrankung. In 29 Fällen kam es bei Patienten mit BKV-Infektion zum Auftreten einer neuen BKV-Erkrankung. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse kann der Abbildung 23 entnommen werden. Der Unterschied zwischen AZ und VZ in Bezug auf die Entwicklung einer BKV-Erkrankung ist signifikant. Der p-Wert beträgt 0,0267 nach dem Fisher`s Exact.



**Abbildung 23:** Auftreten einer BKV-Erkrankung bei Patienten mit bestehender BKV-Infektion unter Cidofovir-Behandlung (AZ) und ohne Cidofovir-Behandlung (VZ). Stichprobengröße: n=36 (AZ) und n=84 (VZ). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Abkürzungen/Symbole: AZ: Auswertungszeitraum, BKV: BK Virus, VZ: Vergleichszeitraum, \* signifikant.

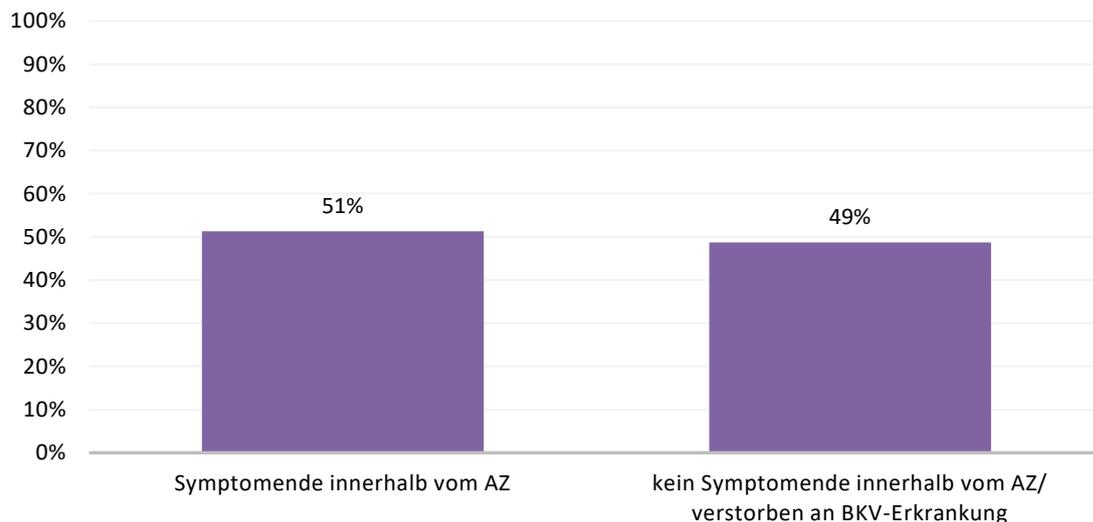
### **3.2.5.3 Behandlung einer BKV-Erkrankung**

Insgesamt hatten 34 Patienten der 66 Patienten (51,5%) eine BKV-Erkrankung. Da 2 dieser Patienten zweimalig eine BKV-Erkrankung innerhalb des Beobachtungszeitraumes hatten, gab es insgesamt in der Patientenkohorte 36 BKV-Erkrankungen. Dabei handelte es sich um 1 BKV-Nephritis und 35 BKV-Zystitiden. 31 der Zystitiden wurden mit CDV behandelt. Die restlichen 4 Zystitiden erfuhren keine CDV-Behandlung. Keiner der 34 Patienten verstarb in Folge seiner BKV-Erkrankung.

### 3.2.5.3.1 BKV-Zystitis

Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-Zystitis innerhalb des AZ sein Symptomende hatte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn der Patient über den AZ hinaus symptomatisch blieb oder wenn der Patient innerhalb des AZ an der Viruserkrankung verstarb. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

Der Erfolg von CDV gemäß dieser Definition kann der Abbildung 24 entnommen werden. In die Auswertung wurden 39 AZ aufgenommen, wobei es in 20 Fällen ein Ansprechen und in 19 Fällen kein Ansprechen gab. Alle Patienten ohne Ansprechen hatten ihr Symptomende im Anschluss an den jeweiligen AZ. Keiner der Patienten verstarb in Folge seiner BKV-Zystitis.

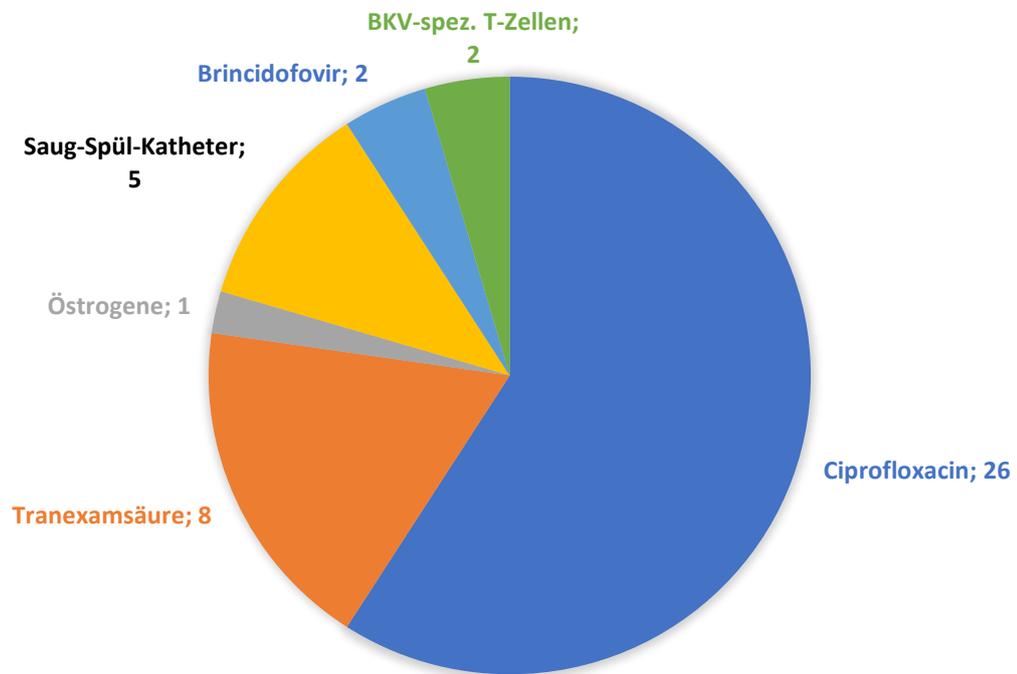


**Abbildung 24:** Verlauf der BKV- Zystitiden unter Cidofovir-Behandlung. Stichprobengröße: n=39. Abkürzungen: AZ: Auswertungszeitraum, BKV: BK Virus.

Insgesamt wurden 31 BKV-Zystitiden mit CDV behandelt. Dabei wurden 25 der Zystitiden innerhalb von 1 AZ, 4 innerhalb von 2 AZ und 2 innerhalb von 3 AZ behandelt.

Der mediane Symptombeginn der mit CDV behandelten Zystitiden war 26 Tage nach KMT (Spannweite: 0-145 Tage). 5 Zystitiden (16%) hatten ihren Symptombeginn innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation. Die mediane Symptombeginndauer betrug 38 Tage (Spannweite: 7-149 Tage). Eine Vielzahl der BKV-Zystitiden wurden neben der CDV-Behandlung mit weiteren Therapeutika

behandelt. Der Abbildung 25 kann entnommen werden, welche Therapeutika neben CDV zur Behandlung der 31 Zystitiden eingesetzt wurden.



**Abbildung 25:** Zusätzlich zu Cidofovir verwendete Therapeutika zur Behandlung der aufgetretenen BKV-Zystitiden im Beobachtungszeitraum. Dargestellt sind absolute Werte.

### **3.2.5.3.2 BKV-Nephritis**

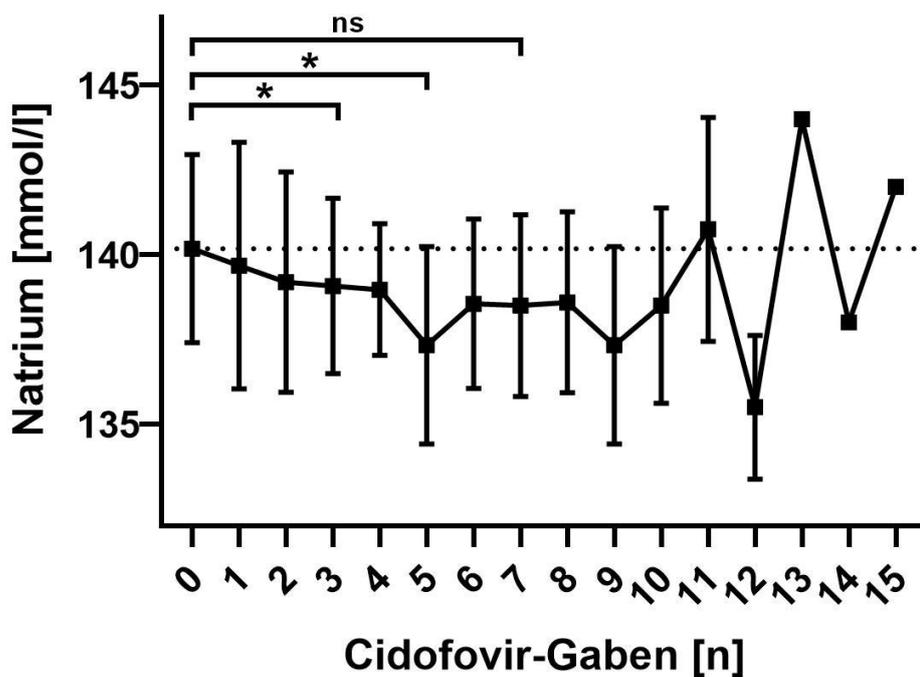
Als Behandlungsansprechen wurde gewertet, wenn ein Patient mit BKV-Nephritis innerhalb des AZ sein Symptomende hatte. Ein Behandlungsversagen lag vor, wenn der Patient über den AZ hinaus symptomatisch blieb oder wenn der Patient innerhalb des AZ an der Viruserkrankung verstarb. Die ausführlichen Definitionen von Ansprechen und Versagen sind im Kapitel Material & Methoden aufgeführt.

In die Auswertung wurde 1 AZ aufgenommen. In diesem konnte kein Ansprechen gefunden werden. Bei dem Patienten handelt es sich um den Patient 26 der Datenanalyse. Er verstarb vor dem Symptomende am Progress seiner Grunderkrankung.

### 3.3 Laborchemische Nebenwirkungen

#### 3.3.1 Natrium

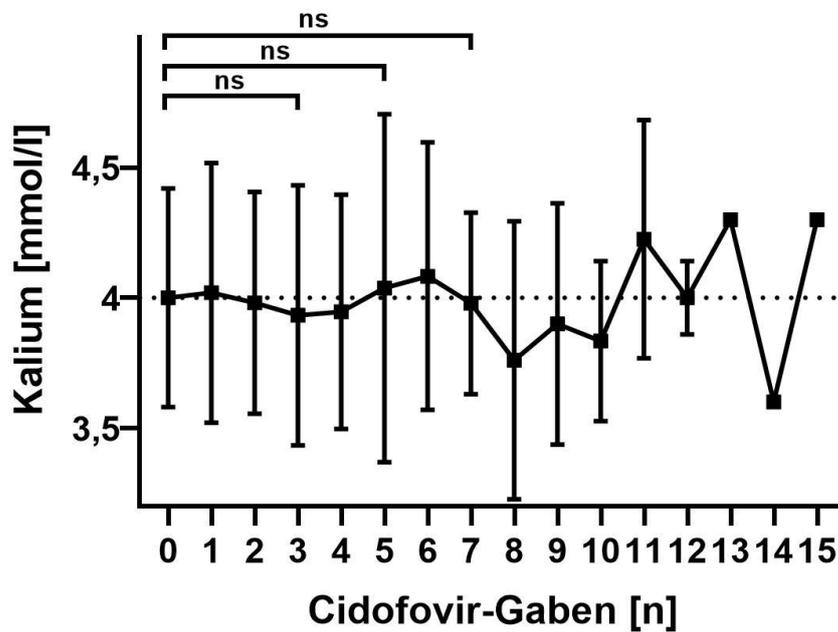
Der Natrium-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 26 entnommen werden. Es zeigen sich vorwiegend erniedrigte Natrium-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Natrium-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,0259, nach 5 Gaben (n=27) bei 0,0041 und nach 7 Gaben (n=14) bei 0,1035. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Natriumkonzentration nach Applikation von 3 und 5 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 26:** Natrium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: \*: signifikant, ns: nicht-signifikant.

### 3.3.2 Kalium

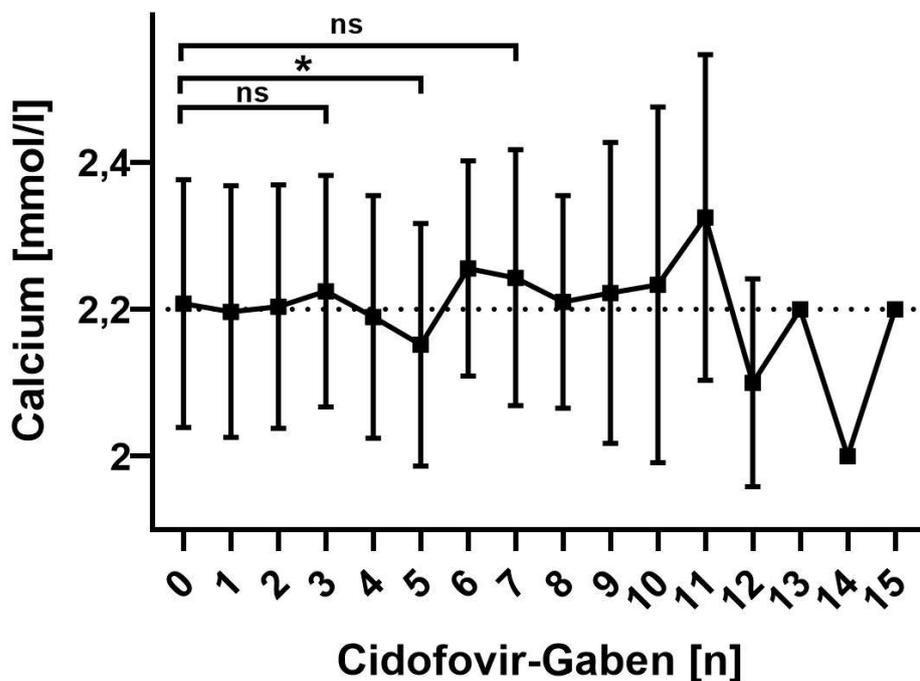
Der Kalium-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 27 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Kalium-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Kalium-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,9390, nach 5 Gaben (n=27) bei 0,9452 und nach 7 Gaben (n=14) bei 0,7214. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Kaliumwertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 27:** Kalium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.3 Calcium

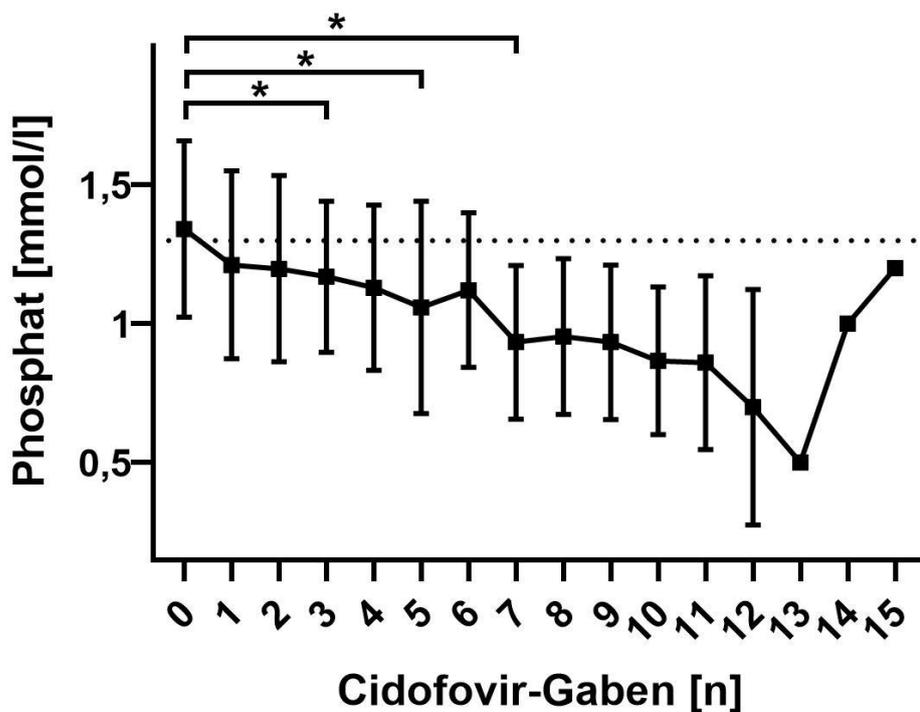
Der Calcium-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 28 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Calcium-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Calcium-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,6706, nach 5 Gaben (n=27) bei 0,0206 und nach 7 Gaben (n=14) bei 0,4990. Es zeigt sich lediglich beim Vergleich vom Ausgangswert mit dem Calcium-Wert nach 5 CDV-Gaben ein signifikantes Ergebnis. Der Vergleich vom Ausgangswert mit dem Calcium-Wert nach 3 bzw. 7 Gaben ergibt ein nicht-signifikantes Ergebnis.



**Abbildung 28:** Calcium im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: \*: signifikant, ns: nicht-signifikant.

### 3.3.4 Phosphat

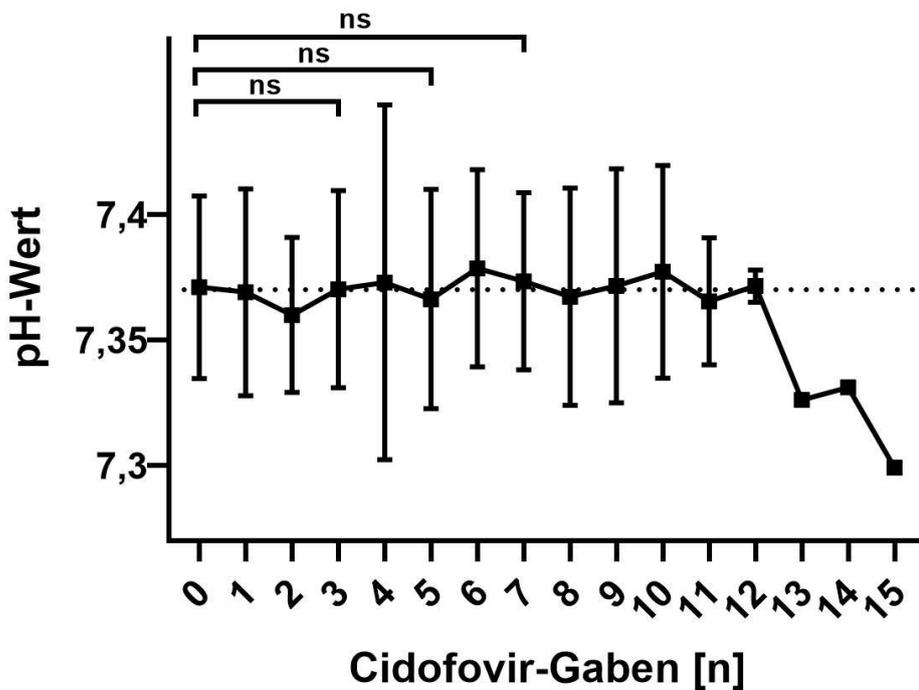
Der Phosphat-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 29 entnommen werden. Es zeigen sich ausschließlich erniedrigte Phosphat-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Phosphat-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,0018, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,0004 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,0010. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Phosphat-Wertes nach Applikation von 3, 5 und 7 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 29:** Phosphat im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: \*: signifikant.

### 3.3.5 pH-Wert

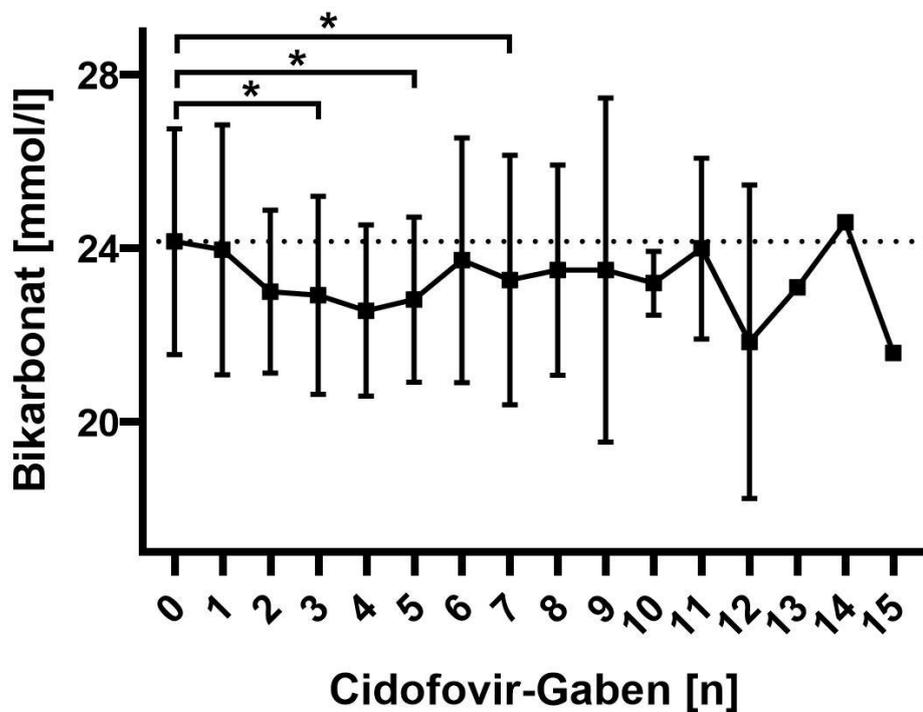
Der pH-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 30 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte pH-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum pH-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=65) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,6306, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,6506 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,7093. Es zeigt sich keine signifikante Abnahme des pH-Wertes nach Applikation von drei, fünf und sieben CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 30:** pH-Wert im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.6 Bikarbonat

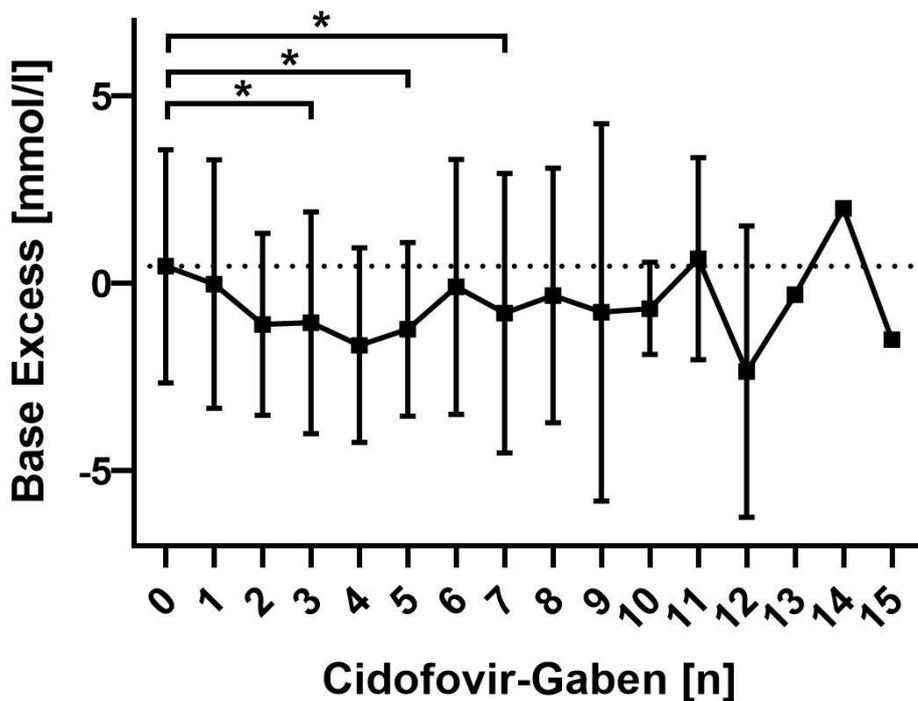
Der Bikarbonat-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 31 entnommen werden. Es zeigen sich fast ausschließlich erniedrigte Bikarbonat-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Bikarbonat-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,0018, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,0004 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,0010. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Bikarbonat-Wertes nach Applikation von 3, 5 und 7 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 31:** Bikarbonat im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: \*: signifikant, ns: nicht-signifikant.

### 3.3.7 Base Excess

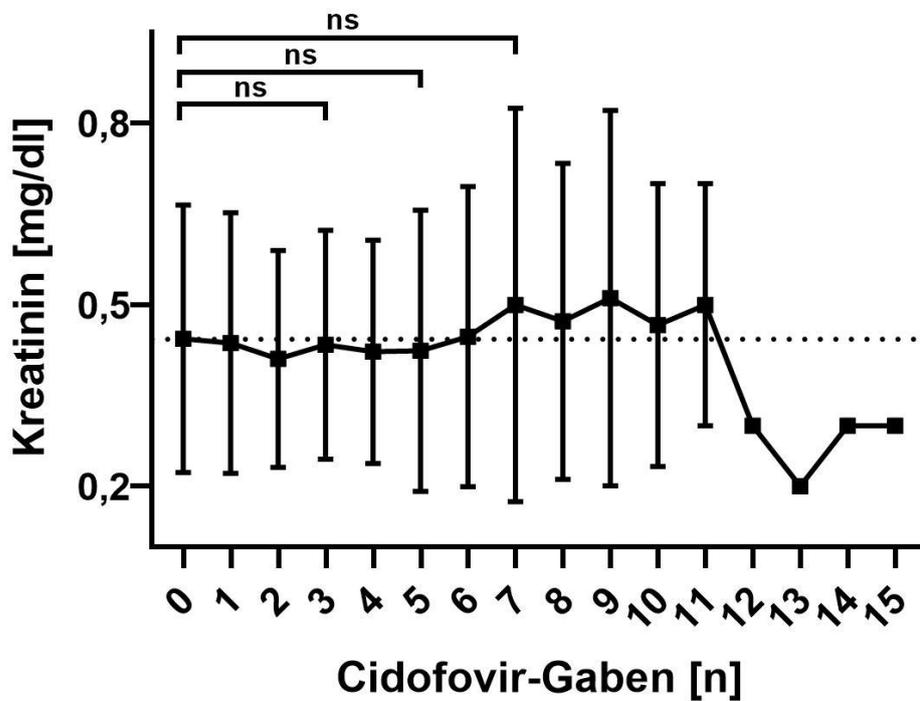
Der Base Excess-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 32 entnommen werden. Es zeigen sich fast ausschließlich erniedrigte Base Excess-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Base Excess-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man nun diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,0065, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,0008 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,0460. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Base Excess-Wertes nach Applikation von 3, 5 und 7 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 32:** Base Excess im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: \*: signifikant.

### 3.3.8 Kreatinin

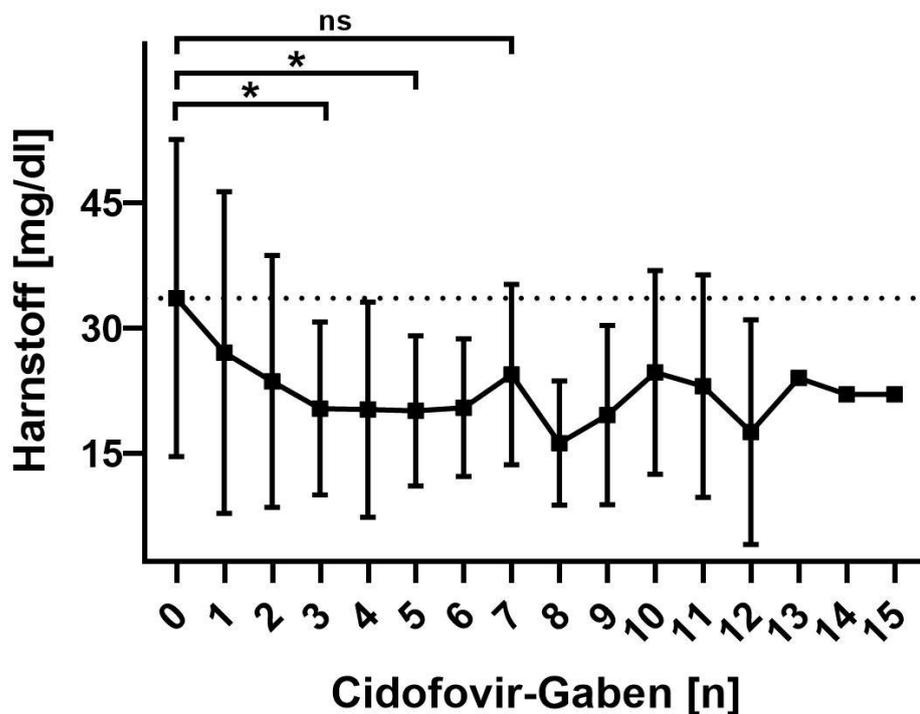
Der Kreatinin-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 33 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Kreatinin-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Kreatinin-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man nun diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,3506, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,9175 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,5645. Es zeigt sich keine signifikante Abnahme der Kreatinin-Wertes nach Applikation von 3, 5 und 7 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 33:** Kreatinin im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.9 Harnstoff

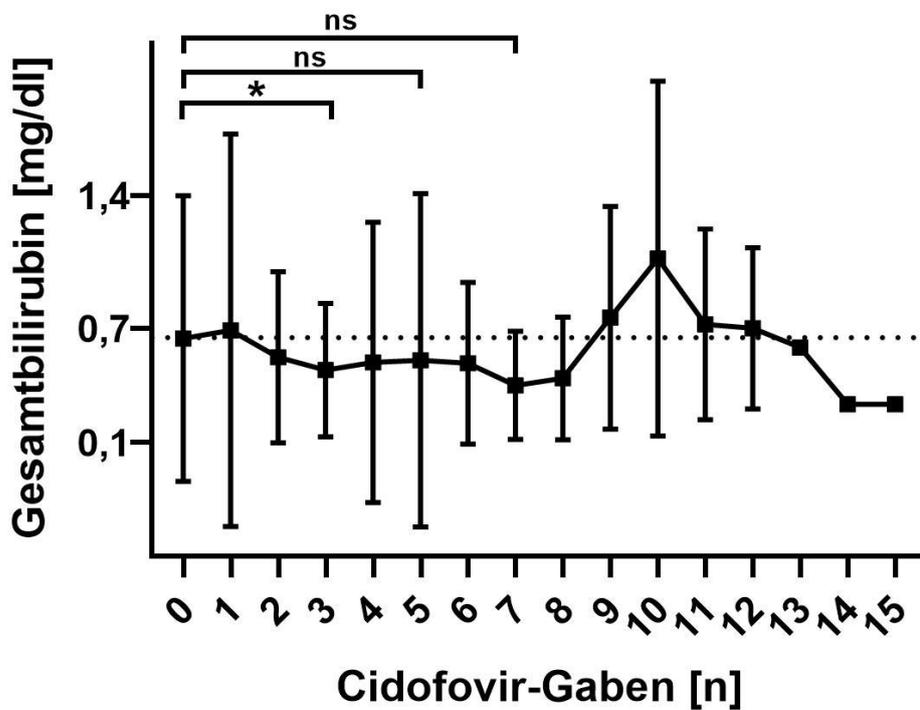
Der Harnstoff-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 34 entnommen werden. Es zeigen sich ausschließlich erniedrigte Harnstoff-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Harnstoff-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man nun diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei  $<0,0001$ , nach 5 Gaben (n=29) bei  $0,0034$  und nach 7 Gaben (n=15) bei  $0,0576$ . Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Harnstoff-Wertes nach Applikation von 3 und 5 CDV-Gaben im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 34:** Harnstoff im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: \*: signifikant, ns: nicht-signifikant.

### 3.3.10 Gesamtbilirubin

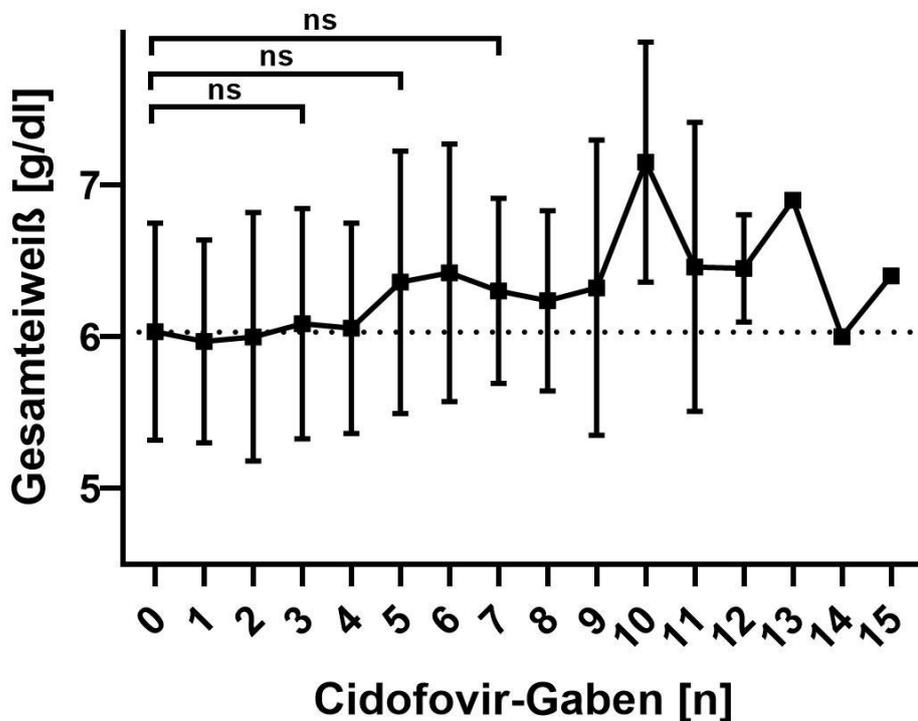
Der Gesamtbilirubin-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 35 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Gesamtbilirubin-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Gesamtbilirubin-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,0036, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,1711 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,1328. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Gesamtbilirubin-Wertes nach dreimaliger Gabe von CDV.



**Abbildung 35:** Gesamtbilirubin im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole \*: signifikant, ns: nicht-signifikant.

### 3.3.11 Gesamteiweiß

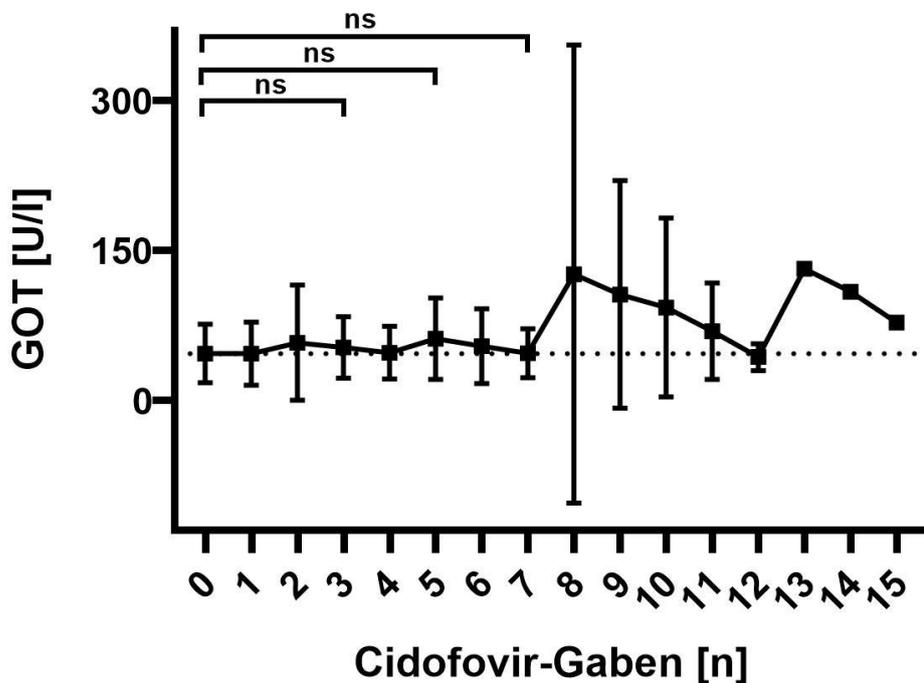
Der Gesamteiweiß-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 36 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Gesamteiweiß-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Gesamteiweiß-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=49) der p-Wert bei 0,9245, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,2032 und nach 7 Gaben (n=13) bei 0,7515. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Gesamteiweiß-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 36:** Gesamteiweiß im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.12 GOT

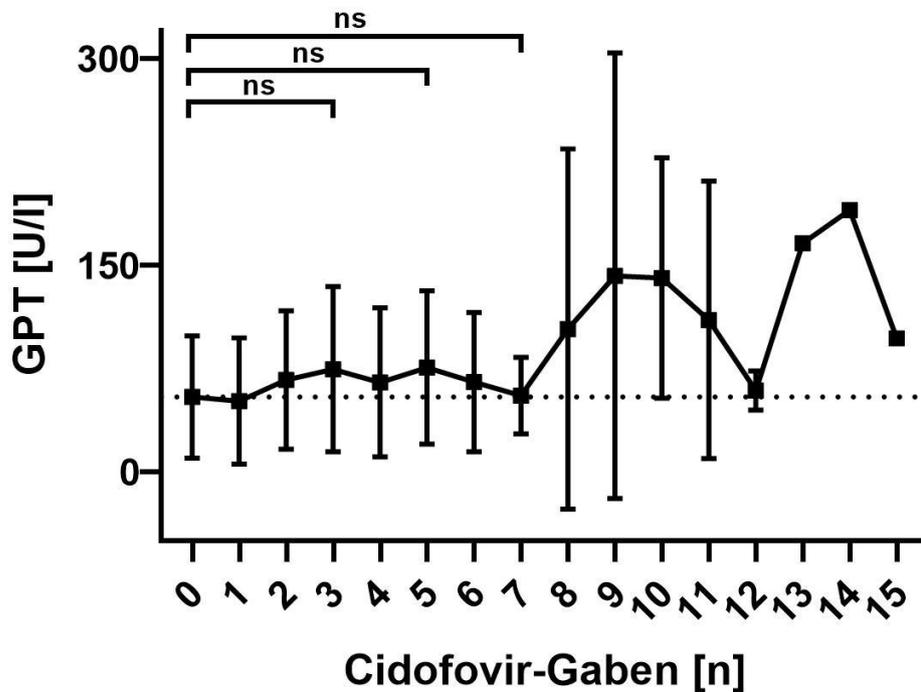
Der GOT-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 37 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte GOT-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum GOT-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,6786, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,4303 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,9636. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des GOT-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 37:** Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.13 GPT

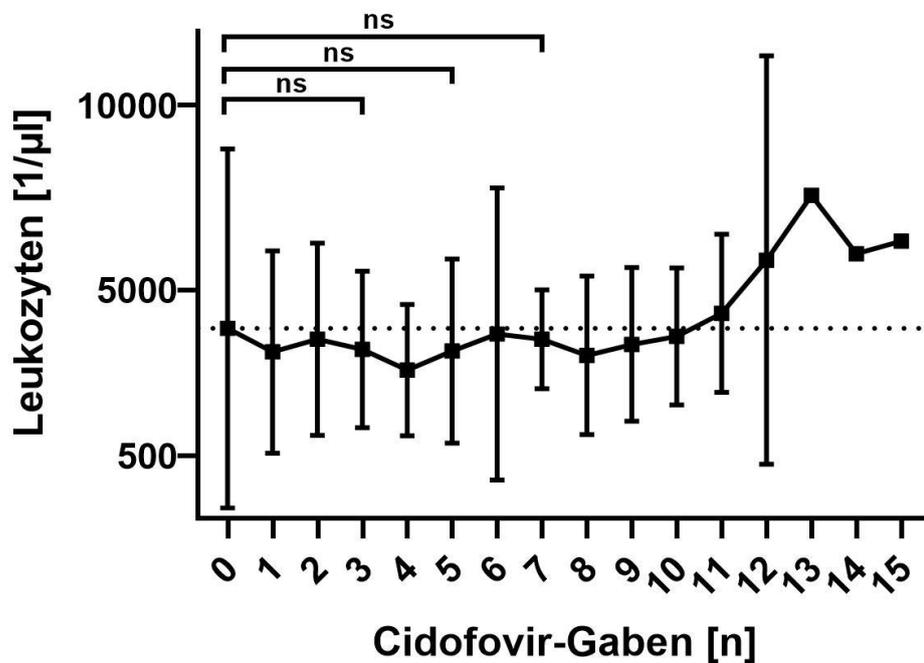
Der GPT-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 38 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte GPT-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum GPT-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,1092, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,2112 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,3575. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des GPT-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 38:** Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.14 Leukozyten

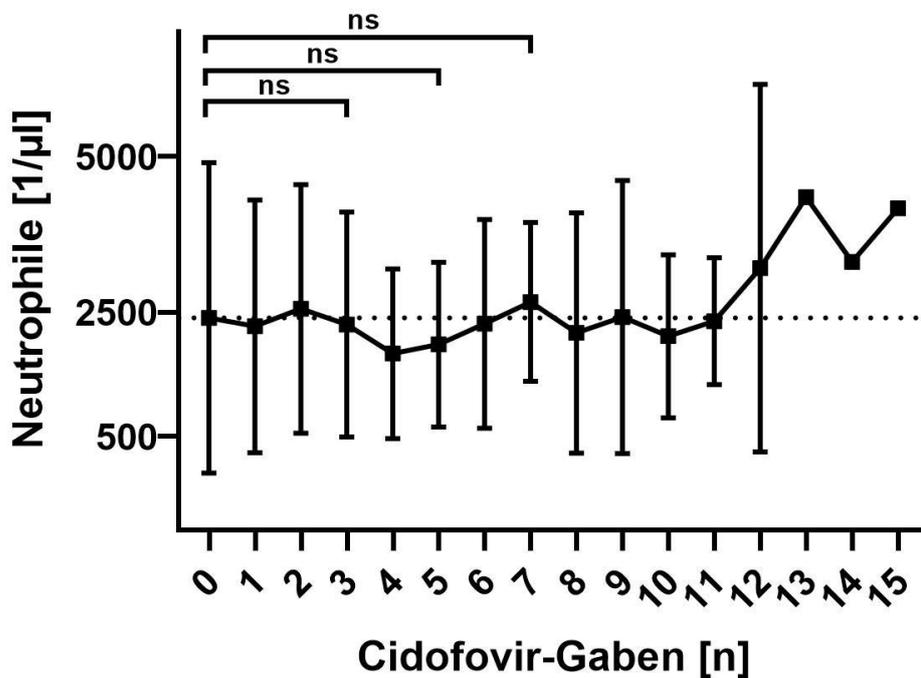
Der Leukozyten-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 39 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Leukozyten-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Leukozyten-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,3895, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,9152 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,7615. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Leukozyten-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 39:** Leukozyten im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.15 Neutrophile

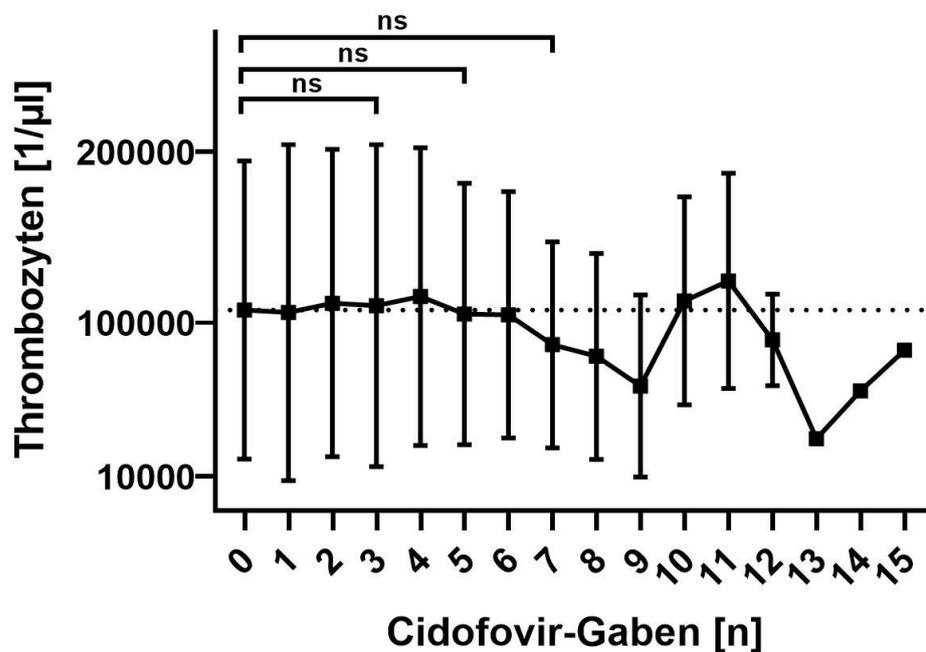
Der Neutrophilen-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 40 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Neutrophilen-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Neutrophilen-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,7286, nach 5 Gaben (n=29) bei 0,9321 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,8904. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Neutrophilen-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 40:** Neutrophile im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung. Symbole: ns: nicht-signifikant.

### 3.3.16 Thrombozyten

Der Thrombozyten-Wert im Blut vor sowie nach den CDV-Gaben kann der Abbildung 41 entnommen werden. Es zeigen sich sowohl erhöhte als auch erniedrigte Thrombozyten-Mittelwerte nach Applikation von CDV im Vergleich zum Thrombozyten-Wert vor der ersten Gabe. Untersucht man diese Beobachtung mit dem Wilcoxon-Test, so kommt man auf folgendes Ergebnis: Im Vergleich zum Ausgangswert (n=66) liegt nach 3 Gaben (n=50) der p-Wert bei 0,9143, nach 5 Gaben (n=28) bei 0,4896 und nach 7 Gaben (n=15) bei 0,7266. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des Thrombozyten-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.



**Abbildung 41:** Thrombozyten im Blut vor sowie nach Gabe von Cidofovir. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.  
Symbole: ns: nicht-signifikant.

## 4 Diskussion

### 4.1 Auswertungszeiträume und Vergleichszeiträume

Eine Kontrollgruppe ist eine „der Kontrolle der anhand einer Versuchsgruppe gewonnenen Ergebnisse dienende weitere Gruppe, die der Versuchsgruppe in der Zusammensetzung gleicht“ (260). Um die Ergebnisse, der CDV-Behandlung innerhalb der AZ besser einordnen zu können, benötigte es eine Kontrollgruppe. Gemäß der obenstehenden Definition sollte diese Kontrollgruppe möglichst ähnlich der Versuchsgruppe sein. In Form der VZ konnte dies erreicht werden. Im Folgenden sollen drei Gemeinsamkeiten der AZ und VZ genannt werden. Erstens entsprechen die Patienten aus AZ und VZ einander. Zweitens sind die ausgewerteten Zeiträume mit einer medianen Dauer von 35 (AZ) bzw. 42 Tagen (VZ) ähnlich lang. Drittens ist die Immunregeneration im Verlauf der AZ und VZ durchaus vergleichbar. So betrug die mediane Anzahl an CD3 positiven Zellen am AZ-Anfang 46 und am VZ-Anfang 37 Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut. Am AZ-Ende betrug die mediane Zahl an CD3 positiven Zellen 165 und am VZ-Ende 125 Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut. Auch wenn diese Zeiträume somit vergleichbar sind, erschien dennoch ein Vergleich nicht in allen untersuchten Bereichen als sinnvoll. So wurde auf eine VZ-Bildung im Bereich der Viruslastreduktion einer Virämie verzichtet. Dies begründet sich darin, dass nahezu jede Virämie zu einem gewissen Zeitpunkt mit CDV behandelt wurde. In der Regel waren dies die Anfangsphasen einer Virämie sowie die Phasen, in welchen eine besonders hohe Viruslast vorlag. In den VZ fand man eher die Endphasen einer Virämie sowie Phasen, in welchen nur noch eine niedrige Viruslast vorlag. Da es nicht als sinnvoll erachtet wurde, schwere Virämien innerhalb der AZ mit eher leichten Virämien innerhalb der VZ zu vergleichen, wurde auf eine Auswertung der VZ in dem Bereich der Virämien verzichtet. Ein weiterer Bereich, in welchem auf die Auswertung der VZ verzichtet wurde, waren die ADV- und BKV-Erkrankungen. Auch hier wurden schwere Phasen tendenziell eher mit CDV behandelt als Phasen, in welchen nur noch leichte Symptome vorlagen. Somit erschien ein Vergleich nicht als zielführend.

## **4.2 Behandlungsansprechen bei ADV-Infektion**

### **4.2.1 Prophylaxe einer ADV-Infektion**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist die Entstehung einer ADV-Infektion zu verhindern. Das Virostatikum CDV wurde bei keinem Patienten der hier vorliegenden Datenanalyse mit dieser Indikation verabreicht. Da jedoch bei einigen Patienten mit BKV-Infektion und CDV-Behandlung auch PCR-Testungen bezüglich ADV erfolgten, ist dennoch eine Aussage bezüglich der prophylaktischen Wirkung von CDV möglich.

Zu Beginn soll auf die Limitationen des Materials und der Methoden eingegangen werden. Eine mögliche Fehlerquelle ist, dass nicht innerhalb jedes AZ eine häufige und regelmäßige Testung von ADV im Stuhl, Plasma oder anderen Probenmaterialien erfolgt ist. Somit kann zum Beispiel ein Patient mit nur wenigen durchgeführten negativen PCR-Testungen innerhalb des nicht-getesteten Zeitraumes eine ADV-Infektion gehabt haben. In solch einem Fall wäre der Patient fälschlicherweise als Ansprechen erfasst worden.

In der Mehrzahl der ausgewerteten AZ entwickelte sich unter der CDV-Behandlung keine neue ADV-Infektion. Nur in 24% der Fälle kam es unter der CDV-Behandlung zu einer ADV-Infektion. In Zeitabschnitten, in welchen kein CDV verabreicht wurde, lag die Inzidenz einer Neuinfektion mit ADV bei 50%. Eine ähnlich hohe Inzidenz fanden Walls et al. (42%) sowie Greil et al. (61%) bei der Analyse ihrer Patienten, welche ebenfalls kein prophylaktisches CDV erhalten hatten. Man kann aus den analysierten Daten schlussfolgern, dass die Behandlung mit CDV eine prophylaktische Wirkung gegenüber einer Neuinfektion mit ADV besitzt.

Nach bestem Wissen ist dies die erste publizierte Auswertung bezüglich einer prophylaktischen Wirkung von CDV. Wie bereits in der Einleitung beschrieben gibt es in der Literatur eine Auswertung bezüglich der prophylaktischen Wirkung von RBV. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen dieser Arbeit, so kommt man auf eine ähnlich hohe Frequenz der Entwicklung einer neuen ADV-Infektion unter Virostatikum-Gabe. Während bei Greil et al. 10 von 34 Kindern eine ADV-Infektion trotz Prophylaxe entwickelten, waren es in dieser

Studie 8 von 34 AZ. Wenn man diese beiden Datenanalysen miteinander vergleicht, so muss man wissen, dass es mehrere Unterschiede zwischen den beiden Analysen gibt. Bei Greil et al. wurde die Prophylaxe über einen Zeitraum von 21 Monaten gegeben, während in der hier vorliegenden Datenanalyse CDV nur über einen kurzen Zeitraum mit einer medianen Dauer von 35 Tagen appliziert wurde. Bei Greil et al. wurden nicht wie in der hier vorliegenden Datenanalyse mehrere AZ eines Patienten ausgewertet, sondern einzelne Patienten über den Zeitraum von 21 Monaten. Diese Unterschiede schmälern die Vergleichbarkeit der Daten.

#### **4.2.2 Behandlung einer ADV-Infektion**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist die Virusreplikation zu mindern bzw. zu beenden und die Entwicklung einer ADV-Erkrankung zu verhindern. Auf die Bezeichnung dieses Kapitels als „präemptive Behandlung“ wurde aus folgendem Grund verzichtet. Mehrere Autoren von entsprechender Fachliteratur verstehen unter einer präemptiven Behandlung die Behandlung einer asymptomatischen ADV-Infektion (110, 156). In der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch AZ mit Symptomen einer ADV-Erkrankung nicht von der Auswertung ausgeschlossen. Denn dies hätte als Folge gehabt, dass sich die Stichprobenanzahl reduziert und damit auch deren Aussagekraft. Da die Verwendung des Begriffes „präemptiv“ damit irreführend gewesen wäre, wurde auf eine Verwendung verzichtet.

#### **4.2.2.1 Clearance der Viruslast im Stuhl, Urin, Rachensekret und tiefen respiratorischen Sekret**

In diesem Kapitel soll die Clearance der ADV-Kopien in den Probenmaterialien Stuhl, Urin, Rachensekret sowie TRS unter CDV-Behandlung diskutiert werden. In unserem Zentrum war diese Clearance nicht die primäre Indikation für die Gabe von CDV. Die Struktur der Daten erlaubt dennoch eine Aussage hierüber.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Die Stichprobenanzahl für die Probenmaterialien Stuhl, Urin, Rachensekret und TRS betrug  $n=66$ ,  $n=4$ ,  $n=2$  und  $n=1$ . Die Stichprobengröße der Probenmaterialien TRS, Urin und Rachensekret sind sehr klein. Die Aussagekraft über den Behandlungserfolg von CDV bezüglich einer Clearance der ADV-Kopien in diesen Probenmaterialien ist somit eingeschränkt. Es soll im Folgenden nicht weiter auf diese Probenmaterialien eingegangen werden. Hinsichtlich der Auswertungsmethode sind folgende zwei Limitationen zu nennen. Erstens wurde nicht in jedem AZ eine häufige und regelmäßige PCR-Testung in den vier genannten Probenmaterialien durchgeführt. Durch fehlende Testungen in bestimmten Bereichen der AZ ist es potenziell möglich, dass eine Reaktivierung oder bereits stattgefundenene Clearance der Viruslast nicht erfasst wurde. Folglich wäre fälschlicherweise ein Behandlungsansprechen oder -versagen erfasst worden. Zweitens hat die Anzahl der CDV-Gaben einen großen Einfluss auf das Behandlungsansprechen und -versagen. Die Bestimmung der Anzahl der Gaben, die ein Patient erhält, ist bei jedem Patienten eine Einzelfallentscheidung gewesen. Somit kann bereits eine zusätzliche Gabe, die ein Patient erhält, der entscheidende Unterschied zwischen Ansprechen und Versagen der Behandlung darstellen.

In den meisten AZ (73%) war eine Clearance der ADV-Kopien im Stuhl unter der CDV-Behandlung nicht erfolgreich. Auch in den meisten VZ (73%) kam es zu keiner Clearance der ADV-Kopien im Stuhl. Der Vergleich von AZ und VZ zeigt, dass die Clearance-Wahrscheinlichkeit unter CDV-Behandlung der spontanen Remissionsrate bei Nicht-Behandlung entspricht. Eine CDV-Behandlung erhöht folglich nicht die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Clearance kommt. Betrachtet man lediglich die Patienten, bei denen es in den AZ sowie VZ zu einer

Clearance kam, so kann man einen Unterschied der medianen Dauer bis zur Clearance feststellen. Unter CDV-Behandlung kam es im Median nach 14 Tagen zur Clearance. Wenn nicht behandelt wurde, so kam es im Median nach 24 Tagen zur Clearance. Bordigoni et al. fand bei der Auswertung von 13 Patienten eine spontane Clearance von im Median 25 Tagen (94). Es zeigt sich also, dass es unter CDV im Median 10-11 Tage früher zu einer Clearance kommt als bei Nicht-Behandlung.

In einer Auswertung von Lion et al. zeigte sich die Inzidenz einer ADV-Virämie von 73%, wenn die Viruslast mehr als  $10^6$  Kopien/g Stuhl betrug und von 0%, wenn die Viruslast weniger als  $10^6$  Kopien/g Stuhl betrug (164). Ausgehend von diesen Ergebnissen kann man sich fragen, ob nicht bereits eine Reduktion der ADV-Kopien unter die Schwelle von  $10^6$  Kopien/g Stuhl als ausreichend betrachtet werden kann. In unserem Zentrum ist bis dato eine Quantifizierung der ADV-Kopien im Stuhl nicht möglich. Sie ist jedoch geplant. Nach Etablierung sollte erwogen werden, das Behandlungsziel einer kompletten Clearance in das Ziel der Viruslast-Reduktion unter den oben beschriebenen Schwellenwert umzuformulieren. Hierdurch könnten den Patienten sicherlich einige CDV-Gaben und die damit verbundene Nephrotoxizität sowie Aufenthalte in der Klinik erspart werden. Zudem sollte erwogen werden, die Einleitung einer präemptive Behandlung ebenfalls an dem oben beschriebenen Schwellenwert auszurichten. Dieses Vorgehen wird unter anderem auch von der EBMT in einer Publikation aus dem Jahre 2018 empfohlen (261).

Man kann also zu dem Schluss kommen, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für eine Clearance der ADV-Kopien im Stuhl nicht erhöht. Wenn es jedoch zu einer Clearance kommt, so tritt diese unter CDV-Behandlung früher ein als ohne Behandlung. In der Zukunft sollte in die Behandlungsüberlegungen stets auch die Quantifizierung von ADV im Stuhl einbezogen werden.

#### **4.2.2.2 Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virusnachweis im Stuhl**

In diesem Kapitel soll das Verhindern der Entwicklung einer ADV-Virämie bei Patienten mit ADV-positivem Stuhl unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Die Fehlerquelle, dass nicht innerhalb jedes AZ eine häufige und regelmäßige Testung von ADV im Plasma erfolgt ist, bleibt in diesem Kapitel vernachlässigbar. In nahezu allen AZ, in welchen ADV-positive Stühle vorlagen, gab es eine häufige und regelmäßige Testung auf ADV im Plasma. Die einzigen Ausnahmen sind die AZ 17.2, 46.2 oder 63.2, bei denen man kleinere Zeitbereiche ohne PCR-Testung des Plasmas finden kann. Es erscheint sehr unwahrscheinlich, dass diese Zeitbereiche einen Einfluss auf das Gesamtergebnis hatten.

In der Mehrzahl (81%) der ausgewerteten AZ kam es bei Patienten mit ADV-positiven Stühlen nicht zur Entwicklung einer ADV-Virämie. Nur in 19% der AZ entwickelte sich trotz CDV-Behandlung eine ADV-Virämie. In den VZ kam es in 25% der Fälle zu einer ADV-Virämie bei Patienten mit ADV-positiven Stühlen. Eine ähnlich hohe Inzidenz für das Auftreten einer Virämie bei Patienten mit ADV-positiven Stühlen zeigt eine Datenanalyse von Lion et al.. Von 51 Patienten mit ADV-positiven Stuhl entwickelten 31% eine ADV-Virämie (164). Auch wenn der Unterschied zwischen AZ und VZ der hier vorliegenden Datenanalyse nicht signifikant ist, so kann man dennoch in Zusammenschau mit dem Ergebnis von Lion et al. davon ausgehen, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer ADV-Virämie bei ADV-pos. Stühlen zumindest geringfügig senkt.

#### 4.2.2.3 Reduzierung der Viruslast im Plasma

In diesem Kapitel soll die Reduzierung der Viruslast im Plasma unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Die Stichprobengröße betrug  $n=28$ . Die Größe ist vergleichbar mit den Stichprobengrößen der in Tabelle 2 aufgeführten Datenanalysen zur Wirkung von CDV auf die ADV-Kopien im Blut. Von den dort aufgeführten Analysen gab es lediglich ein Werk, welches mit  $n=36$  eine höhere Stichprobenanzahl aufwies. Unter den in Tabelle 2 aufgeführten Datenanalysen gab es lediglich einen Autor, welcher mit Hilfe einer Auswertungsmethode die Daten seiner Patienten untersuchte: Hiwarkar et al.. In seiner Auswertungsmethode wurde die Viruslast 2 Wochen nach Behandlungsbeginn betrachtet. Lag zu diesem Zeitpunkt eine 1-log oder 2-log Reduktion vor, so wurde dies als ein Behandlungsansprechen gewertet. Kam es nicht zu einer Abnahme der Viruslast, so lag ein Behandlungsversagen vor. Beim Vergleich der Auswertungsmethode mit der von mir gewählten Methode ergeben sich folgende Vor- und Nachteile. Der Vorteil der von Hiwarkar et al. gewählten Auswertungsmethode ist, dass sämtliche AZ die gleiche zeitliche Länge aufweisen. Sie sind somit besser miteinander vergleichbar als die AZ meiner Datenanalyse, welche eine Spannweite von 15-164 Tagen aufweisen. Ein weiterer Vorteil der von Hiwarkar et al. verwendeten Methode ist, dass diese nicht abhängig von der Gabenanzahl von CDV ist. Die Anzahl der CDV-Gaben hat in meiner Arbeit einen großen Einfluss auf das Behandlungsansprechen bzw. -versagen. Eine zusätzliche Gabe kann der entscheidende Unterschied zwischen Ansprechen und Versagen sein. In Bezug auf die Nachteile der von Hiwarkar et al. gewählten Auswertungsmethode gegenüber meiner Methode ist Folgender zu nennen. Es ist zum jetzigen Stand der Forschung nicht möglich zu sagen, ab was für einem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn man sinnvollerweise ein Ansprechen oder Versagen der Behandlung beurteilen kann. Diesen beschriebenen Nachteil besitzt die in dieser Arbeit verwendete Auswertungsmethode nicht. Sie ist nicht an einen fixen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn gebunden, sondern sie schafft es vielmehr die gesamte Wirkungszeit von CDV auf ein Ansprechen bzw. Versagen zu

untersuchen. Es ist sicher sinnvoll die Auswirkungen von CDV auf eine ADV-Virämie mit Hilfe einer Auswertungsmethode, wie sie von Hiwarkar et al. oder in dieser Arbeit verwendet wurde, zu beschreiben. Gegenüber einer rein deskriptiven Beschreibung, welche die anderen Datenanalysen aus Tabelle 2 gewählt haben, haben solche Auswertungsmethoden nämlich einige bedeutende Vorteile. Die Präsentation der Daten in Form von einem Behandlungsansprechen bzw. -versagen vereinfacht klinisch tätigen Ärzten die Entscheidung, ob sie eine Behandlung bei einem Patienten einsetzen sollen oder nicht. Zudem ist es für die Forschung einfacher das Medikament mit Nachfolgeprodukten wie z.B. BCV zu vergleichen. Dass es lediglich eine Publikation neben dieser Arbeit gibt, die die Auswirkungen von CDV auf eine ADV-Virämie mit Hilfe der Definition von einem Behandlungsansprechen bzw. -versagen untersucht hat, zeigt Folgendes. Es ist nicht einfach eine gute Auswertungsmethode zu finden, welche die Realität gut abbildet. Jede Auswertungsmethode besitzt ihre spezifischen Stärken und Schwächen. Nach Auswertung der Daten mit der in dieser Arbeit gewählten Auswertungsmethode kann man jedoch sagen, dass sich die gewählte Methode bewährt hat. In nahezu allen Fällen, in welchen man aus klinischer Perspektive den Effekt von CDV als ein Ansprechen bewertet hat, zeigte auch die Methode ein Ansprechen. Somit wäre es für zukünftige Arbeiten empfehlenswert, die in dieser Arbeit verwendete Methode zu verwenden und gegebenenfalls weiterzuentwickeln.

Im folgenden Abschnitt sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. In der Mehrzahl der AZ (68%) kam es unter der CDV-Behandlung zu einer 1-log Reduktion der Viruslast im Plasma. Diese Rate für ein Behandlungsansprechen weicht deutlich von den Ergebnissen von Hiwarkar et al. ab. Er fand bei 9% der ausgewerteten Zeiträume seiner Patienten ein Ansprechen. Die deutliche Divergenz der Ansprechraten überrascht. Ein wesentlicher Grund für die Divergenz sind die unterschiedlich verwendeten Definitionen für ein Ansprechen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei 9 der 20 AZ mit einem Ansprechen erst nach mehr als 14 Tagen ein Behandlungsansprechen detektiert. Diese 9 AZ, wären in der Arbeit von Hiwarkar et al., als ein Behandlungsversagen gewertet worden. Würde man diese 9 AZ in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls als ein

Behandlungsversagen werten, so käme man nur noch auf eine Ansprechrate von 36%.

In Anbetracht dieser niedrigen Ansprechraten, stellt sich nun die Frage, ob es Alternativen zu CDV gibt. Im folgenden Abschnitt sollen zunächst, die in der Tabelle 2 aufgeführten alternativen Virostatika diskutiert werden. Die drei Arbeiten zu RBV beschreiben lediglich deskriptiv den Verlauf einer ADV-Infektion unter CDV. Die Auswertungen von Lankester et al. sowie Kalpoe et al. zeigen ein unbefriedigendes Ergebnis der RBV-Behandlung. Bei allen ausgewerteten Patienten (n=6) kam es zu einer Zunahme der Viruslast im Plasma unter der Behandlung (162, 163). Auch wenn die Fallzahl sehr niedrig ist, zeigen diese Arbeiten deutlich, dass RBV keine Alternative zu CDV sein kann. Eine weitere Option in der Behandlung von ADV-Infektionen stellt das Virostatikum BCV dar. In-vitro zeigte BCV eine um den Faktor 7-500 Mal höhere Hemmwirkung auf ADV als CDV (262). Zudem überzeugen die bisher publizierten klinischen Daten, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind. Bei dem Großteil, der dort aufgeführten Patienten, kam es zu einer Abnahme der Viruslast unter der BCV-Behandlung. Man kann sich nun die Frage stellen, ob es unter BCV häufiger zu einer Viruslastreduktion kommt als unter CDV. Eine eindrückliche Antwort findet man hierzu in der Publikation von Hiwarkar et al.. So kam es 2 Wochen nach Behandlungsbeginn bei 83% der AZ unter BCV-Behandlung zu einem Ansprechen, während es unter CDV-Behandlung lediglich 9% der AZ waren. Ein ähnliches aber nicht ganz so deutliches Ergebnis zeigt der Vergleich der Publikation von Brundage et al. mit der hier vorliegenden Datenanalyse. In seiner Patientenkohorte kam es 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit BCV bei 83% der Patienten zu einer 2 log Reduktion der Kopienzahl oder einer vollständigen Clearance. In der hier vorliegenden Datenanalyse kam es 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit CDV bei 50% der Patienten zu mindestens eine 1-log Reduktion oder einer vollständigen Clearance. So kann man nun zu dem Schluss kommen, dass eine Viruslastreduktion unter BCV wahrscheinlicher ist als unter CDV. Bemerkenswert ist zudem, dass BCV die Viruslast selbst bei Patienten senken kann, bei welchen zuvor eine CDV-Behandlung erfolglos verlaufen war (165–167). Eine weitere Frage, die sich stellt ist, ob BCV zu einer schnelleren

Clearance führt als CDV. Zur Beantwortung eignet sich ein Vergleich der beiden Virostatika in Bezug auf die medianen Zeitdauer von Behandlungsbeginn bis zur Clearance der Viruslast. Bei BCV beträgt die mediane Zeitdauer bis zur Clearance zwischen 14 und 30 Tagen (166, 167, 171). Bei CDV gibt es nach bestem Wissen lediglich eine Publikation, welche eine mediane Clearance von 9 Wochen berichtet (166). In der hier vorliegenden Datenanalyse kam es nach einer medianen Zeitdauer von 15 Tagen zur Clearance innerhalb des AZ. Der Vergleich der Daten der BCV-Behandlung mit der CDV-Behandlung gestaltet sich schwierig. Der Grund hierfür ist, dass die oben erwähnten Publikationen nicht klar definieren, was für eine Zeitdauer bis zur Clearance ausgewertet wurde. Bei den Ergebnissen von Hiwarkar et al. wurden vermutlich in die mediane Zeitdauer auch Tage mit einbezogen, an welchen kein CDV appliziert wurde. Dies war in den in dieser Datenanalyse präsentierten Ergebnissen nicht der Fall. Es wurden lediglich Clearances betrachtet, welche innerhalb des AZ lagen. Kam es zur Clearance erst nach dem AZ, so wurde diese Zeitdauer nicht in die mediane Zeitdauer von 15 Tagen eingerechnet. Durch diese mutmaßlich unterschiedlichen Vorgehensweisen kann man die deutliche Differenz von 9 Wochen zu den 15 Tagen erklären. Auch bei den 4 Publikationen zur medianen Clearance unter BCV in der Tabelle 2 gibt es eine Ungewissheit darüber, was für eine Zeitdauer genau ausgewertet wurde. Die meisten der Patienten in diesen Publikationen wurden zunächst mit CDV und erst im Verlauf mit BCV behandelt. Es scheint denkbar, dass BCV bei diesen Patienten bis zur vollständigen Clearance appliziert wurde. Mutmaßlich wurden somit weniger oder gar keine Tage ohne BCV-Wirkung in die mediane Clearance mit eingerechnet. Somit könnte man einen Vergleich der oben beschriebenen 14-30 Tage Clearance unter BCV mit den in dieser Datenanalyse beschriebenen 15 Tage unter CDV ziehen. Jedoch sei angemerkt, dass durch die ungenaue Beschreibung des Begriffes „Clearance“ sowie durch die mutmaßlich unterschiedlichen Vorgehensweisen der Autoren, nur eine Tendenz und kein eindeutiges Ergebnis aus diesem Vergleich gezogen werden kann. So entsteht der Eindruck, dass es unter BCV, nicht zu einer deutlich schnelleren Clearance im Vergleich zu CDV kommt. Ob CDV tatsächlich schneller eine Clearance als BCV herbeiführt, kann

dieser Vergleich durch die oben beschriebenen Unsicherheiten nicht sicher beantworten. Zur Beantwortung dieser Frage sind randomisierte kontrollierte Studien nötig, welche die beiden Therapeutika bei zwei Patientengruppen unabhängig voneinander anwenden. Der Vergleich der medianen Clearance unter den beiden Virostatika könnte dann eine fundierte Antwort auf die Frage liefern. Man kann nun zu dem Schluss kommen, dass eine BCV-Behandlung im Vergleich zu einer CDV-Behandlung eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Clearance aufweist. Es scheint jedoch unter Patienten, welche auf die beiden Virostatika ansprechen, bei einer BCV-Behandlung nicht rascher zur Clearance zu kommen als unter einer CDV-Behandlung.

Nachdem nun ausführlich auf die medikamentösen Alternativen zu CDV eingegangen wurde, soll im folgenden Abschnitt die zellbasierte Alternative der ADV-spezifischen T-Zellen diskutiert werden. Die mediane Zeitdauer bis zur Clearance der Viruslast betrug unter dieser Behandlungsform in einer französischen Phase I/II-Studie 37,5 Tage (180). In einer Studie von Feuchtinger et al. kam es bei Patienten mit einer vorhandenen T-Zell-Antwort auf die Zellgabe bei 5 von 6 Patienten zu einer Clearance innerhalb der ersten 30 Tage (179). Viele der Patienten der beiden oben genannten Studien erhielten neben der T-Zell Gabe auch eine medikamentöse Behandlung mit CDV oder einem anderem Virostatikum. Wenn man die Ergebnisse dieser Kombinationsbehandlungen mit den Ergebnissen der oben beschriebenen Einfachbehandlung mit CDV oder BCV vergleicht, so zeigt sich keine eindeutige Überlegenheit der Kombinationsbehandlung. Da jedoch die Ergebnisse, durch die unterschiedliche Struktur der Studien, nur bedingt vergleichbar sind, sollte der Vergleich nur sehr vorsichtig gezogen werden. Eine fundierte Antwort auf die Frage, ob eine Kombinationsbehandlung aus ADV-spezifischen T-Zellen und Virostatikum erfolgreicher ist als eine Einfachbehandlung mit dem Virostatikum, kann nur eine kontrollierte randomisierte Studie geben.

#### **4.2.2.4 Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung**

In diesem Kapitel soll das Verhindern der Entwicklung einer ADV-Erkrankung unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Es sind folgende Limitationen zu nennen. Die meisten Fälle der ADV-Erkrankungen waren klinische Verdachtsdiagnosen und wurden nicht histologisch gesichert. Im Setting einer Stammzelltransplantation gibt es jedoch bei allen Formen der ADV-Erkrankung weitere Differenzialdiagnosen, die ebenfalls als Ursache für eine gewisse Symptomatik in Betracht gezogen werden können. So kommen zum Beispiel für eine Diarrhoe neben dem Virus ADV noch weitere Erreger, eine Darm-GvHD oder die Chemotoxizität als Ursache in Frage (263). Es kann somit nicht mit hundertprozentiger Sicherheit gesagt werden, dass es sich bei jeder ADV-Erkrankung auch tatsächlich um eine gehandelt hat. Auf der anderen Seite ist es auch sehr wahrscheinlich, dass in Anbetracht der Fülle an Differenzialdiagnosen zu den meist unspezifischen Symptomen einer ADV-Erkrankung, auch ADV-Erkrankungen bei den Patienten in den AZ sowie VZ übersehen wurden. Auf Grund dieser Unsicherheiten müssen die folgenden Daten mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Mehrzahl der AZ (89%) entwickelte sich unter der CDV-Behandlung keine ADV-Erkrankung. Die Höhe dieser Frequenz ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Ljungman et al.. In seiner Datenanalyse entwickelten 87,5% der ADV-infizierten Patienten unter CDV-Behandlung keine disseminierte ADV-Erkrankung (22). Auch in der Mehrzahl der VZ (97%), der hier vorliegenden Datenanalyse entwickelte sich keine ADV-Erkrankung. Es scheint unwahrscheinlich, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer ADV-Erkrankung bei bestehender ADV-Infektion erhöht. Die Diskrepanz zwischen VZ und AZ lässt sich am ehesten folgendermaßen erklären. Es ist davon auszugehen, dass in den VZ, in welchen keine CDV-Gaben erfolgten, der klinische Fokus bei unspezifischen Symptomen wie zum Beispiel einer Diarrhoe nicht auf der ADV-Infektion, sondern auf einer der zahlreichen Differenzialdiagnosen lag. Die Folge hiervon wäre, dass eine ADV-Erkrankung nicht als solche in den ärztlichen Unterlagen notiert und somit auch nicht von

meiner Datenanalyse erfasst worden wäre. Was für eine Folge solch eine übersehene ADV-Erkrankung auf die Signifikanz zwischen VZ und AZ hat, soll folgendes Rechenbeispiel verdeutlichen. In der Gesamtheit der AZ gab es 7 AZ mit der Entstehung einer ADV-Erkrankung, in der Gesamtheit der VZ gab es 3 VZ mit der Entstehung einer ADV-Erkrankung. Der P-Wert betrug nach dem Fishers Exact Test 4,62%. Wenn in einem VZ eine ADV-Erkrankung übersehen und somit nicht erfasst worden wäre, hätte es nicht 3 sondern 4 VZ mit der Entstehung einer ADV-Erkrankung gegeben. Damit würde der P-Wert bei 10,8% liegen und der Unterschied zwischen AZ und VZ nicht mehr statistisch signifikant sein.

Man kann sich nun die Frage stellen, wie viele neue ADV-Erkrankungen in den VZ hätten auftreten müssen, dass statistisch ein signifikanter Schutz einer CDV-Behandlung gegenüber einer Nicht-Behandlung bestanden hätte. Dies ist ab 24 ADV-Erkrankungen in den VZ der Fall. Dass in der klinischen Routine jedoch 21 ADV-Erkrankungen übersehen werden, ist sehr unwahrscheinlich. Somit kann man zum Schluss kommen, dass eine CDV-Behandlung keinen Vorteil gegenüber einer Nicht-Behandlung bringt, wenn es darum geht, eine ADV-Erkrankung zu verhindern. Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Fisher et al.. Die Forscher konnten zeigen, dass Patienten, welche eine CDV-Behandlung innerhalb von 1 Woche nach Nachweis der ADV-Virämie erhielten, ein vergleichbares Risiko besaßen, eine Zunahme der Viruslast im Plasma oder die Entstehung einer ADV-Erkrankung zu erfahren wie Patienten, die nicht mit CDV behandelt wurden (111).

Man kann somit nun zu dem Schluss kommen, dass eine CDV-Behandlung keinen Schutz vor einer Entwicklung einer ADV-Erkrankung darstellt.

#### **4.2.2.5 Trigger für die Einleitung einer präemptive Behandlung**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde die Schwelle für die Einleitung einer präemptiven Behandlung unter Kinderärzten in einer europäischen Umfrage unterschiedlich gewählt. Diese unterschiedliche Handhabung ist sicherlich damit zu erklären, dass bis zur Vollendung der Datenerhebung dieser Umfrage, keine Leitlinien mit explizit erwähnten Trigger-Werten für die Initiierung einer präemptiven Behandlung zur Verfügung standen. Erst im Jahre 2018 veröffentlichte Hiwarkar et al. eine Stellungnahme der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zu dieser Thematik (159, 261). Hierin werden zwei Trigger-Werte für die Einleitung der präemptiven Behandlung empfohlen. Erstens stark ansteigende Viruslasten im Stuhl über den Schwellenwert von  $10^6$  Kopien/g Stuhl hinaus und zweitens eine ADV-Virämie mit  $>1000$  Kopien/ml Blut. Auf den ersten Trigger-Wert wurde bereits in dem Kapitel 4.2.2.1 eingegangen. Auf den zweiten Trigger-Wert soll im Folgenden kurz eingegangen werden. Dieser Schwellenwert schließt ein, dass eine Viruslast von  $<1000$  Kopien/ml nicht behandelt werden würde. Wie verschiedene Beispiele aus dem hier ausgewerteten Patientenkollektiv zeigen, kann eine Viruslast mit  $<1000$  Kopien/ml innerhalb kürzester Zeit um mehrere log Stufen ansteigen, unter anderem auch mit letalem Verlauf wie zum Beispiel bei dem Patienten 21. Es ist somit sicherlich sinnvoll, dass der empfohlene Trigger-Wert zunächst in Studien untersucht wird, bevor er in der breiten klinischen Routine angewendet werden soll.

### **4.2.3 Behandlung einer ADV-Erkrankung**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist das Symptomende einer ADV-Erkrankung herbeizuführen.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Die Limitationen, die bereits in dem Kapitel 4.2.2.4 erwähnt wurden, treffen auch auf dieses Kapitel zu. So kann man in Folge der meist fehlenden histologischen Sicherung sowie Fülle an Differenzialdiagnosen nicht mit hundertprozentiger Sicherheit sagen, dass jede der 11 ADV-Erkrankungen auch tatsächlich eine war. Auch ist es möglich, dass manche ADV-Erkrankungen übersehen und somit nicht erfasst wurden. Eine Form der ADV-Erkrankung, die besonders anfällig ist, fehldiagnostiziert oder übersehen zu werden ist das ADV-Fieber. Dies liegt zum einen an dem Aspekt, dass es kein diagnostisches Verfahren gibt, welches die Diagnose sichern kann und zum anderen an der Fülle an Differenzialdiagnosen. Die unspezifische Natur von Fieber bei stammzelltransplantierten Patienten haben Fisher et al. dazu bewogen, dieses Symptom nicht als Form einer ADV-Erkrankung in ihrer Datenanalyse zu werten (111). Eine fehldiagnostizierte oder übersehene ADV-Erkrankung kann bei einer kleinen Stichprobenanzahl von  $n=11$  einen großen Einfluss auf die Höhe der Mortalität haben. Die oben beschriebene Mortalität von 27,3% sollte somit mit Vorsicht interpretiert werden.

Im Folgenden sollen die Limitationen der Auswertungsmethode genannt werden. Erstens ist es bei der in dieser Datenanalyse gewählten Methode wichtig, dass das Symptomende einer ADV-Erkrankung richtig datiert wurde. Da jedoch die ärztliche und pflegerische Dokumentation auch Lücken aufweist, ist das Symptomende mutmaßlich nicht bei jedem Patienten richtig gewählt worden. Ein paar Symptomtage mehr oder weniger können den Unterschied zwischen Ansprechen oder -versagen ausmachen, sodass die Daten hinsichtlich des Behandlungserfolges bei den verschiedenen Formen der ADV-Erkrankung mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Zweitens hat die Anzahl der CDV-Gaben einen großen Einfluss auf das Behandlungsansprechen bzw. -versagen. Die Bestimmung der Anzahl der Gaben, die ein Patient erhält, ist bei jedem Patienten eine Einzelfallentscheidung gewesen. Somit kann bereits eine zusätzliche Gabe, die ein Patient erhält, der entscheidende Unterschied zwischen Ansprechen und

Versagen der Behandlung darstellen. Eine weitaus weniger fehleranfällige Auswertungsmethode ist die Auswertung der Mortalität der ADV-Erkrankung unter CDV-Behandlung. Denn diese wird durch die oben beschriebenen Probleme der Dokumentationslücken hinsichtlich der Symptomlänge sowie der individuelle CDV-Gabenanzahl nicht beeinflusst.

Im folgenden Abschnitt sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. In der hier vorliegenden Datenanalyse lag die Mortalität der ADV-Erkrankungen unter CDV-Behandlung bei 27,3%. Die Höhe dieser Mortalität ist vergleichbar mit den in der Tabelle 3 aufgeführten Mortalitäten unter CDV-Behandlung. Diese reichen von 15,4-45,5%. Im Vergleich dazu beträgt die Mortalität einer ADV-Erkrankung unter RBV-Behandlung zwischen 40 und 100%. Beim Vergleich der beiden Mortalitätsbereiche kann man zu dem Schluss kommen, dass Patienten mit einer CDV-Behandlung tendenziell seltener an einer ADV-Erkrankung versterben als Patienten, die mit RBV behandelt wurden. Es muss angemerkt werden, dass die in Tabelle 3 aufgeführten Mortalitäten nicht direkt, sondern lediglich orientierend miteinander verglichen werden sollten. Denn einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität hat die Zusammensetzung der ADV-Erkrankungsformen in einer Patientenpopulation. Die niedrige Mortalität von 15,4% aus der Studie von Ljungman et al. lässt sich sicherlich auch aus der Zusammensetzung der ADV-Erkrankungen der ausgewerteten Patienten erklären. So gab es lediglich ADV-Enteritiden und -Zystitiden in dieser Patientengruppe. Im Gegensatz findet man eine hohe Mortalität eher bei Patientenkohorten, welche auch Patienten mit ADV-Pneumonie oder disseminierter ADV-Erkrankung beinhalten (39, 121). Auch in der hier vorliegenden Datenanalyse wurde die Mortalität von 27,3% ausschließlich durch diese zwei Erkrankungsformen bedingt. Die in der Einleitung erwähnte hohe Mortalität von ADV-Pneumonie und -Enzephalitis in der Literatur hat sich auch in der hier vorliegenden Datenauswertung bestätigt. Ob das neue Virostatikum BCV einen Vorteil gegenüber CDV bei der Behandlung von ADV-Erkrankungen hat, kann Stand heute nicht sicher gesagt werden. Nach bestem Wissen gibt es lediglich vereinzelt Fallberichte und keine größeren Datenauswertungen zur BCV-Behandlung von ADV-Erkrankungen. In Bezug auf die ADV-Pneumonie machen, die in der Tabelle 3 erwähnten zwei Fallberichte

etwas Hoffnung. Die zwei adulten Patienten mussten in Folge der Pneumonie beatmet werden. In beiden Fällen führte die BCV-Behandlung zur klinischen Besserung, sodass die Patienten rasch extubiert werden konnten (183, 184). Im Gegensatz zu diesen zwei erfolgreich behandelten Patienten konnte eine BCV-Behandlung der beiden ADV-Pneumonien dieser Datenauswertung keine klinische Verbesserung erzielen. Beide Patienten (Patient 56 + 57) verstarben kurze Zeit nach Einleitung der BCV-Behandlung.

Man kann nun zu folgendem Schluss kommen. Der derzeitige Stand der Forschung lässt eine Überlegenheit der CDV-Behandlung im Vergleich zur RBV-Behandlung erahnen. Jedoch benötigt es in Zukunft noch größere Datenauswertungen, welche die gleichen Formen der ADV-Erkrankung unter RBV-, CDV- und BCV-Behandlung vergleichen. Nur so kann ein verlässlicher Vergleich zwischen den drei Virostatika gezogen werden. Die hohe Mortalität der ADV-Pneumonie sowie der disseminierten ADV-Erkrankung sollten für die Wissenschaft einen Ansporn darstellen, neue Behandlungsmethoden zu entdecken und zu etablieren.

### **4.3 Behandlungsansprechen bei BKV-Infektion**

#### **4.3.1 Prophylaxe einer BKV-Infektion**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, spielt die prophylaktische Behandlung einer BKV-Infektion im Bereich von Stammzelltransplantationen bisher keine entscheidende Rolle. Nach bestem Wissen existieren lediglich zwei Publikationen, welche die prophylaktische Wirkung von den Medikamenten Ciprofloxacin (264) sowie Mesna (265) bei stammzelltransplantierten Patienten untersucht haben. Die hier vorliegende Datenanalyse ergänzt dieses Wissen nur sehr bedingt. Denn in Folge der geringen Stichprobenanzahl ( $n=2$ ) lässt sich keine allgemeingültige Aussage zur prophylaktischen Wirkung von CDV treffen.

### **4.3.2 Behandlung einer BKV-Infektion**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist die Virusreplikation zu mindern bzw. zu beenden und die Entwicklung einer BKV-Erkrankung zu verhindern. Auf die Bezeichnung dieses Kapitels als „präemptive Behandlung“ wurde aus folgendem Grund verzichtet. In aller Regel wird unter einer präemptiven Behandlung die Behandlung einer asymptomatischen Virusinfektion verstanden (110, 156, 234). In der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch AZ mit Symptomen einer BKV-Erkrankung nicht von der Auswertung ausgeschlossen. Denn dies hätte zur Folge gehabt, dass sich die Stichprobenanzahl reduziert und damit auch deren Aussagekraft. Da die Verwendung des Begriffes „präemptiv“ damit irreführend gewesen wäre, wurde auf eine Verwendung verzichtet.

#### **4.3.2.1 Clearance der Viruslast im Urin**

In diesem Kapitel soll die Clearance der BKV-Kopien im Urin unter CDV-Behandlung diskutiert werden. In unserem Zentrum war diese Clearance nicht die primäre Indikation für die Gabe von CDV. Die Struktur der Daten erlaubt dennoch eine Aussage hierüber.

Es soll zunächst auf das Material & die Methoden eingegangen werden. Die zwei Limitationen, die bereits in dem Kapitel 4.2.2.1 erwähnt wurden, sind im Wesentlichen auch auf dieses Kapitel übertragbar. So stellt eine selten durchgeführte Virustestung die Auswertung der Clearance der BKV-Last im Urin vor Schwierigkeiten. Die Testungsfrequenz auf BKV im Urin war in den meisten AZ sehr niedrig. Dies hat folgende Gründe. Erstens gehört die PCR-Testung auf BKV im Urin nicht zu den Routinediagnostika in der Nachsorge an unserem Zentrum. So wird sie in der Regel nur durchgeführt, wenn der klinische Verdacht auf eine BKV-Infektion besteht. Zweitens gibt es an unserem Zentrum keine Empfehlung dafür nach einem ersten positiven BKV-Test im Urin weitere unmittelbare Testungen im Urin anzuschließen. Denn aus der Literatur ist ersichtlich, dass es in der Regel sehr lange dauert bis es zur Clearance im Urin kommt. Die von Cesaro et al. beobachtete mediane Dauer bis zur Clearance von BKV im Urin lag bei 161 Tagen (239). An unserem Zentrum wird es als sinnvoller erachtet, im Anschluss an einen ersten positiven BKV-PCR-Test im Urin, PCR-Testungen auf BKV im Plasma durchzuführen. Drittens ist der Erkenntnisgewinn

einer BKV-Testung im Urin bei bestehender BKV-Virämie nur gering. Mehrere Publikationen konnten zeigen, dass Patienten mit BKV-Virämie stets eine BKV-Virurie hatten (206, 215). In Folge dieser drei Aspekte war die Testfrequenz auf BKV im Urin bei den ausgewerteten Patienten nicht sonderlich hoch. Dadurch kann es, wie bereits im Kapitel 4.2.2.1 erwähnt, zu einer diagnostischen Lücke kommen, welche wiederum zu einem falsch hohen Behandlungsansprechen bzw. -versagen führen kann. Eine weitere Möglichkeit wie es zu einem falsch hohen Ansprechen bzw. Versagen kommen kann, ist die zweite im Kapitel 4.2.2.1 erwähnte Limitation: die individuelle CDV-Gabenanzahl. Es ist jedoch anzunehmen, dass im Gegensatz zur Auswertung der Clearance der ADV-Kopien im Stuhl, diese Limitation auf die Auswertung der Clearance der BKV-Kopien im Urin keinen wesentlichen Einfluss gehabt hat. Unter CDV-Behandlung liegt die mediane Dauer bis zur Clearance bei 161 Tagen (239). Die mediane AZ-Dauer in der hier vorliegenden Datenanalyse lag bei 35 Tagen. Hätten die Ärzte nun theoretisch bei einem Patienten mehrere zusätzliche Gaben CDV verabreicht, wäre der AZ zwar länger gewesen, aber es wäre dennoch kein Behandlungsansprechen erfasst worden.

In nahezu allen AZ (96%) war eine Clearance der BKV-Kopien im Urin unter der CDV-Behandlung nicht erfolgreich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Auswertung von Cesaro et al.. Bei 80% der ausgewerteten Patienten kam es trotz einer CDV-Behandlung zu keiner Clearance der BKV-Kopien im Urin (239). Auch in den meisten VZ (97%) der hier vorliegenden Datenanalyse kam es zu keiner Clearance der BKV-Kopien im Urin. Der Vergleich von AZ und VZ zeigt, dass die Clearance-Wahrscheinlichkeit unter CDV-Behandlung der spontanen Remissionsrate bei Nicht-Behandlung weitgehend entspricht. Daraus kann geschlossen werden, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für eine Clearance der BKV-Kopien im Urin im Vergleich zu einer Nicht-Behandlung nicht erhöht. Dies bedeutet jedoch nicht, dass eine CDV-Behandlung keinen Einfluss auf eine BKV-Virurie hat. So ist es gut möglich, dass die Viruslast unter CDV in den Urinproben nach Behandlungsbeginn gesunken ist. Denn es konnte bisher in mehreren Datenauswertungen gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten die Viruslast im Urin unter CDV abnahm. So beobachteten Faraci

et al. bei 5 von 6 ihrer Patienten mindestens eine 1-log Abnahme der Viruslast zwei Wochen nach CDV-Behandlung (253). Auch die Auswertung von Lee et al. konnte bei 4 von 5 Patienten eine 1-log Abnahme der Viruslast unter CDV-Behandlung beobachten (238). Da beide Auswertungen keine Kontrollgruppen verwendeten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt nicht auch auf eine andere Ursache wie zum Beispiel die Immunregeneration zurückzuführen ist.

Man kann also zu dem Schluss kommen, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für eine Clearance der BKV-Kopien im Urin nicht erhöht. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass CDV zu einer Senkung der Kopienzahl im Urin beiträgt. Es ist wahrscheinlich nicht sehr sinnvoll eine komplette Clearance anzustreben. Denn wie bereits in der Einleitung erwähnt, scheidet auch ein bedeutender Anteil an immunkompetenten Kindern und Adoleszenten BKV mit dem Urin aus.

#### **4.3.2.2 Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virusnachweis im Urin**

In diesem Kapitel soll das Verhindern der Entwicklung einer BKV-Virämie bei Patienten mit BKV-positivem Urin unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

In der Mehrzahl der ausgewerteten AZ kam es bei Patienten mit BKV-positivem Urin nicht zur Entwicklung einer BKV-Virämie. Nur in 30% der AZ entwickelte sich trotz CDV-Behandlung eine BKV-Virämie. In den VZ kam es hingegen in 42% der Fälle zu der Entwicklung einer BKV-Virämie. Der Vergleich dieser Ergebnisse erweckt den Anschein, dass eine CDV-Behandlung vor der Entwicklung einer BKV-Virämie schützt. Jedoch muss man wissen, dass die Stichprobengröße der AZ mit  $n=10$  sehr gering war. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Fishers Exact Test.

Nach bestem Wissen sind dies die ersten publizierten Daten zur CDV-Wirkung bezüglich einer Verhinderung einer Virämie bei Virusnachweis im Urin. Ein Vergleich der gefundenen Ergebnisse mit anderen Publikationen ist somit nicht möglich.

Ob CDV tatsächlich vor einer BKV-Virämie bei BKV-Infektion im Urin schützt, kann mit den eingeschlossenen AZ und VZ dieser Datenanalyse nicht abschließend beantwortet werden.

#### **4.3.2.3 Reduzierung der Viruslast im Plasma**

In diesem Kapitel soll die Reduzierung der Viruslast im Plasma unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

Im folgenden Abschnitt soll zunächst auf das Material und anschließend auf die Methoden der Datenanalyse eingegangen werden. Die Stichprobengröße betrug  $n=46$ . Nach bestem Wissen ist dies die damit bisher größte Auswertung hinsichtlich der CDV-Wirkung auf eine BKV-Virämie. Hinsichtlich der Methoden soll an dieser Stelle auf das Kapitel 4.2.2.3 verwiesen werden. Die Limitationen der Auswertungsmethode entsprechen im Wesentlichen den Limitationen, welche bereits in diesem Kapitel genannt wurden.

In diesem Abschnitt soll auf die Ergebnisse eingegangen werden. In lediglich 23% der AZ kam es unter der CDV-Behandlung zu einer 1-log Reduktion der Viruslast im Plasma. Daraus kann man schlussfolgern, dass die CDV-Behandlung in der Mehrzahl der Fälle keine Wirkung zeigte. Diese Beobachtung bestätigt sich, wenn man die 11 AZ mit einem Ansprechen weiter untersucht. Erstens, konnte man bei keinem der AZ bei rein subjektiver Betrachtung die klare Wirkung von CDV erkennen. Ganz anders war dies bei der Auswertung von der CDV-Wirkung auf eine ADV-Virämie. In der Patientenkohorte gab es einige AZ wie zum Beispiel die AZ 1.3, 7.1 oder 23.1, bei denen nach CDV-Beginn der Trend der Viruslastzunahme gestoppt wurde und annähernd bei jeder anschließenden Testung eine Abnahme der Viruslast beobachtet werden konnte. Solch eine klare Kehrtwende nach CDV-Beginn sucht man vergeblich in den 11 AZ. Zweitens muss man anmerken, dass in der Mehrzahl der AZ nur eine leichte BKV-Infektion vorlag. Bei 7 der 8 AZ mit einer Clearance konnte zu keinem Zeitpunkt im AZ eine BKV-Viruslast oberhalb von 1000 Kopien/ $\mu$ l Plasma detektiert werden. Da innerhalb der meisten dieser AZ eine steigende Immunregeneration beobachtet werden konnte, ist es gut möglich, dass die Clearance hauptsächlich durch das Immunsystem und nicht durch die CDV-Wirkung verursacht wurde. In mehreren VZ von Patienten konnte eine spontane Clearance der BKV-Virämie beobachtet werden. Daraus kann geschlossen werden, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Clearance einer BKV-Virämie einnimmt.

Man kann aus den hier präsentierten Daten schließen, dass eine CDV-Behandlung die Viruslast einer BKV-Virämie nicht effektiv senken kann. Die in Tabelle 6 aufgeführten Publikationen kommen hingegen zu einem anderen Ergebnis. Der Großteil der behandelten Patienten verzeichnete eine Abnahme der Viruslast unter Behandlung. So auch in der Publikation von Cesaro et al. aus dem Jahr 2013. Innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn kam es bei 6 von 12 Patienten zu einer 3-log Reduktion der Viruslast innerhalb von 2 Wochen. Weitere 4 Patienten erfuhren eine 1-log Reduktion. Es kam somit bei 83% der behandelten Patienten zu mindestens einer 1-log Reduktion innerhalb von 2 Wochen. Im Gegensatz dazu waren es in dieser Publikation 15%. Der bedeutende Unterschied ist am ehesten durch die Auswahl des Patientenkollektives zu erklären. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer BKV-Zystitis ausgewertet. 11 der 12 Patienten verzeichneten in Folge der CDV-Behandlung ein komplettes klinisches Ansprechen ihrer BKV-Zystitis. Patienten mit einem kompletten klinischen Ansprechen scheinen mit einem guten virologischen Ansprechen einherzugehen. So zeigte eine Publikation aus dem Jahre 2009 bei einer Patientenkohorte, die ausschließlich ein komplettes klinisches Ansprechen ihrer BKV-Zystitis gehabt hatten, eine Clearance der Viruslast im Plasma in 81% der Fälle. In beide Patientenkohorten wurden kaum bzw. keine Patienten mit einem Behandlungsversagen ihrer BKV-Zystitis einbezogen. Ebenfalls wurden keine Patienten ohne BKV-Zystitis ausgewertet. Da in der hier vorliegenden Datenanalyse sowohl Patienten mit einem Behandlungsversagen als auch Patienten ohne BKV-Zystitis mit ausgewertet wurden, scheint dieser Aspekt die deutliche Differenz der Ansprechraten zumindest zu einem Teil zu erklären.

Man kann nun zu folgendem Schluss kommen. Bei der hier vorliegenden heterogenen Patientenkohorte zeigte die CDV-Behandlung keinen bedeutenden Effekt auf den Verlauf der BKV-Virämie.

#### **4.3.2.4 Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung**

In diesem Kapitel soll das Verhindern der Entwicklung einer BKV-Erkrankung unter CDV-Behandlung diskutiert werden.

Es soll zunächst auf das Material dieser Datenanalyse eingegangen werden. Die Limitationen entsprechen im Wesentlichen den Limitationen, welche bereits im Kapitel 4.2.2.4 genannt wurden. Im Folgenden soll somit nur kurz auf diese eingegangen werden. Erstens waren alle BKV-Erkrankungen klinische Verdachtsdiagnosen. Die Diagnosestellung erfolgte nicht gemäß den 2018 publizierten ECIL-Kriterien, welche bereits in der Einleitung genannt wurden (221). Es kann nicht mit hundertprozentiger Sicherheit davon ausgegangen werden, dass jede BKV-Erkrankung auch tatsächlich eine war. Zweitens ist es möglich, dass andere BKV-Erkrankungen hingegen übersehen und somit nicht erfasst wurden. Auf Grund dieser Unsicherheiten müssen die folgenden Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Mehrzahl der AZ entwickelte sich unter der CDV-Behandlung keine BKV-Erkrankung. Nur in 14% der AZ entwickelte sich trotz CDV-Behandlung eine neue BKV-Erkrankung. Die Inzidenz für eine BKV-Erkrankung in den VZ war mehr als doppelt so hoch (35%). Der Unterschied zwischen AZ und VZ ist signifikant. Daraus kann geschlossen werden, dass eine CDV-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer BKV-Erkrankung senkt. Nach bestem Wissen gibt es bis dato keine publizierten Datenanalysen, welche ebenfalls die Schutzwirkung einer CDV-Behandlung vor der Entstehung einer BKV-Erkrankung untersucht haben. Es gibt jedoch einige Analysen, welche die Inzidenz einer BKV-Erkrankung in ihren Patientenkollektiven beschreiben. Diese Inzidenzen sollen nun im Folgenden mit den oben beschriebenen Ergebnissen diskutiert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten der publizierten BKV-Erkrankungen nicht in einem Zeitraum entstanden sind, in welchem eine CDV-Behandlung auf Grund von anderen Ursachen durchgeführt wurde. Diese Inzidenzen können somit zum Vergleich mit den in dieser Datenanalyse gefundenen 14% unter CDV-Behandlung verwendet werden. Es gibt sowohl Analysen in der Literatur, welche eine Inzidenz oberhalb (207, 212, 215) als auch unterhalb (213, 242, 254) der oben genannten 14% beschreiben.

Diese unterschiedlich hohen Inzidenzen lassen sich am ehesten durch die verschiedenen Auswertungsmethoden sowie Patientenkollektive der Autoren erklären (222). Da es eine große Spannweite an unterschiedlich hohen Inzidenzen gibt, lässt sich aus dem Vergleich mit den in dieser Datenanalyse beschriebenen 14% mit in der Literatur publizierten Inzidenzen keine eindeutige Aussage darüber anstellen, ob CDV tatsächlich vor einer BKV-Erkrankung schützt. Wenn man den Zusammenhang zwischen CDV-Behandlung und Schutz vor einer BKV-Erkrankung weiter untersuchen will, so benötigt man weitere Datenauswertungen, welche dieselben Auswertungsmethoden und vergleichbare Patientenkollektive verwenden.

Im Folgenden soll nun die Inzidenz innerhalb der Beobachtungszeiträume mit den in der Literatur beschriebenen Inzidenzen verglichen werden. Diese liegen für pädiatrische Patientenkollektive fast ausschließlich unterhalb von 30% (207, 212, 213, 215, 242, 254). In der hier vorliegenden Datenanalyse wurde hingegen eine Inzidenz von 51,5% gefunden. Die ungewöhnliche Höhe dieser Inzidenz lässt sich durch folgende Faktoren erklären. Erstens wurde die Auswahl des Patientenkollektives anhand des Vorkommens einer CDV-Behandlung nach KMT gemacht. Da eine CDV-Behandlung in aller Regel mit einer ADV oder BKV-Infektion oder -Erkrankung einhergeht, ist der Anteil an Patienten mit BKV-Zystitis automatisch höher als wenn man auch Patienten ohne CDV-Behandlung in eine Auswertung einschließt. Andere Datenanalysen wählten ihre Patienten nicht anhand des Vorkommens einer CDV-Behandlung nach KMT aus, sondern an Hand des Transplantationsdatums innerhalb eines gewissen Zeitraumes (213). Da hierbei auch Patienten ohne CDV-Behandlung eingeschlossen wurden, ist die Folge, dass der Anteil an BKV-Zystitiden automatisch geringer ist als in der hier vorliegenden Datenanalyse. Zweitens besaßen die ausgewerteten Patienten eine recht hohe Anzahl der in der Einleitung aufgeführten Risikofaktoren für die Entwicklung einer BKV-Erkrankung. So hatten 77% der Patienten eine BKV-Infektion nach Transplantation, das mediane Alter lag bei 10 Jahren, 89% der Patienten erhielt ATG und 62% erhielten Cylophosphamid oder Busulfan in der Konditionierung, 68% der Patienten empfangen PBSZ oder Nabelschnurblut als Stammzellquelle und 27% hatten einen nicht-verwandten Spender. Drittens

wurde keine Unterscheidung zwischen Early-Onset Zystitiden und Late-Onset Zystitiden vorgenommen. Manche Analysen schließen aus ihren Datenanalysen die Early Onset Variante aus, da davon ausgegangen wird, dass diese als Genese die Toxizität der Konditionierung hat (206). In dieser Datenanalyse begannen etwa 16% der Zystitiden innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation und könnten somit als Early-Onset Zystitis bezeichnet werden.

Aus den hier präsentierten Daten kann man Folgendes schlussfolgern. Eine CDV-Behandlung stellt während der Wirkungszeit von CDV einen Schutz vor einer BKV-Erkrankung dar.

### **4.3.3 Behandlung einer BKV-Erkrankung**

Das Ziel dieser Behandlungsform ist das Symptomende einer BKV-Erkrankung herbeizuführen.

Es soll zunächst auf das Material dieser Datenanalyse eingegangen werden. Die Limitationen, welche bereits in dem Kapitel 4.2.3 genannt wurden, treffen auch auf dieses Kapitel zu. So kann man in Folge der fehlenden Diagnosesicherung sowie Fülle an Differenzialdiagnosen nicht mit hundertprozentiger Sicherheit sagen, dass jede der 36 BKV-Erkrankungen auch tatsächlich eine war. Auch ist es möglich, dass manche BKV-Erkrankungen übersehen und somit nicht erfasst wurden. Im Folgenden sollen die Limitationen der Auswertungsmethode genannt werden. Erstens ist es bei der in dieser Datenanalyse gewählten Methode wichtig, dass das Symptomende einer BKV-Erkrankung richtig datiert wurde. Da jedoch die ärztliche und pflegerische Dokumentation auch Lücken aufweist, ist das Symptomende mutmaßlich nicht bei jedem Patienten richtig gewählt worden. Hinzu kommt noch folgender Aspekt. In dieser Datenanalyse wurde als Symptomende einer BKV-Zystitis gesehen, wenn ein Patient keine Zystitissymptome wie eine Dysurie mehr hatte. Es durfte also gemäß der Schweregradeinteilung nach Umeda kein Grad 0 mehr vorliegen (211). Andere Publikationen hingegen verwenden keinen Grad 0 und haben somit das Symptomende auf den Tag datiert, an welchem keine mikroskopische Hämaturie mehr vorlag (212). Ob nun in Bezug auf den letzten Tag mit Symptomen der Tag mit der letzten Dysurie oder der Tag mit der letzten Hämaturie gewählt werden sollte, kann derzeit nicht gesagt werden. Ein paar Symptomtage mehr oder weniger können den Unterschied zwischen Behandlungsansprechen oder -versagen ausmachen, sodass die Daten hinsichtlich des Behandlungserfolges bei den verschiedenen Formen der BKV-Erkrankung mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Die Bestimmung der Anzahl der Gaben, die ein Patient erhält, ist bei jedem Patienten eine Einzelfallentscheidung gewesen. Somit kann bereits eine zusätzliche Gabe, die ein Patient erhält, der entscheidende Unterschied zwischen Ansprechen und Versagen der Behandlung darstellen.

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. Da Patienten mit einer BKV-Zystitis in aller Regel nicht an dieser versterben, kann die Mortalität nicht

wie im Kapitel 4.2.3 verwendet werden, um den Behandlungserfolg der CDV-Behandlung zu beurteilen. Somit muss man, trotz der vielen oben beschriebenen Limitationen die Symptombdauer als Beurteilungskriterium verwenden. Etwa die Hälfte der BKV-Zystitiden (51%) endete innerhalb der AZ und wurde somit als Behandlungsansprechen detektiert. Auch in anderen Publikationen lag die Ansprechrate von intravenösem CDV in der Kategorie „Complete Response (CR)“ in einer ähnlichen Höhe. Die in der Tabelle 7 aufgeführten Ansprechraten reichen von 59-100%. 3 von 5 Datenanalysen zur CR zeigten ein Ansprechen im Bereich von 59-67%. Die restlichen zwei Datenanalysen kamen zu einer höheren Ansprechrate. Ein Vergleich dieser Raten mit den in dieser Datenanalyse ermittelten 51% ist zulässig, da die Kriterien für ein Behandlungsansprechen im Wesentlichen den in dieser Datenanalyse verwendeten, gleichen. Es ist unklar, ob diese Behandlungserfolge auf eine CDV-Behandlung zurückgeführt werden können (212). Auch ohne Behandlung kann es bei einer BKV-Zystitis zur Spontanremission kommen (208). Auch bei 2 Patienten (Patient 12, 49) der hier vorliegenden Datenanalyse kam es ohne CDV-Behandlung innerhalb weniger Tage zum Symptomende.

Im Folgenden soll die intravenöse CDV-Behandlung mit der intravesikulären CDV-Behandlung verglichen werden. Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, ist die Anzahl der derzeit verfügbaren Datenanalysen zur intravesikulären Behandlungsform geringer als bei der intravenösen Behandlungsform. Die Ansprechraten der intravesikulären Form sind auf einem ähnlichen Niveau wie bei der intravenösen Behandlungsform. So zeigte sich in zwei Datenanalysen eine CR bei 59-60% ihrer Patienten. Falls weitere Datenanalysen zu dem Ergebnis kommen, dass die Ansprechrate zwischen einer intravenösen und intravesikulären weitgehend identisch sind, könnte sich die intravesikuläre Behandlungsform in der Zukunft durchsetzen. Denn während die intravenöse Behandlung schwerwiegende Nebenwirkung zur Folge haben kann, wurden hinsichtlich der intravesikulären Behandlungsform bisher allenfalls leichte Nebenwirkungen beschrieben (239, 245, 246). Da die meisten anderen in der Einleitung genannten Therapeutika meist nur in einzelnen Fallserien angewendet

wurden, soll auf einen Vergleich mit den Ergebnissen unter CDV-Behandlung verzichtet werden.

Man kann also zu dem Schluss kommen, dass es etwa in der Hälfte aller CDV-Behandlungen zu einem Symptomende der BKV-Zystitis innerhalb der Behandlungszeit kommt. Ob dieses mit der CDV-Behandlung im Zusammenhang steht, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Es benötigt in der Zukunft kontrollierte Studien, welche die unterschiedlichen Therapeutika wie das Virostatikum CDV und auch die anderen in der Einleitung genannten Substanzen gründlich untersuchen. Nur so kann in der Zukunft eine effektive Therapieform für die Behandlung gefunden werden.

## **4.4 Laborchemische Nebenwirkungen**

### **4.4.1 Material und Methoden**

Nach bestem Wissen ist dies die bisher größte systematische Auswertung der laborchemischen Nebenwirkungen von CDV an einer Patientenkohorte. Mit einer Patientenzahl von  $n=66$  liegt die Stichprobengröße dieser Arbeit über den bisher hierzu publizierten Auswertungen von Lalezari mit  $n=31$  sowie  $n=48$  (25, 36). Hinsichtlich des Materials ist folgende Limitation zu nennen. Im Rahmen einer Stammzelltransplantation gibt es viele Faktoren, welche sich auf die erhobenen Laborparameter auswirken. So können verwendete Medikamente wie Chemotherapeutika oder auch Antiinfektiva zum Anstieg oder Abfall von den erhobenen Laborparametern geführt haben. Auch das Auftreten von Infektionen, einer GvHD oder einer Anorexie mit der Notwendigkeit der Verwendung einer parenteralen Ernährung kann die erhobenen Laborparameter mitbeeinflusst haben. All diese Faktoren wurden bei der Datenerhebung nicht ausgeschlossen. Es ist somit wahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen der Laborwerte auch auf die oben beschriebenen Faktoren zurückzuführen sind. In Bezug auf die Methode lässt sich folgende Limitation nennen. Es ist unbekannt, wann der optimale Zeitpunkt zum Messen der laborchemischen Nebenwirkungen von CDV ist. Die meisten Messungen in der hier vorliegenden Arbeit erfolgten im Abstand von wenigen Tagen zur CDV-Gabe. Es ist gut denkbar, dass sich manche Laborparameter erst nach Wochen, Monaten oder Jahren verändern und somit durch die in dieser Arbeit verwendete Messmethode nicht erfasst wurden.

#### 4.4.2 Niere

Im Folgenden soll auf die Auswirkung von CDV auf die Niere eingegangen werden. Der Verlauf von Kreatinin, Harnstoff, Bikarbonat, Elektrolyten, sowie des pH-Werts unter CDV-Behandlung soll hierbei als Grundlage für die Diskussion dienen.

Zur Einschätzung der Nierenfunktion kann man auf die Laborparameter Kreatinin und Harnstoff zurückgreifen. In der hier vorliegenden Datenanalyse zeigten beide Parameter keinen signifikanten Anstieg unter CDV-Behandlung. Der Serumharnstoff fiel sogar unter CDV-Behandlung signifikant ab. Eine ähnliche Beobachtung machte bereits Bhadri et al. bei der Untersuchung seiner Patientenkohorte. Er nannte als potenziell mögliche Ursache die vermehrte Hydrierung unter CDV. In der Literatur gibt es mehrere Publikationen, welche zu dem gleichen Ergebnis kamen, dass eine CDV-Behandlung nicht zu einem signifikanten Anstieg von Kreatinin und Harnstoff führt (266–268).

Jedoch kann aus den oben beschriebenen Beobachtungen nicht der Schluss gezogen werden, dass Cidofovir nicht nephrotoxisch sei. Denn die Sensitivität von Kreatinin sowie Harnstoff hinsichtlich einer leichten Nierenfunktionseinschränkung ist gering (269). So müssen mehr als 50% der Nierenfunktion verloren gegangen sein, bevor die beiden Parameter einen Anstieg im Blut zeigen (270). Mit dem fehlenden signifikanten Anstieg der beiden Laborwerte lässt sich somit nicht eine leichte, sondern nur eine schwere Nierenfunktionseinschränkung als Nebenwirkung von Cidofovir ausschließen. Dass die Cidofovir-Behandlung nicht spurlos an den Nieren der in dieser Datenanalyse ausgewerteten Patienten vorbeigegangen ist, zeigt ein Blick auf den Verlauf des Serumphosphats unter Cidofovir-Behandlung. Dieses fiel signifikant unter Behandlung ab. Die Hypophosphatämie ist eins von drei Kardinalmerkmalen des Fanconi-Syndroms. Zu den restlichen beiden Kardinalmerkmalen Aminoazidurie sowie Glukosurie kann auf Grund fehlender verfügbarer Daten keine Aussage gemacht werden (271). Bei Patienten mit einem Fanconi-Syndrom kann es neben den genannten drei Kardinalmerkmalen noch weitere Auffälligkeiten im Labor geben. So kann es zu niedrigen Bikarbonat-Spiegeln infolge eines renalen Bikarbonat-Verlustes kommen (272). Dieses

Phänomen konnte man bei den Patienten der hier vorliegenden Datenanalyse beobachten. Die signifikante Abnahme des Base Excess spiegelt den Verlust des Bikarbonats bei den Patienten dar. Infolge des Bikarbonat-Verlustes kann es bei betroffenen Patienten einerseits zu einer Azidose und andererseits zu einem Kalium und Natriumverlust kommen. Letzterer ist begründet in der luminalen Bindung der Kationen mit Bikarbonat mit anschließender Ausschwemmung des Komplexes (272). Eine signifikante Abnahme des pH- und Kalium-Wertes zeigte sich bei den Patienten der hier vorliegenden Datenanalyse nicht. Jedoch kam es zu signifikanten Abnahme des Natrium-Wertes nach 3 und 5 Gaben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Cidofovir bei den von unserem Zentrum behandelten Patienten als nephrotoxisch erwies. So zeigten sich im Labor der Patienten mehrere Hinweise auf das Fanconi-Syndrom. Der Grad dieser Nierenschädigung war jedoch zu gering, um zu einer signifikanten Zunahme des Serumkreatinins und Serumharnstoffes zu führen.

#### **4.4.3 Leber**

Im Folgenden soll auf die Auswirkung von CDV auf die Leber eingegangen werden. Der Verlauf der Laborparameter GOT, GPT, Gesamtbilirubin sowie Gesamteiweiß unter CDV-Behandlung soll hierbei als Grundlage für die Diskussion dienen.

In der Literatur wurde vereinzelt über Leberwertauffälligkeiten unter CDV-Behandlung berichtet (22, 273). So kam es in einer Auswertung von Anderson et al. bei vier Patienten zu auffälligen Leberwerten unter CDV-Behandlung. Da sich diese Laborwerte jedoch spontan unter CDV-Behandlung besserten, assoziierten Anderson et al. diese Auffälligkeiten nicht mit der CDV-Behandlung, sondern mit anderen Ursachen wie zum Beispiel einer bestehenden ADV-Infektion (273). In einer Untersuchung von Lalezari et al. an 33 mit CDV-behandelten Männern konnte kein Einfluss von CDV auf die Leberwerte wie Transaminasen oder Gesamtbilirubin gefunden werden (36). Diese Ergebnisse konnten nun durch die hier vorliegende Datenanalyse bestätigt werden. Nach bestem Wissen ist diese hier vorliegende Datenanalyse die erste große Auswertung zur Auswirkung von CDV auf die Leberwerte von Kindern. Bei den 66 ausgewerteten Patienten kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins. Auch beobachtete man keinen signifikanten Abfall des Gesamteiweißes im Verlauf der CDV-Behandlung. In Zusammenschau mit den bereits publizierten Ergebnissen, ist somit nicht davon auszugehen, dass CDV eine lebertoxische Komponente aufweist.

#### 4.4.4 Blutzellen

Im Folgenden soll auf die Auswirkung von CDV auf die Blutzellen eingegangen werden. Der Verlauf der Leukozyten, Neutrophilen sowie Thrombozyten unter CDV-Behandlung soll hierbei als Grundlage für die Diskussion dienen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es in der Literatur Berichte zu Neutropenien unter CDV-Behandlung. So fand Lalezari et al. in zwei Datenauswertungen aus den Jahren 1995 und 1997 bei 29% bzw. 15% der mit CDV behandelten Patienten eine Neutropenie. In beiden Auswertungen handelte es sich um ein Patientenkollektiv, welches ausschließlich aus AIDS-Patienten bestand. In beiden Auswertungen lag der Altersmedian im Erwachsenenalter. (25, 36). Es ist fraglich, inwieweit die beobachtete Neutropenie in den beiden Auswertungen auf die CDV-Behandlung zurückzuführen ist. So werden Neutropenien bei HIV-infizierten Patienten häufig beobachtet. Als Ursache hierfür werden das Virus selbst, sekundäre Infektionen, Malignome, autoimmune Phänomene oder auch die antivirale Therapie diskutiert (274). Neben diesen beiden von Lalezari publizierten Auswertungen gibt es nach bestem Wissen nur vereinzelt Fallberichte zu Neutropenien unter CDV-Behandlung. So musste bei einem 18-jährigen stammzelltransplantierten Patienten die CDV-Behandlung wegen einer aufgetretenen Neutropenie unterbrochen werden. Kurze Zeit später verstarb der Patient an seiner ADV-Erkrankung (39). Bei einem 14 Monate alten lebertransplantierten Mädchen trat ebenfalls unter CDV-Behandlung eine Neutropenie auf. Die moderate Neutropenie von minimal 735 Neutrophilen/ $\mu$ l besserte sich spontan ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste (38). Es scheint zwar grundsätzlich möglich, dass CDV bei den beiden Patienten die Ursache für die Neutropenie war, jedoch liefern die Autoren keine klaren Hinweise darauf. Nach bestem Wissen ist die hier vorliegende Datenanalyse die erste systematische Auswertung hinsichtlich der potentiell möglichen Nebenwirkung einer Neutropenie unter CDV-Behandlung bei stammzelltransplantierten Kindern. Es konnte keine signifikante Abnahme der Neutrophilen oder Leukozyten unter CDV-Behandlung beobachtet werden. Es scheint somit unwahrscheinlich, dass CDV eine relevante Auswirkung auf die Neutrophilenzahl bei stammzelltransplantierten Kindern hat.

Es konnte in der hier vorliegenden Datenanalyse ebenfalls keine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl unter CDV-Behandlung beobachtet werden. Auch Lalezari et al. fand bei seinen ausgewerteten Patienten keinen Einfluss von CDV auf die Thrombozyten (36). Es ist somit nicht davon auszugehen, dass CDV einen relevanten Einfluss auf die Thrombozytenzahl hat.

#### **4.5 Beantwortung der Fragestellung**

In der hier vorliegenden Datenanalyse sollte geklärt werden, ob die Anwendung von CDV in Anbetracht von Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei pädiatrischen KMT-Patienten eine Rechtfertigung besitzt. Es zeigte sich bei den ausgewerteten Patienten Hinweise auf ein Fanconi-Syndrom. Diese unerwünschte Wirkung sollte zur Folge haben, dass die Indikation für eine CDV-Behandlung grundsätzlich streng gestellt wird.

In Bezug auf die ausgewerteten ADV-Infektionen zeigte sich ein gutes virologisches Ansprechen der CDV-Behandlungen. Die präemptive Wirksamkeit konnte für mehrere Bereiche einer ADV-Infektion gezeigt werden. Trotz dieser überzeugenden virologischen Wirksamkeit konnte die Entstehung von ADV-Erkrankungen nicht signifikant reduziert werden. Ob CDV-Behandlungen tatsächlich nicht in der Lage sind ADV-Erkrankungen zu verhindern, kann durch diese Datenanalyse nicht abschließend beantwortet werden. Hierfür benötigt es in Zukunft kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen, welche sich mit der Thematik befassen. Aus Sicht des Autors besitzt, bis zur abschließenden Klärung dieser Frage, der Einsatz von CDV in der pädiatrischen Onkologie weiterhin eine Rechtfertigung. In Ermangelung von Alternativen sowie der hohen Mortalität unter ADV-Erkrankungen, sollte unter der Annahme, dass es bei rückläufiger Virusreplikation unter CDV-Gabe weniger wahrscheinlich zu einer ADV-Erkrankung kommt, weiter CDV eingesetzt werden. Aus Sicht des Autors gilt dies in Anbetracht obenstehender Nebenwirkung vorwiegend für Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer ADV-Erkrankung. Hingegen kann bei Patienten mit einer guten T-Zell-Regeneration eine abwartende Haltung hinsichtlich der Einleitung einer CDV-Behandlung bei ADV-Nachweis eingenommen werden.

In Bezug auf die ausgewerteten BKV-Infektionen zeigte sich ein nur mäßiges virologisches Ansprechen der CDV-Behandlungen. Überzeugend zeigte sich jedoch die Wirkung von CDV bei der Verhinderung von BKV-Erkrankungen. In Anbetracht der hohen Inzidenz von BKV-Reaktivierungen bei KMT, dem häufigen benignen Verlauf der BKV-Zystitiden und obenstehender nephrotoxischer Nebenwirkung von CDV, erscheint es als nicht sinnvoll, sämtliche BKV-

Infektionen mit CDV präemptiv zu behandeln. Vielmehr sollten vorwiegend Patienten behandelt werden, welche ein Risiko für einen schweren Verlauf haben.

Man kann nun zu folgendem Schluss kommen: Die hier vorliegende Datenanalyse konnte sowohl bei ADV als auch bei BKV eine Wirksamkeit zeigen. Nicht in jedem der untersuchten Bereiche überzeugte die Wirksamkeit von CDV restlos. Dies sollte ein Ansporn für die Wissenschaft sein, für ADV und BKV in Zukunft noch effektivere und nebenwirkungsärmere Behandlungsoptionen zu entwickeln.

## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung und Fragestellung**

Adeno- und BK-Virusinfektionen nach Stammzelltransplantation sind keine Seltenheit. Betroffene Patienten können im Anschluss an die Infektion eine ADV- oder BKV-Erkrankung entwickeln. Diese kann mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität einhergehen. Für beide Viren gibt es Stand heute keine zugelassenen kausalen Therapeutika. In Off-Label-Verwendung ist seit einigen Jahren das Virostatikum Cidofovir. Dessen Wirksamkeit bei betroffenen Patienten ist bis heute nicht abschließend geklärt. Zudem herrscht noch Unklarheit über die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen einer Cidofovir-Behandlung. Das Ziel dieser Datenanalyse ist es zu klären, ob eine Cidofovir-Behandlung in Anbetracht von Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei pädiatrischen KMT-Patienten eine Rechtfertigung besitzt.

### **Material und Methoden**

Im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2017 entwickelten an der Kinderklinik Tübingen 66 stammzelltransplantierte Patienten im Zeitraum von 365 Tagen nach Transplantation eine ADV- und/oder BKV-Infektion, welche mit Cidofovir behandelt wurde. Für diese Patienten wurden retrospektiv für den oben beschriebenen Zeitraum Daten zum Verlauf von Infektion und potenziell aufgetretener Viruserkrankung erhoben. Im Anschluss wurden die Zeiträume (AZ), in welchen Cidofovir gegeben wurde, anhand von im Vorhinein festgelegten Definitionen für ein Behandlungsansprechen ausgewertet. Untersucht wurde dabei die Wirksamkeit von Cidofovir in folgenden Bereichen: Prophylaxe einer Virusinfektion, Reduktion der Viruslast um  $\geq 1$ -log im Blut, Clearance der Viruslast in Probenmaterialien anders als Blut, Verhindern der Entwicklung einer Virämie bei Virusnachweis in Probenmaterialien anders als Blut, Verhindern der Entwicklung einer Viruserkrankung bei bestehender Virusinfektion und die Behandlung einer Viruserkrankung.

Weiter wurden potenzielle Nebenwirkungen der Cidofovir-Behandlungen untersucht. Hierfür wurde der Verlauf von Laborparametern mit Bezug zur Niere,

Leber sowie zwei Blutzellreihen unter Cidofovir-Behandlung mit statistischen Tests untersucht.

### **Ergebnisse**

In Bezug auf ADV zeigten sich in den ausgewerteten AZ folgende Ergebnisse: In 76% der AZ (26/34) kam es zu keiner neuen ADV-Infektion. In 27% der AZ (18/66) kam es zur Clearance von ADV-Kopien im Stuhl. In 81% der AZ (34/42) entwickelten Patienten mit ADV-Kopien im Stuhl keine ADV-Virämie. In 68% der AZ (19/28) konnte eine  $\geq 1$ -log Reduktion der Viruslast im Plasma erreicht werden. In 89% der AZ (54/61) entwickelten Patienten mit ADV-Infektion keine ADV-Erkrankung. Insgesamt entwickelten 11 der 66 Patienten eine ADV-Erkrankung. Alle ADV-Erkrankungen wurden mit Cidofovir behandelt. Es verstarben 3 Patienten an den Folgen ihrer ADV-Erkrankung. Dies entspricht einer Mortalität von 27,3%.

In Bezug auf BKV zeigten sich in den ausgewerteten AZ folgende Ergebnisse: In 100% der AZ (2/2) kam es zu keiner neuen BKV-Infektion. In 4% der AZ (1/27) kam es zur Clearance von BKV-Kopien im Urin. In 70% der AZ (7/10) entwickelten Patienten mit BKV-Kopien im Urin keine BKV-Virämie. In 23% der AZ (11/47) konnte eine  $\geq 1$ -log Reduktion der Viruslast im Plasma erreicht werden. In 86% der AZ (31/36) entwickelten Patienten mit BKV-Infektion keine BKV-Erkrankung. Insgesamt entwickelten 34 der 66 Patienten eine BKV-Erkrankung. Keiner der Patienten verstarb an den Folgen seiner BKV-Erkrankung.

Unter Cidofovir-Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme von Phosphat, Natrium, Bikarbonat und Base Excess im Blut. Ein signifikanter Anstieg von Harnstoff und Kreatinin zeigte sich nicht. Ebenfalls konnte keine signifikante Ab- oder Zunahme von Transaminasen, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten gefunden werden.

### **Schlussfolgerung**

Es zeigten sich Hinweise auf ein Fanconi-Syndrom bei den behandelten Patienten. Diese unerwünschte Nebenwirkung sollte als Folge haben, dass die

Indikation für eine CDV-Behandlung grundsätzlich streng gestellt wird. Es zeigte sich eine unterschiedlich gute Wirksamkeit von CDV in den verschiedenen Bereichen einer ADV- und BKV-Infektion. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer schweren Viruserkrankung ist die Behandlung somit gerechtfertigt. Bei Patienten mit geringerem Risiko ist in Anbetracht obenstehender Nebenwirkung eine abwartende Haltung hinsichtlich der Einleitung einer CDV-Behandlung sinnvoll.

## 6 Literatur

1. Geoff Watts. Obituary: Antonín Holý; 2012 [Stand: 19.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2812%2961527-X>.
2. Vistide: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; 2014 [Stand: 19.02.2020]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-vistide-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-vistide-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf).
3. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS; 2009 [Stand: 19.02.2020]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information_en.pdf).
4. Vistide (cidofovir) supply shortage; 2013 [Stand: 19.02.2020]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/vistide-cidofovir-supply-shortage\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/vistide-cidofovir-supply-shortage_en.pdf).
5. Tillomed. Cidofovir Tillomed 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS; 2017.
6. Chemaly RF, Hill JA, Voigt S, Peggs KS. In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review. *Antiviral Research* 2019; 163:50–8. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.008.
7. Bonvicini F, Bua G, Manaresi E, Gallinella G. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Research* 2015; 113:11–8. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.004.
8. Wachsmann M, Petty BG, Cundy KC, Jaffe HS, Fisher PE, Pastelak A et al. Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Research* 1996; 29(2-3):153–61. doi: 10.1016/0166-3542(95)00829-2.
9. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, Fisher PE, Polis MA, Wachsmann M et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6):1247–52. doi: 10.1128/aac.39.6.1247.
10. Cundy KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clinical Pharmacokinetics* 1999; 36(2):127–43. doi: 10.2165/00003088-199936020-00004.
11. Cundy KC, Li ZH, Lee WA. Effect of probenecid on the distribution, metabolism, and excretion of cidofovir in rabbits. *Drug Metab Dispos* 1996; 24(3):315–21.
12. Connelly MC, Robbins BL, Fridland A. Mechanism of uptake of the phosphonate analog (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC) in Vero cells. *Biochem Pharmacol* 1993; 46(6):1053–7. doi: 10.1016/0006-2952(93)90670-r.
13. Bronson JJ, Ho HT, Boeck H de, Woods K, Ghazzouli I, Martin JC et al. Biochemical pharmacology of acyclic nucleotide analogues. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 616:398–407. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17859.x.
14. Snoeck R, Sakuma T, Clercq E de, Rosenberg I, Holy A. (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine, a potent and selective inhibitor of human

- cytomegalovirus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(12):1839–44. doi: 10.1128/AAC.32.12.1839.
15. Magee WC, Hostetler KY, Evans DH. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8):3153–62. doi: 10.1128/AAC.49.8.3153-3162.2005.
  16. Andrei G, Snoeck R. Cidofovir Activity against Poxvirus Infections. *Viruses* 2010; 2(12):2803–30. doi: 10.3390/v2122803.
  17. Xiong X, Smith JL, Chen MS. Effect of incorporation of cidofovir into DNA by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(3):594–9.
  18. Chamberlain JM, Sortino K, Sethna P, Bae A, Lanier R, Bambara RA et al. Cidofovir Diphosphate Inhibits Adenovirus 5 DNA Polymerase via both Nonobligate Chain Termination and Direct Inhibition, and Polymerase Mutations Confer Cidofovir Resistance on Intact Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(1). doi: 10.1128/AAC.01925-18.
  19. Andrei G, Snoeck R, Schols D, Clercq E de. Induction of apoptosis by cidofovir in human papillomavirus (HPV)-positive cells. *Oncol Res* 2000; 12(9-10):397–408. doi: 10.3727/096504001108747855.
  20. Caruso Brown AE, Cohen MN, Tong S, Braverman RS, Rooney JF, Giller R et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(7):3718–25. doi: 10.1128/AAC.04348-14.
  21. Neant N, Klifa R, Bouazza N, Moshous D, Neven B, Leruez-Ville M et al. Model of population pharmacokinetics of cidofovir in immunocompromised children with cytomegalovirus and adenovirus infection. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(9):2422–9. doi: 10.1093/jac/dky192.
  22. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6):481–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1703798.
  23. Anzai N, Kanai Y, Endou H. Organic anion transporter family: current knowledge. *J Pharmacol Sci* 2006; 100(5):411–26. doi: 10.1254/jphs.crj06006x.
  24. Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K-I. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res* 2007; 24(4):811–5. doi: 10.1007/s11095-006-9196-x.
  25. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126(4):257–63. doi: 10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00001.
  26. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal

- elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol* 2007; 71(2):619–27. doi: 10.1124/mol.106.028233.
27. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325(6):349–62. doi: 10.1097/00000441-200306000-00006.
  28. Ortiz A, Justo P, Sanz A, Melero R, Caramelo C, Guerrero MF et al. Tubular cell apoptosis and cidofovir-induced acute renal failure. *Antivir Ther (Lond )* 2005; 10(1):185–90.
  29. Vora SB, Brothers AW, Englund JA. Renal Toxicity in Pediatric Patients Receiving Cidofovir for the Treatment of Adenovirus Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(4):399–402. doi: 10.1093/jpids/pix011.
  30. Kay TD, Hogan PG, McLeod SE, Johnson DW. Severe irreversible proximal renal tubular acidosis and azotaemia secondary to cidofovir. *Nephron* 2000; 86(3):348–9. doi: 10.1159/000045794.
  31. Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, Rossert J. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1):148–9. doi: 10.1093/ndt/17.1.148.
  32. Vistide prescribing information; 2010 [Stand: 07.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/other/vistide/vistide.pdf>.
  33. Robbins N, Koch SE, Tranter M, Rubinstein J. The history and future of probenecid. *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12(1):1–9. doi: 10.1007/s12012-011-9145-8.
  34. Cunningham RF, Israili ZH, Dayton PG. Clinical pharmacokinetics of probenecid. *Clinical Pharmacokinetics* 1981; 6(2):135–51. doi: 10.2165/00003088-198106020-00004.
  35. Rizwan AN, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles. *Pharm Res* 2007; 24(3):450–70. doi: 10.1007/s11095-006-9181-4.
  36. Lalezari JP, Drew WL, Glutzer E, James C, Miner D, Flaherty J et al. (S)-1-3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propylcytosine (cidofovir): results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis* 1995; 171(4):788–96. doi: 10.1093/infdis/171.4.788.
  37. Lalezari JP, Holland GN, Kramer F, McKinley GF, Kemper CA, Ives DV et al. Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(4):339–44. doi: 10.1097/00042560-199804010-00008.
  38. Wallot MA, Dohna-Schwake C, Auth M, Nadalin S, Fiedler M, Malagó M et al. Disseminated adenovirus infection with respiratory failure in pediatric liver transplant recipients: impact of intravenous cidofovir and inhaled nitric oxide. *Pediatr Transplant* 2006; 10(1):121–7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00411.x.
  39. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1):e9. doi: 10.1542/peds.110.1.e9.

40. Hackethal U, Holzapfel C, Gerding H, Husstedt IW. Nebenwirkungen des Virustatikums Cidofovir am Auge. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; 220(6):391–5. doi: 10.1055/s-2003-40273.
41. Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, García I et al. Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplant Proc* 2006; 38(8):2412–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.08.067.
42. Bílá V, Otová B, Jelínek R, Sladká M, Mejsnarová B, Holý A et al. Antimitotic and teratogenic effects of acyclic nucleotide analogues 1-(S)-(3-hydroxy-2-phosphonomethoxyethyl)cytosine (HPMPC) and 9-(2-phosphonomethoxyethyl) adenine (PMEA). *Folia Biol (Praha)* 1993; 39(3):150–61.
43. ROWE WP, HUEBNER RJ, GILMORE LK, PARROTT RH, WARD TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 84(3):570–3. doi: 10.3181/00379727-84-20714.
44. HILLEMANN MR, WERNER JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 85(1):183–8. doi: 10.3181/00379727-85-20825.
45. ENDERS JF, BELL JA, DINGLE JH, FRANCIS T, HILLEMANN MR, HUEBNER RJ et al. Adenoviruses: group name proposed for new respiratory-tract viruses. *Science* 1956; 124(3212):119–20. doi: 10.1126/science.124.3212.119.
46. EPSTEIN MA, HOLT SJ, POWELL AK. The fine structure and composition of type 5 adenovirus; an integrated electron microscopical and cytochemical study. *Br J Exp Pathol* 1960; 41:567–76.
47. Jong JC de, Wigand R, Kidd AH, Wadell G, Kapsenberg JG, Muzerie CJ et al. Candidate adenoviruses 40 and 41: fastidious adenoviruses from human infant stool. *J Med Virol* 1983; 11(3):215–31. doi: 10.1002/jmv.1890110305.
48. MAYOR HD, POWELL B, TRENTIN JJ. STRUCTURE OF THE VIRAL CAPSIDS OF ADENOVIRUSES TYPES 12 AND 18. *Virology* 1964; 23:614–6. doi: 10.1016/0042-6822(64)90248-x.
49. TOUSIMIS AJ, HILLEMANN MR. Electron microscopy of type 4 adenovirus strain R1-67. *Virology* 1957; 4(3):499–508. doi: 10.1016/0042-6822(57)90082-x.
50. Wigand R, Gelderblom H, Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol* 1980; 64(3):225–33. doi: 10.1007/bf01322702.
51. Reddy VS, Natchiar SK, Stewart PL, Nemerow GR. Crystal structure of human adenovirus at 3.5 Å resolution. *Science* 2010; 329(5995):1071–5. doi: 10.1126/science.1187292.
52. Valentine RC, Pereira HG. Antigens and structure of the adenovirus. *J Mol Biol* 1965; 13(1):13–20. doi: 10.1016/s0022-2836(65)80076-6.
53. R.W. Horne, S. Brenner, A.P. Waterson, P. Wildy. The icosahedral form of an adenovirus 1959; *Mol. Biol.*(1):84–6.

54. Ginsberg HS, Pereira HG, Valentine RC, Wilcox WC. A proposed terminology for the adenovirus antigens and virion morphological subunits. *Virology* 1966; 28(4):782–3. doi: 10.1016/0042-6822(66)90271-6.
55. van der Eb AJ, van Kesteren LW, van Bruggen EF. Structural properties of adenovirus DNA's. *Biochim Biophys Acta* 1969; 182(2):530–41. doi: 10.1016/0005-2787(69)90205-6.
56. van der Eb AJ, van Kesteren LW. Structure and molecular weight of the DNA of adenovirus type 5. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis* 1966; 129(2):441–4. doi: 10.1016/0005-2787(66)90396-0.
57. Dehghan S, Seto J, Hudson NR, Robinson CM, Jones MS, Dyer DW et al. Complete genome sequence of human adenovirus prototype 17. *J Virol* 2011; 85(21):11540–1. doi: 10.1128/JVI.06051-11.
58. Gao W, Robbins PD, Gambotto A. Human adenovirus type 35: nucleotide sequence and vector development. *Gene Ther* 2003; 10(23):1941–9. doi: 10.1038/sj.gt.3302097.
59. Reddy PS, Ganesh S, Knowles NJ, Kaleko M, Connelly S, Bristol A. Complete sequence and organization of the human adenovirus serotype 46 genome. *Virus Res* 2006; 116(1-2):119–28. doi: 10.1016/j.virusres.2005.09.005.
60. Roberts RJ, Akusjarvi G, Alestrom P, Gelinas RE, Gingeras TR, Sciaky D et al. A Consensus Sequence for the Adenovirus-2 Genome. In: Doerfler W, Hrsg. *Adenovirus DNA*. Boston, MA: Springer US; 1986. S. 1–51.
61. Stone D, Furthmann A, Sandig V, Lieber A. The complete nucleotide sequence, genome organization, and origin of human adenovirus type 11. *Virology* 2003; 309(1):152–65. doi: 10.1016/s0042-6822(02)00085-5.
62. Zhang Q, Seto D, Cao B, Zhao S, Wan C. Genome sequence of human adenovirus type 55, a re-emergent acute respiratory disease pathogen in China. *J Virol* 2012; 86(22):12441–2. doi: 10.1128/JVI.02225-12.
63. Gordon YJ, Gordon RY, Romanowski E, Araullo-Cruz TP. Prolonged recovery of desiccated adenoviral serotypes 5, 8, and 19 from plastic and metal surfaces in vitro. *Ophthalmology* 1993; 100(12):1835-9; discussion 1839-40. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31389-8.
64. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3):441–62. doi: 10.1128/CMR.00116-13.
65. Enriquez C, Hust E, Gerba C. Survival of the enteric adenoviruses 40 and 41 in tap, sea, and waste water. *Water Research* 1995; 29(11):2548–53. doi: 10.1016/0043-1354(95)00070-2.
66. Gerba CP, Gramos DM, Nwachuku N. Comparative inactivation of enteroviruses and adenovirus 2 by UV light. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68(10):5167–9. doi: 10.1128/AEM.68.10.5167-5169.2002.
67. Elsevier, Hrsg. *Environmental Microbiology*: Elsevier; 2015.
68. King A. *Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses ; ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Amsterdam: Elsevier; 2012. (International Union of Microbiological Societies / International Committee on Taxonomy

of Viruses; Bd. 9). Verfügbar unter:

<http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10518439>.

69. J. Rodney Brister, James Chodosh, David T. Curiel, Albert Heim, Morris S. Jones, Adriana Kajon et al. HAdV Working Group [Stand: 04.05.2020]. Verfügbar unter: <http://hadvvg.gmu.edu/>.
70. Kosulin K. Intestinal HAdV Infection: Tissue Specificity, Persistence, and Implications for Antiviral Therapy. *Viruses* 2019; 11(9). doi: 10.3390/v11090804.
71. Jones MS, Harrach B, Ganac RD, Gozum MMA, Dela Cruz WP, Riedel B et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol* 2007; 81(11):5978–84. doi: 10.1128/JVI.02650-06.
72. Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J Virol* 2011; 85(11):5701–2. doi: 10.1128/JVI.00354-11.
73. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, Gupta PK. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol* 1995; 12(4):341–4. doi: 10.1002/dc.2840120411.
74. Oyer CE, Ongcapin EH, Ni J, Bowles NE, Towbin JA. Fatal intrauterine adenoviral endomyocarditis with aortic and pulmonary valve stenosis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Human Pathology* 2000; 31(11):1433–5. doi: 10.1016/S0046-8177(00)80017-9.
75. Towbin JA, Griffin LD, Martin AB, Nelson S, Siu B, Ayres NA et al. Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(2):144–50. doi: 10.1097/00006454-199402000-00013.
76. Couch RB, Cate TR, Douglas RG, Gerone PJ, Knight V. Effect of route of inoculation on experimental respiratory viral disease in volunteers and evidence for airborne transmission. *Bacteriol Rev* 1966; 30(3):517–29.
77. Kukkula M, Arstila P, Klossner ML, Maunula L, Bonsdorff CH, Jaatinen P. Waterborne outbreak of viral gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(4):415–8. doi: 10.3109/00365549709011840.
78. Verani M, Bigazzi R, Carducci A. Viral contamination of aerosol and surfaces through toilet use in health care and other settings. *Am J Infect Control* 2014; 42(7):758–62. doi: 10.1016/j.ajic.2014.03.026.
79. Papapetropoulou M, Vantarakis AC. Detection of adenovirus outbreak at a municipal swimming pool by nested PCR amplification. *J Infect* 1998; 36(1):101–3. doi: 10.1016/s0163-4453(98)93414-4.
80. Russell KL, Broderick MP, Franklin SE, Blyn LB, Freed NE, Moradi E et al. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. *J Infect Dis* 2006; 194(7):877–85. doi: 10.1086/507426.
81. D'Arcy N, Cloutman-Green E, Klein N, Spratt DA. Environmental viral contamination in a pediatric hospital outpatient waiting area: implications for infection control. *Am J Infect Control* 2014; 42(8):856–60. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.014.

82. Birenbaum E, Linder N, Varsano N, Azar R, Kuint J, Spierer A et al. Adenovirus type 8 conjunctivitis outbreak in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1993; 68(5 Spec No):610–1. doi: 10.1136/adc.68.5\_spec\_no.610.
83. D'Angelo LJ, Hierholzer JC, Holman RC, Smith JD. Epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 8: epidemiologic and laboratory aspects of a large outbreak. *Am J Epidemiol* 1981; 113(1):44–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113064.
84. Hoyle E, Erez JC, Kirk-Granger HR, Collins E, Tang JW. An adenovirus 4 outbreak amongst staff in a pediatric ward manifesting as keratoconjunctivitis—a possible failure of contact and aerosol infection control. *Am J Infect Control* 2016; 44(5):602–4. doi: 10.1016/j.ajic.2015.11.032.
85. Levandowski RA, Rubenis M. Nosocomial conjunctivitis caused by adenovirus type 4. *J Infect Dis* 1981; 143(1):28–31. doi: 10.1093/infdis/143.1.28.
86. Roy S, Calcedo R, Medina-Jaszek A, Keough M, Peng H, Wilson JM. Adenoviruses in lymphocytes of the human gastro-intestinal tract. *PLoS ONE* 2011; 6(9):e24859. doi: 10.1371/journal.pone.0024859.
87. Garnett CT, Erdman D, Xu W, Gooding LR. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol* 2002; 76(21):10608–16. doi: 10.1128/jvi.76.21.10608-10616.2002.
88. Zheng X, Lu X, Erdman DD, Anderson EJ, Guzman-Cottrill JA, Kletzel M et al. Identification of adenoviruses in specimens from high-risk pediatric stem cell transplant recipients and controls. *J Clin Microbiol* 2008; 46(1):317–20. doi: 10.1128/JCM.01585-07.
89. Kosulin K, Geiger E, Vécsei A, Huber W-D, Rauch M, Brenner E et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(4):381.e1-381.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.013.
90. Veltrop-Duits LA, van Vreeswijk T, Heemskerk B, Thijssen JCP, El Seady R, Jol-van der Zijde EM et al. High titers of pre-existing adenovirus serotype-specific neutralizing antibodies in the host predict viral reactivation after allogeneic stem cell transplantation in children. *Clin Infect Dis* 2011; 52(12):1405–13. doi: 10.1093/cid/cir231.
91. Piedra PA, Poveda GA, Ramsey B, McCoy K, Hiatt PW. Incidence and prevalence of neutralizing antibodies to the common adenoviruses in children with cystic fibrosis: implication for gene therapy with adenovirus vectors. *Pediatrics* 1998; 101(6):1013–9. doi: 10.1542/peds.101.6.1013.
92. Al Qurashi YMA, Guiver M, Cooper RJ. Sequence typing of adenovirus from samples from hematological stem cell transplant recipients. *J Med Virol* 2011; 83(11):1951–8. doi: 10.1002/jmv.22204.
93. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(12):1333–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702716.
94. Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9):1290–7. doi: 10.1086/319984.

95. Kang J-M, Park K-S, Kim JM, Huh HJ, Ki C-S, Lee NY et al. Prospective monitoring of adenovirus infection and type analysis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center study in Korea. *Transpl Infect Dis* 2018; 20(3):e12885. doi: 10.1111/tid.12885.
96. Legrand F, Berrebi D, Houhou N, Freymuth F, Faye A, Duval M et al. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(6):621–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1702820.
97. Leruez-Ville M, Chardin-Ouachée M, Neven B, Picard C, Le Guinche I, Fischer A et al. Description of an adenovirus A31 outbreak in a paediatric haematology unit. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(1):23–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705389.
98. Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnermann A, Beier R et al. Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(2):250–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.009.
99. Kroes ACM, Klerk EPA de, Lankester AC, Malipaard C, Brouwer CS de, Claas ECJ et al. Sequential emergence of multiple adenovirus serotypes after pediatric stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2007; 38(4):341–7. doi: 10.1016/j.jcv.2007.01.001.
100. Metzgar D, Osuna M, Yingst S, Rakha M, Earhart K, Elyan D et al. PCR analysis of Egyptian respiratory adenovirus isolates, including identification of species, serotypes, and coinfections. *J Clin Microbiol* 2005; 43(11):5743–52. doi: 10.1128/JCM.43.11.5743-5752.2005.
101. Lee JA, Kim NH, Kim SJ, Choi EH, Lee HJ. Rapid identification of human adenovirus types 3 and 7 from respiratory specimens via multiplex type-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43(11):5509–14. doi: 10.1128/JCM.43.11.5509-5514.2005.
102. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol* 2010; 82(4):624–31. doi: 10.1002/jmv.21701.
103. Echavarría M, Maldonado D, Elbert G, Videla C, Rappaport R, Carballal G. Use of PCR to demonstrate presence of adenovirus species B, C, or F as well as coinfection with two adenovirus species in children with flu-like symptoms. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2):625–7. doi: 10.1128/JCM.44.2.625-627.2006.
104. McCarthy T, Lebeck MG, Capuano AW, Schnurr DP, Gray GC. Molecular typing of clinical adenovirus specimens by an algorithm which permits detection of adenovirus coinfections and intermediate adenovirus strains. *J Clin Virol* 2009; 46(1):80–4. doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.008.
105. Barrero PR, Valinotto LE, Tittarelli E, Mistchenko AS. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999-2010). *J Clin Virol* 2012; 53(2):145–50. doi: 10.1016/j.jcv.2011.11.001.
106. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2007; 45(9):1120–31. doi: 10.1086/522188.

107. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5(3):262–74. doi: 10.1128/CMR.5.3.262.
108. Vora GJ, Lin B, Gratwick K, Meador C, Hansen C, Tibbetts C et al. Co-infections of adenovirus species in previously vaccinated patients. *Emerging Infect Dis* 2006; 12(6):921–30. doi: 10.3201/eid1206.050245.
109. Suparno C, Milligan DW, Moss PAH, Mautner V. Adenovirus infections in stem cell transplant recipients: recent developments in understanding of pathogenesis, diagnosis and management. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(5):873–85. doi: 10.1080/10428190310001628176.
110. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012; 14(6):555–63. doi: 10.1111/tid.12022.
111. Fisher BT, Boge CLK, Petersen H, Seif AE, Bryan M, Hodinka RL et al. Outcomes of Human Adenovirus Infection and Disease in a Retrospective Cohort of Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8(4):317–24. doi: 10.1093/jpids/piy049.
112. Watson T, MacDonald D, Song X, Bromwich K, Campos J, Sande J et al. Risk factors for molecular detection of adenovirus in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(8):1227–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.013.
113. Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation* 2006; 81(10):1398–404. doi: 10.1097/01.tp.0000209195.95115.8e.
114. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4):810–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.753.
115. Tsoumakas K, Giamaïou K, Goussetis E, Graphakos S, Kosyvakis A, Horefti E et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective single-center study. *Transpl Infect Dis* 2019; 21(4):e13095. doi: 10.1111/tid.13095.
116. Walls T, Hawrami K, Ushiro-Lumb I, Shingadia D, Saha V, Shankar AG. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation: is treatment always necessary? *Clin Infect Dis* 2005; 40(9):1244–9. doi: 10.1086/429235.
117. Heemskerk B, Lankester AC, van Vreeswijk T, Beersma MFC, Claas ECJ, Veltrop-Duits LA et al. Immune reconstitution and clearance of human adenovirus viremia in pediatric stem-cell recipients. *J Infect Dis* 2005; 191(4):520–30. doi: 10.1086/427513.
118. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(3):277–82. doi: 10.1038/sj.bmt.1701563.

119. Feuchtinger T, Lücke J, Hamprecht K, Richard C, Handgretinger R, Schumm M et al. Detection of adenovirus-specific T cells in children with adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128(4):503–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05331.x.
120. Lee YJ, Chung D, Xiao K, Papadopoulos EB, Barker JN, Small TN et al. Adenovirus viremia and disease: comparison of T cell-depleted and conventional hematopoietic stem cell transplantation recipients from a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3):387–92. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.014.
121. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, Jaffe D, Pamer E, Sepkowitz K et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis* 2007; 9(2):108–13. doi: 10.1111/j.1399-3062.2006.00184.x.
122. van Tol MJD, Kroes ACM, Schinkel J, Dinkelaar W, Claas ECJ, Jol-van der Zijde CM et al. *Brun. Bone Marrow Transplant* 2005; 36(1):39–50. doi: 10.1038/sj.bmt.1705003.
123. Howard DS, Phillips II GL, Reece DE, Munn RK, Henslee-Downey J, Pittard M et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 29(6):1494–501. doi: 10.1086/313514.
124. Muller WJ, Levin MJ, Shin YK, Robinson C, Quinones R, Malcolm J et al. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 41(12):1812–6. doi: 10.1086/498151.
125. Kampmann B, Cubitt D, Walls T, Naik P, Depala M, Samarasinghe S et al. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130(4):595–603. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05649.x.
126. Myers GD, Krance RA, Weiss H, Kuehnle I, Demmler G, Heslop HE et al. Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath). *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(11):1001–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705164.
127. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle J-H, Ouachée M, Yacouben K et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(7):701–9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.011.
128. Ephros M, Friedman B-c, Elhasid R, Kra-Oz Z, Shaked-Mishan P, Sattinger J et al. Incidence and clinical manifestations of adenoviral infection among children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(12):744–8.
129. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, Ash RC, Carrigan DR, Sedmak GV et al. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994; 169(4):775–81. doi: 10.1093/infdis/169.4.775.
130. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and

- outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002; 100(5):1619–27. doi: 10.1182/blood-2002-02-0377.
131. Schilham MW, Claas EC, van Zaane W, Heemskerk B, Vossen JM, Lankester AC et al. High levels of adenovirus DNA in serum correlate with fatal outcome of adenovirus infection in children after allogeneic stem-cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5):526–32. doi: 10.1086/341770.
  132. Kapelushnik J, Or R, Delukina M, Nagler A, Livni N, Engelhard D. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus gastroenteritis after bone marrow transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):110–2. doi: 10.1097/00005176-199507000-00021.
  133. Jalal H, Bibby DF, Tang JW, Bennett J, Kyriakou C, Peggs K et al. First reported outbreak of diarrhea due to adenovirus infection in a hematology unit for adults. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2575–80. doi: 10.1128/JCM.43.6.2575-2580.2005.
  134. Mattner F, Sykora K-W, Meissner B, Heim A. An adenovirus type F41 outbreak in a pediatric bone marrow transplant unit: analysis of clinical impact and preventive strategies. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(5):419–24. doi: 10.1097/INF.0b013e3181658c46.
  135. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982; 306(17):1010–2.
  136. Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, Katsuyama Y, Tanaka M, Yanagisawa R et al. Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13(5):632–5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.01027.x.
  137. Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F et al. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 (AdV11) is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(5):737–9. doi: 10.1038/bmt.2012.206.
  138. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9):1325–30. doi: 10.1086/319992.
  139. Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, Wendycz-Domalewska D, Ryczan R, Gorczyńska E et al. Hematuria due to adenoviral infection in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42(9):3729–34. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.049.
  140. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, Petris G de, Kusne S, Seville MT et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014; 42(1):105–11. doi: 10.1007/s15010-013-0527-7.
  141. Niemann TH, Trigg ME, Winick N, Penick GD. Disseminated adenoviral infection presenting as acute pancreatitis. *Human Pathology* 1993; 24(10):1145–8. doi: 10.1016/0046-8177(93)90198-p.
  142. Flomenberg P, Gutierrez E, Piaskowski V, Casper JT. Detection of adenovirus DNA in peripheral blood mononuclear cells by polymerase chain reaction assay. *J Med Virol* 1997; 51(3):182–8. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199703)51:3<182::aid-jmv7>3.0.co;2-2.
  143. Kawashima N, Muramatsu H, Okuno Y, Torii Y, Kawada J-i, Narita A et al. Fulminant adenovirus hepatitis after hematopoietic stem cell transplant: Retrospective real-time PCR

- analysis for adenovirus DNA in two cases. *J Infect Chemother* 2015; 21(12):857–63. doi: 10.1016/j.jiac.2015.08.018.
144. Hutspardol S, Essa M, Richardson S, Schechter T, Ali M, Krueger J et al. Significant Transplantation-Related Mortality from Respiratory Virus Infections within the First One Hundred Days in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(10):1802–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.015.
  145. Frange P, Peffault de Latour R, Arnaud C, Boddaert N, Oualha M, Avettand-Fenoel V et al. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2011; 49(6):2361–4. doi: 10.1128/JCM.00080-11.
  146. Davis D, Henslee PJ, Markesbery WR. Fatal adenovirus meningoencephalitis in a bone marrow transplant patient. *Ann Neurol* 1988; 23(4):385–9. doi: 10.1002/ana.410230412.
  147. Awosika OO, Lyons JL, Ciarlini P, Phillips RE, Alfson ED, Johnson EL et al. Fatal adenovirus encephalomyeloradiculitis in an umbilical cord stem cell transplant recipient. *Neurology* 2013; 80(18):1715–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182904f96.
  148. Bruno B, Gooley T, Hackman RC, Davis C, Corey L, Boeckh M. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(5):341–52. doi: 10.1016/s1083-8791(03)00102-2.
  149. Bagnis C, Izzidine H, Deray G. Tolérance rénale du cidofovir. *Thérapie* 1999; 54(6):689–91.
  150. Wu P-Q, Zeng S-Q, Yin G-Q, Huang J-J, Xie Z-W, Lu G et al. Clinical manifestations and risk factors of adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Guangzhou, China during the 2011-2014 period. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(4):e18584. doi: 10.1097/MD.00000000000018584.
  151. Tan D, Zhu H, Fu Y, Tong F, Yao D, Walline J et al. Severe Community-Acquired Pneumonia Caused by Human Adenovirus in Immunocompetent Adults: A Multicenter Case Series. *PLoS ONE* 2016; 11(3):e0151199. doi: 10.1371/journal.pone.0151199.
  152. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood* 2010; 116(25):5476–85. doi: 10.1182/blood-2010-04-259291.
  153. Greil J, Klein A, Bader P, Ebinger M, Beck R, Bock T C et al. Greil et al 2006 - Ribavirin prophylaxis and pre-emptive cidofovir treatment protect paediatric stem cell transplant recipients from life-threatening adenovirus infections 2006:166.
  154. Avivi I, Chakrabarti S, Milligan DW, Waldmann H, Hale G, Osman H et al. Incidence and outcome of adenovirus disease in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(3):186–94. doi: 10.1016/j.bbmt.2003.11.001.
  155. Wermke M, Kunkel-Razum Kathrin, Scholze-Stubenrecht Werner. Duden: Die deutsche Rechtschreibung. 24. Aufl.: Duden [Stand: 29.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.duden.de/rechtschreibung/praeemptiv>.
  156. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4):704–15. doi: 10.1128/CMR.00052-07.

157. Alvarez-Cardona JJ, Whited LK, Chemaly RF. Brincidofovir: understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *Future Microbiol* 2020; 15:389–400. doi: 10.2217/fmb-2019-0288.
158. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, Kurtzberg J, Chittick G, Brundage TM et al. Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(3):512–21. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.621.
159. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. *Eur J Haematol* 2019; 102(3):210–7. doi: 10.1111/ejh.13194.
160. Buchdahl RM, Taylor P, Warner JD. Nebulised ribavirin for adenovirus pneumonia. *Lancet* 1985; 2(8463):1070–1. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90941-9.
161. Morfin F, Dupuis-Girod S, Mundweiler S, Falcon D, Carrington D, Sedlacek P et al. In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther (Lond)* 2005; 10(2):225–9.
162. Lankester AC, Heemskerk B, Claas ECJ, Schilham MW, Beersma MFC, Bredius RGM et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(11):1521–5. doi: 10.1086/420817.
163. Kalpoe JS, van der Heiden PLJ, Barge RMY, Houtzager S, Lankester AC, van Tol MJD et al. Assessment of disseminated adenovirus infections using quantitative plasma PCR in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving reduced intensity or myeloablative conditioning. *Eur J Haematol* 2007; 78(4):314–21. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00821.x.
164. Lion T, Kosulin K, Landlinger C, Rauch M, Preuner S, Jugovic D et al. Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2010; 24(4):706–14. doi: 10.1038/leu.2010.4.
165. Morris CL, Painter W, Lanier R, Morris JD. Treatment of Adenovirus (ADV) Infections Resistant to Cidofovir (C) With CMX001 (CMX) in Pediatric Patients Receiving HCT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(2):S189. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.111.
166. Hiwarkar P, Amroliya P, Sivaprakasam P, Lum SH, Doss H, O'Rafferty C et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood* 2017; 129(14):2033–7. doi: 10.1182/blood-2016-11-749721.
167. Meena JP, Phillips RS, Kinsey S. Brincidofovir as a Salvage Therapy in Controlling Adenoviremia in Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41(7):e467-e472. doi: 10.1097/MPH.0000000000001480.
168. Rustia E, Violago L, Jin Z, Foca MD, Kahn JM, Arnold S et al. Risk Factors and Utility of a Risk-Based Algorithm for Monitoring Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections in Pediatric Recipients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(9):1646–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.014.

169. Lugthart G, Oomen MA, Jol-van der Zijde CM, Ball LM, Bresters D, Kollen WJW et al. The effect of cidofovir on adenovirus plasma DNA levels in stem cell transplantation recipients without T cell reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(2):293–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.012.
170. Toth K, Spencer JF, Dhar D, Sagartz JE, Buller RML, Painter GR et al. Hexadecyloxypropyl-cidofovir, CMX001, prevents adenovirus-induced mortality in a permissive, immunosuppressed animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(20):7293–7. doi: 10.1073/pnas.0800200105.
171. Brundage TM, Vainorius E, Chittick G, Nichols G. Brincidofovir Decreases Adenovirus Viral Burden, Which is Associated With Improved Mortality in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Salt Lake City, Utah, USA; 2018 [Stand: 28.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.chimerix.com/wp-content/uploads/2018/02/BMT-2018-AdVise-Poster.pdf>.
172. EMA decision of 16 November 2018 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a waiver for brincidofovir [Stand: 01.06.2020]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0348/2018-ema-decision-16-november-2018-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-waiver\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0348/2018-ema-decision-16-november-2018-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-waiver_en.pdf).
173. Expanded Access [Stand: 01.06.2020]. Verfügbar unter: <https://www.chimerix.com/patients-resources/expanded-access/>.
174. Florescu DF, Pergam SA, Neely MN, Qiu F, Johnston C, Way S et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(5):731–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.09.007.
175. Chan SY, Prockop SE, Boulad F, Papanicolaou GA, Lee YJ. Rapid Virologic Response to Brincidofovir in Children with Disseminated Adenovirus Infection. *Infect Chemother* 2020.
176. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(7):388–94. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11529489.
177. Chakrabarti S, Collingham KE, Fegan CD, Pillay D, Milligan DW. Adenovirus infections following haematopoietic cell transplantation: is there a role for adoptive immunotherapy? *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(3):305–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1702508.
178. Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K et al. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2012; 91(8):1305–12. doi: 10.1007/s00277-012-1440-3.
179. Feuchtinger T, Matthes-Martin S, Richard C, Lion T, Fuhrer M, Hamprecht K et al. Safe Adoptive Transfer of Virus-Specific T-cell Immunity for the Treatment of Systemic Adenovirus Infection After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Br J Haematol* 2006; 134(1):64–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06108.x.
180. Qian C, Campidelli A, Wang Y, Cai H, Venard V, Jeulin H et al. Curative or pre-emptive adenovirus-specific T cell transfer from matched unrelated or third party haploidentical

- donors after HSCT, including UCB transplantations: a successful phase I/II multicenter clinical trial. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1):102. doi: 10.1186/s13045-017-0469-0.
181. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, Kanie T, Kohno A, Tanimoto M et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(5):545–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702195.
182. Paolino K, Sande J, Perez E, Loechelt B, Jantusch B, Painter W et al. Eradication of disseminated adenovirus infection in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipient using the novel antiviral agent CMX001. *J Clin Virol* 2011; 50(2):167–70. doi: 10.1016/j.jcv.2010.10.016.
183. Odish MF, Barry J, Nettlow D, Yang J, Penziner S, Cowell A et al. Disseminated Adenovirus Resulting in ARDS Treated with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Brincidofovir. In: A47. CRITICAL CARE CASE REPORTS: MECHANICAL VENTILATION FROM NIV TO ECMO: American Thoracic Society; 052019. A1743-A1743.
184. Sudhindra P, Knoll B, Nog R, Singh N, Dhand A. Brincidofovir (CMX001) for the Treatment of Severe Adenoviral Pneumonia in Kidney Transplant Recipient. *Cureus* 2019; 11(8):e5296. doi: 10.7759/cureus.5296.
185. Hromas R, Clark C, Blanke C, Tricot G, Cornetta K, Hedderman A et al. Failure of ribavirin to clear adenovirus infections in T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(4):663–4.
186. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1(7712):1253–7. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91776-4.
187. Hurdiss DL, Morgan EL, Thompson RF, Prescott EL, Panou MM, Macdonald A et al. New Structural Insights into the Genome and Minor Capsid Proteins of BK Polyomavirus using Cryo-Electron Microscopy. *Structure* 2016; 24(4):528–36. doi: 10.1016/j.str.2016.02.008.
188. Saitoh K, Sugae N, Koike N, Akiyama Y, Iwamura Y, Kimura H. Diagnosis of childhood BK virus cystitis by electron microscopy and PCR. *J Clin Pathol* 1993; 46(8):773–5. doi: 10.1136/jcp.46.8.773.
189. Seif I, Khoury G, Dhar R. The genome of human papovavirus BKV. *Cell* 1979; 18(4):963–77. doi: 10.1016/0092-8674(79)90209-5.
190. Nilsson J, Miyazaki N, Xing L, Wu B, Hammar L, Li TC et al. Structure and assembly of a T=1 virus-like particle in BK polyomavirus. *J Virol* 2005; 79(9):5337–45. doi: 10.1128/JVI.79.9.5337-5345.2005.
191. Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, Calafell F, Girones R. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* 2001; 75(21):10290–9. doi: 10.1128/JVI.75.21.10290-10299.2001.
192. Jin L, Gibson PE, Booth JC, Clewley JP. Genomic typing of BK virus in clinical specimens by direct sequencing of polymerase chain reaction products. *J Med Virol* 1993; 41(1):11–7. doi: 10.1002/jmv.1890410104.

193. Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* 1993; 39(1):50–6. doi: 10.1002/jmv.1890390110.
194. Luo C, Bueno M, Kant J, Martinson J, Randhawa P. Genotyping schemes for polyomavirus BK, using gene-specific phylogenetic trees and single nucleotide polymorphism analysis. *J Virol* 2009; 83(5):2285–97. doi: 10.1128/JVI.02180-08.
195. Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, Nestasio I, Paganotti A, Veggiani C et al. BK virus sequences in specimens from aborted fetuses. *J Med Virol* 2010; 82(12):2127–32. doi: 10.1002/jmv.21923.
196. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; 10(2):91–9. doi: 10.1002/jmv.1890100203.
197. Haghghi MF, Seyyedi N, Farhadi A, Zare F, Kasraian L, Refiei Dehbidi GR et al. Polyomaviruses BK and JC DNA infection in peripheral blood cells from blood donors. *Braz J Infect Dis* 2019; 23(1):22–6. doi: 10.1016/j.bjid.2019.01.005.
198. Monini P, Rotola A, Lellis L de, Corallini A, Secchiero P, Albini A et al. Latent BK virus infection and Kaposi's sarcoma pathogenesis. *Int J Cancer* 1996; 66(6):717–22. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960611)66:6<717::AID-IJC1>3.0.CO;2-2.
199. Gu Z-Y, Li Q, Si Y-L, Li X, Hao H-J, Song H-J. Prevalence of BK virus and JC virus in peripheral blood leukocytes and normal arterial walls in healthy individuals in China. *J Med Virol* 2003; 70(4):600–5. doi: 10.1002/jmv.10436.
200. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981; 8(2):143–50. doi: 10.1002/jmv.1890080208.
201. Mattei M de, Martini F, Corallini A, Gerosa M, Scotlandi K, Carinci P et al. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer* 1995; 61(6):756–60. doi: 10.1002/ijc.2910610603.
202. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. *Clin Infect Dis* 2001; 33(2):191–202. doi: 10.1086/321813.
203. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71(1):115–23. doi: 10.1002/jmv.10450.
204. Zhong S, Zheng H-Y, Suzuki M, Chen Q, Ikegaya H, Aoki N et al. Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol* 2007; 45(1):193–8. doi: 10.1128/JCM.01645-06.
205. Alexandersson A, Koskenvuo M, Tiderman A, Lääperi M, Huttunen P, Saarinen-Pihkala U et al. Viral infections and immune reconstitution interaction after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis (Lond)* 2019; 51(10):772–8. doi: 10.1080/23744235.2019.1650198.
206. Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle

- cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(5):662–71. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.12.009.
207. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(10):797–804. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007.
208. Peinemann F, Villiers EM de, Dörries K, Adams O, Vögeli TA, Burdach S. Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Pediatr* 2000; 159(3):182–8. doi: 10.1007/s004310050047.
209. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, Artz AS, Parsad SD, Ramaprasad C et al. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(9):1038–1048.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.04.016.
210. Hu J, Li S, Yang M, Xu L, Zhang X, Zhao H et al. Incidence, risk factors and the effect of polyomavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Int Med Res* 2017; 45(2):762–70. doi: 10.1177/0300060517691795.
211. Umeda K, Kato I, Kawaguchi K, Tasaka K, Kamitori T, Ogata H et al. High incidence of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after second or third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2018; 22(4):e13183. doi: 10.1111/petr.13183.
212. Pérez-Huertas P, Cueto-Sola M, Escobar-Cava P, Fernández-Navarro JM, Borrell-García C, Albert-Marí A et al. BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Pediatric Population. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34(1):13–9. doi: 10.1177/1043454216631952.
213. Megged O, Stein J, Ben-Meir D, Shulman LM, Yaniv I, Shalit I et al. BK-virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(3):190–3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181f3e388.
214. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5394–6. doi: 10.1128/JCM.42.11.5394-5396.2004.
215. Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA et al. A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(4):363–70. doi: 10.1038/sj.bmt.1705909.
216. Cesaro S, Tridello G, Pillon M, Calore E, Abate D, Tumino M et al. A Prospective Study on the Predictive Value of Plasma BK Virus-DNA Load for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients After Stem Cell Transplantation. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4(2):134–42. doi: 10.1093/jpids/piu043.

217. Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang M-L, Myerson D et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106(3):1130–2. doi: 10.1182/blood-2004-12-4988.
218. Laskin BL, Denburg M, Furth S, Diorio D, Goebel J, Davies SM et al. BK viremia precedes hemorrhagic cystitis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8):1175–82. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.002.
219. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn B-M, Barkholt L et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica* 2006; 91(3):401–4.
220. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolini F-E et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(5):664–70. doi: 10.1038/bmt.2013.235.
221. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(1):12–21. doi: 10.1093/jac/dkx324.
222. Hassan Z. Management of refractory hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2011; 15(4):348–61. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01505.x.
223. Aksenova M, Tsetlina V, Gutovskaya E, Mitrofanova A, Balashov D, Maschan A. BK virus nephropathy in a pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2015; 19(1):E29–32. doi: 10.1111/petr.12411.
224. Bush R, Johns F, Betty Z, Goldstein S, Horn B, Shoemaker L et al. BK virus encephalitis and end-stage renal disease in a child with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2020:e13739. doi: 10.1111/petr.13739.
225. Ghinai R, Sutak J, Saleem M, Moppett J. BK virus nephropathy without haemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2020; 188(2):200. doi: 10.1111/bjh.16234.
226. Sanchez-Pinto LN, Laskin BL, Jodele S, Hummel TR, Yin HJ, Goebel J. BK virus nephropathy in a pediatric autologous stem-cell transplant recipient. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(3):495–7. doi: 10.1002/pbc.22860.
227. Shapiro S, Robin M, Espérou H, Devergie A, Rocha V, Garnier F et al. Polyomavirus nephropathy in the native kidneys of an unrelated cord blood transplant recipient followed by a disseminated polyomavirus infection. *Transplantation* 2006; 82(2):292–3. doi: 10.1097/01.tp.0000226172.68372.f9.
228. Verghese PS, Finn LS, Englund JA, Sanders JE, Hingorani SR. BK nephropathy in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009; 13(7):913–8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.01069.x.

229. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79(10):1277–86. doi: 10.1097/01.tp.0000156165.83160.09.
230. Mäntyjärvi RA, Meurman OH, Vihma L, Berglund B. A human papovavirus (B.K.), biological properties and seroepidemiology. *Ann Clin Res* 1973; 5(5):283–7.
231. Noordaa JV, Wertheim-van Dillen P. Rise in antibodies to human papova virus BK and clinical disease. *Br Med J* 1977; 1(6074):1471. doi: 10.1136/bmj.1.6074.1471-c.
232. Leung AYH, Chan MTL, Yuen K-Y, Cheng VCC, Chan K-H, Wong CLP et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):528–37. doi: 10.1086/427291.
233. Ito Y, Hino T, Honda A, Kurokawa M. Fluoroquinolones for BK viral complication after transplantation: Meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2020:e13433. doi: 10.1111/tid.13433.
234. Krejci K, Tichy T, Bednarikova J, Zamboch K, Zadrazil J. BK virus-induced renal allograft nephropathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018; 162(3):165–77. doi: 10.5507/bp.2018.018.
235. Cesaro S, Pillon M, Tridello G, Aljurf M, Martino R, Schroyens W et al. Relationship between clinical and BK virological response in patients with late hemorrhagic cystitis treated with cidofovir: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(6):809–13. doi: 10.1038/bmt.2012.247.
236. Lee S-S, Ahn J-S, Jung S-H, Ahn S-Y, Kim J-Y, Jang H-C et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Korean J Intern Med* 2015; 30(2):212–8. doi: 10.3904/kjim.2015.30.2.212.
237. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(12):783–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705678.
238. Lee J, Shahidullah M, Hotchkiss A, Coca-Prados M, Delamere NA, Pelis RM. A renal-like organic anion transport system in the ciliary epithelium of the bovine and human eye. *Mol Pharmacol* 2015; 87(4):697–705. doi: 10.1124/mol.114.096578.
239. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2):233–40. doi: 10.1086/599829.
240. Faraci M, Cuzzubbo D, Lanino E, Di Marco E, Cirillo C, Dallorso S et al. Low dosage cidofovir without probenecid as treatment for BK virus hamorrhagic cystitis after hemopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1):55–7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181812cb9.
241. Aldiwani M, Tharakan T, Al-Hassani A, Gibbons N, Pavlu J, Hrouda D. BK Virus Associated Haemorrhagic Cystitis. A systematic review of current prevention and treatment strategies. *Int J Surg* 2019; 63:34–42. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.01.019.

242. Kwon HJ, Kang JH, Lee JW, Chung N-G, Kim H-K, Cho B. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2013; 15(6):569–74. doi: 10.1111/tid.12136.
243. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(4):723–30. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.12.009.
244. Rascon J, Verkauskas G, Pasauliene R, Zubka V, Bilius V, Rageliene L. Intravesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2015; 19(4):E111-4. doi: 10.1111/ptr.12477.
245. Foster JH, Cheng WS, Nguyen N-Y, Krance R, Martinez C. Intravesicular cidofovir for BK hemorrhagic cystitis in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant* 2018; 22(3):e13141. doi: 10.1111/ptr.13141.
246. Tooker GM, Stafford KA, Nishioka J, Badros AZ, Riedel DJ. Intravesicular Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Pharmacother* 2020; 54(6):547–53. doi: 10.1177/1060028019897896.
247. Toptas T, Kaygusuz-Atagunduz I, Kani HT, Adiguzel C, Firatli-Tuglular T. Levofloxacin for the treatment of severe refractory BK virus-associated hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplantation recipients: A report of three cases. *Oncol Lett* 2014; 8(4):1775–7. doi: 10.3892/ol.2014.2381.
248. Alavi S, Yazdi MK, Parvin M, Zohrehbandian F, Azma R. Haemorrhagic cystitis due to BK virus in a child with ALL on standard chemotherapy without stem cell transplant. *Ecancermedalscience* 2013; 7:350. doi: 10.3332/ecancer.2013.350.
249. Wu K-H, Weng T, Wu H-P, Peng C-T, Sheu J-N, Chao Y-H. Effective treatment of severe BK virus-associated hemorrhagic cystitis with leflunomide in children after hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11):1193–5. doi: 10.1097/INF.0000000000000407.
250. Ordemann R, Naumann R, Geissler G, Bornhauser M, Schuler U, Ehninger G. Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen - report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(9):981–5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702380.
251. Duthie G, Whyte L, Chandran H, Lawson S, Velangi M, McCarthy L. Introduction of sodium pentosan polysulfate and avoidance of urethral catheterisation: improved outcomes in children with haemorrhagic cystitis post stem cell transplant/chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2012; 47(2):375–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.037.
252. Pello OM, Innes AJ, Bradshaw A, Finn S-A, Uddin S, Bray E et al. BKV-specific T cells in the treatment of severe refractory haemorrhagic cystitis after HLA-haploidentical haematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2017; 98(6):632–4. doi: 10.1111/ejh.12848.

253. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(9):925–31. doi: 10.1038/sj.bmt.1704252.
254. Cheuk DKL, Lee TL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL, Chan GCF. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int* 2007; 20(1):73–81. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00404.x.
255. Tirindelli MC, Flammia GP, Bove P, Cerretti R, Cudillo L, Angelis G de et al. Fibrin glue therapy for severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(10):1612–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.018.
256. Savva-Bordalo J, Pinho Vaz C, Sousa M, Branca R, Campilho F, Resende R et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(8):1095–8. doi: 10.1038/bmt.2011.228.
257. Hannick JH, Koyle MA. Canadian Urological Association Best Practice Report: Pediatric hemorrhagic cystitis. *Can Urol Assoc J* 2019; 13(11):E325–E334. doi: 10.5489/cuaj.5993.
258. Kaplan JR, Wolf JS. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *Journal of Urology* 2009; 181(2):641–6. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.037.
259. Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, Kaliski A, Claisse JP, Espérou H et al. Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70(12):1807–11. doi: 10.1097/00007890-200012270-00023.
260. Dudenredaktion. *Duden - Deutsches Universalwörterbuch: Das umfassende Bedeutungswörterbuch der deutschen Gegenwartssprache*. 9. Aufl.: Bibliographisches Institut GmbH; 2019.
261. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol* 2018; 28(3):e1980. doi: 10.1002/rmv.1980.
262. Hartline CB, Gustin KM, Wan WB, Ciesla SL, Beadle JR, Hostetler KY et al. Ether lipid-ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates: activity against adenovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 2005; 191(3):396–9. doi: 10.1086/426831.
263. Robak K, Zambonelli J, Bilinski J, Basak GW. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(5):495–502. doi: 10.1097/MEG.0000000000000833.
264. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001; 98(6):1971–8. doi: 10.1182/blood.v98.6.1971.

265. Jaiswal SR, Singhal P, Thatai A, Bhagwati G, Aiyer HM, Chakrabarti A et al. Impact of extended infusional mesna prophylaxis on the incidence of BK viraemia and hemorrhagic cystitis following post-transplantation cyclophosphamide and CTLA4Ig-based haploidentical transplantation. *Ann Hematol* 2020; 99(4):839–45. doi: 10.1007/s00277-020-03930-w.
266. Doan ML, Mallory GB, Kaplan SL, Dishop MK, Schecter MG, McKenzie ED et al. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(9):883–9. doi: 10.1016/j.healun.2007.06.009.
267. Cesaro S, Zhou X, Manzardo C, Buonfrate D, Cusinato R, Tridello G et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2005; 34(2):129–32. doi: 10.1016/j.jcv.2005.02.009.
268. Bhadri VA, Lee-Horn L, Shaw PJ. Safety and tolerability of cidofovir in high-risk pediatric patients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11(4):373–9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00391.x.
269. Edelstein CL. *Biomarkers of Kidney Disease*. 2nd ed. Saint Louis: Elsevier Science; 2016. Verfügbar unter: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4737236>.
270. Hosten AO. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations: BUN and Creatinine*. 3rd. Boston; 1990.
271. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):292–309. doi: 10.1053/ajkd.2003.50037.
272. Avner ED, Harmon W, Niaudet P. *Pediatric nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Verfügbar unter: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=booktext&NEWS=N&DF=bookdb&AN=01223029/5th\\_Edition/10&XPATH=/PG\(0\)](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=booktext&NEWS=N&DF=bookdb&AN=01223029/5th_Edition/10&XPATH=/PG(0)).
273. Anderson EJ, Guzman-Cottrill JA, Kletzel M, Thormann K, Sullivan C, Zheng X et al. High-risk adenovirus-infected pediatric allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients and preemptive cidofovir therapy. *Pediatr Transplant* 2008; 12(2):219–27. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00851.x.
274. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng Y-H et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol* 2014; 33(6):511–36. doi: 10.3109/08830185.2014.893301.

## **7 Erklärung zum Eigentel**

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Peter Lang durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. Peter Lang.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Katrin Kleine Hermelink und Dr. Robert Beck von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 31.03.2022

---

Sven Markus Oberwegner

## **8 Danksagung**

Ganz besonderer Dank sei meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Lang für die Überlassung des Themas, seine Ratschläge, die fachlichen Diskussionen sowie die geduldige und zeitintensive Betreuung.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Robert Beck für die Einarbeitung in die virologische Datenbank sowie die Unterstützung bei virologischen Fragen. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Birgit Walter für die Unterstützung bei der Recherche der Patienteninformationen bedanken.

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern Jürgen und Elisabeth für die stetige Ermutigung, technische Unterstützung sowie das Korrekturlesen dieser Arbeit.