

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Hartmut Döhner

**Inzidenz und Therapie Polyomavirus-induzierter
hämorrhagischer Zystitiden bei Patienten
nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Manja Lache
aus Leipzig

2008

Amtierender Dekan : Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter : Prof. Dr. M. Schmitt

2. Berichterstatter : Prof. Dr. T. Mertens

Tag der Promotion : 04.12.2009

„Science never solves a problem without creating ten more.“

George Bernard Shaw

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	III
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1 <i>Polyomaviridae</i>	1
1.1.1 Infektion mit dem BK-Virus	3
1.1.2 Die BK-Virus-assoziierte hämorrhagische Zystitis (HC)	3
1.1.3 Modelle der zellulären Pathogenese der hämorrhagischen Zystitis nach peripherer Stammzelltransplantation	4
1.1.4 Die konventionelle Therapie der BK-Virus-Infektion	6
1.1.5 Spezielle Therapieversuche der BK-Virus-Infektion	6
1.2 <i>Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)</i>	8
1.2.1 HSCT im Vergleich zu KMT	8
1.2.2 Konditionierung	9
1.2.3 Purging und T-Zell-Depletion	10
1.2.4 Opportunistische Infektionen	10
1.3 <i>Fragestellungen dieser Arbeit</i>	12
<u>2. Patienten und Methoden</u>	13
2.1 Patienten	13
2.2 Methoden	15
2.3 Quellen	16
2.4 Studienbeschreibung	17
2.5 Statistik	17
<u>3. Ergebnisse</u>	18
3.1 Anmerkung	18
3.2 Inzidenz	18
3.3 Krankheitsentitäten in den verschiedenen Gruppen	19
3.4 Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation	20
3.5 Verteilung der Geschlechter	22
3.6 Gesamtüberleben	22
3.7 T-Zell-Depletion	24

3.8	Ursprung des Transplantats	24
3.9	CD4+/CD8+ -Zellen	25
3.10	CD56+/CD16+/+ CD3- -Zellen	26
3.11	Klinik der BKV-induzierten HC	26
3.12	Therapeutische Ansätze	28
3.13	Konditionierung	32
4.	Diskussion	35
4.1	Anmerkung	35
4.2	Inzidenz	35
4.3	Krankheitsentitäten in den verschiedenen Gruppen	36
4.4	Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation	38
4.5	Verteilung der Geschlechter	40
4.6	Gesamtüberleben	40
4.7	T-Zell-Depletion	41
4.8	Ursprung des Transplantats	42
4.9	CD4+/CD8+ -Zellen	42
4.10	CD56+- / CD16+- / + CD3- -Zellen	43
4.11	Klinik der BKV-induzierten HC	44
4.12	Therapeutische Ansätze	45
4.13	Konditionierung	48
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	52
7.	Anhang	59
	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	59
8.	Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AML	Akute Myeloische Leukämie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ATG	Anti-T-Zell Globulin
BKV	BK-Virus
CD	Clusters of Differentiation
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COX	Cyclooxygenase
d	Tag
d+xx	Anzahl der Tage nach Stammzelltransplantation
DK	Dauerkatheter
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
E	Erkrankte
FLAMSA	Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Gr ⁻	Gram-negativ
Gr ⁺	Gram-positiv
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HC	Hämorrhagische Zystitis
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HSV	Herpes-simplex-Virus
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
i. v.	intravenös
JCV	JC-Virus
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarktransplantation
KOF	Körperoberfläche

LJ	Lebensjahre
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
n	Anzahl
NE	Nichterkrankte
n. e.	nicht eruierbar
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OMF	Osteomyelofibrose
PCR	Polymerase chain reaction
PGE 2	Prostaglandin E2
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNH	Peroxismale nächtliche Hämoglobinurie
p. o.	per os
PVAN	Polyomavirus-associated nephropathy
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RIT	Radioimmuntherapie
SAA	Schwere aplastische Anämie
SAP	Systems, Applications, Products in Data Processing
SD	Standardabweichung
SV40	Simian vacuolating virus 40
TBI	Total Body Irradiation
Tx	Transplantation
TCD	T-Zell-Depletion
VZV	Varizella-zoster-Virus
VP 1	Virales Protein 1 des BKV

1. Einleitung

1.1 Polyomaviridae

Polyomaviridae und *Papillomaviridae* bilden die Familie der *Papovaviridae*. Diese Einteilung wurde 1964 von Joseph Melnick aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten beider Gruppen eingeführt. Es handelt sich bei beiden Gruppen um Viren mit relativ kleinen, ikosaedrischen Kapsiden, die nicht von einer Membran umhüllt und somit „nackt“ sind. Die Polyomaviridae selbst lassen sich wiederum in zwei Gruppen einteilen. Man unterscheidet die eigentlichen Polyomaviren, die ausschließlich tierpathogen sind, von den SV40 und SV40-ähnlichen Viren. Die humanpathogenen BK- und JC-Viren gehören zu letzteren (siehe Tabelle 1).

Die Tierpathogenität der Polyomaviren betrifft vor allem Wellensittiche mit der Französischen Mauser (Rennerkrankheit) und Mäuse mit Neubildungen in der Niere.

Tabelle 1: Charakteristische Vertreter der Polyomaviren; SV40 = Simian vacuolating virus 40; BKV = BK-Virus; JCV = JC-Virus; HSCT = Hematopoietic stem cell transplantation; HIV = Human immunodeficiency virus

Virus	Klinisches Auftreten
SV40	Tierpathogenität (Rhesusaffe); fragliche Humanpathogenität (Non-Hodgkin-Lymphome, Mesotheliome)
BKV	Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation bei Immunsuppression; Hämorrhagische Zystitis nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)
JCV	Tödlich verlaufende Progressive multifokale Leukenzephalopathie bei Patienten mit HIV

Das SV40 wurde wahrscheinlich durch kontaminierte Polio- und Adenovirusimpfstoffe auf den Menschen übertragen, da die Impfstoffgewinnung anfänglich auf der Grundlage von Affennierenzellkulturen erfolgte.

Das JC-Virus ist verantwortlich für die Progressive multifokale Leukenzephalopathie. Obwohl diese Entmarkungskrankheit selten ist, hat sie in Folge zunehmender HIV-

Infektionen stark an klinischer Relevanz gewonnen. Durch den Befall der Makroglia kommt es zu einer zerstreut herdförmigen Demyelinisierung des Gehirns und meist innerhalb eines Jahres zum Tod (Bienz 2001).

1971 wurde durch die Problematik eines nierentransplantierten Patienten mit Ureterstenose zum ersten Mal die Frage der Viruspathogenität für den Menschen gestellt (Dropulic et al. 2008). B. K. waren seine Initialen. Der Ursprung des Namens *Polyoma* leitet sich von deren Fähigkeit ab, in vielen verschiedenen Organen Tumore erzeugen zu können. Diese Eigenschaft wurde erstmals 1953 von Ludwik Grosz beschrieben, der sich in seinen wissenschaftlichen Arbeiten vor allem mit Mäusen beschäftigte.

Im Inneren des ikosaedrischen Kapsids befindet sich das virale Genom (siehe Abbildung 1). Es handelt sich um ein kovalent geschlossenes und somit zirkuläres, doppelsträngiges DNA-Genom mit einer ungefähren Länge von 5200 Basenpaaren (Modrow et al. 2003). Die Vermehrung erfolgt über die Replikation, wobei das SV40-Virus hierfür membranverankerte MHC-Klasse-I-Antigene verwendet.

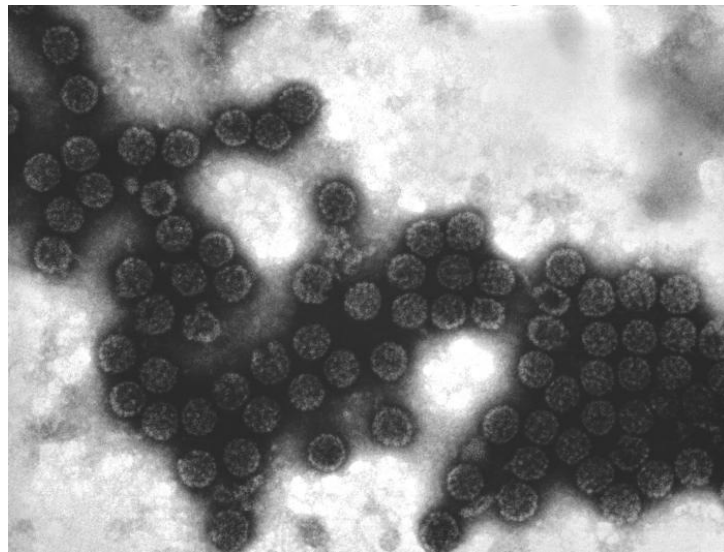


Abbildung 1: Simian vacuolating virions 40; negatively-stained transmission electron micrograph (aus Public Health Image Library PHIL: ID #274)

Die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung ist sehr hoch. Nahezu 100 % der Erwachsenen besitzen Antikörper gegen das BK-Virus und immerhin 80 % gegen das JC-Virus, wobei die Infektion mit BK-Virus in der Kindheit erfolgt. Beide entwickeln eine lebenslange Persistenz, die sich in den Nieren, im zentralen Nervensystem und auch in den Leukozyten lokalisiert (Hof und Dörries 2005). Man geht davon aus, dass die Übertragung der Erreger oral durch Schmierinfektion erfolgt, da gerade bei

Beeinträchtigung der Abwehrlage des Immunsystems, wie z. B. bei Schwangerschaft, BKV und JCV vermehrt im Urin ausgeschieden werden.

Eine Polyomavirusinfektion ist meist klinisch stumm. Gelegentlich zeigt sie sich beim immunkompetenten Kind als Atemwegserkrankung oder Zystitis. Im Rahmen einer Immunsuppression wie z. B. bei Knochenmark-, peripherer Blutstammzell- oder Nierentransplantationen kann es durch Reaktivierung der Infektion zu einer hämorrhagischen Zystitis und Ureterstenosen führen. Bei AIDS-Patienten sind auch Fälle von subakuter Meningoenzephalitis sowie Meningiome, Glioblastome und Osteosarkome beschrieben worden (Modrow et al. 2003). Nichtsdestotrotz existieren keine Studien, welche die Rolle des BKV als alleinige Ursache oder als Kofaktor für Krebs im Menschen belegen (Fioriti et al. 2005 b).

1.1.1 Infektion mit dem BK-Virus

Nachdem das BK-Virus oral über Schmierinfektion vom Organismus aufgenommen wird, gelangt es zunächst zu den Tonsillen, wo es sich vermehrt und lymphohämatogen ausbreitet. Es siedelt sich anschließend in den Nieren, Milz, Gehirn, Lymphknoten, Lunge und Leber an. Man geht davon aus, dass dieser Transport über einen vorherigen Befall der B-Lymphozyten stattfindet (Modrow et al. 2003). Bei einer Primärinfektion werden IgM- und IgG-Antikörper gebildet, während bei Reaktivierung nur IgG produziert wird.

Das BK-Virus lässt sich in einigen Zelllinien, z.B. HEK-Zellen (human embryonic kidney cells) vermehren. Nach ein bis zwei Wochen zeigen sich zytopathische Effekte wie Vakuolisierung, Zelllyse und Einschlusskörperchen. In der Routinediagnostik ist die Polymerase Kettenreaktion (PCR) die Nachweismethode der Wahl, obwohl ein positives Testergebnis wegen der lebenslangen Persistenz der Viren noch keine eindeutige diagnostische Wertigkeit besitzt (Hof und Dörries 2005).

1.1.2 Die BK-Virus-assoziierte hämorrhagische Zystitis (BKV-HC)

Die hämorrhagische Zystitis (HC) ist eine häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation (HSCT) vor allem in Zusammenhang mit dem therapeutischen Einsatz von Cyclophosphamid, welches im Rahmen der Konditionierung verwendet wird. Sie tritt häufig innerhalb von 48 Stunden nach der Cyclophosphamid-Infusion klinisch in Erscheinung. Man spricht auch von einer „early-onset“ Zystitis. Die davon klar abzugrenzende virusinduzierte HC tritt später auf, dauert länger an und wird „late-onset“

Zystitis genannt. Die BKV-HC kann nicht nur nach allogener, sondern auch nach einer autologen Stammzelltransplantation auftreten. Etwa 64 % aller Patienten mit der Virusinfektion entwickeln nach allogener Transplantation eine HC (Roskopf et al. 2006), wobei die Angaben in der Literatur sehr variabel sind.

Die Klinik äußert sich oft in Form einer Dysurie und Pollakisurie. Nicht selten kommt eine Mikro- oder Makrohämaturie hinzu. In schweren Fällen berichten Patienten auch über Tenesmen. Die Dauer der BKV-HC beträgt in der Regel fünf bis sieben Tage, wobei die Mikrohämaturie noch länger andauern kann.

1.1.3 Modelle der zellulären Pathogenese der hämorrhagischen Zystitis nach peripherer Stammzelltransplantation

Man geht heute davon aus, dass die Polyomavirus-induzierte hämorrhagische Zystitis in drei Phasen abläuft (Leung et. al 2005 b). Siehe dazu Abbildung 2.

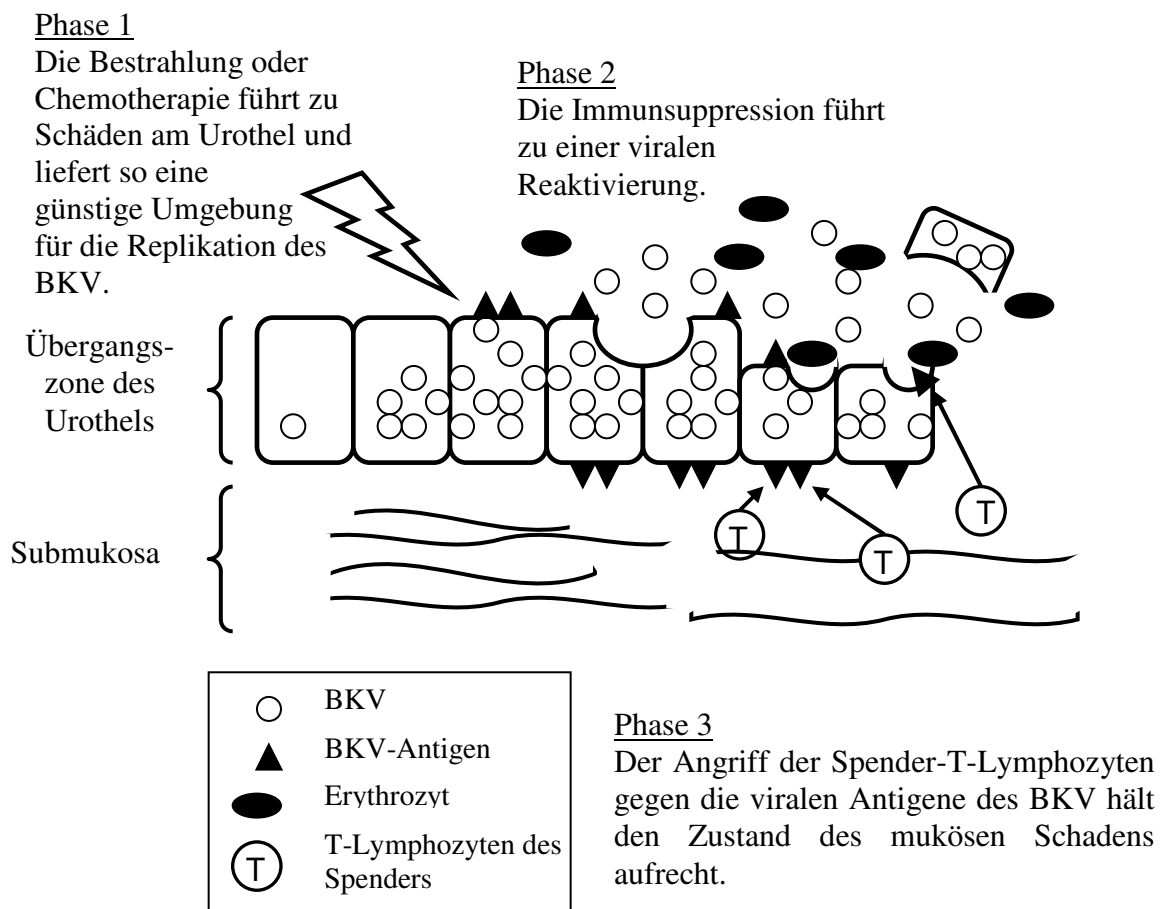


Abbildung 2: Modell der hämorrhagischen Zystitis nach Stammzelltransplantation in drei Phasen (modifiziert nach Leung et al. 2005 b); BKV = BK-Virus

In der ersten Phase kommt es unter der Behandlung mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung zu einer Schädigung von Urothelzellen, welche das passende Milieu für die Replikation des BK-Virus bilden. Die Immunsuppression im Rahmen der Konditionierung vermindert die BKV-spezifische zelluläre Immunität, was sich ebenfalls förderlich auf die Virusreplikation auswirkt. In dieser zweiten Phase kommt es zu den bereits beschriebenen zytopathischen Effekten, wobei das Virus nun auch im Urin nachweisbar ist. In der letzten Phase schließt sich die Invasion der Spender-T-Zellen an die hämatopoetische Rekonstitution an, was zum Wiederauftreten der Anti-BKV-Immunität der Lymphozyten des Spenders führt. Diese immunkompetenten Zellen beginnen nun eine immunologische Reaktion gegen die viralen Antigene, die das geschädigte Urothel präsentiert. Durch diesen Angriff entstehen enorme Schäden in der Mukosa und die für eine schwere HC typische Hämorrhagie. Diese Reaktion erinnert an das Inflammatorische Rekonstitutions-Immunsyndrom (IRIS).

IRIS ist ein Syndrom bei AIDS-Patienten und Immunsupprimierten, bei welchem das Individuum auf eine opportunistische Infektion, mit z. B. CMV, VZV, Mykobakterien und *Pneumocystis jiroveci*, in Form einer überschießenden entzündlichen Reaktion antwortet, obwohl das Immunsystem sich zuvor erholt hatte. Durch die Unterdrückung der CD4+ -Zellen, bedingt durch die Grunderkrankung HIV oder immunsuppressive Medikamente, reagieren Patienten auf eine Infektion vorwiegend klinisch stumm. Ursachen sind noch nicht gefunden. Spekulativ geht man von einer Kombination aus grundsätzlicher Antigenlast, Grad der Immunrekonstitution nach antiretroviraler Therapie und genetischer Anfälligkeit des Patienten aus. Männer, junge Menschen, Patienten mit Erstgabe der antiretroviralen Medikation und Patienten mit geringer CD4+ -Zellzahlen bei gleichzeitig hoher Viruslast gehören zu den Risikopatienten. Durch ein breites Erregerspektrum und bislang fehlender diagnostischer Möglichkeiten stellt die Therapie weiterhin eine große Herausforderung an die Medizin dar (Murdoch et al. 2007).

Es existieren weitere Viren, die ebenfalls eine HC auslösen können wie vor allem Adenoviren bei Kindern. Einen Zusammenhang zwischen HC nach HSCT und Adenoviren konnte nicht nachgewiesen werden, da die meisten Patienten eine Infektion mit BKV hatten. Neuere Studien wiesen im Urin von Patienten mit HC CMV nach. Es wird ein Zusammenhang zwischen BKV und CMV-Reaktivierung vermutet, wobei genauere Ergebnisse abzuwarten sind (Leung et al. 2005 b).

1.1.4 Die konventionelle Therapie der BK-Virus-Infektion

Eine kausale Therapie der BKV-Infektion gibt es derzeit nicht. Die Behandlung erfolgt supportiv und symptomatisch. Flüssigkeitszufuhr, die Alkalisierung des Urins, Spülen der Blase, Schmerzmanagement, Antibiotika und eine adäquate Thrombozytenanzahl sind wesentliche Bestandteile der Therapie. Die intravesikale Installation mit Formalin, Alaun, Silbernitrat oder Prostaglandin E2 finden vor allem bei schweren Fällen Einsatz, werden aber aufgrund heftiger Nebenwirkungen wie Blasenspasmen immer weniger eingesetzt (Roskopf et al. 2006).

Zukünftig sollte die Prophylaxe in den Vordergrund treten. Patienten, die im Rahmen der Konditionierung mit Cyclophosphamid behandelt werden, sollten mittels ausreichender Hydrierung und Uromitexan (Mesna® - Mercapto-ethansulfonat-natrium) zeitgleich therapiert werden. Akrolein als aktiver Metabolit des Cyclophosphamids kann eine HC auslösen (Sommerkamp und Finke 1998).

Das Purinanalogon Cidofovir hemmt die Replikation von BKV *in vivo* und *in vitro*, beschränkt sich aber aufgrund seiner myelo- und nephrotoxischen Wirkung selbst beim Einsatz in der Prophylaxe.

Neuere Studien beweisen die Fähigkeit von Chinolonen die virale Replikation zu behindern. Aufgrund häufiger Antibiotikagabe in der Standardtherapie im Rahmen einer HSCT, ist dies eine Medikamentengruppe, die zukünftig an Bedeutung gewinnen wird. Der therapeutische Zeitrahmen sollte mindestens fünf Wochen betragen, weil in diesem Zeitrahmen am häufigsten die BKV- Virämie auftritt (Leung et al. 2005 b).

1.1.5 Spezielle Therapieversuche der BK-Virus-Infektion

Ein möglicher Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt. Dieses Flussdiagramm soll stufenweise die vorstellbare Therapiekaskade darlegen.

Bei einem mit Cidofovir behandeltem Patienten (Dosis: 5 mg/kg KG; wöchentlich über 4-6 Wochen) habe sich nach zwei Wochen Symptomatik und Virämie verbessert. Häufige Nebenwirkungen der Behandlung sind Nausea und Vomitus (Roskopf et al. 2006). Bei anderen Patienten zeigte sich keine Besserung unter der Behandlung mit Cidofovir.

Leflunomid (Arava®) ist ein „disease modifying anti-rheumatic drug“ (DMARD) mit antientzündlichen, antiproliferativen und immunmodulierenden Eigenschaften. Während die Wirkung bei der Polyomavirus-assoziierten Nephropathie schon gesichert ist, bräuchte

es derzeit Studien die dies für die HC beweisen könnten. Es ist jedoch fraglich, ob sich der Einsatz von Leflunomid aufgrund der langen Zeit bis zum Eintreten der Wirkkonzentration nicht selbst limitiert.

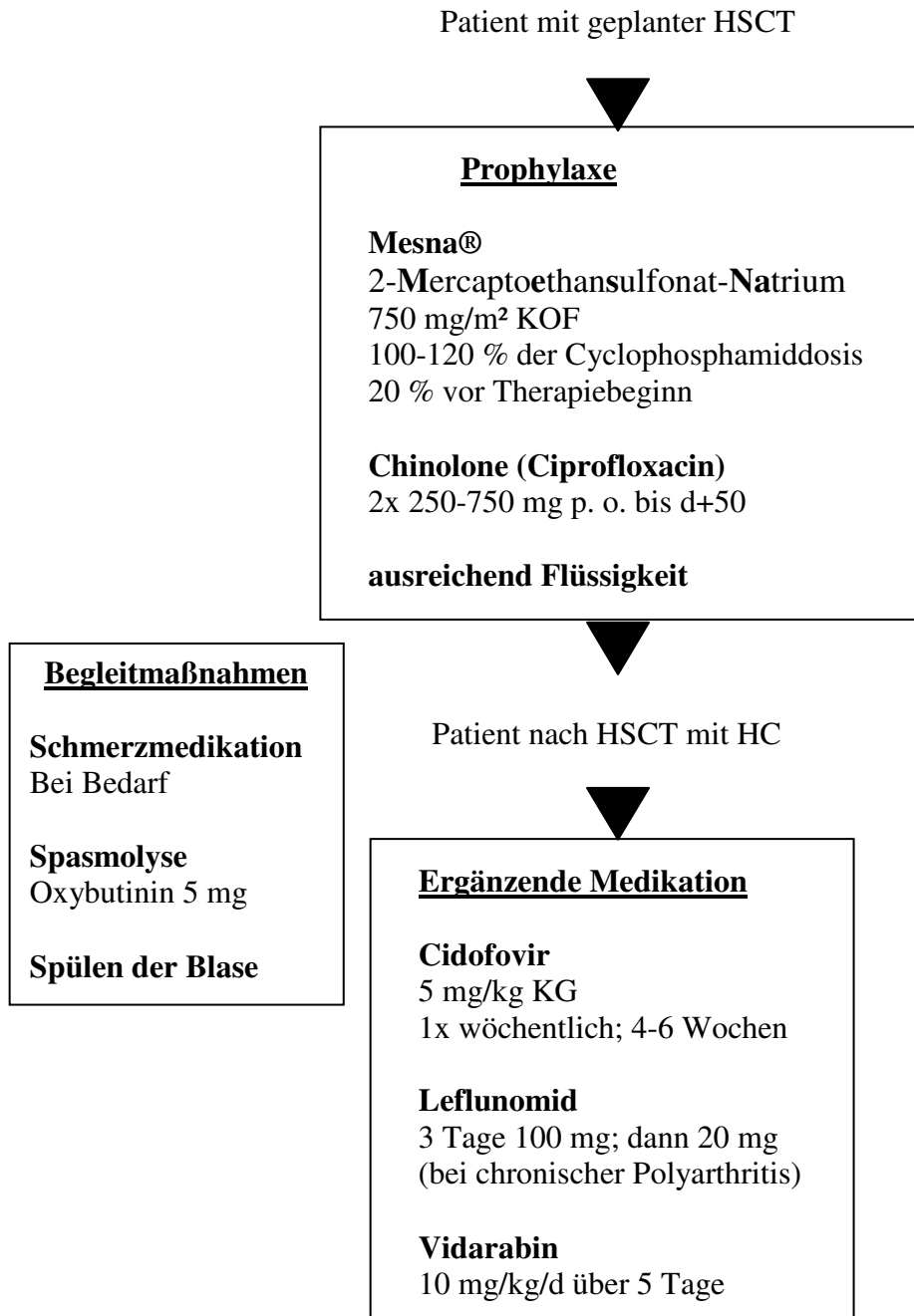


Abbildung 3: Möglicher Behandlungsalgorithmus einer hämorrhagischen Zystitis; HSCT = Hematopoietic stem cell transplantation; HC = Hämorrhagische Zystitis; KOF = Körperoberfläche; p. o. = per os; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; d = Tag; d+50 = 50 Tage nach Transplantation

Vidarabin (Ara-A) ist ein Virostatikum gegen doppelsträngige DNA-Viren, welches in die frühe Phase der DNA-Synthese eingreift. Chapman et al. (1991) therapierten einen 23jährigen Patienten mit BKV-HC über fünf Tage mit Vidarabin 10 mg/kg KG/Tag. Innerhalb von zwei Tagen besserten sich die Symptome, welche nach einer Woche komplett verschwanden. Nach dem 16. Tag konnte das Virus im Urin nicht mehr nachgewiesen werden. Einige andere Fallberichte stützen diesen Fall mit ähnlichen Ergebnissen (Roskopf et al. 2006). Nebenwirkungen waren Vomitus, Diarrhoe, Tremor, Kopfschmerzen, Zeichen von Klaustrophobie und erhöhte Leberenzyme.

Die Wirksamkeit von Ciprofloxacin bei HC untersuchten Leung et al. (2005 a). Die Viruslast war geringer als die der Patienten unter Cephalosporinbehandlung und weniger Probanden entwickelten eine HC. Daneben wiesen sie eine Reduzierung der BKV Reaktivierung post-HSCT nach.

Es sind prospektive Studien abzuwarten, die eine einheitliche Therapie für die BKV-HC aufstellen.

1.2 Die Stammzelltransplantation (HSCT)

Man unterscheidet die hämatopoetische Stammzelltransplantation zwischen autologer, d.h. Spender und Empfänger sind eine Person, und allogener Form, d.h. Spender und Empfänger sind zwei verschiedene Personen. Die allo-HSCT findet vor allem Anwendung in der Behandlung von refraktären Leukämien und malignen Lymphomen bei Patienten mit Hochrisikofaktoren oder Rezidiv der Erkrankung.

Um einen kompatiblen Spender zu finden, werden verschiedene Merkmale auf den Leukozyten untersucht, die sogenannten Humanen Leukozytenantigene (HLA). Je weniger Gemeinsamkeiten Spender und Empfänger haben, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), d.h. einer Abstoßungsreaktion. Nur etwa 30 % aller Patienten finden einen passenden Spender im Kreis der Familie.

1.2.1 HSCT im Vergleich zu KMT

1978 wurde in Ulm die erste allogene Stammzelltransplantation durchgeführt und damit auch die erste in der gesamten Bundesrepublik Deutschland. Während man bis zum Ende der Achtzigerjahre auf das Knochenmark als Stammzellquelle angewiesen war, haben

gerade Entwicklungen in den letzten Jahren für entscheidende Veränderungen geführt. Die Entdeckung des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), welches vor allem periphere Blutzellen mobilisiert, löste das Knochenmark als Quelle für Stammzellen bei autologen Transplantationen ab. Auch für die allogene Situation werden die Blutstammzellen bevorzugt. Vorteile sind die einfache Gewinnbarkeit sowie die hohe Regenerationskinetik (Dreger 2004 a).

1.2.2 Konditionierung

Vor der eigentlichen Transplantation findet die Hochdosistherapie statt bzw. eine Kombination aus Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie. Ziel ist die Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger, damit die später transplantierten Stammzellen sicher Anwachsen. Des Weiteren wird eine Myeloablation erzeugt, um Raum für die Spender-Hämatopoese zu schaffen. Hauptziel dieser Konditionierung ist das Bekämpfen der eigentlichen hämatologischen Systemerkrankung mittels antitumorösen Effekts.

Man unterscheidet zwischen Radioimmuntherapie (RIT), dosisreduzierter Immuntherapie (RIC) und klassischer myeloablativer Konditionierung. Bei letzterer wird der Patient mit einer Ganzkörperbestrahlung und hochdosierten Medikamenten auf die Transplantation vorbereitet.

Bei der sogenannten „Minitransplantation“ (RIC) liegt das Hauptgewicht auf der Immunsuppression nicht auf der antileukämischen Wirkung. Die verminderte Toxizität der Behandlung durch neuere Medikamente geht jedoch zu Lasten der Wirksamkeit gegen die Leukämie. Der Stellenwert der RIC ist aufgrund kurzer Beobachtungszeiten auf lange Sicht noch nicht geklärt. Indikationskriterien sind trotz guter Erfahrungen bei älteren Patienten (>50. Lebensjahr), bei eingeschränkter Organfunktion oder Patienten mit Plasmozytom noch nicht eindeutig definiert.

Unter der Radioimmuntherapie versteht man die gezielte Bestrahlung des Knochenmarks mittels Ibritumomab-Tiuxetan und dem strahlenden Radioisotop Yttrium-90 mit relativ kurzer Reichweite. Die RIT geht mit weniger Nebenwirkungen als die konventionellen Methoden einher. Gleichzeitig kann mit einer höheren Dosis bestrahlt werden, was wiederum eine höhere Wirksamkeit gewährleistet. Es sollten jedoch nicht mehr als 25 % Tumorzellen im Knochenmark nachweisbar sein.

Bei Hochstrisikoleukämiepatienten ist eine Kombination aus RIT und der klassischen Konditionierung Mittel der Wahl, um die Zahl der Rezidive zu vermindern.

Bei vorbelasteten geschwächten Patienten greift man oft zu einer Kombination von RIT und RIC, die mit erheblich weniger Nebenwirkungen verbunden ist.

1.2.3 Purging und T-Zell-Depletion

Bei autologen Transplantationen bilden die Stammzellen des Erkrankten die Grundlage des Transplantats. Bei Erkrankungen wie Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren ist das Knochenmark oft mitbetroffen, weshalb das Transplantat mit Tumorzellen kontaminiert sein könnte. Diese könnten dann Ursache von Rezidiven der Erkrankung sein. Deshalb wurden Methoden entwickelt, um diese Tumorzellen aus dem gewonnenen Blutprodukt bzw. Knochenmark zu beseitigen. Man unterscheidet zwischen der Anreicherung von CD34-Zellen (CD34-Selektion) und der Beseitigung der Tumorzellen aus dem Transplantat (Purging). Dies wird erreicht durch immunomagnetische Positivselektion mittels CD34-Antikörpern. Das geschieht *ex-vivo* in automatischen Zellseparationsgeräten. Obwohl die anderen hämatopoetischen Zellen nicht geschädigt werden und die Zahl der unerwünschten Zellen deutlich sinkt, ist der klinische Nutzen dennoch umstritten. Gründe für die verschwommenen klinischen Ergebnisse sind möglicherweise der nicht ausreichend effiziente Selektionsprozess. Tumorzellen bleiben im Transplantat zurück. Es kann jedoch auch an der Hochdosistherapie liegen, die nicht alle verbleibenden Tumorzellen im Erkrankten eliminiert (Ostermann 2002).

Wenn die Menge an T-Zellen unter 10^5 je kg Körpergewicht des Empfängers beträgt, lässt sich die GvHD zuverlässig verhindern. Zur Zeit ist die TCD jedoch kein Standardverfahren (Dreger 2004 b).

Vorteil der indirekten T-Zell-Depletion durch CD34-Anreicherung ist das Vorbeugen einer GvHD ohne zusätzliche GvHD-Prophylaxe. Diese würde sonst mit einer weiteren Immunsuppression einhergehen. Nachteile der T-Zell-Depletion sind das schlechtere Annehmen des Transplantats (Engraftment) sowie die verzögerte Immunrestitution mit vermehrten Infektionen und eventuell erhöhte Rezidivraten bei manchen Malignomen (Pfeiffer 2004).

1.2.4 Opportunistische Infektionen

Bei den opportunistischen Erregern unterscheidet man Pilze, Bakterien, Protozoen und Viren (s. Abb. 4).

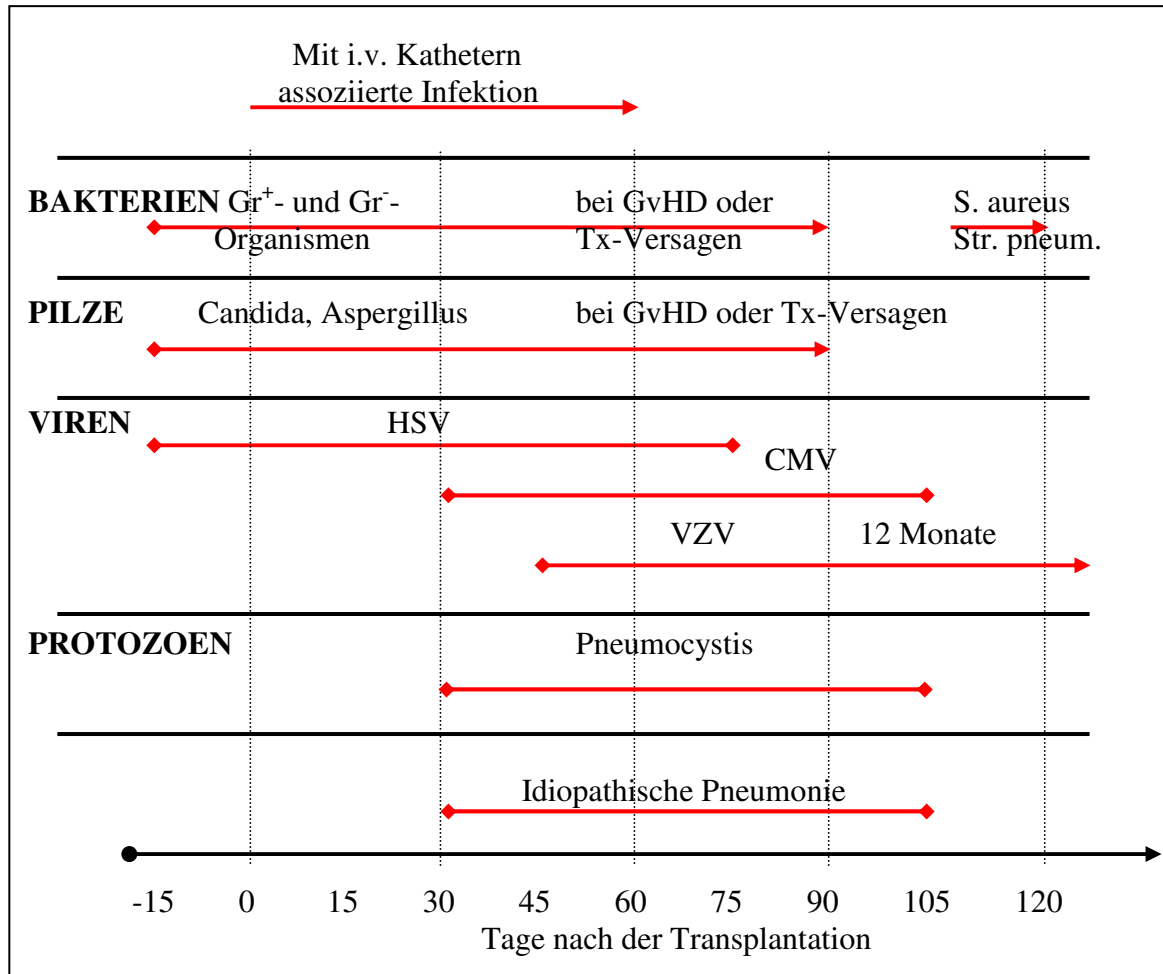


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf verschiedener Infektionen nach Stammzelltransplantation (modifiziert nach Hoffbrand et al. 2003); i. v. = intravenös; Gr⁺ = Grampositiv; Gr⁻ = Gram-negativ; GvHD = Graft-versus-Host-Disease; Tx = Transplantation; S. = Staphylococcus; Str. pneum. = Streptococcus pneumoniae; HSV = Herpes-simplex-Virus; CMV = Zytomegalievirus; VZV = Varizella-zoster-Virus

Infektiösen Komplikationen sind durch die starke Mukositis und lange Zytopenie der Transplantierten häufiger und schwerwiegender als bei Immunkompetenten.

Die folgenden Empfehlungen zur Prophylaxe orientieren sich an den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in Hämatologie und Onkologie (Link et al. 2006).

Die antimykotische Prophylaxe erfolgt mittels Gabe von Fluconazol. Oberflächliche Candida-Infektionen wie Mundsoor werden vermindert. Bei Aspergillus-Infektionen, die sich klinisch als Pneumonie oder als generalisierter Befall der inneren Organe zeigen, profitieren Patienten nicht direkt von der Prophylaxe, jedoch wird das Gesamtüberleben verbessert und die Amphotericin-Gabe verzögert (Goodman et al. 1992).

Bei bakteriellen Infektionen spielen Mykobakterien und Salmonellen eine Rolle. Man beugt hier mit zweimaliger Gabe von Ciprofloxacin 500 mg p. o. vor. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist noch nicht nachgewiesen.

Protozoen wie *Pneumocystis jiroveci* und *Toxoplasma gondii* stellen ebenfalls eine Komplikation dar. Erstgenanntes befällt vor allem die Lunge. Toxoplasmen verursachen meist neurologische Symptome. Die Prophylaxe erfolgt mit Cotrimoxazol 2x960 mg an zwei Tagen oder alternativ mit Pentamidin 300 mg alle vier Wochen.

Um eine Aggravation der Mukositis durch das Herpes-simplex-Virus zu verhindern erfolgt die antivirale Prophylaxe mit Aciclovir 800-1600 mg p.o. bzw. 250 mg i.v. dreifach. Bei Patienten mit stark verminderter T-Zell-Funktion empfiehlt sich die Fortführung der Therapie mit niedrigen Dosen, um einer Reaktivierung von Varizella-zoster-Infektion vorzubeugen. CMV ist ein häufiger Erreger der interstitiellen Pneumonie, eine der häufigsten Todesursachen nach HSCT. Der CMV-Reaktivierung beugt man medikamentös üblicherweise nicht vor, sondern veranlasst Virämie-Screenings mit virostatischer Intervention bei gesichertem Nachweis.

Nicht zuletzt ist auch das BK-Virus ein opportunistischer Erreger.

1.3 Fragestellungen dieser Arbeit

Mittels dieser Untersuchung soll untersucht werden, ob die BKV-induzierte HC eine häufige klinische Erscheinung bei Patienten nach HSCT darstellt, die vielleicht oft in ihrer Inzidenz unterschätzt wird. Mögliche Risikofaktoren im evaluierten Kollektiv sollen definiert werden. Darüber hinaus soll eine Auswertung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen erfolgen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Der Zeitraum der retrospektiven Betrachtung lag zwischen April 2004 bis April 2006 und beträgt damit zwei Jahre. In die Studie wurden 107 Patienten eingeschlossen. Alle erhielten im Rahmen der Behandlung ihrer Grunderkrankung eine allogene HSCT im Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung Innere Medizin III. 40 Patienten (37,4 %) fanden einen Familienspender und 67 (62,6 %) waren auf einen Fremdspender angewiesen.

Das männliche Geschlecht überwiegt mit einer Anzahl von 59 Probanden (55,1 %). 48 Frauen (44,9 %) machen den anderen Teil der Gruppe aus.

Der älteste Proband war zum Zeitpunkt der Transplantation 68 Jahre alt, während der Jüngste 17 Jahre alt war. Das Durchschnittsalter betrug 45,6 Jahre (Standardabweichung 12,3 Lebensjahre). 48 der Probanden waren über 50 Jahre alt. 27 Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation in der vierten Lebensdekade und 17 in den Dreißigern. 15 Probanden waren jünger als 30 Lebensjahre.

Die Krankheitsbilder waren gemischt (s. Abb. 5). 40% des Patientenkollektivs hatten als Grunderkrankung eine AML. Das Plasmozytom und die ALL sind sich von der Größe der Gruppen sehr ähnlich, vergleichbar wie die Gruppe der Patienten mit NHL und CLL. Die anderen Gruppen sind aufgrund der geringen Fallzahl zunächst zu vernachlässigen.

31 % der Patienten erhielten die Reduced Intensity Conditioning (RIC) mit Fludarabin, Melphalan und ATG. Eine ähnlich große Gruppe (29 %) bekam die Radioimmuntherapie (RIT). 14 % bestritten die Konditionierung nach dem FLAMSA-Protokoll mit Amsacrin. 26 % fallen unter die Rubrik sonstige Konditionierungsmaßnahmen (s. Ergebnissteil).

Es ergab sich die Unterteilung des gesamten Patientenkollektivs in zwei Gruppen. Zum einen die Fraktion der Patienten ohne eine HC (n = 76) und zum anderen die Fraktion der Patienten mit einer HC (n = 31) im Laufe ihrer Behandlung.

Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug im Durchschnitt 12,8 Monate, wobei der kürzeste Zeitraum kaum einen Monat betrug und der längste 24 Monate.

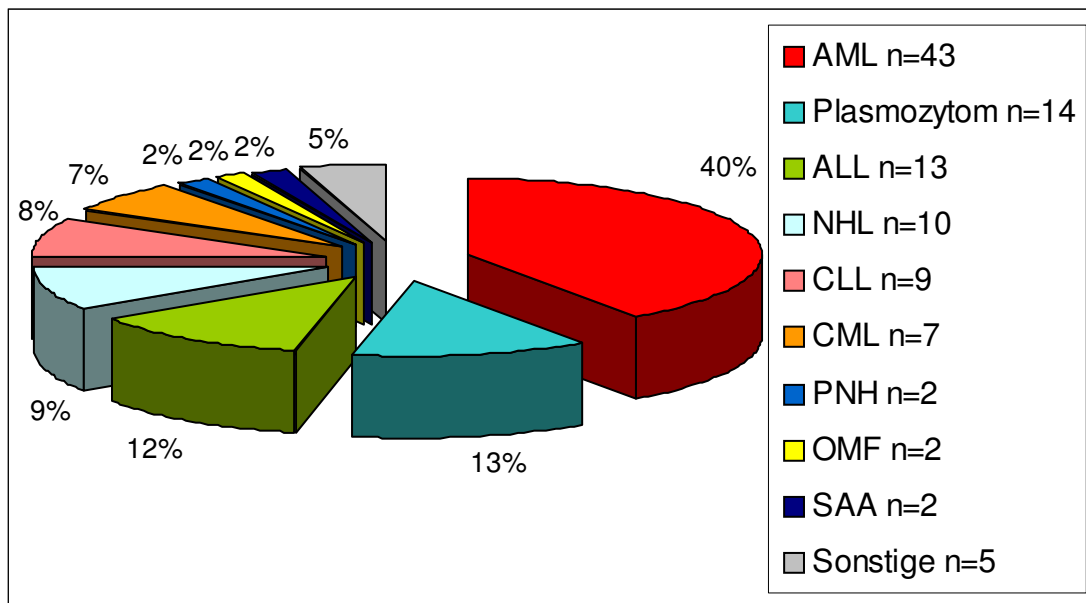


Abbildung 5: Krankheitsentitäten im Gesamtkollektiv (n = 107); AML = Akute Myeloische Leukämie; ALL = Akute Lymphatische Leukämie; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; CLL = Chronische Lymphatische Leukämie; CML = Chronische Myeloische Leukämie; PNH = Peroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; OMF = Osteomyelofibrose; SAA = Schwere aplastische Anämie; n = Anzahl

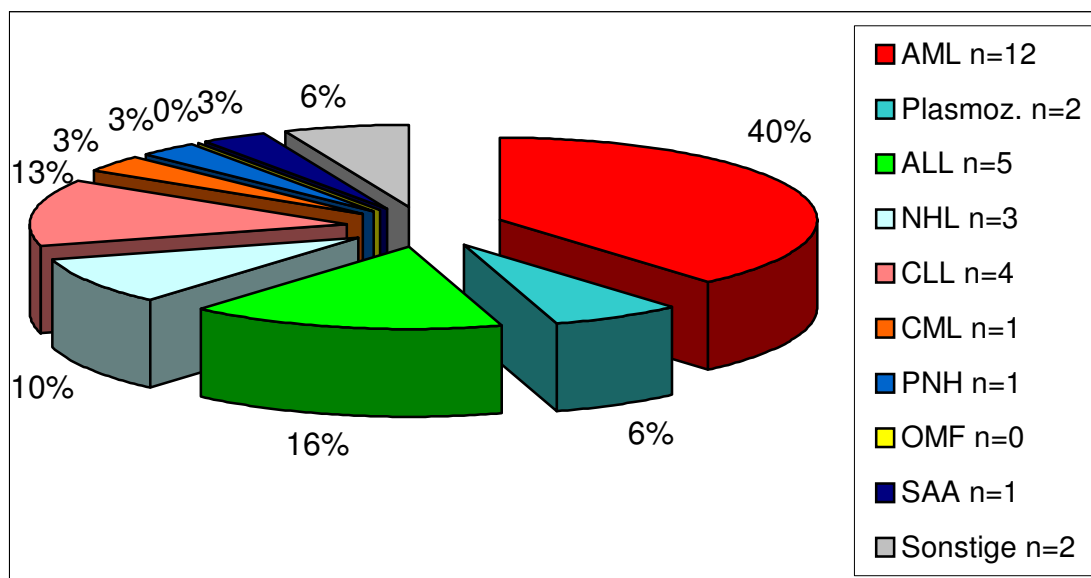


Abbildung 6: Krankheitsentitäten innerhalb der Patientengruppe mit hämorrhagischer Zystitis (n = 31); ALL = Akute Lymphatische Leukämie; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; CLL = Chronische Lymphatische Leukämie; CML = Chronische Myeloische Leukämie; PNH = Peroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; OMF = Osteomyelofibrose; SAA = Schwere aplastische Anämie; n = Anzahl

In der Fraktion der Fälle mit BKV-induzierter HC (n = 31) betrug das Durchschnittsalter 41,7 Jahre. 58 % der Probanden (18 von 31) waren Männer und somit 42 % Frauen (13 von 31). Innerhalb der Patienten mit HC sieht die Verteilung der Grunderkrankung ähnlich aus wie der Blick auf das gesamte Patientenkollektiv (Vergleich Abb. 5 und Abb. 6). Die Konditionierungsmaßnahmen zwischen dem Gesamtkollektiv und den Zystitisfällen unterscheiden sich vor allem in der Gruppe der Behandelten mit RIC. Die Prozentzahl hat sich mehr als halbiert. Dafür wurden unter den 31 Probanden nahezu 10 % mehr Patienten mit FLAMSA vorbehandelt.

Es ist unbekannt, wie viele der Probanden zu Beginn der Therapie BKV positiv waren. Im Hinblick darauf, dass nahezu 100 % der Gesamtbevölkerung positiv sind, können wir eine Neuinfektion innerhalb der untersuchten Einheit so gut wie ausschließen. Klinisch ist dieser Nachweis ebenfalls irrelevant.

Fünf Patienten des Gesamtkollektivs hatten ebenfalls eine HC. Mittels Urin-Stix konnte hier eindeutig eine bakterielle Ursache festgestellt werden. Laut genauerem Nachweis waren Staphylokokken und Enterokokken ursächlich. Diese fünf Probanden sind bei den 31 HC-Erkrankten nicht mit eingeschlossen und gehören zu der Gruppe der Nichterkrankten.

Außerdem ist zu erwähnen, dass zusätzlich zu den 31 BKV-positiven HC-Patienten weitere fünf Personen positiv auf das BK-Virus getestet wurden allerdings bei der retrospektiven Betrachtung nachweislich keine HC auftrat. Der Anlass der Testung ist rückblickend nicht nachvollziehbar. Diese Probanden sind im weiteren Verlauf und bei der statistischen Auswertung (s. Ergebnisteil) nicht mit eingeschlossen. Bei den nachfolgenden Vergleichen wird daher immer von den 31 BKV-induzierten Zystitisfällen gegenüber den 71 Nichterkrankten ausgegangen.

2.2 Methoden

Der Nachweis des BKV wurde von der Abteilung Virologie des Universitätsklinikums Ulm (Leiter: Professor Dr. med. T. Mertens) durchgeführt. Material hierfür war Urin. Die Methode der Wahl war die PCR. Das Anzüchten von Gewebekulturen ist nicht praktikabel, da die Ansprüche des Virus an die Wirtszellen zu hoch sind.

2.3 Quellen

Die Hauptquelle dieser Studie war das Arztbriefsystem der Abteilung für Innere Medizin III (s. Abb. 7). Hier war der Zugriff auf sämtliche Arztbriefe, Laborergebnisse und Daten der Patienten der Studie möglich.

Zur Ergänzung dienten die Originalakten der Patienten. Diese befanden sich auf der KMT-Station. Hier waren Einblicke in die Klinik der Infektion und Eindrücke über den zeitlichen Rahmen der Erkrankung möglich. Auch die therapeutischen Ansätze waren in den Kurven, Anordnungsbögen und Pflegeprotokollen ersichtlich.

Das SAP („Systems, Applications, Products in Data Processing“) diene ebenfalls zu Ergänzung. Dieses Arztbriefsystem wurde 1972 gegründet und wird von vielen Kliniken heute verwendet.

Zusätzlich stammen Daten über den Virusnachweis bei dem vorliegenden Patientenkollektiv direkt von dem Institut für Virologie (Leiter: Professor Dr. med. T. Mertens).

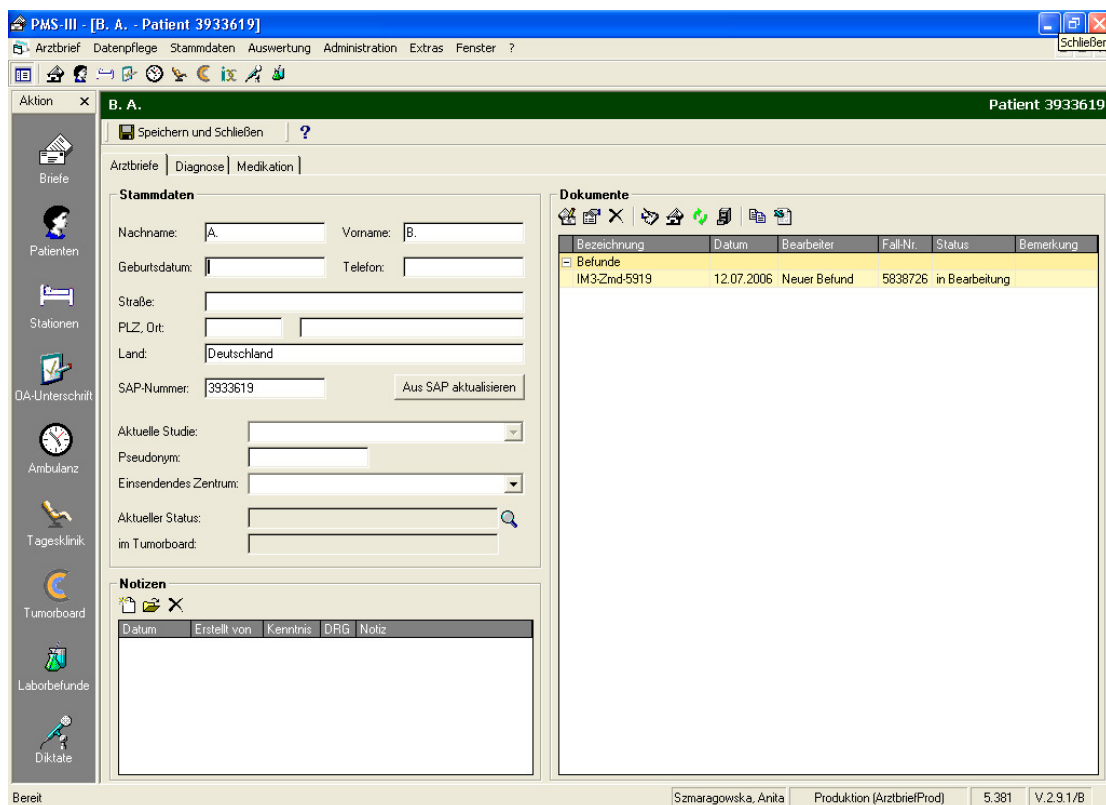


Abbildung 7: Aufbau des Arztbriefsystems der Klinik für Innere Medizin III

2.4 Studienbeschreibung

Die Arbeit bestand zunächst in der Auswertung der Arztbriefe im oben genannten Arztbriefsystem. Die benötigten Daten, wie z.B. aufgetretene Mikrohämaturie und andere wichtige Parameter, wurden vorher festgelegt.

Zu Beginn musste eine Definition der BKV-induzierten hämorrhagischen Zystitis aufgestellt werden. Wichtigstes Merkmal ist die positive PCR von Urin der Patienten auf BKV. Die Klinik lässt sich nicht starr definieren aufgrund der Individualität der Patienten. Allerdings sind Mikro- und Makrohämaturie sowie Pollakis- und Dysurie sichere Zeichen einer Zystitis.

Die erhobenen Daten wurden anschließend zur späteren Erleichterung beim Aufstellen der Diagramme in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel des Betriebssystems Windows übertragen. Die zusätzlichen Quellen, wie oben beschrieben, dienten der Vervollständigung der Tabelle und komplettierten die erhobenen Daten.

2.5 Statistik

Es handelt sich hier um eine retrospektive Erhebung über einen Zeitraum von zwei Jahren. Bei der statistischen Auswertung war vor allem die Vierfeldertafel bzw. die Kreuztabelle Mittel der Wahl. Die grafische Umsetzung erfolgte überwiegend in Form von Säulen- aber auch vereinzelt in Form von Tortendiagrammen und Box-and-Whisker-Plots. Oft waren auch tabellarische Übersichten sinnvoll.

Grundlegend erfolgte unter den gegebenen Werten zunächst immer die deskriptive Statistik mit Angabe des Mittelwertes, Bezeichnung von absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Darstellung der Standardabweichung. Bei der Betrachtung des Alters war ebenfalls die Untersuchung der Konfidenzbereiche des Medians bei $\alpha=5\%$ sowie der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon sinnvoll. Die mehrfache Testung war aufgrund der geringfügigen Signifikanz zur Bestätigung angezeigt. Während der Beleuchtung der verschiedenen Konditionierungsmaßnahmen wurden ebenfalls die Konfidenzbereiche errechnet bei $\alpha=5\%$.

Das Tabellenkalkulationsprogramm Excel kam bereits zu Beginn der Erfassung der Daten zum Einsatz und diente der Auswertung sowie grafischer Umsetzung der Ergebnisse. Anschließend wurde mit dem statistischen Erweiterungspaket „WinStat“ für Microsoft Excel gearbeitet.

3. Ergebnisse

3.1 Anmerkung

Bei fünf Patienten wurde akzidentell eine BKV-PCR angefordert, welche positiv ausfiel. Trotz eingehender Würdigung der Krankenakten war retrospektiv keine für die BKV-HC typische Symptomatik eruierbar. Aufgrund auswertungstechnischer Gründe und einer sonst verbundenen Erschwerung der Statistik werden diese Probanden bei der weiteren statistischen Betrachtung vernachlässigt und somit von zwei idealisierten Gruppen ausgegangen. Bei der Gegenüberstellung der Gruppen „Gesund“ bzw. „Nichterkrankt“ gegen „Krank“ wird daher im weiteren Verlauf immer von 71 Nichterkrankten gegenüber 31 Patienten mit BKV-induzierter HC ausgegangen.

3.2 Inzidenz

Die Inzidenz einer Erkrankung berechnet man mittels des Quotienten aus der Anzahl der Neuerkrankten in einem bestimmten Zeitintervall ($n=31$; $t=2$ Jahre) und der Anzahl unter Risikolebenden ($n=102$). In diesem Fall ergibt sich eine Inzidenz von 0,30. 30,4 % der Patienten erlebten im Laufe ihres Klinikaufenthalts eine BKV-HC (s. Tab. 2).

Der Nachweis der Polyomavirus-DNA im Urin war durchschnittlich nach 40,5 Tagen (Spannweite: 5 – 299 Tage) post-HSCT positiv.

Tabelle 2: Vierfeldertafel zur Inzidenz der hämorrhagischen Zystitis durch BK-Virus; Angaben in absoluten Häufigkeiten; BKV = BK-Virus

	BKV negativ	BKV positiv	Summen
<i>Gesund</i>	71	0	71
<i>Krank</i>	0	31	31
Summen	71	31	102

In diesem Fall ist $p < 0,001$.

3.3 Krankheitsentitäten in den verschiedenen Gruppen

Die verschiedenen Grunderkrankungen verteilen sich wie in Abbildung 8 ersichtlich. Beide Gruppen ähneln sich dem ersten Eindruck nach sehr. Die AML überwiegt bei beiden mit annähernd 40 %. Größere Unterschiede finden sich in den Zahlen der Patienten mit Plasmozytom, NHL und CLL.

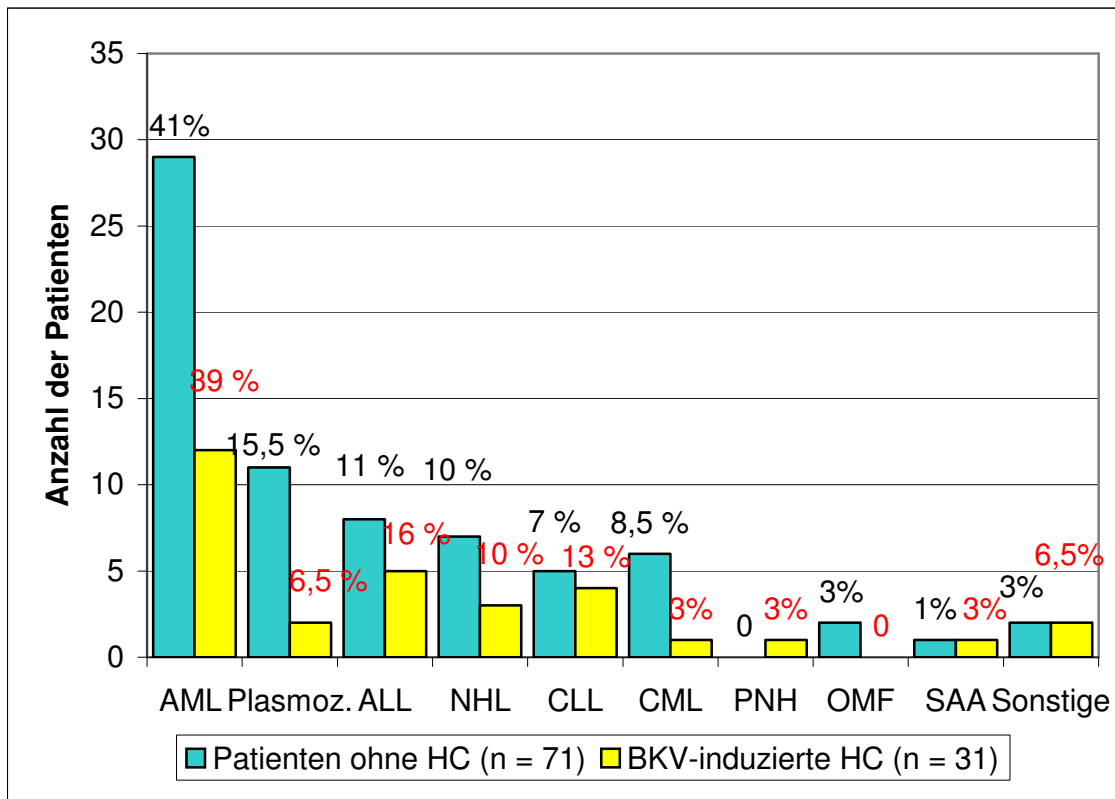


Abbildung 8: Krankheitsentitäten im Vergleich bei Patienten mit und ohne hämorrhagische Zystitis; Angaben in absoluten Zahlenwerten; relative Häufigkeiten stehen über dem jeweiligen Balken wobei schwarz bezogen auf n=71 und rot bezogen auf n=31 ist; AML = Akute Myeloische Leukämie; Plasmoz. = Plasmozytom; ALL = Akute Lymphatische Leukämie; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; CLL = Chronische Lymphatische Leukämie; CML = Chronische Myeloische Leukämie; PNH = Peroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; OMF = Osteomyelofibrose; SAA = Schwere aplastische Anämie; HC = hämorrhagische Zystitis; BKV = BK-Virus; n = Anzahl

3.4 Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation

Unter Betrachtung aller Probanden (n=102) ergab sich ein Durchschnittsalter von 45,7 Jahren (Standardabweichung 12,4 Jahre). Der jüngste Patient war 17 Jahre alt und der älteste 68 Jahre.

In der Gruppe der Patienten ohne BKV-induzierter hämorrhagische Zystitis (n=71) betrug das Durchschnittsalter 47,5 Lebensjahre (Standardabweichung 11,4 Jahre). Während der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Transplantation 17 Jahre alt war, betrug das Alter des ältesten Patienten 65 Jahre (s. Abb. 9).

Die Patienten mit BKV-HC (n=31) waren im Durchschnitt 41,7 Jahre alt (Standardabweichung 13,6 Jahre) wobei der Jüngste 17 Jahre alt war und der Älteste 68 Jahre.

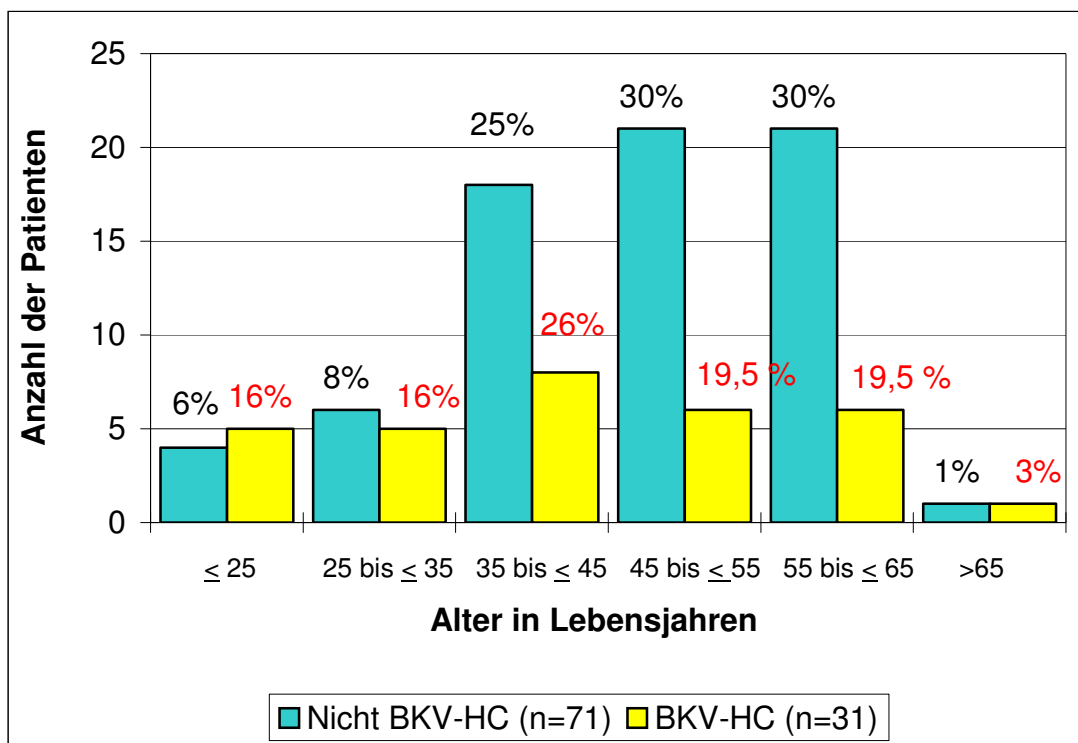


Abbildung 9: Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation; Angaben in absoluten Zahlenwerten; relative Häufigkeiten stehen über dem jeweiligen Balken wobei schwarz bezogen auf n=71 und rot bezogen auf n=31 ist; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

Die Patienten der Gruppe mit durchlebter BKV-induzierter HC sind im Durchschnitt 5,8 Jahre jünger gewesen als Patienten ohne stattgefundenener HC. Ein Blick auf die Box-and-Whisker-Plots (s. Abb. 10) bestätigt einen Unterschied der beiden Gruppen.

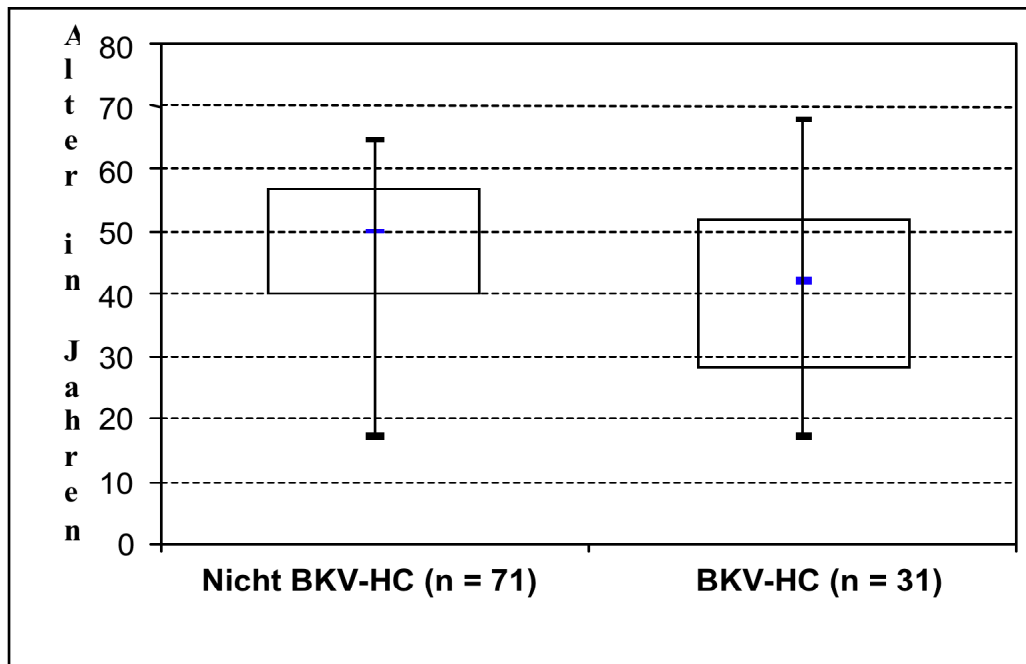


Abbildung 10: Box-and-Whisker-Plots bezüglich des Merkmals „Alter zum Zeitpunkt der Transplantation“; angegeben sind Spannweite, 25. Perzentile, Median, 75. Perzentile bei $\alpha=5\%$; Abszisse: Erkrankte und Nichterkrankte, Ordinate: Alter in Lebensjahren; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

Der Median bei den Nichterkrankten beläuft sich auf 50 Lebensjahre während es bei der anderen Gruppe nur 42 Lebensjahre sind.

Bei $n = 71$ Beobachtungen, in der Gruppe ohne BKV-induzierte Zystitiden, reicht der 95%-ige Konfidenzbereich des Medians vom 27. bis 45. der aufsteigend sortierten Werte. Hier beträgt das Intervall [44 LJ; 53 LJ]. Dieses ist wesentlich schmaler als das oben genannte. Eine Ursache liegt in der kleinen Stichprobenanzahl der Erkrankten.

Bei Betrachtung der Konfidenzbereiche des Medians ergibt sich der folgende Eindruck. Bei $n = 31$ Beobachtungen, wie es bei der Gruppe der BKV-induzierten Zystitiden der Falls ist, reicht der 95%-ige Konfidenzbereich des Medians vom 10. bis zum 22. der aufsteigend sortierten Werte. Das Intervall beträgt damit [34 LJ; 51 LJ].

Zum Vergleich der beiden Mediane bezüglich des Alters soll auch der folgende U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon dienen. P ist hier 0,039 bei $\alpha = 5\%$. Das Ergebnis ist geringfügig signifikant, da $p < \alpha$. Daraus zu schließen ist, dass der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen nicht durch einen Zufall entstanden ist, sondern eine Ungleichheit bezüglich dieses Merkmals zwischen den Gruppen vorliegt.

3.5 Verteilung der Geschlechter

Die Verteilung der Geschlechter im Vergleich zwischen Patienten ohne (n=71) und Patienten mit BKV-induzierter HC (n=31) ergibt im Hinblick auf die relativen Häufigkeiten ein ähnliches Bild (s. Abb. 11). Das männliche Geschlecht dominiert zahlenmäßig in beiden Gruppen.

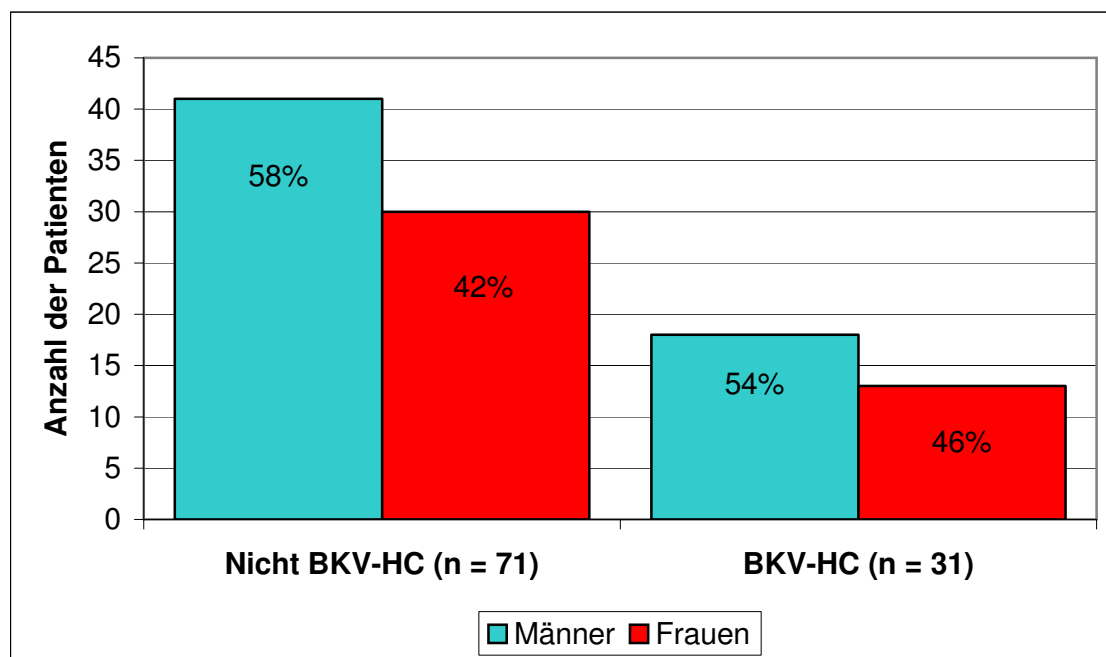


Abbildung 11: Verteilung der Geschlechter; die relativen Häufigkeiten stehen in den jeweiligen Balken; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

41 Männer und 30 Frauen zählen zur Gruppe der Patienten ohne BKV-induzierte HC dagegen 18 Männer und 13 Frauen in der BKV-positiven Gruppe. Aufgrund der augenscheinlichen Ähnlichkeit der Gruppen und $p = 0,98$ kann von einer relativen Gleichheit bezüglich dieses Merkmals ausgegangen werden.

3.6 Gesamtüberleben

Das gesamte Kollektiv durchlief einen Betrachtungszeitraum von durchschnittlich 12,8 Monaten, wobei der längste Zeitraum zwei Jahre und der kürzeste einen Monat ergab.

Die Gruppe der Probanden ohne HC wurde im Durchschnitt 13,4 Monate auf das Überleben kontrolliert (Standardabweichung 7,58 Monate). Die Gruppe der Patienten mit BKV-induzierter HC wurde im Durchschnitt 11,8 Monate beobachtet

(Standardabweichung 7,29 Monate). Das sind durchschnittlich 1,5 Monate weniger im Vergleich zur anderen Gruppe.

In nachfolgender Darstellung (Abb. 12) ist das Gesamtüberleben dargestellt.

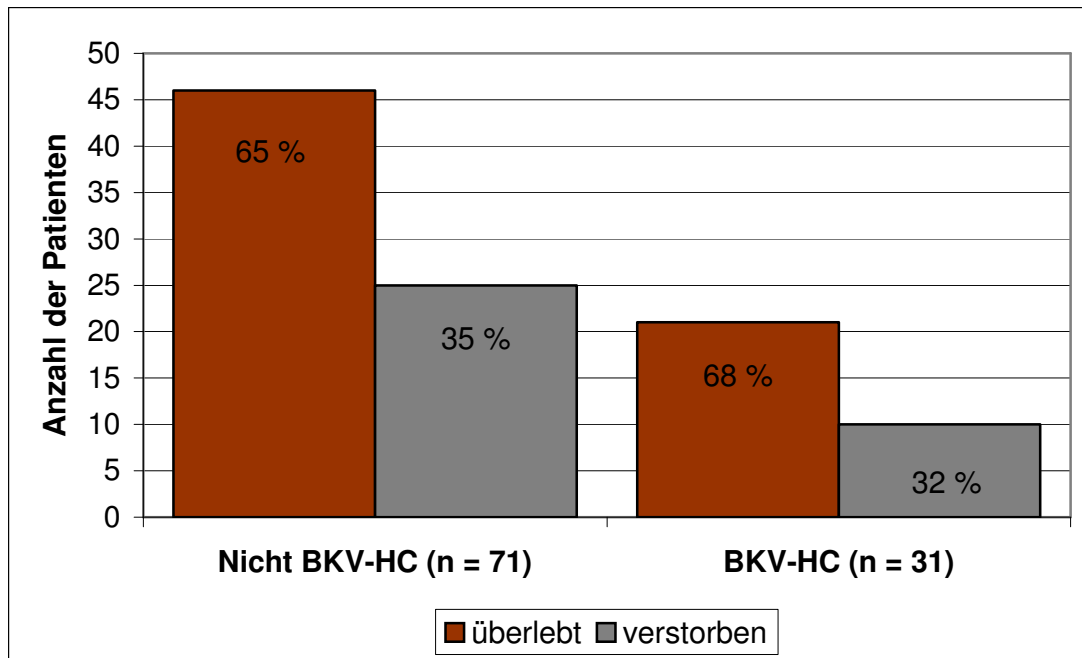


Abbildung 12: Gesamtüberleben im Vergleich; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

Bei einer Anzahl von 35 Verstorbenen und einer Gesamtzahl von 102 errechnet sich eine Letalität von 0,34. Das bedeutet 34,3 % der Stammzelltransplantierten sind in einem Zeitraum von mindestens einem Monat und maximal 24 Monaten nach ihrer Transplantation verstorben.

Bei Betrachtung der BKV-HC und einer Anzahl von 10 Verstorbenen gegenüber 31 Überlebenden errechnet sich die Sterberate von 0,32. Das heißt, dass 32,3 % der Stammzelltransplantierten in einem Zeitraum von mindestens einem Monat und maximal 24 Monaten nach ihrer Transplantation verstarben. Im Vergleich dazu findet sich bei den Nichterkrankten eine Sterberate von 35,2 %.

Für den Chi²-Unabhängigkeitstest ergibt sich für die Prüfgröße $\chi^2=0,083$. Für $\alpha=5\%$ ist $\chi^2_{1; 0,95}$ als kritischer Wert 3,841. Die errechnete Prüfgröße ist damit wesentlich kleiner als der kritische Wert. Anhand der Stichprobenwerte ist also kein Zusammenhang zwischen Ausprägung einer BKV-HC und der Sterblichkeit nachzuweisen ($p = 0,77$).

3.7 T-Zell-Depletion

In Abbildung 13 sind die Häufigkeiten der durchgeführten T-Zell-Depletion aufgeführt. 19 von insgesamt 102 Patienten (18,6 %) erhielten diese Vorbehandlung. In der Gruppe der BKV-induzierten HC ist die Prozentzahl mit 22,6 % (7 von 31 Patienten) höher. Betrachtet man die Patienten, die keine Zystitis durchlebten, ergibt sich eine Häufigkeit von 16,9 % (12 von 71 Patienten). Der P-Wert ist 0,5.

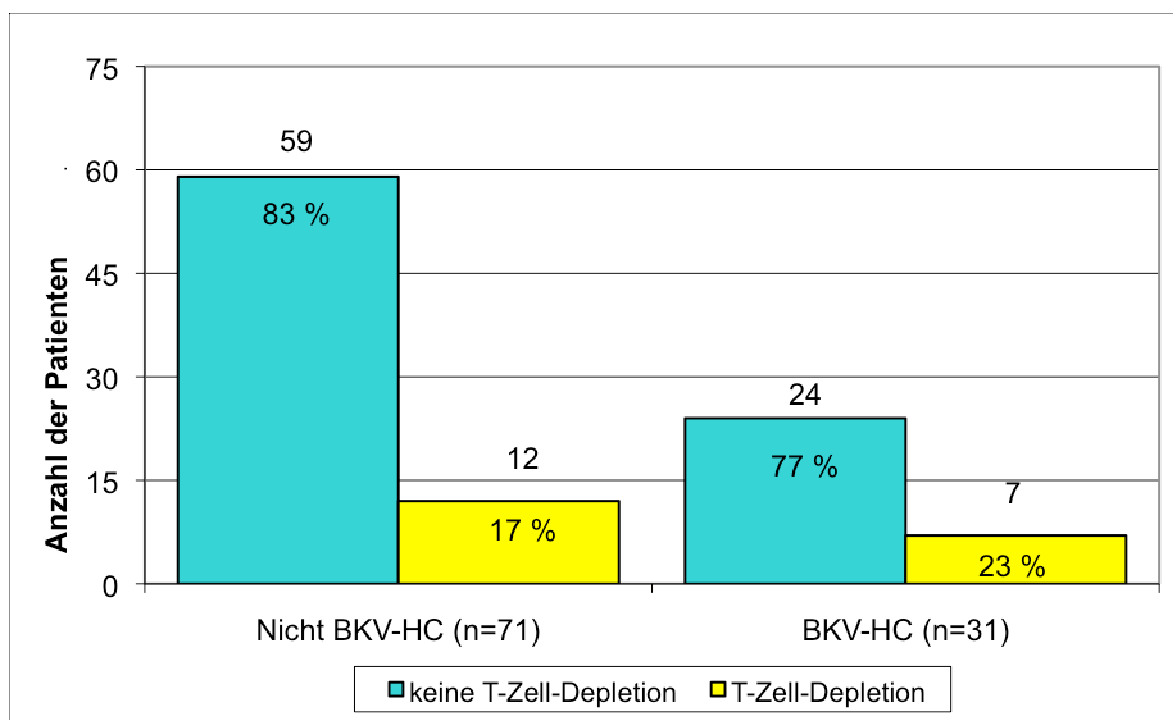


Abbildung 13: T-Zell-Depletion (Campath, CD34+ Selektion); BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

3.8 Ursprung des Transplantats

Insgesamt erhielten von den 102 Transplantierten 39 Patienten ihre Stammzellspende von einem Spender innerhalb ihrer Familie (38,2 %). 44 % der Menschen mit Familienspender erlebten die BKV-induzierte HC (17 von 39) sowie 22 % (14 von 63) der Menschen mit Fremdspender (s. Tab. 3).

Für $p = 0,023$ ist von einer Signifikanz auszugehen. Es ist daher anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Fremd- oder Familienspender nicht zufällig entstanden sind.

Tabelle 3: Ursprung des Transplantats; Angaben in absoluten Häufigkeiten; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis

	Familienspender	Fremdspender	Summen
<i>Nicht BKV-HC</i>	22	49	71
<i>BKV-HC</i>	17	14	31
Summen	39	63	102

3.9 CD4+ / CD8+ -Zellen

Von zwei Patienten der BKV-HC-Gruppe konnte keine solche Zellzahl ermittelt werden, da für sie zum Zeitpunkt der Erkrankung keine derartige Untersuchung durchgeführt wurde. Diese sind damit zu vernachlässigen und es bleiben 29 gültige Fälle (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Deskriptive Statistik bezüglich der CD4+/CD8+ -Zellen der Zystitis-erkrankten; CD = Clusters of Differentiation

	CD4+/CD8+ -Zellen in 1/μl
gültige Fälle	29
Mittelwert	1,7
Standardabweichung	2,6
Minimum	0
Maximum	10,25
25. Perzentil	0
Median	0,57
75. Perzentil	2,51

Der Durchschnittswert lag bei 1,74 Zellen/ μ l (Standardabweichung 2,62 Zellen/ μ l). Das Minimum umfasste den Wert 0 Zellen/ μ l und das Maximum 10,25 Zellen/ μ l . 8 von 31 Patienten (25,8 %) hatten eine Zellzahl von null. Hinzukommen zehn Probanden (32,2 %) deren CD4+/CD8+ -Zellzahl $<1/\mu$ l zum Zeitpunkt der Infektion war. Demzufolge hatten weit mehr als die Hälfte nahezu keine derartigen Zellen im Körper.

3.10 CD56+ / CD16+ / + CD3- -Zellen

Von drei Patienten der BKV-HC-Gruppe konnten keine solche Zellzahl ermittelt werden, da für sie zum Zeitpunkt der Erkrankung keine derartige Untersuchung durchgeführt wurde. Diese sind damit zu vernachlässigen und es bleiben 28 gültige Fälle. Im Durchschnitt ergab sich ein Wert von 88,42 Zellen/ μ l (Standardabweichung 103,5 Zellen/ μ l). Das Minimum umfasste den Wert 1,01 Zellen/ μ l und das Maximum 393,73 Zellen/ μ l (Tab. 5).

Tabelle 5: Deskriptive Statistik bezüglich der CD56+/CD16+/+ CD3- -Zellen der Zystitiserkrankten; CD = Clusters of Differentiation

	CD56+/CD16+/+ CD3- -Zellen in 1/ μ l
Gültige Fälle	28
Mittelwert	88,4
Standardabweichung	103,5
Minimum	1,01
Maximum	393,73
25. Perzentil	17,18
Median	58,76
75. Perzentil	108,79

3.11 Klinik der BKV-induzierten HC

Die Unterteilung der Patienten soll zunächst nach Schweregrad der erlebten BK-HC erfolgen (Angaben in absoluten Patientenzahlen): Grad I (keine Mikrohämaturie) = 10, Grad II (Mikro-, aber keine Makrohämaturie) = 11, Grad III (Makrohämaturie) = 9 und Grad IV (intravesikale Blutgerinnsel) = 1. Diese Einteilung soll die spätere Auswahl therapeutischer Interventionen erleichtern.

Bei weit mehr als der Hälfte der Probanden (64,5 %) zeigte sich die BKV-induzierte hämorrhagische Zystitis in Form einer Mikrohämaturie (siehe Abb. 14). Nahezu einem Drittel widerfuhr eine Makrohämaturie (9 von 31). Das zweithäufigste klinische Merkmal stellte die Pollakisurie dar mit 35,5 % (11 von 31). Schmerzen bei der Miktion wurden ebenfalls von nahezu einem Drittel des betroffenen Kollektivs beschrieben. Dem entgegengesetzt sind 19,4 % der Patienten (6 von 31), die subjektiv eine relative Beschwerdefreiheit angaben.

Die neun Patienten mit Makrohämaturie hatten im Durchschnitt 4,11 Tage diese Symptomatik. Das Minimum betrug einen Tag und das Maximum acht Tage (Standardabweichung beträgt 2,85 Tage). Diese Symptomatik bekamen die Patienten durchschnittlich 26,33 Tage nach erfolgter Transplantation, wobei der früheste Zeitpunkt am Tag der Transplantation oder noch früher war und der späteste Zeitpunkt 60 Tage nach HSCT (Standardabweichung 21,47 Tage).

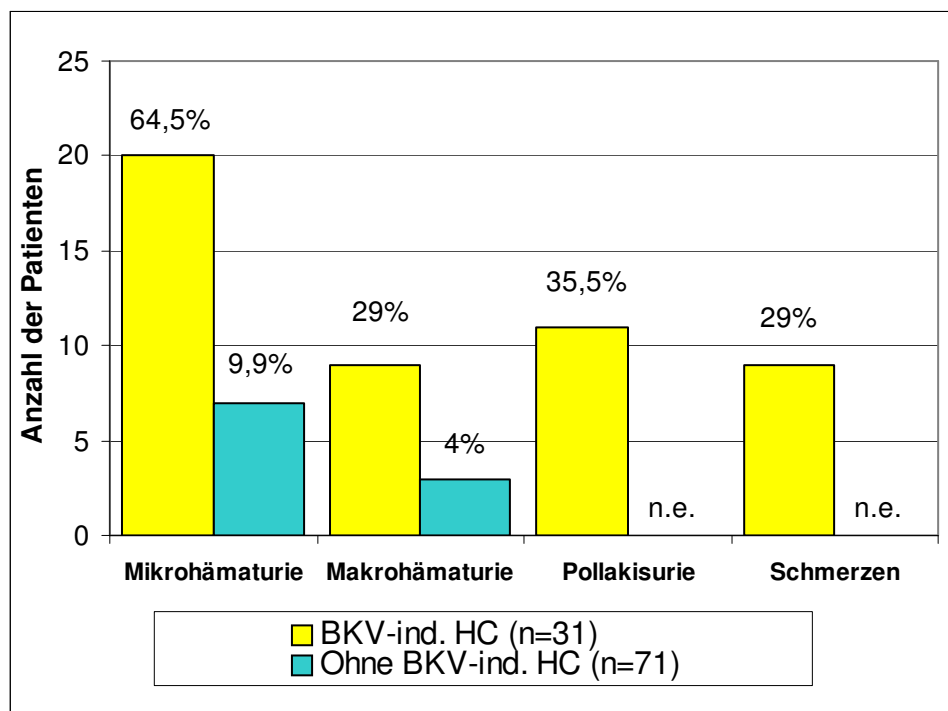


Abbildung 14: Klinische Symptomatik der hämorrhagischen Zystitis (Mehrfachnennung möglich); n. e. = nicht eruierbar; BKV-ind. = BK-Virus induzierte; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

Die zwanzig Patienten mit Mikrohämaturie hatten im Durchschnitt 10,85 Tage dieses klinische Bild (Standardabweichung 11,26 Tage). Das Minimum betrug einen Tag und das Maximum vierunddreißig Tage. Durchschnittlich bekamen die Patienten diese Symptomatik 23,35 Tage nach erfolgter Transplantation, wobei der früheste Zeitpunkt am Tag der Transplantation oder noch früher war und der späteste Zeitpunkt 113 Tage nach HSCT (Standardabweichung 34,17 Tage).

3.12 Therapeutische Ansätze

Von den insgesamt 31 Patienten mit BKV-induzierter hämorrhagischer Zystitis wurden im Laufe ihrer Erkrankung 18 Probanden gezielt behandelt, was einem Wert von 58 % entspricht (s. Abb. 15). Von den 13 Patienten, die keine speziellen Medikamente benötigten, erfuhren zwei Probanden durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr klinische Besserung. Von diesen 13 Patienten starben fünf Patienten. Von den 18 behandelten Probanden verstarben ebenfalls fünf im Laufe der Behandlung ihrer Grunderkrankung.

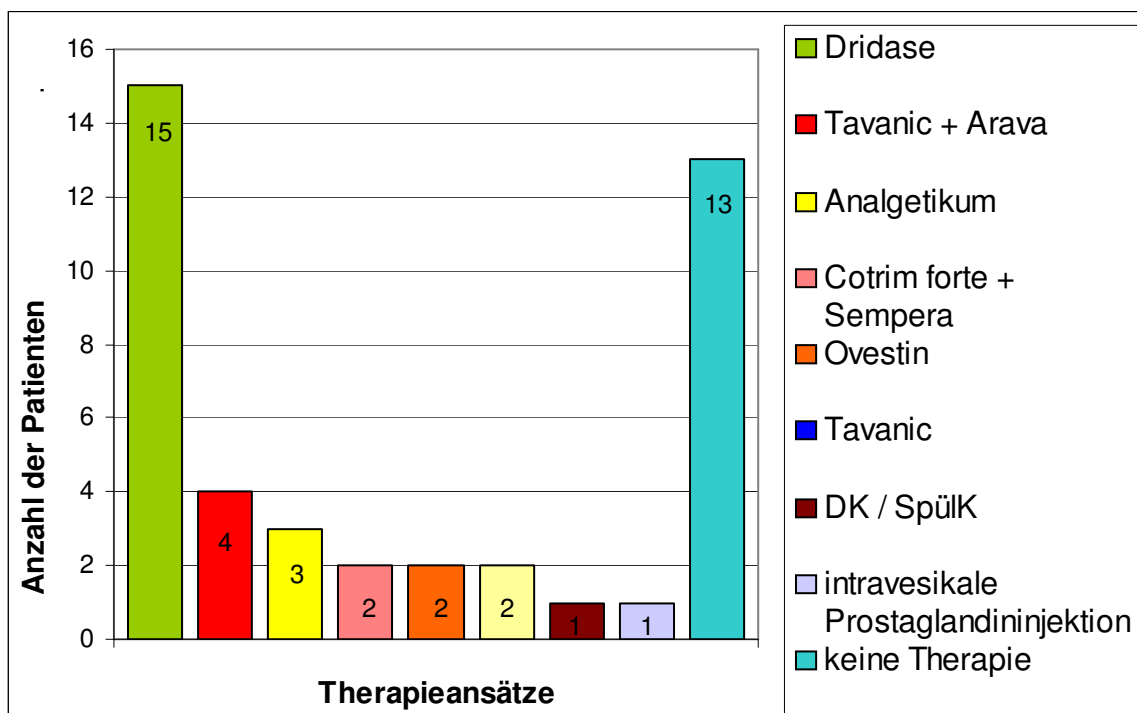


Abbildung 15: Therapeutische Maßnahmen im Überblick (Mehrfachauswahl möglich); DK = Dauerkatheter; SpülK = Spülkatheter

Fünfzehn Patienten (48, 4 %) wurden mit dem Urospasmolytikum Oxybutinin in Form von Dridase® 5 mg p. o. symptomatisch therapiert. Im Durchschnitt dauerte die Behandlung 7,7 Tage, wobei der längste Zeitraum 19 Tage betrug und der kürzeste 3 Tage. Durchschnittlich begann die Oxybutinin-Therapie 26,6 Tage nach Transplantation und zwar frühestens ab dem 1. und spätestens nach dem 120. Post-Transplantationstag.

Vier Probanden wurden mit einer Kombination aus dem Antibiotikum Levofloxacin und dem DMARD Leflunomid behandelt (3 Tage Tavanic® 100 mg p. o.; ab 4. Tag

Tavanic® 2 x 200 mg p. o und Arava® 40 mg). Durchschnittlich betrug die Behandlungsdauer 46 Tage, wobei der kürzeste Zeitraum 11 Tage und der längste 112 Tage dauerte.

Drei der Patienten waren im Rahmen ihrer Zystitis auf Analgetika wie Metamizol (Novalgin®) oder das Opioid Tramadol (Tramal®) angewiesen.

Zwei Patienten wurden gleichzeitig mit dem Antibiotikum Cotrimoxazol (Cotrim forte®) und dem Antimykotikum Itraconazol (Sempera®) behandelt.

Zwei der Probanden wurden mit dem Östrogen-Hormonpräparat Estriol (Ovestin® 1 mg p. o.) kuriert. Beide waren männlichen Geschlechts.

Aus den Akten ist festzustellen, dass nur ein Patient im Rahmen der BKV-induzierten HC auf die Anlage eines Dauerkatheters angewiesen war. Die DK-Verweildauer betrug 36 Tage. Zwischendurch wurde der normale DK durch einen Spülkatheter ersetzt. Mit vielfältiger Medikation wurde bei dem klinisch wohl am eindruckvollsten Fall versucht, die Beschwerden einzudämmen beispielsweise durch eine zweimalige intravesikale Prostaglandininjektion.

In Tabelle 6 sind die verschiedenen Kasuistiken aufgeführt.

Tabelle 6: Therapeutische Maßnahmen, Teil I; Lauf. Nr. = laufende Nummer; d+xx = Anzahl der Tage nach Stammzelltransplantation; p. o. = per os; i. v. = intravenös; DK = Dauerkatheter; SpülK = Spülkatheter; / = nicht erhalten; Fortsetzung siehe S. 31

Lauf. Nr.	Geschlecht	Polyoma im Urin d+xx	Tavanic 500 mg p.o. und Arava 20 mg d+xx	Dridase 5 mg p. o. d+xx	Dauer der Dridase-therapie	Erweiterte Therapie	Outcome/ Todesdatum
1	männlich	68, 145, 162	/	120 bis 128	8	Analgetika, ausreichend Flüssigkeit	30.11.2005
2	männlich	13 und 34	/	42 bis 46	5	/	08.09.2005
3	männlich	53, 177, -301	/	/	/	/	01.12.2005
4	weiblich	27	/	/	/	ausreichend Flüssigkeit	27.01.2005
5	männlich	299	/	/	/	ausreichend Flüssigkeit	
6	männlich	19, 191, 202	/	17 bis 26	10	/	02.12.2005
7	männlich	12, 19 und 22	/	/	/	/	01.07.2004
8	weiblich	36	/	36 bis 41	6	Cotrim forte, Avalox, Sempera	
9	männlich	102	/	/	/	/	
10	weiblich	10	/	/	/	/	
11	männlich	-1	/	1 bis 19	19	/	
12	weiblich	5, 33, 34, 62	/	/	/	/	18.04.2005
13	weiblich	30, 63, 79, 83	/	/	/	/	
14	männlich	15 und 35	/	14 bis 20	7	ausreichend Flüssigkeit	
15	weiblich	12	/	12	3	/	
16	männlich	19 bis 133	19 bis 57	48 bis 57	10	Ovestin 1 mg, Novalglin, Tramal, Lasix 20 mg i. v., Prostaglandin intravesikal, DK + SpülK	
17	männlich	15, 29, 36, 87	/	15 bis 18	3	Ovestin 1 mg, ausreichend Flüssigkeit	
18	weiblich	13	/	11 bis 14	4		
19	weiblich	22 bis 112	12 bis 33	20 bis 24	4	/	
20	männlich	48, 60, 76	45 bis 55	48 bis 56	9	/	

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 6: Therapeutische Maßnahmen, Teil II; Lauf. Nr. = laufende Nummer; d+xx = Anzahl der Tage nach Stammzelltransplantation; p. o. = per os; i. v. = intravenös; DK = Dauerkatheter; SpülK = Spülkatheter; / = nicht erhalten

Lauf. Nr.	Geschlecht	Polyoma im Urin d+xx	Tavanic 500 mg p.o. und Arava 20 mg d+xx	Dridase 5 mg p. o. d+xx	Dauer der Dridase-therapie	Erweiterte Therapie	Outcome/ Todesdatum
21	männlich	49 und 56	/	/	/	Cotrim forte, Sempera, Tavanic 500 mg	
22	männlich	23 und 30	/	/	/	/	
23	weiblich	14 und 55	/	9 bis 19	11	/	
24	weiblich	12	/	/	/	/	
25	männlich	20 und 89	/	1 bis 7	7	/	07.02.2006
26	männlich	622 und 720	/	/	/	/	
27	weiblich	62,76, 90, 139, 167	bis 112	/	/	Novalglin	
28	männlich	29, 36, 43	/	/	/	Tavanic 500 mg	17.03.2006
29	männlich	150, 541 und 784	/	/	/	/	
30	weiblich	14	/	/	/	/	15.09.2005
31	weiblich	25, 41, 104, 125	/	5 bis 14	9	/	

3.13 Konditionierung

Vergleicht man die zwei Gruppen bezüglich der Konditionierungsmaßnahmen, so zeigen sich auch auf den ersten Blick bereits Unterschiede (siehe Tab. 7).

Die Standardkonditionierung umfasst die Therapie mit CD+45- oder CD+66-Selektionierung und entweder der Kombination von TBI (Total Body Irradiation) und Cyclophosphamid oder Busulfan und Cyclophosphamid. Mit einer Differenz von 3,1 % wurde sie häufiger bei den Nichterkrankten eingesetzt.

25,8 % der Zystitiserkrankten erhielten im Rahmen ihrer Konditionierung die schonendere Radioimmunchemotherapie (RIC). Das sind 8 % weniger als in der Gruppe der Patienten ohne BKV-induzierte Zystitis. Es erscheint der Eindruck, dass Probanden mit erfolgter RIC seltener an dieser virusbedingten Zystitis erkranken.

Tabelle 7: Kreuztabelle bezüglich der Konditionierung; RIC = Reduced Intensity Conditioning; Standard = TBI (Total Body Irradiation) und Cyclophosphamid oder Busulfan und Cyclophosphamid; RIT = Radioimmuntherapie; FLAMSA = Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl

	RIC	Standard	RIT	FLAMSA / Amsacrin	Mini-RIT	Summen
Gesamtkollektiv (n=102)	32	22	22	17	9	102
Relative Häufigkeit in %	31,3	21,6	21,6	16,7	8,8	
Nicht BKV-HC (n=71)	24	16	13	11	7	71
Relative Häufigkeit in %	33,8	22,5	18,3	15,5	9,9	
BKV- HC (n=31)	8	6	9	6	2	31
Relative Häufigkeit in %	25,8	19,4	29,0	19,4	6,4	

Bei Betrachtung der Radioimmuntherapie als Konditionierungsmaßnahme werden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen deutlich. Probanden mit BKV-induzierter HC erhielten um 10,7 % häufiger eine RIT.

Die gleichfalls aggressivere Behandlung nach dem FLAMSA-Protokoll ist mit 19,4 % ebenfalls häufiger bei den Zystitiserkrankten anzutreffen als in dem Patientenpool ohne Zystitis (15,5 %). Zum Vergleich siehe Abbildung 16.

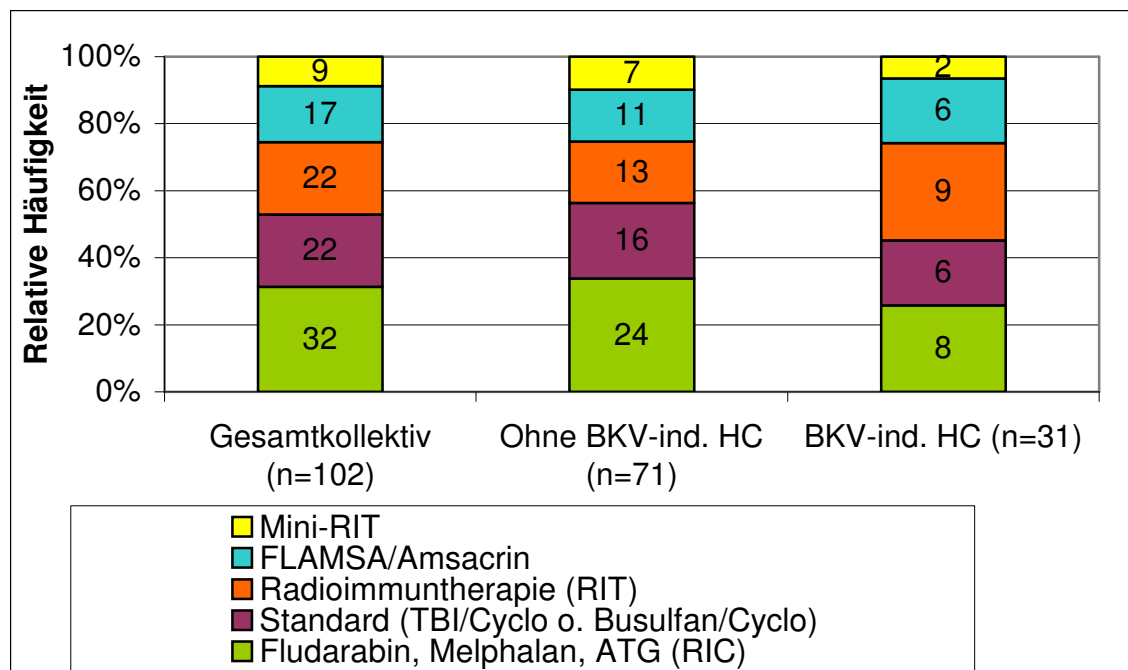


Abbildung 16: Konditionierung im Vergleich in relativen Häufigkeiten; RIC = Reduced Intensity Conditioning; Standard = TBI und Cyclophosphamid oder Busulfan und Cyclophosphamid; RIT = Radioimmuntherapie; FLAMSA = Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin; Cyclo = Cyclophosphamid; TBI = Total Body Irridation; FLAMSA = Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin; BKV-ind. HC = BK-Virus induzierte hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl; ATG = Anti-T-Zell Globulin

Bei der Auswertung der Konfidenzbereiche zeigt sich der Eindruck wie folgt (Tab. 8).

Die Konfidenzbereiche aller drei Konditionierungsgruppen überschneiden sich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gravierendsten Unterschiede zwischen den Probanden mit und ohne stattgefundenene BKV-HC in Alter zum Transplantationszeitpunkt, Ursprung des Transplantats und der Konditionierungsmaßnahmen beobachtet wurden. Nahezu ein Drittel der Stammzelltransplantierten war von der BKV-induzierten Zystitis betroffen. Dies gilt es im weiteren Verlauf zu beleuchten und zu diskutieren.

Tabelle 8: Konfidenzbereiche bezüglich der Konditionierungsmaßnahmen; RIC = Reduced Intensity Conditioning; Standard = TBI und Cyclophosphamid oder Busulfan und Cyclophosphamid; RIT = Radioimmuntherapie; FLAMSA = Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin; abs. = absolut; BKV = BK-Virus; HC = hämorrhagische Zystitis; n = Anzahl; ind. = induzierte; o. = oder

Konditionierung	Gesamtanzahl in absoluten Häufigkeiten	BKV-ind. HC in abs. Häufigkeiten	Relative Häufigkeit in %	Konfidenzbereiche bei $\alpha = 5 \%$
RIC	32	8	25	[8,4 – 41,6 %]
RIT o. FLAMSA o. Mini-RIT	48	17	35,4	[20,8 – 50,0 %]
Standard	22	6	27,3	[6,4 – 48,2 %]

4. Diskussion

4.1 Anmerkung

Trotz mehrfacher Aufzeigung der Problematik bezüglich der fünf vernachlässigten BKV-PCR positiv getesteten Patienten, soll dies hier erneut thematisiert werden. Da bei diesen Probanden retrospektiv der Anlass der Testung auf BKV-DNA im Urin nicht aus den Akten nachvollziehbar war, wurden diese bei dem Ergebnisteil vernachlässigt und sollen auch im Diskussionsteil keine Würdigung erfahren. Es ist also im Folgenden von einer Gesamtprobandenanzahl von 102 Patienten auszugehen, welche sich in 71 Erkrankte und 31 Nichterkrankte unterteilen lassen.

4.2 Inzidenz

Die Inzidenz beträgt bei dieser Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren 30,4 %. 31 von 102 Patienten durchlebten während ihres Klinikaufenthaltes eine BKV-induzierte HC. Es ist noch heute ein häufig unterschätztes Problem in der Klinik, wobei noch einmal deutlich wird, wie dringend eine einheitliche Prophylaxe und Therapie gebraucht werden, um die Patienten bei der Kurierung ihrer Grunderkrankung von zusätzlichen Infektionen zu schützen und letztlich eine Entlastung zu schaffen.

Bei der Literaturrecherche findet sich für die Inzidenz der BKV-induzierten HC eine breite Spannweite. 5 – 40 % aller Stammzelltransplantierten entwickeln ein HC, während bei 50 - 100 % der Patienten BKV im Urin nachweisbar ist (Giraud et al. 2006). Zur Bekräftigung und zum Vergleich sollen nun einige Studien vorgestellt werden.

Gorczyńska et al. (2005) führten eine Studie an 102 stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen in Polen durch, wobei jeder standardmäßig auf BKV, JCV und Adenovirus in Urin und Plasma gescreent wurde. 48 der Jugendlichen (47 %) wurden positiv getestet auf BKV-DNA im Urin. Während insgesamt 26 Kinder (25,5 %) eine HC entwickelten, sind 21 Fälle (80,8 %) davon nachweislich auf besagtes Virus zurückzuführen. Das ergibt eine Inzidenz von 20,6 % (Gorczyńska et al. 2005).

Giraud et al. (2006) untersuchten über einen Zeitraum von zwei Jahren 90 stammzelltransplantierte Patienten, bei denen 15 eine HC (16,7 %) entwickelten.

Ilhan et al. (1997) führten über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren Knochenmarktransplantationen an 134 Probanden durch, bei denen 46 hämorrhagische

Zystitisfälle (34,3 %) auftraten. Leider fand bei dieser Studie kein Nachweis zu BKV statt, sodass der obengenannte Prozentsatz eher kritisch zu sehen ist, da andere Erreger wie Adenoviren oder Bakterien nicht auszuschließen sind. Ähnliches gilt für die Studie von Efros et al. (1994), die bei 217 Knochenmarktransplantierten 58 positive Fälle (27 %) entdeckten.

Andere Ergebnisse entstanden bei der Studie von Garcia Ligeró et al. 2002. Sie wiesen in ihrer retrospektiven Betrachtung bei 7 von 123 Knochenmarkempfängern (5,7 %) eine durch BKV oder JCV verursachte HC nach (Garcia Ligeró et al. 2002). Diese Zahl scheint sehr niedrig, zieht man Vergleiche zu den eigenen Ergebnissen sowie zu anderer Literatur. Der Zeitraum der Betrachtung lag zwischen 1995 bis 2000. Es ist zu überlegen, ob sich eventuell Fehler in der Datenerfassung in der Klinik zugetragen haben könnten. Abgesehen davon betrug das durchschnittliche Patientenalter 29 Jahre (Spannweite 14-45 Lebensjahre). Hier sind alle Patienten höheren Alters ausgeschlossen wurden. Im Vergleich zu der eigenen Studie, haben Garcia Ligeró et al. nur nahezu halb so viel BKV-induzierte Zystitiden pro Jahr nachweisen können.

Die ermittelte Inzidenz deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Nur die Studie von Ilhan et al. (1997) erzielte ähnlich hohe Werte, wobei hier keine Erregerspezifisierung der HC erfolgte.

Die BKV-HC trat durchschnittlich 40,5 Tage (Spannweite: 5 bis 299 Tag) nach Stammzelltransplantation klinisch in Erscheinung. Garcia et al. (2002) berichten ebenfalls von einer late-onset HC mit einem klinischen Auftreten von Tag 30 bis Tag 132 nach KMT. Auch Kondo et al. (1998) ermittelten in ihrer Studie an 26 BKV-positiven Kindern post-HSCT eine ähnliche Zeitspanne von 3 bis 270 Tagen (Mittelwert: 33 Tage). Die eigenen Werte spiegeln die bisherigen Ergebnisse anderer Studien wider.

4.3 Krankheitsentitäten in den verschiedenen Gruppen

Zieht man Vergleiche zwischen den Patienten mit und ohne BKV-induzierte HC fallen keine gravierenden Unterschiede auf. In beiden Kollektiven überwiegt die AML als häufigste Grunderkrankung mit ähnlichen Werten um die 40 %. Sie ist generell nach CLL und vor CML und ALL die zweithäufigste Form der Leukämie. Der beachtlichste Unterschied besteht in der Verteilung des Plasmozytoms, welches generell eine höhere Inzidenz als alle Leukämieformen hat und sich auch in unserer Studie am zweithäufigsten zeigte. 9 % weniger Fälle traten in der Zystitisgruppe auf. Zwar sind in der Gruppe der

Erkrankten 5 % mehr Patienten mit ALL und 6 % mehr mit CLL, jedoch können diese Unterschiede bei einem weiteren Blick auf die Verteilung zufällig entstanden sein. Nicht zuletzt wurde eine Gruppe mit lediglich 31 Probanden untersucht, bei welcher sich eine Person in einem sehr hohen Prozentsatz niederschlägt.

Cesaro et al. (2003) untersuchten über einen Zeitraum von siebzehn Jahren 1218 pädiatrische Patienten, die stammzell- oder knochenmarktransplantiert wurden. Die Inzidenz der HC betrug 3,6 % (44 Fälle). Es zeigte sich ein 20-prozentiger Überhang bei der Verteilung der bösartigen hämatologischen Erkrankungen bei den Probanden mit HC. Dafür überwogen in der anderen Gruppe die soliden Tumore um nahezu 23 %. Im Bezug auf die Krankheitsentitäten, kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Grunderkrankungen signifikant ($p = 0,004$) mit der Entwicklung einer HC assoziiert sind, d. h. vor allem Leukämien sowie Lymphome und weniger solide Tumore.

Wong et al. (2007) untersuchten über einen Zeitraum von 1999–2001 und 2004–2005 an 140 Patienten den Zusammenhang zwischen den serologischen Befunden vor der Transplantation und der Reaktivierung von BKV nach Transplantation. Neun Probanden durchlebten eine HC. Leider liegen nur Angaben über die Verteilung der Grunderkrankungen im Vergleich Patienten mit und ohne Anstieg der Viruslast im Urin vor (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Krankheitsentitäten in der Studie Wong et al. 2007; ALL = Akute Lymphatische Leukämie; AML = Akute Myeloische Leukämie; CML = Chronische Myeloische Leukämie; BKV = BK-Virus; n = Anzahl

Grunderkrankung	Patienten mit Anstieg BKV Last im Urin (n=68)	Patienten ohne Anstieg BKV Last im Urin (n=72)
ALL	14,7 %	11,1 %
AML	32,4 %	23,6 %
CML	16,2 %	29,2 %
Myelodysplastisches Syndrom	2,9 %	9,7 %
Lymphome	20,6 %	16,7 %
Plasmozytom	8,8 %	6,9 %
Sonstige	4,4 %	2,8 %

Vernachlässigt man kleinere Unterschiede, die zufällig durch die Verteilung entstanden sein können, bleibt dennoch - wie bei den eigenen Ergebnissen auffällig - der eindrucksvolle Unterschied von 13 % im Auftreten der CML. Durch die geringe Größe der Gruppe mit n=68 Probanden ist eine Übertragbarkeit schwierig. Hier wurde ein P-Wert von 0,311 ermittelt.

Seber et al. (1999) wiesen retrospektiv an einem 1908 Personen starken Kollektiv zwischen 1974 und 1993 208 Zystitisfällen (10,9 %) nach - 92 davon schwerwiegend. Auch hier überwogen als Grunderkrankung generell die akuten Leukämien gefolgt von CML. 8 % aller Probanden mit SAA entwickelten eine Zystitis. Bei Patienten mit akuten Leukämien sind es nur 4 %.

Trotz aller Unterschiede, die man bei der eigenen Studie und bei dem Vergleich mit anderer Literatur findet, bleibt die Tatsache, dass nach einer Stammzelltransplantation bösartige hämatologische Grunderkrankungen und Inzidenz der HC miteinander verknüpft sind. Der P-Wert ist 0,01 (Seber et al. 1999). In der eigenen Studie hatten 87,5 % der Patienten mit BKV-HC eine bösartige hämatologische Grunderkrankung. Jedoch sollte man nicht aus den Augen verlieren, dass generell die Normalbevölkerung aus rein epidemiologischer Sicht häufiger an Blutkrebs und seltener an SAA erkrankt.

4.4 Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation

Die Gruppen der Nichterkrankten und Erkrankten ähneln sich bezüglich der Spannweite der Altersverteilung (NE 17–65 Lebensjahre versus E 17–68 Lebensjahre). Bei beiden Kohorten waren die meisten Patienten in einem Alter zwischen 35 bis 64 Lebensjahren (85 % versus 65 %). Auffallend verschieden ist jedoch das Durchschnittsalter. Während bei den Nichterkrankten der Mittelwert für das Alter 47,5 Jahre betrug, sind es bei den Erkrankten 41,7 Jahre. Das ist ein Unterschied von 5,8 Lebensjahren. Betrachtet man die Verteilung genau, wird der Grund klar: 32 % der Probanden mit BKV-induzierter HC waren jünger als 35 Lebensjahre, im Gegensatz dazu nur 14 % aller Nichterkrankten.

Der Median beträgt bei den Patienten ohne BKV-HC 50 Lebensjahre, während es bei den Patienten mit BKV-HC nur 42 Lebensjahre sind. Das heißt, mindestens die Hälfte der Nichterkrankten ist älter als 50 Jahre bzw. mindestens so alt und mindestens die Hälfte der Erkrankten ist älter als 42 Jahre. Neben dem Mittelwert spricht auch der Median für eine Ungleichheit zwischen den beiden Gruppen. Um weitere Schlussfolgerungen zu ermöglichen, sollen auch die Konfidenzbereiche der Mediane untersucht werden.

Während er bei den Nichterkrankten [44 LJ; 53 LJ] beträgt, sind es bei den Erkrankten [34 LJ; 51 LJ] bei einer Konfidenzwahrscheinlichkeit von 95 %. Letztes Intervall ist bedingt durch die kleinere Größe der Gruppe breiter. Diese Konfidenzbereiche beinhalten gewöhnlich den wahren Wert des Medians und berücksichtigen aufgetretene Zufallsfehler. Da sich die Konfidenzbereiche stark überschneiden, wurde der U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon durchgeführt, bei welchem der P-Wert 0,039 ergab (bei $\alpha=5\%$). Obwohl das Ergebnis nur geringfügig signifikant ist, lässt sich daraus schließen, dass die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven nicht zufällig entstanden sind sondern vielmehr ein Unterschied bezüglich des Altersmerkmals besteht. Die BKV-induzierte HC trat eher bei jüngeren Patienten mit dem Zentralwert um das 42. Lebensjahr auf.

Bei Vergleichen mit der Literatur findet man ähnliche Ergebnisse. Seber et al. (1999) zählen das Alter zu den Faktoren, die signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine BKV-induzierte HC einhergehen und errechneten mit ihren Daten einen signifikanten P-Wert von 0,004 bei univariater Analyse. Auch bei der multiplen Regression ergibt sich bei einem Relativen Risiko von 2,2 bei den Zehn- bis Dreißigjährigen ein P-Wert von 0,05 (Konfidenzintervall [1,27; 3,81]).

Anders bei der Studie von Wong et al. (2007), bei welcher wie bereits erläutert statt der Zahl der BKV-induzierten Zystitisfälle der Anstieg der Viruslast im Urin betrachtet wurde. Das Kollektiv ohne einen Anstieg der Viruslast war im Durchschnitt 38 Jahre alt (Spannweite: 17-63 LJ), wohingegen die Probanden mit steigender Viruslast durchschnittlich 42 Jahre alt waren (Spannweite: 21-60 LJ). Der P-Wert beträgt 0,134.

Cesaro et al. (2003) wiesen bei ihrer pädiatrischen Studie nach, dass das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation signifikant ($p = 0,004$) mit der Entwicklung einer HC assoziiert ist bei der univariaten Analyse. Innerhalb der allogenen Stammzelltransplantierten erwies sich auch bei multivariater Analyse das Alter als statistisch signifikant (< 96 Monate versus ≥ 96 Monate; $p = 0,016$, RR = 0,24). Das Durchschnittsalter betrug bei den Nichterkrankten 8,1 LJ (Spannweite: 0,8-18 LJ) und 10,8 LJ (Spannweite: 2,8-18 LJ) bei den Patienten mit HC. Da diese Studie bei Patienten durchgeführt wurde, die maximal das 18. Lebensjahr erreicht haben, lassen sich schwerlich vergleichende Schlüsse mit den eigenen Daten ziehen, da in der eigenen Studie der jüngste Patient das 17. Lebensjahr erreicht hat.

Man kommt zu dem Schluss, dass das Alter auch in anderen Studien als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung und Entstehung einer BKV-induzierten HC angesehen wird. Durch unterschiedliche Patientenkollektive (Normalbevölkerung versus

pädiatrische Fälle) und unterschiedliche Zielgrößen (Klinik einer HC versus Anstieg der Viruslast im Urin) kann die Literatur nur als Anhaltspunkt dienen und kein genaues Risikoalter definiert werden.

4.5 Verteilung der Geschlechter

Die Zystitispatienten unterscheiden sich von den Nichterkrankten durch eine um 4 % höhere Quote des weiblichen Geschlechts. Der P-Wert beträgt 0,98. Das männliche Geschlecht überwiegt in beiden Kohorten und deckt sich mit der These, dass Männer häufiger an Leukämien erkranken und damit einer Stammzelltransplantation bedürfen (Jahn et al. 2007). Es ist von einer relativen Ähnlichkeit bezüglich des Merkmals Geschlecht auszugehen, die auch statistisch nicht widerlegt werden kann.

Seber et al. (1999) fanden in ihrer Studie keine Hinweise auf eine Abhängigkeit bezüglich des Geschlechts ($p=0,79$) ebenso wie Wong et al. (2007) bei $p=0,704$.

Cesaro et al. (2003) wiesen in ihrer Studie auf einen Unterschied zwischen den Gruppen hin. Während es bei den Nichterkrankten 59 % Männer und 42 % Frauen waren, finden sich bei den Erkrankten 75 % Männer und demzufolge 25 % Frauen ($p = 0,04$). In der multivariaten Datenanalyse ist das Geschlecht ebenfalls signifikant (M versus F; $p = 0,026$; $RR = 3,15$). Das männliche Geschlecht ist laut Studie auch der einzige Faktor, der signifikant mit der schwereren HC assoziiert ist ($p = 0,04$; $RR = 1,6$). Asano et al. (2003) beschrieben das männliche Geschlecht als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für eine late-onset HC, spezialisierten sich jedoch nicht auf das BK-Virus.

Diese Beobachtungen können mit der eigenen Studie nicht bestätigt werden.

4.6 Gesamtüberleben

Bei Betrachtung der Sterberate der Nichterkrankten (35,2 %) im Vergleich zu den Zystitiserkrankten (32,3 %) fallen keine wesentlichen Unterschiede auf ($p = 0,77$).

Bei Sichtung der Literatur finden sich bezüglich Komplikationen nur Hinweise auf einen verlängerten Klinikaufenthalt, das Benötigen von Blutprodukten sowie Schädigung von Harnblase und Nieren (Pavlakakis et al. 2006), jedoch nicht auf eine größere Sterblichkeit.

Abgesehen von der eigentlichen Grunderkrankung stellt die BKV-induzierte HC für den Patienten also keine lebensbedrohliche Erkrankung dar, jedoch eine zusätzliche Belastung während des Klinikaufenthaltes.

4.7 T-Zell-Depletion

Bei 18,6 % aller Studienteilnehmer (19 von 102) wurde eine T-Zell-Depletion durchgeführt. Die beiden betrachteten Gruppen unterscheiden sich um 5,7 % (NE versus E: 16,9 % versus 22,6 %; $p = 0,5$).

Chakrabarti et al. (2003) führten eine Studie an 58 T-Zell-depletierten HSCT-Patienten durch, von denen 36 % nachweislich eine Polyoma-Virurie und immerhin 6,9 % eine HC entwickelten. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten ohne GvHD ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht zwischen Inzidenz einer BKV-Infektion und höherer Dosis sowie Art der - in diesem Fall *in vivo* - Campath-Gabe. Obwohl die Schlüsse dieser Studie durchaus interessant sind, fallen Vergleiche zur eigenen Studie schwer, da eine Unterteilung der 31 Personen umfassenden Erkranktengruppe in weitere Untergruppen im Hinblick auf die T-Zell-Depletion wenig sinnvoll ist. Dadurch würde die statistische Auswertung erschwert.

Seber et al. (1999) führten statt der Auflistung einer durchgeführten T-Zell-Depletion die Betrachtung einer stattgefundenen GvHD ein. GvHD Grad II-IV sind assoziiert mit einem signifikant erhöhten Risiko einer schweren HC ($p=0,002$). Da die T-Zell-Depletion der Prophylaxe einer GvHD dient, kann daraus geschlossen werden, dass man durch diese Vorbeugung das GvHD-Risiko und damit auch das Risiko einer HC senken kann. Es ist jedoch nicht bewiesen, ob die GvHD sich selbst als HC manifestieren kann oder ob die immunsuppressive Therapie in deren Zusammenhang die Wahrscheinlichkeit opportunistischer Infektionen steigert, welche dann die HC verursachen.

Gorczyńska et al. (2005) entdeckten in ihrer pädiatrischen Studie Ähnliches. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine HC seltener bei Empfängern auftrat, bei deren Transplantat eine *ex vivo* und *in vivo* T-Zell-Depletion durchgeführt wurde (6,26 %). Jedoch konnten sie keinen Zusammenhang zwischen Ausprägung einer HC und Grad einer stattgefundenen GvHD finden.

Derartige Schlüsse wie in der oben beschriebenen Literatur können aus der eigenen Studie nicht gezogen werden, da der Hauptfokus nicht auf der T-Zell-Depletion lag, sondern nur die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufgezeigt werden sollten. Der prozentuale Unterschied ist zu vernachlässigen. Er bedingt sich aller Voraussicht nach durch die kleinen Fallzahlen oder zufällig.

4.8 Ursprung des Transplantats

Bei Betrachtung des Ursprungs des Transplantats fallen enorme Unterschiede auf. 54,8 % der BKV-induzierten Zystitisfälle erhielten ihre Stammzellspende von einem Familienspender (NE versus E: 31 % versus 54,8 %; $p=0,023$). Jedoch stellt sich die Frage, ob man trotz der statistischen Signifikanz weiterhin an diesem Ergebnis festhalten will, da sich diese Eindrücke bei ausreichender Würdigung der Literatur nicht bestätigen sondern vielmehr widerlegen lassen.

Bogdanovic et al. (2006) kamen bei ihrer Studie zu dem Schluss, dass Patienten mit einem Familienspender ein wesentlich niedrigeres Risiko hatten eine BKV-induzierte HC zu entwickeln. Auch Gorczynska et al. (2005) berichteten über eine überraschend niedrige Inzidenz von BKV-Virurie bei Patienten, deren Transplantat von einem Familienspender stammte. Chakrabarti et al. (2003) stellten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Entwicklung einer HC sowie verlängerter Virurie und Fremdspendertransplantat her.

Diesen mehrfach untersuchten und belegten Zusammenhang kann die eigene Studie nicht bestätigen aber auch nicht widerlegen. Der Risikofaktor „Fremdspender“ ist prozentual häufiger vertreten bei den Nichterkrankten, während bei den Erkrankten nahezu ein Gleichgewicht herrscht zwischen Familien- und Fremdspendern. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine zufällige Verteilung oder die kleinen Fallzahlen.

4.9 CD4+/CD8+ -Zellen

Der Mittelwert der CD4+/CD8+ -Zellen betrug 1,74 Zellen/ μ l. Leider konnte nicht von allen Patienten diese Zellzahl ermittelt werden. Achtzehn Probanden hatten entweder keine oder weniger als 1 Zelle pro μ l. Somit verbleiben lediglich elf Studienteilnehmer mit einer relevanten Zellzahl.

Hammer et al. (2006) führten Untersuchungen durch mit dem Ziel eine verlässliche Methode zu entwickeln, um das Ausmaß der BKV-spezifischen T-zellulären Immunität bei Nierentransplantierten abschätzen zu können. Sie postulierten, dass die Anwesenheit BVK-spezifischer T-Zellen, die sie in CD8+- und CD4+- Zellen differenzierten, mit einer erhöhten Viruslast im Serum einherging. Diese spezifische T-Zellantwort wurde bei Patienten mit einer BKV-DNA Last im Serum von > 250.000 Kopien/ml gefunden. Weiterhin entdeckten sie einen Zusammenhang von CD8+- Zellen und Transplantat-

abstoßung sowie die Anhäufung BKV-spezifischer T-Zellen im Nierentransplantat. Eine Klärung, ob die Präsenz dieser Zellen mit einer schädigenden aktuellen Entzündungsreaktion oder einer heilsamen lokalen Kontrolle zusammenhängen, war nicht möglich. Sie stellten die These auf, dass diese BKV-spezifischen T-Zellen notwendig waren zur Eindämmung einer Infektion, jedoch im Falle einer ausgebreiteten viralen Dissiminierung verantwortlich für die Schädigung des Transplantats.

Diese Studie ist schwerlich auf die eigene übertragbar, da es sich um Nierentransplantierte handelte. Dennoch gibt diese Studie viele Hinweise auf die Rolle dieser Zellen und der Immunantwort bei Transplantationen. Leider finden sich keine derartigen Studien für die HSCT. Die Zellwerte der eigenen Studie sind die generellen CD4+- bzw. CD8+- Zahlen im Serum nicht jedoch die VP1-spezifischen und damit BKV-spezifischen Zellen wie in der oben erwähnten Studie. Auch existieren in der Literatur keine Vergleichswerte, die man den erhobenen Werten gegenüberstellen kann. Achtzehn von einunddreißig Probanden hatten nahezu keine derartigen Zellen. Somit fällt eine Einordnung und Interpretation der eigenen Werte schwer.

4.10 CD56+- / CD16+- / + CD3- -Zellen

Diese im Komplex erhobenen Zellzahlen stellen die Menge der natürlichen Killerzellen dar, welche zuständig sind für das Abtöten virusinfizierter Zellen und Krebszellen. Sie gehören zur zellulären Immunität und sind angeboren. Der absolute Normbereich beträgt 90-600 Zellen/ μ l und relativ 7-31 % gemessen an allen Lymphozyten (Comans-Bitter et al. 1997).

Der berechnete Zellmittelwert der eigenen Studie liegt mit 88,4 Zellen/ μ l im unteren Bereich, während der Zentralwert mit 58,8 Zellen/ μ l noch deutlich darunter liegt. Generelle Ursachen für eine Verminderung der NK-Zellen sind u. a. Tumorerkrankungen, rezidivierende virale Infekte sowie Nikotinkonsum. In unserem Fall ist vor allem die Rolle der Konditionierung zu überdenken. Chemotherapien senken die Gesamtzahl der Lymphozyten sowie T-Helfer-Zellen und auch NK-Zellen. Bestrahlung bewirkt eine über 50-prozentige Reduktion der Lymphozyten und NK-Zellen auch noch mehrere Jahre nach Behandlung (Bach et al. 2006). Obwohl ein relativ niedriger Spiegel an NK-Zellen im Kollektiv zu sehen ist, lässt sich im Nachhinein nicht aufklären, ob der Ursprung von Besagtem bei der Grunderkrankung, der Konditionierung oder der BKV-Virusinfektion selbst zu finden ist.

4.11 Klinik der BKV-induzierten HC

Die BK-induzierte HC zeigte sich dem Namen entsprechend bei dem größten Teil des Kollektivs in Form einer Mikrohämaturie (64,5 %) und einer Makrohämaturie (29 %) zum Teil mit Koagelbildung. Pollakisurie (35,5 %) und Schmerzen bei der Miktion (29 %) waren ebenfalls zwei wichtige klinische Manifestationen der Zystitis bei den Probanden. Lediglich 19,4 % berichteten von einer relativen Beschwerdefreiheit, die sich durch eine Vielfältigkeit der klinischen Erscheinungen und interindividuelle Unterschiede erklären lässt.

Die Diagnose einer BKV-induzierten HC ist letztlich eine klinische Diagnose, die sich durch das Hinzuziehen einer quantitativen PCR bestätigen lässt. Es gibt zur Zeit keine einheitliche Testung aller stammzelltransplantierten Patienten nach erfolgter Verpflanzung, da eine hohe Seroprävalenz in der Bevölkerung besteht und fernerhin eine Virurie nicht beweisend ist für eine bevorstehende Zystitis. Diese niedrige Spezifität lässt sich durch das Auffinden der Kombination aus Hämaturie, ansteigender Viruslast im Urin ($> 10^9$ - 10^{10} Kopien/ml) und Virämie im Plasma ($> 10^4$ Kopien/ml) ausgleichen. Daneben gibt es noch die zytologische Untersuchung des Urins auf sogenannte Lockvogelzellen („decoy cells“) mit großen nukleären basophilen Einschlüssen, die jedoch leicht mit malignen Zellen verwechselt werden können und bei Infektionen mit JCV und Adenovirus ebenfalls auftreten. Es besteht weiterhin die Möglichkeit zum Anlegen einer viralen Kultur, die allerdings mehrere Wochen dauern kann, oder die Durchführung einer Biopsie des Blasenepithels, welche eine weitere Belastung für den Patienten darstellt und nur bei Erkrankten mit mehreren Wochen nachweisbarer BKV-DNA Last im Urin sinnvoll ist (Dropulic und Jones 2008). Im klinischen Alltag wird sich diese Methode kaum durchsetzen.

Bei dem klinischen Bild ist ebenso die Differentialdiagnose bakterielle Zystitis denkbar, die sich jedoch leicht durch Nitritnachweis mittels Urinstix ausräumen lässt. Von den 102 Patienten des eigenen Kollektivs hatten lediglich fünf Patienten nachweislich eine bakteriell bedingte Zystitis, was ein verschwindend geringer Teil ist gemessen an einer BKV-Inzidenz von 31,6 %. Auch andere virale Zystitiden durch Adenoviren oder CMV sind selten (Dropulic und Jones 2008). Das sind mögliche Gründe für die vorhandener Mikro- (9,9 %) oder Makrohämaturie (4 %), obwohl es sich um Probanden ohne BKV-induzierte HC handelt. Daneben existiert noch die early-onset Zystitis, welche früher auftritt und mit der Behandlung von Cyclophosphamid einhergeht (Reploeg et al. 2001).

Die Hämaturie trat bei den Probanden im Durchschnitt drei bis vier Wochen nach erfolgter HSCT, da es sich bei der BKV-induzierten HC um eine late-onset Zystitis handelt, d. h. frühestens zwei Wochen nach Transplantation und bei einem Drittel aller Probanden um d+41 (Hirsch 2008; Boeckh et al. 2005).

Aufgrund der zum Teil aufwendigen, unspezifischen und kostenintensiven diagnostischen Methoden wird die Rolle des klinischen Bildes dieser Erkrankung deutlich. Diagnostisches Mittel der Wahl ist die PCR.

4.12 Therapeutische Ansätze

58 % aller Patienten waren auf eine medikamentöse Therapie angewiesen. Bei zwei weiteren Patienten reichte eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr und damit geförderte Diurese aus, um die Symptome zu mildern. Andere symptomatische Behandlungsansätze sind Schmerzmanagement, Aufrechterhaltung der Thrombozyten $> 50.000 /\mu\text{l}$ und Hämatokrit $> 25 \%$ sowie Spülung der Blase zur Vorbeugung von Koagelansammlungen und Nierenobstruktion (Dropulic und Jones 2008). Drei Probanden waren durch die massive klinische Erscheinung der Zystitis auf Schmerzmedikation wie den COX-Hemmer Metamizol und das niedrigpotente Opioid Tramadol angewiesen. Ein Proband erhielt aufgrund der Stärke der BKV-induzierten HC einen Dauerkatheter, der zwischenzeitlich durch die Anlage eines Spülkatheters erweitert wurde. Sowohl von den achtzehn behandelten als auch von den dreizehn unbehandelten Zystitisfällen verstarben fünf Patienten. Dies ist mit der Tatsache konform, dass die BKV-induzierte HC hauptsächlich die Morbidität erhöht und nur gelegentlich auf die Mortalität Einfluss hat (Fioriti et al. 2005).

Nahezu die Hälfte der Probanden erfuhr unter der symptomatischen Therapie mit Oxybutinin, einem Anticholinergikum zur Anwendung bei Pollakisurie und Nykturie, klinische Besserung. Die durchschnittliche Behandlungsdauer von 7,7 Tagen deckt sich mit dem Umstand, dass die BKV-induzierte Zystitis nach maximal zwei wöchiger supportiver Therapie meist spontan rückläufig ist (Dropulic und Jones 2008).

Vier Probanden wurden mit einer Kombination aus dem Fluorchinolon Levofloxacin und dem DMARD Leflunomid behandelt. Levofloxacin hemmt vermutlich die Aktivität der Helikase des viralen T-Antigens, welches eine ähnliche Funktion hat wie die DNA-Gyrase. Bei einer Studie an 68 stammzelltransplantierten Probanden, die prophylaktisch Ciprofloxacin oder ein Cephalosporin erhielten, konnte bewiesen werden, dass Patienten

unter Fluorchinolonthherapie eine signifikant verminderte Viruslast im Urin sowie eine niedrigere Inzidenz der BKV-induzierten HC hatten (Leung et al. 2005 a). Eine andere Studie weist Chinolonen einen niedrigen Selektivitätsindex nach und berichtet lediglich über moderate therapeutische Erfolge. Dieser Index ist das Verhältnis von Medikamentenkonzentration für eine 50-prozentige Senkung der Host-Zell-Replikation zu der Medikamentenkonzentration für eine 50-prozentige Hemmung der viralen Replikation (Randhawa 2005). Unter 3,6 liegt dieser Index, wobei im Regelfall die Pharmaindustrie selten Antibiotika mit einem Selektivitätsindex < 10 in der klinischen Entwicklung fördert. Fluorchinolone (Dosis: 200 mg i. v. oder 500 mg p. o. zweimal täglich) sollten vielmehr im Rahmen einer Prophylaxe gegeben werden (Dropulic und Jones 2008).

Die Wirkungsweise von Leflunomid auf das BK-Virus ist bis heute nicht völlig geklärt. Es wird vermutet, dass aktive Metabolite des Leflunomids durch eine Beeinflussung der Tyrosinkinase und damit Phosphorylierung der viralen und zellulären kodierten Proteine behindern, die für die virale Replikation gebraucht werden (Rinaldo und Hirsch 2007). Zur Zeit liegen lediglich klinische Studien über erfolgreiche Interventionen bei Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN) nach Nierentransplantation (Josephson et al. 2006) nicht aber über BKV-induzierte hämorrhagische Zystitiden nach HSCT vor. Trotz massiver Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Hepatotoxizität und Blutbildveränderung in allen drei Zellreihen sollte Leflunomid (Anfangsdosis: 100 mg/d für 5 d; Erhaltungsdosis: 20-60 mg/d; Blutspiegel: 50-100 $\mu\text{g/ml}$) als potentielles Arzneimittel gegen HC zum Gegenstand der Forschung werden (Dropulic und Jones 2008).

Die positiven Erfahrungen mit dem Erfolg in der Wirkung von Leflunomid und Levofloxacin sprechen trotz eventueller Potenzierung der Nebenwirkungen für eine Kombination der beiden Pharmaka wie sie bei unserer Studie Anwendung fand. Es sollte über generelle prophylaktische Gabe von Levofloxacin und im Falle einer BKV-induzierten HC eine Gabe von Leflunomid nachgedacht werden.

Zwei Patienten wurden mit der Kombination aus Cotrimoxazol und Itraconazol therapiert. Vergleichbare Studien findet man nicht in der Literatur.

Zwei männliche Probanden erhielten ein Östrogen-Hormonpräparat Estriol. Miller et al. (1994) testeten an sieben Probanden mit HC die Gabe von konjugiertem Östrogenen mit der Schlussfolgerung, dass diese effektiv, kostengünstig und gut verträglich sind. Der Effekt kommt wahrscheinlich aufgrund der Stabilisierung der Kapillarfragilität zustande (Sommerkamp und Finke 1998).

An besagtem Patienten mit Anlage eines DK bzw. Spülkatheters wurde zusätzlich eine zweimalige intravesikale Prostaglandininjektion angewendet. Die Literatur beschreibt den Einsatz dieser Methode kontrovers, da keine Langzeitstudien existieren (Gorczyńska et al. 2005; Dropulic und Jones 2008). Eine Studie jedoch führte an zehn Patienten mit hämorrhagischer Zystitis als Ersttherapieansatz die intravesikale Instillation von Prostaglandin E₂ durch (Laszlo et al. 1995). Durchschnittlich dauerte die Gabe fünf Tage. In allen Patienten verging die Hämaturie nach etwa fünf Tagen. Vier von zehn Patienten erfuhren innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden nach Gabe Besserung. Obwohl bei allen Patienten Blasenspasmen zu beobachten waren, traten keine systemischen Nebenwirkungen auf. Diese Art der Therapie sollte als Reserve-therapeutikum Anwendung finden bei Patienten mit schwerer Ausprägung der Symptomatik, da sie zwar eine durchaus wirksame Methode darstellt, jedoch die in allen Probanden aufgetretenen Spasmen nicht zu vernachlässigen sind und die Applikation gleichfalls eine Belastung für den Patienten bedeutet.

Das in der Literatur häufig zu findende Nukleosidanalogen Cidofovir fand im eigenen Kollektiv keine Anwendung. Savona et al. (2007) wendeten ein niedrig dosierte wöchentliche Dosis von Cidofovir mit 1 mg/kg KG bei Stammzelltransplantierten mit BKV-induzierter HC an. Eine klinische Besserung trat bei 84 % auf und 47 % erlebten eine Senkung der Viruslast im Urin. Bridges et al. (2006) berichten über einen ebenfalls stammzelltransplantierten Patienten, der nach Ausbildung einer BKV-induzierten HC intravesikal mit Cidofovir (5 mg/kg KG in 60 ml Kochsalzlösung über 15 Minuten) behandelt wurde und neben klinischer Besserung ebenso eine verminderte Viruslast im Urin erfuhr. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Weitere Studien sind abzuwarten. Auch Vidarabin ist ein mögliches Pharmakon. Vianelli et al. (2000) beschrieben an einem Fallbericht die klinische Besserung bei gut verträglicher Dosis von 10 mg/kg KG i. v. über fünf Tage. Seabra et al. (2000) beschrieben die intramuskuläre Gabe von Vidarabin in der gleichen Dosis mit ähnlichen Effekten. Jedoch fehlen große kontrollierte Studien, um diese Erfahrungen zu bestätigen. Cesaro et al. (2003) berichteten über einen Behandlungserfolg von 78,5 % durch eine Kombination aus Sauerstoff- und Unterdrucktherapie bei pädiatrischen Patienten mit HC nach PBSCT. Ultima ratio in der Therapie der HC stellt die Zystektomie dar, wie sie bei lang andauernder Zystitis mit obstruktiven Zwischenfällen oder Sepsis Anwendung findet (Garderet et al. 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zu der Therapie dieser Erkrankung noch keine klaren Leitlinien existieren. Grundsätzlich sind supportive Maßnahmen essentiell, da sich

nach einiger Zeit oft spontan eine Besserung der Symptomatik zeigt. Therapeutische Ansätze sollten sich entsprechend der Schwere der Zystitis wie folgt zeigen: Grad I - symptomatische Maßnahmen und Oxybutinin, Grad II – Levofloxacin, Grad III - zusätzlich Leflunomid, Grad IV – intravesikale Prostaglandininstillation. Weiterhin sollte über eine generelle Prophylaxe aller Stammzelltransplantierten mit Levofloxacin nachgedacht werden. Weitere Studien sind abzuwarten. Des Weiteren stehen Arzneimittel wie Vidarabin und PGE 2 zur Verfügung.

Die Erfolgskontrolle der eigenen angewandten Therapien ist schwierig, da nur zum Bruchteil eine PCR aus dem Urin nach erfolgter Behandlung durchgeführt wurde.

4.13 Konditionierung

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Probanden mit und ohne BKV-induzierte hämorrhagische Zystitis liegt in der Art der Konditionierungsmaßnahmen. Die Nichterkrankten wurden um 8 % häufiger mit der RIC vorbehandelt (NE 33,8 % versus E 25,8 %) oder anders ausgedrückt Probanden mit HC wurden weniger häufig durch diese Methode konditioniert. In der Literatur findet man ähnliche Ergebnisse.

Giraud et al. (2008) wiesen bei ihrer Studie an 175 Stammzelltransplantierten inklusive 23 Patienten mit BKV-induzierter Zystitis eine höhere Inzidenz nach bei Anwendung von myeloablativer Konditionierung (Cyclophosphamid/TBI oder Cyclophosphamid/Busulfan) im Vergleich zu RIC. Nur 22 % der Zystitisfälle erhielten im Vorfeld die RIC, während es bei den Nichterkrankten 67 % waren. Auch die BK-Virurie trat häufiger bei der Standardkonditionierung auf. Jedoch betonen sie, dass Probanden mit RIC nicht ein vermindertes Risiko bezüglich der Schwere der HC haben. Eine ältere Studie an 90 Stammzelltransplantierten von Giraud et al. (2006) kam ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit Standardkonditionierung häufiger an BKV-induzierter Zystitis erkranken als Probanden mit RIC. Yamamoto et al. (2003) entdeckten jedoch in ihrer Studie an 256 Patienten keinen Unterschied zwischen Anwendung von RIC und Standardkonditionierung im Hinblick auf die Ausprägung einer Zystitis. Allerdings beschrieben sie eine verminderte Dauer und Schwere der Zystitis bei RIC. Mögliche Gründe für die erhöhte Zystitisinzidenz nach Standardkonditionierung sind die Kombination aus aggressiven Konditionierungsmaßnahmen und Anwesenheit von BKV. Hinzukommend, dass Patienten mit Fremdspendertransplantat ein höheres Risiko haben und außerdem häufiger die Standardkonditionierung erhalten, ist diese Kombination

ebenfalls ein Risikofaktor. Ein längerer Erhalt des Immunsystems der Patienten, wie es bei der RIC der Fall ist, scheint dagegen eine günstigere Ausgangsposition zu sein (Giraud et al. 2006; Giraud et al. 2008). Die Gründe sind dennoch nur spekulativ. Zu berücksichtigen ist auch, dass bei der Standardkonditionierung Zytostatika wie Cyclophosphamid und Busulfan zum Einsatz kommen. Durch Ablagerung des aktiven Metabolits Acrolein in der Blasenschleimhaut kommt es zu urotoxischen Nebenwirkungen, die sich bei Kombination der beiden Chemotherapeutika potenzieren (Sommerkamp und Finke 1998).

Die Radioimmuntherapie (RIT) wurde in der eigenen Studie 10,7 % häufiger bei den im Nachhinein diagnostizierten BKV-HC Fällen eingesetzt. 9 von 22 Patienten (41 %) entwickelten eine Zystitis nach RIT. Diese Art der Behandlung, wie sie vor allem bei Lymphomen Einsatz findet, ist relativ neu und somit stehen Studien zu dem Zusammenhang mit Zystitis nach Transplantation noch aus. Feststeht, dass diese Art der Behandlung schonender für den Patienten ist. Sie kann unter anderem ambulant durchgeführt werden. Einen Vorteil im Hinblick auf die Zystitis kann im eigenen Kollektiv jedoch nicht festgestellt werden.

Die Chemotherapie nach dem FLAMSA-Protokoll (Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin) wurde bei 17 Patienten angewendet von welchen 6 Probanden eine Zystitis entwickelten. Es wird vor allem bei AML angewendet und generell gut vertragen auch von Älteren. Die Konditionierung besteht aus der intensiven und kurzen Chemotherapie mit FLAMSA und anschließender Behandlung mit TBI, ATG und Cyclophosphamid kurz vor der HSCT (Kolb und Schmid 2005). 19,4 % aller BKV-HC Fälle erhielten diese Art Konditionierung. Das sind 3,9 % mehr als bei den Nichterkrankten. Möglicherweise spielt Cyclophosphamid und sein Metabolit Acrolein eine Rolle.

Bei statistischer Betrachtung der einzelnen Konditionierungsmethoden erhält man relativ breite Konfidenzintervalle. Für die RIC erhält man bei $\alpha = 5\%$ [8,4 –41,6 %], welches niedriger ist als die anderen Intervalle. Aufgrund auswertungstechnischer Gründe sind FLAMSA, RIT und Mini-RIT als eine Gruppe mit [20,8-50 %] zusammengefasst. Für die Standardkonditionierung ergibt sich [6,4-48 %]. Obwohl sich alle drei Konfidenzbereiche überschneiden, ist ein selteneres Auftreten einer BKV-induzierten HC sichtbar.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Das BK-Virus (BKV) wurde 1971 zum ersten Mal hinsichtlich seiner Humanpathogenität im Zusammenhang mit einem nierentransplantierten Patienten mit Ureterstenose beschrieben, der die Initialen B. K. hatte. Das BKV ist mit einer Durchseuchungsrate in der Normalbevölkerung von nahezu 100 % neben dem JC-Virus ein Vertreter der *Papovaviridae*. Klinisch manifestiert sich eine BKV-Reaktivierung als Transplantat-abstossung nach Nierenverpflanzung sowie als „late-onset“ hämorrhagische Zystitis (HC) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).

Zielsetzung:

Ziel dieser Untersuchung war es, die Inzidenz der BKV-induzierten HC (BKV-HC) konkret an einem Kollektiv von Ulmer Patienten nach allogener HSCT zu untersuchen. Darüber hinaus wurden mögliche Risikofaktoren und die durchgeführten Therapiemaßnahmen evaluiert.

Patienten und Methoden:

102 Patienten, die in einem Zeitraum von 2004 bis 2006 eine HSCT im Universitätsklinikum Ulm erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Nach Auftreten klinischer Symptome erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) die Untersuchung des Urins auf BKV. Die Sammlung der Daten erfolgte retrospektiv aus dem Arztbriefsystem der Klinik für Innere Medizin III, durch Einsicht in die Originalakten und zusätzliche Daten aus dem Institut für Virologie.

Ergebnisse:

31 von 102 Probanden (30,4 %) entwickelten eine BKV-HC. Eine Inzidenz der BKV-HC nach Schweregraden wurde wie folgt beobachtet (Angaben in absoluten Probandenzahlen): Grad I (Dys-/Algie ohne Mikrohämaturie) = 10, Grad II (Mikro-, aber keine Makrohämaturie) = 11, Grad III (Makrohämaturie) = 9 und Grad IV (intravesikale Blutgerinnsel) = 1. Die PCR war durchschnittlich nach 40,5 Tagen post-HSCT positiv. Das Durchschnittsalter betrug 41,7 Jahre (Standardabweichung (SD) 13,6 Jahre) und waren damit 5,8 Lebensjahre (LJ) jünger als das nichterkrankte Vergleichskollektiv. Für die 71 Patienten ohne BKV-HC ergab sich der 95-prozentige Konfidenzbereich des Medians als [44 LJ; 53 LJ], wohingegen er bei den Zystitiserkrankten das Ausmaß [34 LJ; 51 LJ] annahm ($p=0,039$; $\alpha=5\%$). Bei beiden Gruppen überwog das männliche Geschlecht mit etwa 56 %, auch die Todesfälle waren in beiden Gruppen prozentual betrachtet ähnlich. Eine T-Zell-Depletion wurde 6 % häufiger bei den Zystitiserkrankten angewandt. 54,8 %

der Probanden (17 von 31) mit BKV-HC erhielten das Transplantat von einem Familienspender. Zum Vergleich waren es bei den Nichterkrankten nur 31 % (22 von 71) bei $p=0,023$. Auffallend im Kollektiv der BKV-HC-Patienten war die äußerst niedrige T-Zellzahl mit 2 Zellen/ μl ($\text{SD}=3$ Zellen/ μl), während die NK-Zellen mit 88 Zellen/ μl ($\text{SD}=104$ Zellen/ μl) bereits gut rekonstituiert waren. Therapeutische Maßnahmen bedeuteten vor allem supportive Therapie mit ausreichend Flüssigkeit, gesteigerter Diurese, Schmerzmanagement sowie Aufrechterhaltung der Thrombozyten $>50.000/\mu\text{l}$ und Hämatokrit $>25\%$. 58 % waren auf weitere medikamentöse Maßnahmen angewiesen. Nahezu die Hälfte erhielt das Urospasmolytikum Oxybutinin. Vier Probanden erhielten eine Kombination aus dem Fluorchinolon Levofloxacin und Leflunomid. Zwei weitere Probanden erhielten das Östrogen-Hormonpräparat Estriol. Nur ein Patient wurde bedingt durch den Schweregrad der HC mit einem Spülkatheter versorgt und erhielt eine intravesikale Applikation von Prostaglandin (PGE_2). Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich bei den Konditionierungsmaßnahmen. Das schonendere Reduced Intensity Conditioning (RIC) wurde häufiger bei den Nichterkrankten verwendet (ohne BKV-HC 33,8 % versus BKV-HC 25,8 %). Häufiger fanden sich bei den Erkrankten die Radioimmuntherapie (RIT) mit 29 % und die Konditionierung nach dem FLAMSA-Protokoll (Fludarabin, Cytosin-Arabinosid und Amsacrin) bei 19,4 %. Eine Standardkonditionierung wurde bei 19,4 % der Patienten mit BKV-HC durchgeführt. Als Risikofaktoren für das Ausbilden einer BKV-HC zeigten sich das Alter, eine niedrige T-Zellzahl und die Wahl der Konditionierungsmethode. Der oft in der Literatur gefundene Risikofaktor Fremdspendertransplantat konnte nicht belegt werden. Das Gegenteil lag in dieser Studie vor.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend ergibt sich aus den erhobenen Daten der Schluss, dass die BKV-induzierte HC ein alltäglich präsent Problem für Patienten nach HSCT darstellt, für das noch keine festen therapeutischen Leitlinien existieren. Die BKV-HC ist nicht mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert ($p=0,77$). Es zeigte sich, dass bei Anwendung der schonenderen RIC seltener BKV-HC auftrat als bei anderen Verfahren. Therapeutische Ansätze sollten sich entsprechend der Schwere der Zystitis wie folgt zeigen: Grad I - symptomatische Maßnahmen und Oxybutinin, Grad II - Levofloxacin, Grad III - zusätzlich Leflunomid, Grad IV - intravesikale Prostaglandininstillation. Weiterhin sollte über eine generelle Prophylaxe aller Stammzelltransplantierten mit Levofloxacin nachgedacht werden, wobei weiterführende prospektive Studien abzuwarten sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M, Goyama S, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H (2003): Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 32: 1175-1179
2. Bach HJ, Irmey G, Pfeifer B, Weis J (2006): Komplementäre Diagnostik. In: Pfeifer B, Preiß J, Unger C (Hrsg.): *Onkologie integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie.* Elsevier Urban & Fischer; München, Jena: S. 83-94
3. Bienz KA (2001): Viren als Krankheitserreger. In: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM: *Medizinische Mikrobiologie.* 10. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York: S. 430-496
4. Boeckh M, Erard V, Zerr D, Englund J (2005): Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 9 Suppl 7: 48-54
5. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Dalianis T (2006): A related donor and reduced intensity conditioning reduces the risk of development of BK virus-positive haemorrhagic cystitis in allogeneic haematopoietic stem cell-transplanted patients. *Anticancer Res.* 26: 1311-1318
6. Bridges B, Donegan S, Badros A (2006): Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 81: 535-537
7. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C, Zecca M, Garetto G, Dini G, Pillon M, Messina C, Zanesco L, Pession A, Locatelli F (2003): 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.* 32: 925-931

8. Chakrabarti S, Osman H, Collingham K, Milligan DW (2003): Polyoma viruria following T-cell-depleted allogeneic transplants using Campath-1H: incidence and outcome in relation to graft manipulation, donor type and conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 31: 379-386
9. Chapman C, Flower AJ, Durrant ST (1991): The use of vidarabine in the treatment of human polyomavirus associated acute haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* 7: 481-483
10. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, Hooijkaas H, van Dongen JJ (1997): Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J Pediatrics.* 130: 388-393
11. Dreger P (2004 a): Stammzelltransplantation. In: Bruhn H, Fölsch U, Kneba M, Löffler H (Hrsg.): *Onkologische Therapie*; Schattauer; Stuttgart: S. 242-258
12. Dreger P (2004 b): Supportive Therapie. In: Bruhn H, Fölsch U, Kneba M, Löffler H (Hrsg.): *Onkologische Therapie*; Schattauer; Stuttgart: S. 408-420
13. Dropulic LK, Jones RJ (2008): Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 41: 11-18
14. Efros MD, Ahmed T, Coombe N, Choudhury MS (1994): Urologic complications of high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Urology.* 43: 355-360
15. Fioriti D, Degener AM, Mischitelli M, Videtta M, Arancio A, Sica S, Sora F, Pietropaolo V (2005 a): BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 18: 309-316
16. Fioriti D, Videtta M, Mischitelli M, Degener AM, Russo G, Giordano A, Pietropaolo V (2005 b): Human polyomavirus BK: Potential role in cancer. *J Cell Physiol.* 204: 402-406

17. García Ligeró J, Mora Peris B, García García F, Navas Pastor J, Tomás Ros M, Sempere Gutiérrez A, Rico Galiano JL, Fontana Compiano LO (2002): Hemorrhagic cystitis caused by BK and JC polyomavirus in patients treated with bone marrow transplantation: clinical features and urologic management. *Actas Urol Esp.* 25: 104-110
18. Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, Kaliski A, Claisse JP, Espérou H, Ribaud P, Estrade V, Gluckman E, Gattegno B (2000): Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation.* 70:1807-1811
19. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, Remberger M, Svahn B-M, Barkholt L, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P, Dalianis T (2006): The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica.* 91: 401-404
20. Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, Remberger M, Dubrulle M, Hau A, Gutmark R, Mattson J, Svahn BM, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P, Dalianis T (2008): BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplant.* 41: 737-742
21. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shadduck RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ (1992): A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 326: 845-851
22. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, Kalwak K, Dyla A, Szczyra Z, Chybicka A (2005): Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 11: 797-804

23. Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, Zwinger S, Babel N, Nickel P, Volk HD, Reinke P (2006): HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity. *Am J Transplant.* 6: 625-631
24. Hirsch HH (2005): BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis.* 41: 354-360
25. Hof H, Dörries R (2005): Polyomaviridae, *Medizinische Mikrobiologie.* 3. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart: S. 247 – 248
26. Hoffbrand A, Pettit J, Moss P, Hoelzer D (2003): Stammzelltransplantation; In: *Grundkurs Hämatologie;* 2. Auflage; Blackwell Wissenschaftsverlag; Stuttgart: S. 99-112
27. Ilhan O, Koç H, Akan H, Gürman G, Arslan O, Ozcan M, Arikan N, Sencer H, Konuk N, Uysal A, Beksaç M. (1997): Hemorrhagic cystitis as a complication of bone marrow transplantation. *J Chemother* 9: 56-61
28. Jahn R, Broccard N, Durrer A (2007): Die verschiedenen Leukämien. In: *Krebsliga Schweiz (Hrsg.): Leukämie bei Erwachsenen.* 4. Auflage; Tanner Druck AG; Langenau: 9-10
29. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J (2006): Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 81: 704-710
30. Kolb HJ, Schmid C (2005): Neue Ansätze in der Stammzelltransplantation. *GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (Helmholtz Zentrum München):* 71-76

31. Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T (1998): Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 22: 995-998
32. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, Liang R, Lie AK, Kwong YL (2005 a): Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 40: 528-537
33. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL (2005 b): Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 36: 929-937
34. Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, Silling G (2006): Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Stand Juli 2006; Downloaddatum: Juli 2008; http://www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e15599/e15742/index_ger.html#e15741
35. Miller J, Burfield GD, Moretti KL (1994): Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 151: 1348-1350
36. Modrow S, Falke D, Truyen U (2003): Polyomaviren, *Molekulare Virologie.* 2. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag; Heidelberg, Berlin: S. 474 – 490
37. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C (2007): Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 4: 9
38. Ostermann H (2002): The haematopoietic Stem Cell. In: Haverich A, Graf H (Hrsg.): *Stem Cell Transplantation and Tissue Engineering.* Ernst Schering Research Foundation Workshop 35; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York: S. 2-13

39. Pavlakis M, Haririan A, Klassen DK (2006): BK Virus Infection after Non-Renal Transplantation. In: Ahsan N (Hrsg.): Polyomaviruses and Human Diseases. Volume: 577; Springer Science+Business Media; New York: S. 185-189
40. Pfeiffer MM (2004): Anreicherung von T-Zell-depletierten NK-Zellen und deren zytotoxische Aktivität gegenüber ALL-Blasten in Abhängigkeit der HLA-Klasse-I-Expression; Med. Dissertation, Universität Tübingen
41. Public Health Image Library (PHIL); Downloaddatum: Juli 2008; <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>
42. Randhawa PS (2005): Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. Clin Infect Dis. 41: 1366-1367; author reply 1367
43. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB (2001): Bk virus: a clinical review. Clin Infect Dis. 33: 191-202
44. Rinaldo CH, Hirsch HH (2007): Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication. Expert Rev Anti Infect Ther. 5: 105-115
45. Roskopf J, Trofe J, Stratta R, Ahsan N (2006): Pharmacotherapeutic Options for the Management of Human Polyomaviruses. In: Ahsan N (Hrsg.): Polyomaviruses and Human Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, Volume 577; Springer Science + Business Media; New York: S. 228-254
46. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR (2007): Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 39: 783-787
47. Seabra C, Pérez-Simón JA, Sierra M, Marcos JM, Caballero MD, de la Loma A, Vazquez L, Del Cañizo MC, San Miguel JF (2000): Intra-muscular vidarabine therapy for polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 26: 1229-1230

48. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. (1999): Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 23: 35-40
49. Sommerkamp H, Finke J (1998): Hämorrhagische Zystitis nach Hochdosischemotherapie. Ein interdisziplinäres Problem. *Urologe A.* 37: 516-521
50. Vianelli N, Renga M, Azzi A, De Santis RD, Bandini G, Tosi P, Tura S (2000): Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus-associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 25: 319-320
51. Wong AS, Chan KH, Cheng VC, Yuen KY, Kwong YL, Leung AY (2007): Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 44: 830-837
52. Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A, Murasighe N, Hori A, Kim SW, Makimoto A, Ueyama J, Tanosaki R, Miyakoshi S, Mori S, Morinaga S, Heike Y, Taniguchi S, Masuo S, Takaue Y, Mutou Y (2003): Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant.* 32: 1089-1095

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht und als Poster-Vortrag auf der Jahrestagung der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 04/2008 in Florenz, Italien vorgestellt:

Lache M, Jacob F, Schmitt A, Michel D, Mertens T, Döhner H, Bunjes D, Schmitt M (2008): Levofloxacin prophylaxis decreases the incidence of BK polyoma virus-induced haemorrhagic cystitis in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *EBMT; P912:S277*

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

		Seite
Tab. 1	Charakteristische Vertreter der Polyomaviren	1
Abb. 1	Simian vacuolating virions 40	2
Abb. 2	Modell der hämorrhagischen Zystitis nach Stammzelltransplantation in drei Phasen	4
Abb. 3	Möglicher Behandlungsalgorithmus einer hämorrhagischen Zystitis	7
Abb. 4	Zeitlicher Ablauf verschiedener Infektionen nach Stammzell- transplantation	11
Abb. 5	Krankheitsentitäten im Gesamtkollektiv (n = 107)	14
Abb. 6	Krankheitsentitäten innerhalb der Patientengruppe mit hämorrhagischer Zystitis (n = 31)	14
Abb. 7	Aufbau des Arztbriefsystems der Klinik für Innere Medizin III	16
Tab. 2	Vierfeldertafel zur Inzidenz der hämorrhagischen Zystitis durch BK-Virus	18
Abb. 8	Krankheitsentitäten im Vergleich bei Patienten mit und ohne hämorrhagische Zystitis	19
Abb. 9	Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation	20
Abb. 10	Box-and-Whisker-Plots bezüglich des Merkmals „Alter zum Zeit- punkt der Transplantation“	21
Abb. 11	Verteilung der Geschlechter innerhalb der verschiedenen Gruppen	22
Abb. 12	Gesamtüberleben im Vergleich	23
Abb. 13	T-Zell-Depletion	24
Tab. 3	Ursprung des Transplantats	25
Tab. 4	Deskriptive Statistik bezüglich der CD8+/CD4+ -Zellen	25
Tab. 5	Deskriptive Statistik bezüglich der CD56+/CD16+/+ CD3- -Zelle	26
Abb. 14	Klinische Symptomatik der hämorrhagischen Zystitis	27
Abb. 15	Therapeutische Maßnahmen im Überblick	28
Tab. 6	Therapeutische Maßnahmen	30/31
Tab. 7	Kreuztabelle bezüglich der Konditionierung	32
Abb. 16	Konditionierung im Vergleich in relativen Häufigkeiten	33
Tab. 8	Konfidenzbereiche bezüglich der Konditionierungsmaßnahmen	34
Tab. 9	Krankheitsentitäten in der Studie Wong et al. 2007	37

8. Danksagung

Mein Dank gilt:

In erster Linie **Herrn Professor Dr. med. M. Schmitt**. Vielen Dank für die Überlassung des Themas, welches für mich zwei interessante Fachgebiete – die Onkologie und die Virologie – miteinander verbunden hat. Vielen Dank für die hilfreichen Tipps, die enorme Herzlichkeit und für das immer offene Ohr und die immer offene Tür. Von Herzen Danke!

Herrn Professor Dr. med. D. Bunjes für seine Diskussionsbereitschaft.

Herrn Professor Dr. med. H. Döhner für die Möglichkeit, mein Promotionsvorhaben in der Abteilung für Innere Medizin III der Universität Ulm zu realisieren.

Herrn Professor Dr. med. T. Mertens für die Bereitstellung der Daten, für die konstruktive Kritik und die hitzigen Debatten.

Frau Dr. med. A. Schmitt für ihre vielseitige Unterstützung.

Dem Laborteam v.a. **M. Götz** und **A. Szmargowska** für die Hilfsbereitschaft.

T. Schmid für die Beschaffung der fehlenden Daten.

S. Rüster für ihre Hilfe, wenn man mal ins Stocken kam, und den Ansporn mit ihr gleich zu ziehen. Es war gut, sie als Verbündete zu wissen.

Ganz besonders **meiner Familie**, die mir in dieser Zeit zur Seite stand und es eigentlich mein ganzes Leben lang schon tut.

Meiner **Schwester Janka** und meinen **Freunden**, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.