

**Diplomarbeit**

**BK-Viren nach allogener Stammzelltransplantation bei  
Kindern und Jugendlichen – Auftreten, Komplikationen,  
Management**

eingereicht von

**Daniel Schwarzl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

**FA Dr. med. univ. Thomas Perwein**

und

**Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Volker Strenger**

Graz, am 27.04.2019

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.04.2019

Daniel Schwarzl eh

## Danksagung

Auf diesem Weg möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit hilfreich zur Seite standen und mich im Laufe meines Studiums unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Thomas Perwein für seine Geduld und seine fachliche Unterstützung. Er hatte jederzeit ein offenes Ohr für mich und wusste zu all meinen Fragen immer die passende Antwort. Seine Motivation und Einstellung haben mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Volker Strenger für seine konstruktive Kritik und fachliche Unterstützung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Partnerin Elisa, die mich an mehreren Tagen bei der Datenrekrutierung an der Klinik für meine retrospektive Studie unterstützt hat und mir bei der statistischen Verarbeitung eine große Hilfe war. Wenn ich mich einmal in den Weiten des Archivs verloren habe, half sie mir stets den roten Faden wiederzufinden.

Natürlich möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken. Ohne ihre Unterstützung wäre es für mich nicht möglich gewesen überhaupt Medizin studieren zu können. Sie hat mich durch viele Höhen, aber auch durch Tiefen in meiner Studienzeit begleitet und mich immer bestmöglich unterstützt. Auch wenn mir einmal mehrere Steine im Weg lagen hat sie mir geholfen etwas Schönes daraus zu bauen.

Ein spezieller Dank gilt meinem am 6. Dezember 2018 verstorbenem Opa, welcher meinen ohnehin schon vorhandenen Ehrgeiz durch seine kritische Art noch einmal steigern konnte und der es auf diese Art und Weise verstand mich von Tag zu Tag neu zu motivieren. Es wäre mein großer Wunsch gewesen mit ihm gemeinsam meinen Studienabschluss zu feiern.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Während eine Infektion mit BK-Viren (BKV) üblicherweise asymptomatisch oder als milde Atemwegsinfektion verläuft und das Virus lebenslang im Urogenitaltrakt persistiert, kann es unter Immunsuppression, wie zum Beispiel nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) reaktivieren und Erkrankungen wie die hämorrhagische Zystitis oder eine BK-Viren-assoziierte Nephropathie auslösen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit von BKV-Infektionen sowie den Zusammenhang zwischen Virusnachweis und klinischen Symptomen, Nierenfunktionsparametern wie Proteinurie, Hämaturie oder Kreatinin, sowie verabreichter Immunsuppression zu untersuchen. Geklärt werden soll auch, ob es Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der Viruslast und einer eventuell applizierten Therapie mit Cidofovir, Immunglobulinen, Ciprofloxacin oder Leflunomid gab.

## Material und Methoden:

Es wurden die Krankenakten aller Kinder und Jugendlichen mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen gesucht, die sich im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2016 an der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben.

## Ergebnisse:

In insgesamt 55/116 (47,0%) Fällen wurde im Posttransplantationsverlauf das BK-Virus mittels PCR nachgewiesen. Meist verlief die Infektion asymptomatisch. Sechs Kinder (10,9%) erkrankten an einer hämorrhagischen Zystitis, nur jeweils eines (1,8%) an einer Nephropathie bzw. an einer Nephritis. Im Median kam es an Tag 26 nach HSCT zur BKV-Reaktivierung, welche im Median für 35 Tage nachweisbar blieb. BKV-positive PatientInnen hatten höhere Kreatinin-Werte im Verlauf, mit signifikanten Unterschieden an den Tagen +42 ( $p = 0,0464$ ), +112 ( $p = 0,0193$ ) sowie +126 ( $p = 0,0282$ ) nach HSCT. Bei 27/39 PatientInnen (69,2%) kam es zu einer signifikanten Reduktion der Viruslast. Unter einer Monotherapie mit Cidofovir wurde in allen Fällen eine Reduktion der Viruslast erreicht.

**Schlussfolgerung:**

Bei knapp der Hälfte aller Kinder und Jugendlichen mit HSCT kann im Posttransplantationsverlauf eine BKV-Reaktivierung mittels PCR-Screening nachgewiesen werden, wobei nur knapp 13% klinisch relevante Erkrankungen zeigen.

Unter BKV-Therapie - allen voran Cidofovir - wurde eine Reduktion der Viruslast beobachtet. Angesichts der Tatsache, dass BKV-positive PatientInnen höhere Kreatininwerte aufweisen, ist jedoch besondere Vorsicht geboten, was den Einsatz nephrotoxischer Medikamente betrifft.

## **Abstract**

### **Background:**

BK-Virus (BKV) infections are usually asymptomatic or can lead to mild upper respiratory tract infections. Under immunosuppression, e.g. after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the virus can reactivate and induce several diseases, including hemorrhagic cystitis and nephropathy. The objective of the present study was to identify the frequency of BKV reactivation following pediatric HSCT. Moreover, the link between virus detection, clinical symptoms and laboratory parameters like hematuria, proteinuria or creatinine should be investigated. Further aims were to find out, if there was a connection to applied immunosuppression and to explore the correlation between viral load and BKV-specific therapy such as cidofovir, IVIG, ciprofloxacin or leflunomide.

### **Patients and Methods:**

Medical records of all children and adolescents with malignant and non-malignant diseases undergoing allogeneic stem cell transplantation at the Division of Pediatric Hematology/Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Graz from 01.01.2000 until 31.12.2016 were retrospectively analyzed.

### **Results:**

Altogether, BKV was detected in 55 out of 116 patients (47,0%). In the majority of cases, the infection was asymptomatic. Six children (10,9%) suffered from hemorrhagic cystitis, one patient each (1,8%) developed nephritis and nephropathy. Median onset BK-virus reactivation was observed on day + 26 after HSCT (range, 0-635). BKV detection lasted for 35 (median, range 1-791) days. BKV-positive patients showed increased creatinine levels in the post-transplantation course, with significant difference on day +42 ( $p = 0,0464$ ), +112 ( $p = 0,0193$ ) and +126 ( $p = 0,0282$ ), respectively. Cidofovir monotherapy could reduce viral load in all cases.

### **Conclusion:**

BKV can be detected via PCR during the post-transplantation course of approximately half of all children and adolescents undergoing HSCT. Only 15% suffer from clinically relevant diseases. Under BKV-specific therapy, particularly with cidofovir, viral load reduction was observed. Because of the increased creatinine levels in BKV positive patients, the use of nephrotoxic drugs should be well-considered.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ALL</b>	<b>Akute lymphoblastische Leukämie</b>
<b>ALPS</b>	<b>Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom</b>
<b>AML</b>	<b>Akute myeloische Leukämie</b>
<b>BKV</b>	<b>BK-Virus</b>
<b>CML</b>	<b>Chronische myeloische Leukämie</b>
<b>CMV</b>	<b>Cytomegalievirus</b>
<b>CyA</b>	<b>Cyclosporin A</b>
<b>GvHD</b>	<b>Graft-versus-Host-Disease, Graft-versus-Host-Erkrankung</b>
<b>HLH</b>	<b>Hämophagozytische Lymphohistiozytose</b>
<b>HSCT</b>	<b>Hämatopoetische Stammzelltransplantation</b>
<b>HSV</b>	<b>Herpes simplex Virus</b>
<b>IgG</b>	<b>Immunglobulin G</b>
<b>IVIG</b>	<b>Intravenöse Immunglobuline</b>
<b>JCV</b>	<b>JC-Virus</b>
<b>JMML</b>	<b>Juvenile myelomonozytäre Anämie</b>
<b>KM</b>	<b>Knochenmark</b>
<b>MAC</b>	<b>Myeloablative Konditionierungstherapie</b>
<b>MDS</b>	<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>
<b>MMF</b>	<b>Mycophenolatmofetil</b>
<b>MMUD</b>	<b>Mismatched unrelated donor</b>
<b>MRD</b>	<b>Matched related donor</b>
<b>MTX</b>	<b>Methotrexat</b>
<b>MUD</b>	<b>Matched unrelated donor</b>
<b>NHL</b>	<b>Non Hodgkin Lymphom</b>
<b>PBSC</b>	<b>Periphere Blutstammzellen</b>
<b>PSCT</b>	<b>Periphere Stammzelltransplantation</b>
<b>PCR</b>	<b>Polymerasekettenreaktion</b>
<b>PVAN</b>	<b>Polyomavirus-assoziierte Nephropathie</b>
<b>RIC</b>	<b>Intensitätsreduzierte Konditionierungstherapie</b>
<b>SAA</b>	<b>Schwere aplastische Anämie</b>
<b>SCID</b>	<b>Schwerer kombinierter Immundefekt</b>
<b>X-LPS</b>	<b>X-chromosomal vererbtes lymphoproliferatives Syndrom</b>

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Demographische Charakteristik der Studienpopulation

**Tabelle 2:** Informationen zur Stammzelltransplantation der Studienpopulation

**Tabelle 3:** BKV-assoziierte Krankheiten

**Tabelle 4:** BKV-Virusnachweis

**Tabelle 5:** Kreatininwerte (Median) nach HSCT bei durch PCR nachgewiesener BKV-Positivität sowie BKV-Negativität

**Tabelle 6:** Hämaturie und Proteinurie bei BKV-positiven Kindern

**Tabelle 7:** BKV-Therapie und Überblick über die Viruslast unter jeweiliger Therapie

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1:** Verlauf der BKV-Infektion

**Abbildung 2:** Kreatininverlauf (Median) nach HSCT bei durch PCR nachgewiesener BKV-Positivität sowie BKV-Negativität

**Abbildung 3:** BK-Viruslast vor und nach BKV-gerichteter Therapie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)</b> .....	1
1.1.1. Stammzellquellen .....	1
1.1.2. Spender .....	2
1.1.3. Konditionierung .....	2
1.1.3.1. Myeloablative Konditionierung .....	3
1.1.3.2. Nicht-myeloablative Konditionierung .....	3
1.1.3.3. Intensitätsreduzierte Konditionierung .....	3
<b>1.2. Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)</b> .....	4
1.2.1. Akute GvHD .....	4
1.2.2. Chronische GvHD .....	4
<b>1.3. Polyomaviren</b> .....	5
<b>1.4. BK Virus (BKV)</b> .....	6
1.4.1. Epidemiologie und Übertragung .....	6
1.4.2. Zellulärer Eintrittsmechanismus .....	7
1.4.2.1 Bindung an den Rezeptor und intrazellulärer Weg .....	8
<b>1.5. Reaktivierung des Virus und hervorgerufene Krankheiten</b> .....	9
1.5.1 Hämorrhagische Zystitis .....	9
1.5.2. Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN) .....	10
1.5.3. Seltenerer Erkrankungen .....	11
<b>1.6. Nachweis des BKV</b> .....	12
<b>1.7. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von BKV-assoziierten Erkrankungen</b>	13
1.7.1. Cidofovir/Brincidofovir .....	13
1.7.2. Leflunomid .....	14
1.7.3. Fluorchinolone .....	14
1.7.4. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) .....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	16
2.1. Literaturrecherche .....	16
2.2. Studiendesign .....	16
2.3. Studienpopulation und Methoden .....	16
2.4. Statistische Auswertung .....	17
<b>3. Ergebnisse</b> .....	18
3.1. Demographische Charakteristik der Kinder und Jugendlichen .....	18

<b>3.2. Transplantationsdaten der Studienpopulation .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1 Stammzelltransplantation .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1.1. Konditionierungstherapie .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1.2. Stammzellquelle .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1.3. Art der Selektion/Manipulation .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1.4. Art des Spenders .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1.5. Leukozytäres Engraftment .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1.6. Immunsuppression .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1.7. Häufigkeit und Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 BK-Virus-Infektionen/Reaktivierung .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3.1 Auftreten des BKV .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3.2 BKV-assoziierte Krankheiten .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4. BK-Virusnachweis .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4.1. Zeitpunkt des Virusnachweises nach erfolgter HSCT .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.2. Dauer des BK-Virusnachweises .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.3. Dauer des BKV-Virusnachweises mit und ohne BKV-Therapie .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.4. Nachweis von BK-Viren im Blut .....</b>	<b>28</b>
<b>3.5. Kreatininverlauf .....</b>	<b>29</b>
<b>3.6. Laborwerte der BKV-positiven Kinder und Jugendlichen .....</b>	<b>31</b>
<b>3.6.1. Hämaturie .....</b>	<b>31</b>
<b>3.6.2. Proteinurie .....</b>	<b>31</b>
<b>3.7. BKV-Therapie .....</b>	<b>32</b>
<b>3.7.1. Art der BKV-Therapie .....</b>	<b>32</b>
<b>3.7.2. Reduktion der Viruslast unter BKV-spezifischer Therapie .....</b>	<b>32</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>35</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

Die allogene HSCT stellt bei einer Vielzahl von malignen und nicht-malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter eine potentiell kurative Therapieoption dar.

Der Patientin/ dem Patienten werden hämatopoetische Stammzellen einer/eines gesunden Fremdspenderin/ Fremdspenders verabreicht. Dabei wird das hämatopoetische System der/ Empfängerin/ des Empfängers gegen ein gesundes hämatopoetisches System der Spenderin/ des Spenders ausgetauscht.

Um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden, muss das Immunsystem der Empfängerin/ des Empfängers unterdrückt werden. (1)

Neben der Gefahr der Transplantatabstoßung müssen zahlreiche anderen Gefahren bedacht werden:

- Infektionen
- Immunschwäche
- Rezidiv der Grunderkrankung (z.B. Leukämie)
- Akute und chronische Graft-versus-Host-Reaktionen
- Spätfolgen wie Sekundärmalignome, Erkrankungen der Lunge und des Herzens (2)

### 1.1.1. Stammzellquellen

Prinzipiell gibt es drei verschiedene Quellen, um hämatopoetische Stammzellen zu gewinnen: Knochenmark, Peripherblut und, seltener, placentares Restblut (sog. Nabelschnurblut).

Stammzellen aus dem Knochenmark werden direkt aus den Beckenknochen gewonnen. (2)

CD34+ selektionierte periphere Blutstammzellen werden über eine Stammzellapherese gewonnen. Das bedeutet, dass die Stammzellen aus dem peripheren Blut und mittels eines Dichtegradienten mit Hilfe eines Zellseparators herausgefiltert werden.

Das periphere Blut enthält prinzipiell eine geringere Menge an Stammzellen als das Knochenmark. Um eine ausreichende Menge an Stammzellen zu gewinnen, ist daher eine vorhergehende Stimulation und vorübergehende Mobilisierung von CD34+ Blutstammzellen in die Peripherie notwendig. (1)

Eine weitere Quelle zur Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen bietet das placentare Restblut. Aufgrund der meist nicht ausreichenden Menge an gewonnenen Stammzellen ist deren Verwendung allerdings limitiert. (3)

### **1.1.2. Spender**

Je größer die Übereinstimmung der HLA-Merkmale der Spenderin/ des Spenders und Der Empfängerin/ des Empfängers ist, desto weniger Risiko (wie eine GvHD oder Abstoßung) ist zu erwarten.

Die beste Option ist die HLA-idente Geschwisterspende (MRD). Steht keine HLA-idente Geschwisterspenderin/ kein HLA-identer Geschwisterspender zur Verfügung, sind HLA-idente FremdspenderInnen (MUD) zu favorisieren. Je größer die Nichtübereinstimmung im HLA-Status, desto schlechter ist die Spenderin/ der Spender geeignet. Wenn keine HLA-idente Fremdspenderin/ kein HLA-identer Fremdspender vorhanden ist, können z.B. haploidente SpenderInnen (MMRD), meist die Mutter, die zur Hälfte ident ist, herangezogen werden. (4)

### **1.1.3. Konditionierung**

Die Konditionierung findet im Vorfeld der eigentlichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation statt. Das Ziel dieser ist neben der Elimination eventuell persistierender Tumorzellen eine Eradikation des Immunsystems, damit eine mögliche Abstoßung des Transplantats verhindert werden kann und ein schnelles und effizientes „Anwachsen“ des Transplantats, das sogenannte „Engraftment“ ermöglicht wird. (5)  
Es wird unterschieden zwischen:

- Myeloablativer Konditionierung
- Nicht-myeloablativer Konditionierung
- Intensitätsreduzierender Konditionierung (2)

### **1.1.3.1. Myeloablative Konditionierung**

Diese besteht entweder aus einer hoch myelotoxischen Kombinationschemotherapie (z.B. mit Busulfan) oder einer Bestrahlungstherapie. Auch eine Kombination beider Therapien ist möglich.

Die hämatopoetischen Zellen im Knochenmark werden zerstört und es resultiert eine meist irreversible Panzytopenie. Ohne den Ersatz bzw. die Reimplantation von hämatopoetischen Stammzellen verlief diese Panzytopenie tödlich. (2)

### **1.1.3.2. Nicht-myeloablative Konditionierung**

Im Vergleich zur myeloablativen Konditionierungstherapie verursacht diese Maßnahme eine geringere Panzytopenie, jedoch mit einer starken Lymphopenie. Dennoch können T-Zellen der Spenderin/ des Spenders die hämatopoetischen Zellen der Empfängerin/ des Empfängers eliminieren. Das Engraftment, also das Ansiedeln von Spenderstammzellen, ist so leichter möglich. (2)

### **1.1.3.3. Intensitätsreduzierte Konditionierung**

Diese Konditionierung beschreibt eine Art Zwischenkategorie zwischen der myeloablativen und der nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie. Sie verursacht lang anhaltende Panzytopenien, was zu einer Steigerung der Morbidität und Mortalität führt. Somit ist ein Support von Stammzellen erforderlich. (2)

## **1.2. Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)**

Eine gefürchtete Komplikation nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation stellt die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) dar.

Die Grundlage dieser Komplikation liegt in einer Allo-Reaktion der immunkompetenten T-Lymphozyten im Transplantat, die neben fremden Antigenstrukturen maligner Zellen auch Antigenstrukturen gesunder Zellen der Empfängerin/ des Empfängers angreifen. Durch den Kontakt mit den Antigenen der/des Transplantierten werden die betroffenen T-Zellen aktiviert, proliferieren und greifen deren gesundes Gewebe an. (6–8)

Die GvHD kann in eine akute und chronische Form unterteilt werden. (9)

### **1.2.1. Akute GvHD**

Auch bei HLA-Identität von SpenderIn und EmpfängerIn und trotz immunsuppressiver Therapie liegt die Inzidenz der akuten GvHD bei etwa 30%. Je nach Schweregrad enden bis zu 30% letal. (8,10)

Von der akuten GvHD sind vor allem die Haut, der Gastrointestinaltrakt, sowie die Leber betroffen. (9) Die Krankheit manifestiert sich meist um den 20. Tag nach Stammzelltransplantation und beginnt oft mit einem juckenden, makulopapulösen Exanthem, das typischerweise auch die Hand und Fußflächen umfasst. Darüber hinaus kann sich eine generalisierte Erythrodermie entwickeln. Im Gastrointestinaltrakt kann es zu Anorexie, Übelkeit, Diarrhöe und Bauchschmerzen kommen. Bei einer hepatischen Manifestation zeigt sich ein cholestatischer Ikterus sowie ein Anstieg der Transaminasen. (11)

### **1.2.2. Chronische GvHD**

Üblicherweise tritt die chronische GvHD 100 Tage oder später nach Stammzelltransplantation in Erscheinung. Im Gegensatz zu den betroffenen Organen der akuten GvHD sind meist weitere Organsysteme betroffen. Beispielsweise kann es durch den Befall der Tränen- und Speicheldrüsen zu trockenen Augen (Sicca-Syndrom) und trockenem Mund kommen. Des Weiteren ist eine Atrophie der Epidermis und der Hautanhangsdrüsen möglich. Neben dem Vorkommen von interstitiellen Pneumonien kann es auch zu einem Verschluss der Leberzentralvenen kommen. (9)

### 1.3. Polyomaviren

Humane Polyomaviren kommen beim Menschen überaus häufig vor, so sind serologischen Studien zufolge bis zu 90% aller Menschen subklinisch mit dieser Virengattung infiziert. (12,13)

Dabei handelt es sich um ubiquitäre, speziesspezifische Viren, welche zur Familie der Papovaviridae gehören, kreisförmige, doppelsträngige DNA-Viren mit einem Durchmesser von ca. 40-50 Nanometern. (14)

Bis dato konnten insgesamt 32 verschiedene Arten beschrieben werden. (14) Von diesen besitzen nach derzeitigem Wissensstand wiederum nur zehn davon das Potential, den Menschen infizieren zu können, wobei das BK-Virus (BKV) sowie das JC-Virus (JCV) am häufigsten vorkommen. (2,3,4) Benannt nach den Initialen jener Patienten, bei denen die Viren erstmalig isoliert wurden, wurden diese bereits in den frühen 1970er-Jahren entdeckt. (12,16)

## 1.4. BK Virus (BKV)

### 1.4.1. Epidemiologie und Übertragung

Erstmalig identifiziert werden konnte das BK-Virus (BKV) im Jahre 1971 im Urin eines sudanesischen Patienten, der aufgrund einer Harnleiterstenose eine Nierentransplantation erhielt. (12)

Bis zu 90% aller erwachsenen Menschen sind mit dem BKV infiziert. Das Virus kann jederzeit reaktivieren und im Urin von etwa fünf bis zehn Prozent aller Erwachsenen nachgewiesen werden. (17)

Die Erstinfektion erfolgt dabei bereits in der frühen Kindheit im Alter zwischen vier und fünf Jahren. (18,19) Diese Primärinfektion verläuft meist asymptomatisch oder als milde Atemwegsinfektion. (20)

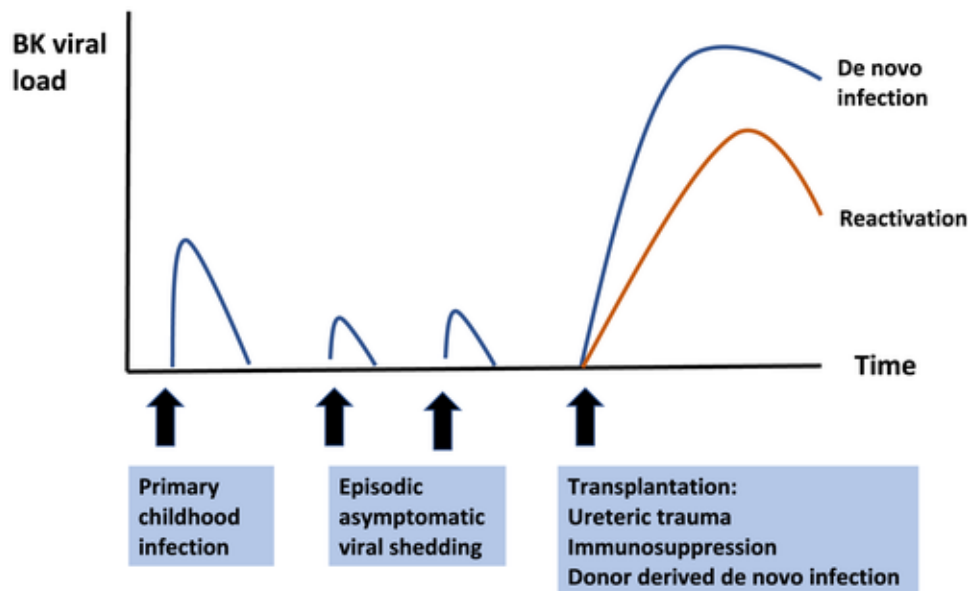


Abbildung 1: Verlauf der BKV-Infektion (21)

Der Übertragungsweg ist meist die Tröpfcheninfektion, aber auch eine Akquisition durch Schmierinfektionen mit Kot bzw. Urin ist möglich, wie auch eine Übertragung der Viren durch Transplantation, vor allem jener der Niere. (22) Zudem konnte das Virus in Tonsillen- bzw. Plazentagewebe nachgewiesen werden. (23,24)

Grundsätzlich persistiert das BK-Virus nach Infektion lebenslänglich im Körper des Menschen, sowohl im Urothelgewebe der Nieren und des Harntraktes als auch in den Leukozyten. (25,26) Nur äußerst selten kommt es bei PatientInnen mit intaktem

Immunsystem zu einer symptomatischen Reaktivierung des Virus. (27) Der Grund für die Abnahme der BKV-Immunität liegt im Rückgang der Antikörpertiter im Laufe des Lebens. (28,29)

Nach derzeitigem Wissensstand existieren vier verschiedene Subtypen des BKV: die Subtypen I-IV. Subtyp I beschreibt den am meisten verbreiteten. Dieser wird je nach geografischem Vorkommen in die weiteren Untergruppen Ia, IbI, IbII sowie Ic eingeteilt: (30)

- Subtyp Ia: vorwiegend im afrikanischem Raum
- Subtyp IbI: höhere Raten in Südostasien
- Subtyp IbII: meist auf europäischem Raum bzw. im Westen Asiens
- Subtyp Ic: auf den Nordosten Asiens beschränkt

Subtyp IV bietet eine ähnliche Aufteilung in geografische Areale, findet sich jedoch besonders häufig in Europa und im östlichen Afrika. Zu den Subtypen II und III existieren hingegen nur wenige Informationen. (30)

#### **1.4.2. Zellulärer Eintrittsmechanismus**

Um eine Infektion oder Krankheit überhaupt erst verursachen zu können, muss das BK-Virus zuerst in eine Wirtszelle integriert werden. Dafür kommen eine Vielzahl von Zelltypen in verschiedenen Gewebsarten sowie Organen des menschlichen Körpers in Frage.

Dennoch treten die meisten Reaktivierungen in den Nieren und im Urogenitaltrakt auf. Für viele Studien werden deshalb Primärzellen des Nierenepithelgewebes herangezogen. (31)

Strukturell setzt sich das BKV aus einem Kapsid, bestehend aus untergeordneten Proteineinheiten sowie einer viralen DNA zusammen. Für die Struktur des viralen Kapsids des BKV-Partikels sind die Proteinuntereinheiten VP-1, VP-2 sowie VP-3 verantwortlich. Den Hauptanteil bildet hierbei das Protein VP-1, welches im Gegensatz zu den Proteinen VP-2 und VP-3 deutlich häufiger vorkommt. (32)

### **1.4.2.1 Bindung an den Rezeptor und intrazellulärer Weg**

Die Infektion einer Zelle erfordert die Anlagerung des Virus an die Zelloberfläche sowie die Interaktion mit einem spezifischen Rezeptor. Dieser kann das Virus einschleusen und so den Mechanismus in Gang setzen. Das Vorhandensein oder Fehlen eines funktionsfähigen Rezeptors spielt für den Tropismus des Virus eine gewichtige Rolle.

Nach der Anbindung an den passenden Rezeptor muss das BKV durch das Zytoplasma in Richtung Zellkern wandern, wo das virale Genom die zellulären Bestandteile für die Transkription, sowie die Genomreplikation nutzen kann. Dies geschieht durch einen für das BKV spezifischen Caveolae-vermittelnden endozytischen Weg, wobei dieser noch nicht vollständig erforscht werden konnte. Caveolae sind winzige Einbuchtungen in der Plasmamembran mit einem hohen Gehalt an Cholesterol. (31)

Der Transport durch das endoplasmatische Retikulum ist für Polyomaviren von großer Bedeutung. Das endoplasmatische Retikulum beinhaltet Chaperone, Disulfidisomerasen sowie Reduktasen. Diese Bestandteile kann das Virus nutzen um die Freisetzung des Viruskapsids zu unterstützen.

Der genaue Eintrittsweg des BKV in den Zellkern ist hingegen derzeit nicht bekannt. (31)

## 1.5. Reaktivierung des Virus und hervorgerufene Krankheiten

Ist das Immunsystem geschwächt, wie beispielsweise unter immunsuppressiver Therapie im Posttransplantationsverlauf nach Nieren- oder Stammzelltransplantation, kann es zur Reaktivierung des BKV kommen. So wird das BKV in 50% aller HSCT-EmpfängerInnen nachgewiesen. (33)

In dieser Situation kann es auch zum Auftreten klinisch relevanter Symptome kommen:

### 1.5.1 Hämorrhagische Zystitis

10-25% aller HSCT-EmpfängerInnen erkranken an der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis. Meist geschieht dies rund zwei Wochen nach der Transplantation. (33)

Symptome sind Dysurie, Pollakisurie, Schmerzen im Bereich der Harnblase sowie unterschiedlich stark ausgeprägte Hämaturie. (33)

Droller et al. entwickelten ein Beurteilungssystem für den Schweregrad der hämorrhagischen Zystitis: (34)

- Grad I: mikroskopisch nachweisbare Hämaturie
- Grad II: sichtbare Hämaturie
- Grad III: sichtbare Hämaturie mit kleinen Blutgerinnseln
- Grad IV: starke Hämaturie mit Obstruktion der Harnwege verursacht durch Blutgerinnsel (34)

Erard et al. zeigten, dass eine hohe Menge an nachgewiesenen BK-Viren mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an einer hämorrhagischen Zystitis zu erkranken. Eine Virenmenge von über  $10^4$  Kopien/ml im Plasma soll demnach mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko korrelieren. (35) Dies konnte in weiteren Studien nicht bestätigt werden. (36,37)

Da nicht alle PatientInnen, bei welchen das BKV nachgewiesen wird, schlussendlich an einer hämorrhagischen Zystitis erkranken, gibt es einige Faktoren, die eine Entstehung der Krankheit begünstigen. Zu diesen potentiellen Risikofaktoren gehören: (37–39)

- Das Vorhandensein eines IgG Antikörper-Titers vor Transplantation
- Die Art der Konditionierungstherapie vor Transplantation („myeloablativ“ oder „Reduced Intensity“)

- Durchführung einer allogenen Stammzell-Transplantation (im Gegensatz zur autologen Transplantation)
- Geringe HLA-Übereinstimmung zwischen SpenderIn und EmpfängerIn
- Vorhandensein einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung
- Hohe, rasch ansteigende Viruslast

Leichte Fälle der Erkrankung klingen normalerweise in einem Zeitraum von zwei Wochen wieder ab. In schwerwiegenderen Erkrankungsfällen können starke Blutungen sowie die Blutgerinnselbildung neben äußerst starken Schmerzen zu einem Verschluss der Harnwege und/oder zu akutem Nierenversagen führen. (37–39)

### **1.5.2. Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN)**

Eine weitere Erkrankung, die im Zusammenhang mit dem BKV steht, ist die Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN). Diese manifestiert sich als entzündliche Erkrankung des Nierengewebes, welche meist im Zeitraum von 10-13 Monaten nach erfolgter Organ-Transplantation in Erscheinung tritt. (40) Dabei zeigt sich, dass die Krankheit deutlich häufiger bei PatientInnen nach Nierentransplantationen vorkommt als bei anderen spezifischen Organtransplantationen: Bis zu 10% aller nierentransplantierten PatientInnen erkranken an der PVAN (41). Obwohl das BKV vermutlich die häufigste Ursache der PVAN ist, sind nur wenige Berichte über die Entwicklung einer PVAN nach HSCT in der Literatur vorhanden. (42)

Ein erstes Anzeichen für eine PVAN ist ein Anstieg des Serumkreatininspiegels.

Im finalen Stadium der Erkrankung führt die tubuläre Atrophie neben der interstitiellen Fibrose sowie der Entzündungsreaktion schließlich zum möglichen Verlust der Transplantat-Niere. (43)

Für die Diagnostik der PVAN wird eine Biopsie der betroffenen Niere herangezogen.

Die derzeitige Therapie der Wahl liegt in der Reduktion der Immunsuppression, jedoch kann dies bei einer Organtransplantation zur Abstoßung des Transplantats führen. (31)

### **1.5.3. Seltene Erkrankungen**

In seltenen Fällen kann das BKV bei PatientInnen mit stark geschwächtem Immunsystem auch andere Erkrankungen hervorrufen. Obwohl relativ ungewöhnlich, wurde bei einem Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation eine BKV-assoziierte Enzephalitis nachgewiesen. Dieser entwickelte in weiterer Folge auch eine thrombotische Mikroangiopathie mit letalem Ausgang. (44)

Auch das Auftreten einer tödlichen BKV-Pneumonie wurde beschrieben. (45)

## 1.6. Nachweis des BKV

Durch eine Infektion mit dem BKV kann es zum Auftreten schwerwiegender Folgeerkrankungen wie beispielsweise der hämorrhagischen Zystitis oder der BKV-assoziierten Nephropathie (PVAN) kommen. Somit ist eine frühe Detektion des Virus, vorwiegend in Urin und Blut, durchaus relevant. (46)

Zytologisch können sich infizierte Zellen im Urin der betroffenen PatientInnen als sogenannte „Lockvogelzellen“ darstellen. Diese besitzen unter anderem deutlich vergrößerte Zellkerne. Dennoch weisen jene Zellen nicht spezifisch auf eine BKV-Infektion hin, da mit Adenoviren befallene Zellen beispielsweise eine ähnliche Zytopathologie aufweisen.

Die PCR zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und Sensitivität aus und wird daher routinemäßig zur Diagnostik des BKV herangezogen. (35)

### **Das Prinzip der PCR:**

Mit der PCR ist es möglich, spezifische Abschnitte der DNA millionenfach zu vervielfältigen, sodass sie im Anschluss genauer analysiert werden kann.

Zu Beginn muss die bekannte DNA-Sequenz thermisch denaturiert werden, sodass sie in Einzelsträngen vorliegt. Mittels anschließender Temperatursenkung kommt es zu einer Anlagerung von zwei spezifischen PCR-Primern an ihre komplementären Zielsequenzen auf den vorliegenden Einzelsträngen. Dann hilft eine thermostabile DNA-Polymerase wiederum die zwischen den Primern liegende Zielsequenz exponentiell zu amplifizieren. Diese Zyklen dauern durchschnittlich nur ca. zwei Minuten, weshalb in kurzer Zeit eine große Menge einer bestimmten DNA-Sequenz gewonnen werden kann. (47)

## **1.7. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von BKV-assozierten Erkrankungen**

Für die medikamentöse Therapie des BKV kommen einige Medikamente in Frage, welche sich bei der Behandlung gegen andere DNA-Viruserkrankungen, z.B. Herpes simplex Virus (HSV), Cytomegalievirus (CMV) oder Hepatitis B, bewährt haben. (48) Diese wirken durch eine gezielte Hemmung der DNA-Polymerasen und stoppen die virale Replikation. Sie werden meist in Kombination mit einer Reduktion der Immunsuppression bei erkrankten PatientInnen angewandt.

Eine standardisierte Behandlungsstrategie existiert bis dato nicht. Jede medikamentöse Therapie besitzt Einschränkungen und so muss ein Gebrauch immer individuell angepasst werden. (49)

Zu den medikamentösen Therapiemöglichkeiten zählen:

- Cidofovir/ Brincidofovir
- Leflunomid
- Intravenöse Immunglobuline
- Ciprofloxacin

### **1.7.1. Cidofovir/Brincidofovir**

Cidofovir zählt zur Klasse der Nukleosidanaloga und vermindert die Replikation durch eine Hemmung der DNA-Polymerase. Es findet primär Verwendung in der Behandlung der CMV-induzierten Retinitis bei HIV-infizierten Patienten. (50)

Der Wirkungsmechanismus gegenüber dem BKV ist derzeit ungeklärt. Obwohl in vitro eine Aktivität gegenüber dem BKV beobachtet wurde, fanden sich in vivo diesbezüglich zunächst widersprüchliche Berichte. (51) Dennoch wurde Cidofovir zur Behandlung von CMV-Infektionen bei PatientInnen mit gleichzeitiger BKV-assoziierter hämorrhagischer Zystitis eingesetzt. Damit konnte sowohl eine Reduktion der CMV-Replikation als auch der BKV-Viruslast im Urin erzielt werden. (51) Somit stellt eine niedrig dosierte Cidofovirtherapie bei BKV-assoziierter hämorrhagischer Zystitis eine mögliche Behandlungsoption bei HSCT-EmpfängerInnen dar. (51) Randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor.

Eine weitere Studie konnte die Effektivität von Cidofovir als Therapie der BKV-assozierten hämorrhagischen Zystitis bestätigen, allerdings ist aufgrund seiner Nephrotoxizität auf eine genaue Überwachung der renalen Funktion zu achten. (52)

Für Patienten mit PVAN ist Cidofovir daher nicht geeignet. Aufgrund der eingeschränkten oralen Bioverfügbarkeit sowie seiner Nephrotoxizität sind bei diesen Patienten Nebenwirkungen zu erwarten. (47)

Brincidofovir (CMX001) ist eine oral verfügbare Weiterentwicklung („prodrug“) des Cidofovir, hat offensichtlich weniger Nebenwirkungen und eine verbesserte Wirksamkeit, ist jedoch noch nicht zugelassen. (54)

### **1.7.2. Leflunomid**

Leflunomid hemmt neben der Dihydroorotat-Dehydrogenase auch die Pyrimidinsynthese. Weiters werden Tyrosinkinasen inhibiert. Zumindest fünf funktionell unterschiedliche Tyrosinkinasen sind als Zielmoleküle von Leflunomid identifiziert worden. Diese Inhibition interferiert mit der IL-2-induzierten Tyrosin-Phosphorylierung der Januskinasen 1 und 3 (JAK 1 und JAK 3). Dies sind diejenigen Tyrosinkinasen, die die Signalisierungsprozesse über den IL-2-Rezeptor initiieren. (55) Leflunomid besitzt daher sowohl eine immunmodulatorische als auch eine entzündungshemmende Wirkung. In vitro wurden antivirale Effekte nachgewiesen, da es auch zu einer Blockierung der BKV-Replikation kommt. (56)

Grundsätzlich findet Leflunomid Anwendung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Für die medikamentöse Therapie gegen das BKV wird Leflunomid meist mit einer Reduktion der Immunsuppression kombiniert. (56)

Es ist notwendig die therapeutischen Dosen genau zu überwachen. Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Leflunomid beinhalten neben Lebertoxizität, Thrombozytopenie und einer Leukopenie auch eine hämolytische Anämie. (57)

In einer retrospektiven Studie mit 26 PatientInnen nach Nierentransplantation konnte nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit Leflunomid eine sinkende BK-Virenmenge im Plasma und Urin zufolge hat. (58) Randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor.

### **1.7.3. Fluorchinolone**

Fluorchinolone wie beispielsweise Ciprofloxacin gehören zur Antibiotikagruppe der Gyrasehemmer und finden ebenso Anwendung in der medikamentösen Behandlung des BKV. In Kombination mit einer Reduktion der Immunsuppression konnte eine in vitro Aktivität gegenüber dem Virus beobachtet werden. (59) Durch eine Hemmung der Typ II- sowie Typ

IV- Topoisomerase wird die DNA-Replikation gehemmt. Darüber hinaus soll auch eine Aktivität gegenüber der viralen Helikase bestehen. (49,60)

Eine Wirkung bei PatientInnen mit PVAN konnte ebenso nachgewiesen werden: Einer Studie zufolge kam es bei PatientInnen nach Nierentransplantation, bei welchen eine PVAN nachgewiesen wurde, unter einer einmonatigen Therapie mittels Ciprofloxacin zu einer deutlichen Abnahme der BKV-Virämie. (61) Auch bei EmpfängerInnen von Knochenmarkstransplantationen wurde Ciprofloxacin in diesem Zusammenhang erfolgreich eingesetzt.

Zu den beobachteten Nebenwirkungen zählen neben gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder starken Bauchschmerzen vor allem auch Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verwirrtheit, Depression oder Schwindelgefühl. Seltener kommt es zu Nephrotoxizität oder Achillessehnenrupturen. (49)

#### **1.7.4. Intravenöse Immunglobuline (IVIG)**

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist eine weitere teure Behandlungsoption, verglichen mit den bereits erwähnten Therapiemöglichkeiten. (49) Bei IVIG handelt es sich um intravenöse, humane IgG-Antikörper aus einem Serumpool von SpenderInnen. Diese wirken gegen alle Viren, die die SpenderInnen durchgemacht haben. Neben entzündungshemmenden Eigenschaften kann damit auch eine neutralisierende Wirkung gegenüber BK-Viren erzielt werden. Randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor. Trotz guten klinischen Ergebnissen wird auch von ansteigenden BK-Virenmengen im Blut eines an einem PVAN erkrankten PatientInnen unter einer IVIG-Therapie berichtet. (62) So gesehen bietet ein hoher Spiegel an Antikörpern keinen ausreichenden Schutz vor einer PVAN. (63) Das Auftreten einer hämolytischen Anämie als Nebenwirkung ist möglich. (64)

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Literaturrecherche**

Die Diplomarbeit wurde mit einer ausführlichen Literaturrecherche begonnen. Hierzu wurde die Literaturdatenbank Pubmed, sowie das Portal Uptodate genutzt. Grundlegendes wurde darüber hinaus aus fachspezifischen Lehrbüchern entnommen.

Die verwendeten Suchbegriffe waren: „BK-Virus“, „Haemorrhagic cystitis“, „Nephropathy“, „BK-virus treatment“ und „Stem cell transplantation“.

### **2.2. Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki sowie den GCP-Richtlinien durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 30-364 ex17/18).

Die Datenerhebung erfolgte sowohl aus PatientInnenakten im Datenarchiv der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz als auch mit Hilfe des Klinikinformationssystem Medocs.

Die Originaldaten sind in den Krankengeschichten und der Labor-EDV archiviert. Die für die retrospektive Studie relevanten Daten wurden in eine EXCEL-Datei eingetragen, anonymisiert und fortlaufend codiert.

### **2.3. Studienpopulation und Methoden**

Die Krankenakten von allen Kindern und Jugendlichen mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen, welche sich an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz von 1.1.2000 bis zum 31.12.2016 einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Erhoben wurden demographische Daten sowie Informationen zur Grunderkrankung, transplantationsbezogene Daten, Daten zum Posttransplantationsverlauf inkl. Immunsuppression, GvHD und BKV-Infektionen, die BK-Viruslast (PCR-basiert) im Harn und Blut zu allen untersuchten Zeitpunkten (in der Regel wöchentlich), eingesetzte Medikamente und begleitende Hämaturie/Proteinurie sowie die Serum-Kreatininwerte im Verlauf.

Insgesamt konnten 116 Transplantationsverläufe bei 105 PatientInnen (61 Knaben, 44 Mädchen) berücksichtigt werden. Der Begriff „BKV-Positivität“ bezieht sich auf einen BKV-Virusnachweis mittels PCR im Harn und/oder im Blut.

## **2.4. Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung der in Windows Excel generierten Datensätze wurde die Statistiksoftware SPSS sowie Graph Pad Prism verwendet. Demographische und klinische Daten wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (für gepaarte Stichproben) verwendet. Für kategoriale Variablen wurde der exakte Test nach Fisher oder der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Um eine statistische Signifikanz zu beschreiben, wurde ein p-Wert von  $<0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden bei den 105 PatientInnen 4392 Harnproben mittels PCR auf BK-Viren untersucht. Davon waren 1450 (33,0%) positiv und 2918 (66,4%) negativ. 24 (0,6%) PCR-Proben konnten nicht verwertet werden.

Aus dem EDTA-Blut der PatientInnen wurden insgesamt 2960 PCR-basierte BKV-Bestimmungen durchgeführt. Davon waren 109 (3,7%) positiv und 2731 (92,3%) negativ. Hier waren 120 (4,0%) PCR-Proben nicht verwertbar.

#### 3.1. Demographische Charakteristik der Kinder und Jugendlichen

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 116 allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen (HSCT) bei 105 PatientInnen durchgeführt. Unter diesen 105 Kindern und Jugendlichen waren insgesamt 61 Knaben und 44 Mädchen.

Von den 116 HSCT-Verläufen wurde in 55 Fällen (47,4%) das BKV im Verlauf nachgewiesen, in 61 Fällen (52,6%) gab es keinen BK-Virusnachweis.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 9,8 Jahre (0,1-28,1). Es zeigte sich ein Altersunterschied zwischen den BKV-positiven Kindern (medianes Alter 10,8 [(0,7-23,7)] Jahre) und den BKV-negativen Kindern (medianes Alter 7,4 [(0,1-28,1)] Jahre;  $p = 0,0054$ ).

75 Kinder (64,7%) litten an einer malignen Grunderkrankung, die übrigen 41 (35,3%) an einer benignen Grundkrankheit. Es zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen BKV-positiven und BKV-negativen Kindern.

Die häufigsten Krankheiten, die eine HSCT erforderten, waren die ALL (n=28; 24,1%), gefolgt von der AML (n=19; 16,4%), der SAA (n=12; 10,3%), sowie dem Neuroblastom (n=7; 6,0%).

Tabelle 1 zeigt die demographische Charakteristik der Population im Überblick sowie die Unterschiede zwischen PatientInnen mit (BKV-positiv) und ohne (BKV-negativ) Reaktivierung im post-HSCT-Verlauf.

	<b>Total</b> n=116	<b>BKV –</b> n=61	<b>BKV +</b> n=55	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	66 (56,9%)	38 (62,3%)	28 (50,9%)	0,2613
Weiblich	50 (43,1%)	23 (37,7%)	27 (49,1%)	
<b>Alter (Jahre)</b>				
Median (Min-Max)	9,8 (0,1-28,1)	7,4 (0,1-28,1)	10,8 (0,7-23,7)	0,0054
<b>Grunderkrankung</b>				
Maligne	75 (64,7%)	39 (63,9%)	36 (65,5%)	1,0
Benigne	41 (35,3%)	22 (36,1%)	19 (34,5%)	
ALL	28 (24,1%)	13 (21,3%)	15 (27,3%)	
Akute myeloische Leukämie	19 (16,4%)	11 (18,0%)	8 (14,5%)	
Schwere aplastische Anämie	12 (10,3%)	5 (8,2%)	7 (12,7%)	
Neuroblastom	7 (6,0%)	3 (4,9%)	4 (7,3%)	
SCID	4 (3,4%)	4 (6,6%)	0 (0,0%)	
Osteosarkom	4 (3,4%)	3 (4,9%)	1 (1,8%)	
JMML	4 (3,4%)	3 (4,9%)	1 (1,8%)	
Non-Hodgkin-Lymphom	4 (3,4%)	2 (3,3%)	2 (3,6%)	
Mb. Krabbe	3 (2,6%)	1 (1,6%)	2 (3,6%)	
JMLD	3 (2,6%)	2 (3,3%)	1 (1,8%)	
Myelodysplastisches Syndrom	3 (2,6%)	1 (1,6%)	2 (3,6%)	
SCN	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	
Medulloblastom	2 (1,7%)	1 (1,6%)	1 (1,8%)	
Mucopolysaccharidose	2 (1,7%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	
HLH	2 (1,7%)	1 (1,6%)	1 (1,8%)	
Griscelli-Syndrom	2 (1,7%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	
Evans-Syndrom	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Hyper-IgM-Syndrom	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Fanconi Anämie	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
ALPS	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Mb. Hodgkin	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Nephroblastom	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
X-LPS	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
Maligner Keimzelltumor	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Sichelzellerkrankung	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
WAS-like Syndrom	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
CML	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Septische Granulomatose	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	

**Tabelle 1: Demographische Charakteristik der Studienpopulation (n=116).**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

ALL = Akute lymphoblastische Leukämie; SCID = Schwerer kombinierter Immundefekt;

JMML = Juvenile myelomonozytäre Leukämie; JMLD = Juvenile metachromatische

Leukodystrophie; SCN = Schwere kongenitale Neutropenie; ALPS= Autoimmun-

lymphoproliferatives Syndrom; X-LPS = X-linked lymphoproliferatives Syndrom; HLH =

Hämophagozytische Lymphohistiozytose; WAS-like Syndrom = Wiscott-Aldrich-like

Syndrom; CML = Chronisch myeloische Leukämie

## **3.2. Transplantationsdaten der Studienpopulation**

### **3.2.1 Stammzelltransplantation**

#### **3.2.1.1. Konditionierungskemotherapie**

51 PatientInnen (44,0%) erhielten eine intensitätsreduzierte Chemotherapie (RIC), 62 Patienten (53,4%) eine myeloablative Konditionierung (MAC). Drei PatientInnen (2,6%) erhielten im Vorfeld der Stammzelltransplantation keine Konditionierungskemotherapie. Von jenen Kindern und Jugendlichen, bei denen im Verlauf kein BKV nachgewiesen wurde, erhielten drei (4,9%) keine Konditionierungskemotherapie, 22 (36,1%) eine intensitätsreduzierte Therapie sowie 36 (59,0%) eine myeloablative Therapie. Bei den BK-positiven PatientInnen erhielten 29 (52,7%) eine RIC-Therapie. 26 Kinder und Jugendliche (47,3%) wiederum wurden mit einer MAC-Therapie konditioniert. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, gab es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### **3.2.1.2. Stammzellquelle**

38 Patienten (32,8%) erhielten eine Knochenmarkstransplantation. Den übrigen 75 Patienten (64,7%) wurden Stammzellen aus dem peripheren Blut verabreicht. Bei insgesamt drei Patienten (2,6%) wurden Stammzellen sowohl aus Knochenmark als auch aus dem peripheren Blut transplantiert. Von jenen Kindern und Jugendlichen, welche BKV-negativ getestet wurden, erhielten 26 (42,6%) ihre Stammzellen aus dem Knochenmark (KM) und 35 (57,4%) ihre Stammzellen aus dem peripheren Blut (PBSC), während in der BKV-positiven Gruppe drei (5,5%) sowohl Stammzellen aus dem KM und PBSC erhalten haben. Zwölf BKV- positive PatientInnen (21,8%) erhielten Stammzellen aus dem KM, 40 (72,7%) aus peripheren Blutstammzellen.

Der Anteil der BKV-positiven Kinder- und Jugendlichen, die eine Transplantation mit PBSC erhielten, war somit in der BKV-positiven Gruppe signifikant höher als in der BKV-negativen Gruppe ( $p = 0,0450$ ). Der signifikante p-Wert wurde in Tabelle 2 hervorgehoben.

### **3.2.1.3. Art der Selektion/Manipulation**

17 Kinder und Jugendliche (14,6%) erhielten ein CD34+ selektioniertes Transplantat, 42 (36,2%) unmanipulierte Stammzellen, bei 32 (27,6%) wurde das Transplantat einer CD3+/CD19-Depletion unterzogen und 25 (21,6%) erhielten ein TCR $\alpha\beta$ + /CD19- depletiertes Graft.

Unterteilt in BK-negative und BK-positive Kinder bedeutet dies:

Von den 61 HSCT-EmpfängerInnen, die nicht mit dem BKV infiziert waren, erhielten 12 (19,7%) CD34+ selektionierte Grafts, 24 (39,3%) unmanipulierte Stammzellen, 14 (23,0%) CD3+/CD19 depletierte Zellsuspensionen und elf (18,0%) eine TCR $\alpha\beta$ + /CD19- depletierte Transplantation.

Von den 55 auf das BKV positiv getesteten Kindern und Jugendlichen erhielten insgesamt fünf (9,1%) CD34+ selektionierte Zellsuspensionen, jeweils 18 (32,7%) erhielten unmanipulierte oder CD3+/CD19 depletierte Grafts. Die übrigen 14 PatientInnen (25,5%) wurden folglich einer TCR $\alpha\beta$ + /CD19-depletierten PSCT unterzogen. Die Art der Manipulation hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf eine BKV-Reaktivierung (Tabelle 2).

### **3.2.1.4. Art der Spenderin/ des Spenders**

Unter den SpenderInnen kamen am häufigsten nicht verwandte HLA-idente SpenderInnen (Matched unrelated donor, MUD) zum Einsatz (n=42; 36,2%). Danach folgten HLA-idente GeschwisterspenderInnen (Matched related donor, MRD) mit 34,5% (n= 40). 30 mal (25,9%) kamen HLA-differente bzw. haploidente FamilienspenderInnen zum Einsatz. Die übrigen vier (3,4%) entfielen auf nicht verwandte HLA-differente SpenderInnen (Mismatched unrelated donor, MMUD). Eine genaue Unterteilung der SpenderInnen nach BKV-Negativität und BKV-Positivität ist in Tabelle 2 ersichtlich. Es waren diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ersichtlich.

### **3.2.1.5. Leukozytäres Engraftment**

Das erstmalige Erreichen einer Leukozytenanzahl von  $>1 \times 10^9/L$  nach stattgefundener Transplantation wurde als leukozytäres Engraftment definiert. Das leukozytäre Engraftment wurde im Median am Tag 10 (1-46) nach HSCT erreicht. Von den insgesamt 116 HSCT Verläufen konnten 110 berücksichtigt werden. Für die verbliebenen sechs konnte kein leukozytäres Engraftment erhoben werden, da es entweder zum Tod der Patientin/ des

Patienten vor dem Engraftment kam (n=4) oder das leukozytäre Engraftment nicht aus den Daten ersichtlich war (n=2). Es besteht kein kausaler Zusammenhang zwischen dem leukozytären Engraftment und dem BKV-Status (Tabelle 2).

### **3.2.1.6. Immunsuppression**

Zuverlässige Daten zur Immunsuppression waren bei 95 Kindern und Jugendlichen erhebbar, davon wurde bei 50 (52,6%) eine BKV-Reaktivierung nachgewiesen, während 45 (47,4%) negativ blieben.

Unter allen Kindern wurden am häufigsten eine MMF-Monotherapie (n=46; 48,3%) und eine CyA-Monotherapie sowie eine CyA-basierte Therapie (jeweils n=20; 21,1%) angewendet.

Am häufigsten erhielten BKV-positive Kinder eine MMF-Monotherapie als Immunsuppression (n=27; 54,0%). Die genauen Unterteilungen sind in Tabelle 2 ersichtlich. Jene PatientInnen, welche als Immunsuppression eine Monotherapie mit MMF oder eine MMF-basierte Therapie erhielten, zeigten signifikant häufiger BKV-Reaktivierungen als jene, die kein MMF erhielten ( $p = 0,0243$ ).

### **3.2.1.7. Häufigkeit und Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung**

Daten zur GvHD konnten bei 95 PatientInnen erhoben werden. Davon zählen 50 zur BKV-positiven und 45 zur BKV-negativen Gruppe. Insgesamt erkrankten 53 Kinder und Jugendliche (55,8%) an einer akuten GvHD, was in der BKV-positiven Gruppe einen Anteil von 58% ausmacht, in der BKV-negativen Gruppe 53,3%.

17 PatientInnen (17,9%) erkrankten an der chronischen Form der GvHD. In der BKV-positiven Gruppe sind das 22%, in der BKV-negativen Gruppe 13,3% (Tabelle 2).

Von 95 Kindern und Jugendlichen erhielten 52 (54,7%) eine GvHD-Behandlung.

Bezüglich der Rate an akuter und chronischer GvHD sowie deren Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der BKV-positiven und negativen Gruppe.

	<b>Total</b> n=116	<b>BKV –</b> n=61	<b>BKV +</b> n=55	<b>p-Wert</b>
<b>Konditionierungs- chemotherapie</b>				
Keine	3 (2,6%)	3 (4,9%)	0 (0,0%)	0,1328
RIC	51 (44,0%)	22 (36,1%)	29 (52,7%)	
MAC	62 (53,4%)	36 (59,0%)	26 (47,3%)	
<b>Quelle der Stammzellen</b>				
KM + PBSC	3 (2,6%)	0 (0,0%)	3 (5,5%)	<b>0,0450</b>
KM	38 (32,9%)	26 (42,6%)	12 (21,8%)	
PBSC	75 (64,7%)	35 (57,4%)	40 (72,7%)	
<b>Art der Manipulation</b>				
CD34+ selektioniert	17 (14,6%)	12 (19,7%)	5 (9,1%)	0,2308
Unmanipuliert	42 (36,2%)	24 (39,3%)	18 (32,7%)	
CD3/CD19 depl.	32 (27,6%)	14 (23,0%)	18 (32,7%)	
TCRαβ/CD19 depl.	25 (21,6%)	11 (18,0%)	14 (25,5%)	
<b>Art des Spenders</b>				
MUD	42 (36,2%)	25 (41,0%)	17 (30,9%)	0,6816
MRD	40 (34,5%)	21 (34,3%)	19 (34,7%)	
MMRD (haplo)	30 (25,9%)	14 (22,9%)	16 (29,1%)	
MMUD	4 (3,4%)	1 (1,6%)	3 (5,5%)	
<b>Leukozytäres Engraftment</b>	n=110	n=56	n=54	
Tag: Median (Min-Max)	10 (1-46)	10,5 (1-39)	10 (4-46)	0,2960
<b>Immunsuppression (GvHD- Prophylaxe)</b>	n=95	n=45	n=50	
Keine	4 (4,2%)	2 (4,5%)	2 (4,0%)	0,2284
CyA	20 (21,1%)	14 (31,1%)	6 (12,0%)	
CyA-basiert	20 (21,1%)	9 (20,0%)	11 (22,0%)	
MMF	46 (48,3%)	19 (42,2%)	27 (54,0%)	
MMF-basiert	4 (4,2%)	1 (2,2%)	3 (6,0%)	
Multiple	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
<b>Dauer der Immunsuppression (Tage)</b>				
Tage: Median (Min-Max)	58 (0-766)	66 (0-542)	54,5 (0-766)	0,3395
<b>Akute GvHD</b>				
Anzahl	53 (55,8%)	24 (53,3%)	29 (58,0%)	0,1917
<b>Chronische GvHD</b>				
Anzahl	17 (17,9%)	6 (13,3%)	11 (22,0%)	0,2979
<b>GvHD-Behandlung</b>				
Anzahl	52 (54,7%)	23 (51,1%)	29 (58,0%)	0,5406

## **Tabelle 2: Informationen zur Stammzelltransplantation der Studienpopulation**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

Signifikante p-Werte wurden in der Tabelle hervorgehoben.

CyA-basierte Therapie: Hauptbestandteil der Immunsuppression aus Cyclosporin A bestehend; MMF-basierte Therapie: Hauptbestandteil der Immunsuppression aus Mycophenolatmofetil bestehend;

Abkürzungen: RIC= Intensitätsreduzierte Konditionierungstherapie, MAC = myeloablative Konditionierungstherapie, KM = Knochenmark, PBSC = Periphere Blutstammzellen, MUD = Matched unrelated donor, MRD = Matched related donor, MMUD = Mismatched unrelated donor, MMF = Mycophenolatmofetil; CyA = Cyclosporin A, GvHD = Graft-versus-Host-Erkrankung

### 3.3 BK-Virus-Infektionen/Reaktivierung

#### 3.3.1 Auftreten des BKV

In 116 Posttransplantationsverläufen konnte bei insgesamt 55 PatientInnen (47,4%) das BKV mittels Virus-PCR im Harn nachgewiesen werden. Es waren 28 Knaben (50,9%) und 27 Mädchen (49,1%) betroffen.

#### 3.3.2 BKV-assoziierte Krankheiten

Die überwiegende Mehrheit (47 Kinder und Jugendliche, 85,5%) zeigte keine BKV-typischen Symptome. Sechs PatientInnen (10,9%) erkrankten an einer hämorrhagischen Zystitis. Bei jeweils einem Kind (je 1,8%) wurde eine Nephritis bzw. eine Nephropathie nachgewiesen (einer davon unter Cidofovirtherapie). Alle Erkrankungen waren reversibel.

	<b>BKV + n=55</b>
<b>BKV-assoziierte Krankheit</b>	
Keine	47 (85,5%)
Hämorrhagische Zystitis	6 (10,9%)
Nephritis	1 (1,8%)
Nephropathie	1 (1,8%)

**Tabelle 3: BKV-assoziierte Krankheiten**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

### 3.4. BKV-Virusnachweis

	<b>BKV + n=55</b>
<b>Beginn des BKV-Nachweis im Harn (Tag nach HSCT)</b> Median (Min-Max)	26,5 (0-635)
<b>Dauer der BKV-Ausscheidung im Harn in Tagen</b> Median (Min-Max)	35 (1-791)
<b>Dauer der BKV gerichteten Therapie in Tagen</b> Median (Min-Max)	63 (1-791)
<b>Dauer der BKV-Ausscheidung im Harn ohne Therapie</b> Median (Min-Max)	14 (1-157)
<b>BKV-Viruslast im Harn vor Therapie (cp/ml)</b> Median (Min-Max)	1,6E+04 (1,2E+02 – 6,1E+11)
<b>BKV-Viruslast im Harn am Ende der Therapie (cp/ml)</b> Median (Min-Max)	0 (0 – 1,3E+11)
<b>BKV Nachweis zusätzlich im Blut</b> Anzahl (%) Davon BKV-assoziert erkrankt	13 (23,6%) 2/13 (15,4%) <sup>1</sup>

**Tabelle 4: BKV-Virusnachweis**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

<sup>1</sup>Hämorrhagische Zystitis (n=1) und Nephritis (n=1).

### **3.4.1. Zeitpunkt des Virusnachweises nach erfolgter HSCT**

Der BKV-Status vor Stammzelltransplantation wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

Im Median trat das BK-Virus 26,5 Tage nach erfolgter HSCT auf. Das Minimum lag bei 0 und somit bereits am Tag der Stammzelltransplantation selbst. Das späteste Auftreten lag bei 635 Tagen nach HSCT (Tabelle 4).

### **3.4.2. Dauer des BK-Virusnachweises**

Die mediane Dauer des BK-Virusnachweises betrug 35 Tage. Dabei konnte das von einem bis zu 791 Tage nachweisbar persistieren (Tabelle 4).

### **3.4.3. Dauer des BKV-Virusnachweises mit und ohne BKV-Therapie**

Unter Therapie lag die Dauer der Infektion im Median bei 63 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag, das Maximum bei 791 Tagen.

Ohne spezifische Therapie gegen das BK-Virus lag der Median bei 14 Tagen. Hierbei lag das Minimum bei einem Tag, das Maximum bei 157 Tagen.

### **3.4.4. Nachweis von BK-Viren im Blut**

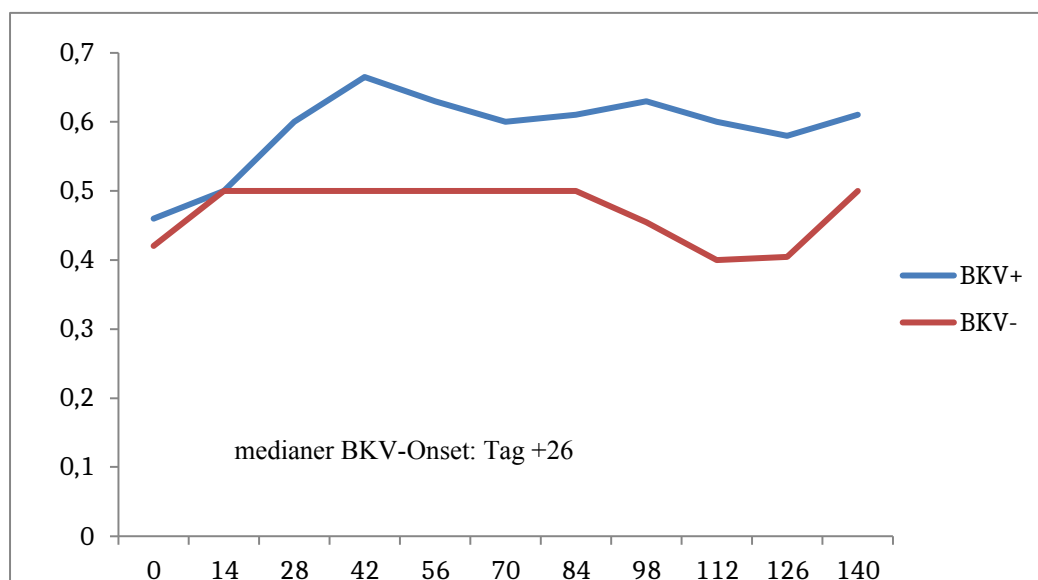
Neben dem Nachweis von BK-Viren im Harn konnten mittels PCR bei 13/55 PatientInnen (23,6%) zusätzlich auch BK-Viren im Blut nachgewiesen werden.

Davon erkrankten zwei PatientInnen (15,4%) an BKV-assoziierten Krankheiten (jeweils ein Kind an einer hämorrhagischen Zystitis bzw. einer Nephritis).

### 3.5. Kreatininverlauf

Abbildung 2 zeigt den medianen Serumkreatininverlauf (in der Einheit mg/dl) der beiden Gruppen in Abhängigkeit der Tage nach Stammzelltransplantation. Tag 0 beschreibt jenen Tag, an dem die Transplantation stattfand.

Bei jenen PatientInnen, die BKV-positiv waren, zeigten sich im Verlauf höhere Kreatininwerte, mit statistisch signifikantem Unterschied am Tag + 42 ( $p = 0,0464$ ), Tag + 112 ( $p = 0,0193$ ) und am Tag + 126 ( $p = 0,0282$ ).



**Abbildung 2: Kreatininverlauf (Median) nach HSCT bei PatientInnen mit (BKV+) und ohne (BKV-) BK-Virusnachweis.**

Die blaue Linie zeigt den Verlauf der Medianwerte des Serumkreatinins (mg/dl) der BKV-positiven Gruppe, die rote Linie den Verlauf in der BKV-negativen Gruppe.

	<b>BKV – n=61</b>	<b>BKV + n=55</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatininverlauf in mg/dl</b>			
Median an			
Tag 0	0,43	0,48	0,1283
Tag +7	0,42	0,45	0,5762
Tag +14	0,50	0,50	0,9541
Tag +21	0,50	0,57	0,5447
Tag +28	0,50	0,62	0,1828
Tag +35	0,50	0,61	0,1886
Tag +42	0,50	0,70	<b>0,0464</b>
Tag +49	0,46	0,60	0,0861
Tag +56	0,50	0,64	0,2423
Tag +63	0,50	0,61	0,4787
Tag +70	0,50	0,60	0,0854
Tag +84	0,50	0,59	0,1145
Tag +98	0,41	0,62	0,0803
Tag +112	0,40	0,60	<b>0,0193</b>
Tag +126	0,40	0,58	<b>0,0282</b>
Tag +140	0,50	0,61	0,1468

**Tabelle 5: Kreatininwerte (Median) nach HSCT bei PatientInnen mit (BKV+) und ohne (BKV-) BK-Virusnachweis.**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

Signifikante p-Werte wurden in der Tabelle hervorgehoben.

## 3.6. Laborwerte der BKV-positiven Kinder und Jugendlichen

### 3.6.1. Hämaturie

Bei insgesamt 12 Kindern und Jugendlichen (37,5%) konnte im Zeitraum der BKV-Infektion eine Hämaturie nachgewiesen werden. 20 (62,5%) hatten kein Blut in der Harnprobe.

### 3.6.2. Proteinurie

Der Harnbefund vor HSCT lieferte in zehn Fällen (47,6%) ein positives und bei den übrigen elf PatientInnen (52,4%) ein negatives Ergebnis auf Proteine im Harn.

Während der BKV-Infektion wurde bei 13 Kindern und Jugendlichen (40,6%) ein positiver Wert nachgewiesen. Bei 19 (59,4%) konnte keine Proteinurie festgestellt werden.

Bei Abklang der BKV-Ausscheidung konnte bei 18 HSCT-EmpfängerInnen (60,0%) eine Proteinurie nachgewiesen werden.

Die Harnuntersuchung von zwölf Kindern und Jugendlichen (40,0%) lieferte ein negatives Ergebnis.

Die Laborwerte der BKV-negativen Kinder und Jugendlichen wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

	<b>BKV + n=55</b>
<b>Hämaturie bei Infektion</b>	n=32
Positiv	12 (37,5%)
Negativ	20 (62,5%)
<b>Proteinurie vor HSCT</b>	n=21
Positiv	10 (47,6%)
Negativ	11 (52,4%)
<b>Proteinurie während BKV-Infektion</b>	n=32
Positiv	13 (40,6%)
Negativ	19 (59,4%)
<b>Proteinurie bei Abklang der BKV-Infektion</b>	n=30
Positiv	18 (60,0%)
Negativ	12 (40,0%)

**Tabelle 6: Hämaturie und Proteinurie bei BKV-positiven Kindern**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

HSCT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation

## **3.7. BKV-Therapie**

### **3.7.1. Art der BKV-Therapie**

Für die Therapie der BKV-Infektion bei den 45 PatientInnen mit Virusnachweis wurde in 21 Fällen Cidofovir in Kombination mit IVIG angewandt (38,2%). Insgesamt zehn Kinder (18,2%) erhielten nur Cidofovir, acht Kinder (14,5%) nur IVIG. Zum Einsatz von Ciprofloxacin als BKV-gezielte Therapie waren keine zuverlässigen Daten erhebbbar, da dies in den betroffenen Fieberkurven nicht ersichtlich war.

Bei den restlichen 16 PatientInnen (29,1%) wurde das BKV nicht behandelt.

Die Rate an Therapiegaben war in der vorliegenden Arbeit bei den PatientInnen mit einer BK-Virämie im Plasma höher (92,3%) als bei den PatientInnen mit alleinigem Virusnachweis im Harn (70,9%).

### **3.7.2. Reduktion der Viruslast unter BKV-spezifischer Therapie**

Insgesamt wurden 39/45 Kinder und Jugendliche (70,9%) aufgrund ihrer BKV-Infektion medikamentös therapiert. Bei 27 (69,2%) trat eine Resolution der Viruslast auf.

Unter Monotherapie mit Cidofovir trat in allen Fällen eine Virusreduktion auf. Unter einer Monotherapie mit IVIG konnte in sechs Fällen (75,0%) eine Resolution erreicht werden, in zwei Fällen (25,0%) nicht.

Unter einer Kombinationstherapie mit IVIG und Cidofovir wurde in elf (40,8%) Fällen die Viruslast gesenkt, in 10 (83,3%) Fällen konnte dies nicht erreicht werden.

Die Viruslast vor Therapiebeginn lag im Median bei  $1,6E+04$  ( $1,2E+02 - 6,1E+11$ ) Kopien/ml, die Viruslast nach Therapieende lag im Median bei 0 ( $0 - 1,3E+11$ ) Kopien/ml (Tabelle 4).

Somit ergab sich ein signifikanter Abfall der Viruslast nach BKV-gerichteter Therapie, verglichen mit dem Ausgangswert ( $p < 0,0001$ ; Abbildung 2).

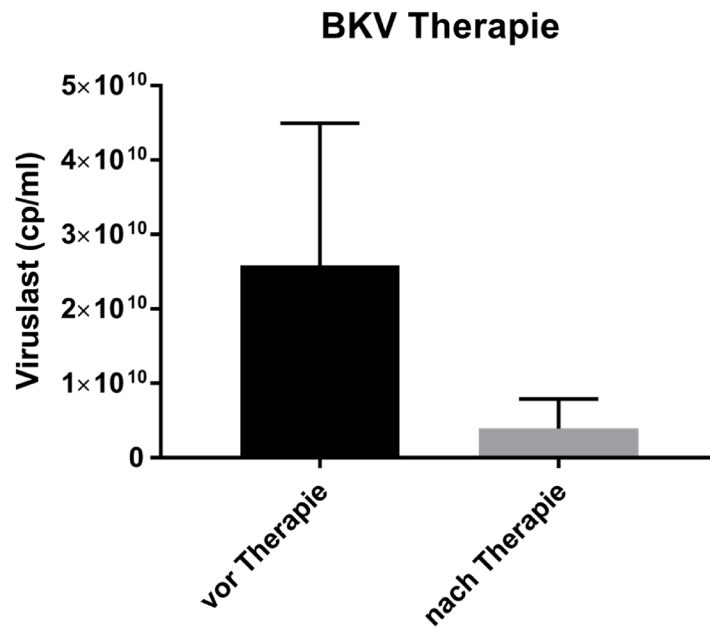
	<b>BKV + n=39</b>
<b>Art der BKV-Therapie</b>	
Cidofovir	10 (18,2%)
IVIG	8 (14,5%)
IVIG + Cidofovir	21 (38,2%)
<b>Reduktion der Viruslast unter BKV-spezifischer Therapie</b>	
Ja	27 (69,2%)
unter Cidofovir	10 (37,0%)
unter IVIG	6 (22,2%)
unter IVIG + Cidofovir	11 (40,8%)
Nein	12 (30,8%)
unter Cidofovir	0 (0,0%)
unter IVIG	2 (16,7%)
unter IVIG + Cidofovir	10 (83,3%)

**Tabelle 7: BKV-Therapie und Überblick über die Viruslast unter jeweiliger Therapie.**

Eine BKV-Positivität wurde als positive PCR im Harn und/oder im Blut definiert.

Für den Wert nach BKV-Therapie wurde der erste gemessene Wert nach Therapieende berücksichtigt.

IVIG = Intravenöse Immunglobuline



**Abbildung 3: BK-Viruslast vor und nach BKV-gerichteter Therapie.**

Die Boxplots stellen den Range und die Mittelwerte der BK-Viruslast (Kopien/ml) vor BKV-Therapie ( $2,6 \times 10^{10}$ ) und nach BKV-Therapie ( $3,9 \times 10^9$ ) dar.

## 4. Diskussion

Für ein breites Spektrum von malignen und nicht-malignen Erkrankungen in der Kinder- und Jugendheilkunde stellt die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation eine potentiell kurative Therapieoption dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von all jenen Kindern und Jugendlichen erhoben, welche von 2000 bis 2016 in Graz einer Stammzelltransplantation unterzogen wurden.

Insgesamt liegen nur wenige Studien über BK-Virusinfektionen nach Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen vor. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ist die Aussagekraft dieser Arbeit limitiert. So waren nicht alle Daten zuverlässig erhebbar. Bei drei PatientInnen wurde die Stammzelltransplantation erst nach dem vollendeten 18. Lebensjahr durchgeführt.

Dennoch beinhaltet diese Übersichtsarbeit die bisher größte pädiatrische Kohorte zu diesem Thema. Zudem wurde die BK-Viruslast bei allen PatientInnen in der Regel wöchentlich mittels prospektivem PCR-Screening quantifiziert. Somit kann die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse über die Häufigkeit und den Charakter der BKV-Infektion nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter liefern.

Die Rate der im Harn nachgewiesenen BKV-positiven Transplantationsverläufe belief sich auf 47,4%, was mit Angaben aus der Literatur (ca. 50%) übereinstimmt. (33)

Im Median kam es nach 26 Tagen zum Auftreten einer BKV-Reaktivierung. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Schneidewind et al., (65) die eine BKV-Reaktivierung nach 28 Tagen nach HSCT bei 39 erwachsenen PatientInnen beobachteten.

Dabei kam es in der vorliegenden Kohorte signifikant häufiger zum Auftreten einer BKV-Reaktivierung, wenn periphere Blutstammzellen (PBSC) verabreicht wurden, im Vergleich zu unmanipuliertem Knochenmark als Stammzellquelle. Eine mögliche Ursache dafür könnte die T-Zell-Depletion darstellen, welche bei Transplantation von peripheren Blutstammzellen notwendig ist, um das GvHD-Risiko zu minimieren, gleichzeitig aber zu einer T-Zell-Defizienz führt, die das Auftreten von Virusinfektionen begünstigen kann. Bezüglich der Art der Manipulation gab es im Rahmen dieser Studie jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer BKV-Reaktivierung.

Auch war das Auftreten einer BKV-Reaktivierung in der vorliegenden Kohorte unabhängig von der Dauer der Immunsuppression sowie vom Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD.

Was jedoch die Art der Immunsuppression anbelangt, zeigten sich bei jenen PatientInnen, die MMF erhielten, signifikant häufiger BKV-positive Verläufe. In einer nachträglichen Analyse zeigte sich dabei, dass der Einsatz von MMF signifikant an die Verabreichung von peripheren Blutstammzellen gekoppelt war: So erhielten 48 von 68 (70,6%) Kinder und Jugendliche mit einer PSCT MMF als immunsuppressive Therapie, während dies nur bei 3/33 (9,1%) der Knochenmarks-EmpfängerInnen der Fall war ( $p < 0,0001$ ). Inwieweit dieser Effekt also der peripheren Stammzellquelle oder der MMF-Therapie geschuldet ist, bleibt zu untersuchen. Ein Risikofaktor für eine BKV-Reaktivierung, der aus der vorliegenden Studie hervorgeht, ist ein höheres PatientInnenalter bei HSCT. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass ältere PatientInnen vor HSCT schon häufiger mit dem BKV infiziert sind als jüngere Kinder, was eine Reaktivierung erst ermöglicht.

Für eine genauere Erforschung weiterer möglicher Risikofaktoren sind jedoch weiterführende umfassende Studien nötig.

Nur knapp 15% aller Kinder und Jugendlichen, bei denen das BKV mittels PCR im Harn nachgewiesen werden konnte, zeigten in dieser Studie auch klinisch relevante Infektionen. Alle durch BK-Viren hervorgerufene Erkrankungen waren in dieser Studie reversibel. Unter den Krankheiten, welche das BK-Virus hervorrufen kann, trat dabei am häufigsten die hämorrhagische Zystitis in Erscheinung. Diese Erkrankung stellt eine ernstzunehmende Komplikation nach einer Stammzelltransplantation dar. Neben einem langen Krankenhausaufenthalt führt sie zu einer steigenden Morbidität. (66) Laut Mert et al. kann die Gabe von Cidofovir unter gleichzeitiger Reduktion der Immunsuppression in der Behandlung der BK-assoziierten hämorrhagischen Zystitis nach HSCT eine gute Option sein. (67)

Ein interessantes Ergebnis bot der Serum-Kreatininverlauf der BKV-positiven Kinder und Jugendlichen. Im Gegensatz zu den Verläufen bei BKV-negativen Kindern konnte ein signifikanter Anstieg des Kreatininspiegels beobachtet werden. Der erste Kreatininanstieg korreliert dabei mit dem medianen Zeitpunkt des Auftretens des BK-Virus bei den BKV-positiven Kindern. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine erhöhte Replikation des BK-Virus im Urogenitaltrakt unmittelbar mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zusammenhängt. Ein ähnliches Ergebnis in Bezug auf den Kreatininverlauf wurde auch in einer anderen Studie mit 39 erwachsenen PatientInnen nach HSCT beobachtet, in der es darum ging, die urologischen Komplikationen sowie die BKV-assoziierten Krankheiten zu untersuchen. (65)

Inwieweit die erhöhten Kreatininwerte jedoch auch auf die potentiell nephrotoxische BKV-Therapie zurückzuführen sind, bleibt dabei ungeklärt. So könnte es auch sein, dass die erhöhten Kreatininwerte durch die BKV-Therapie selbst (mit-)verursacht werden.

Die mediane Dauer des BK-Virus-Nachweises betrug in der vorliegenden Arbeit 35 Tage. Die Dauer des Virusnachweises scheint dabei durch eine BKV-gerichtete Therapie nicht beeinflusst zu werden.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch bei Coomes et al. in einer 2018 publizierten Studie (jedoch nicht randomisiert-kontrolliert) finden, laut der (trotz eines hohen Teil- oder Komplettansprechens bei der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis) keine Änderung der BK-Virusdauer oder -last im Harn durch eine Cidofovir-Therapie erreicht werden konnte. (68) Foster et al. berichteten 2018 ebenfalls, dass es unter Cidofovir-Therapie zu keiner signifikanten Viruslast-Reduktion im Plasma und Harn kam. (69)

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie eine signifikante Reduktion der Viruslast unter BKV-gerichteter Therapie. Am effektivsten war dabei der Einsatz von Cidofovir: So zeigte eine Monotherapie mit Cidofovir im Rahmen der Studie ein 100%-iges Ansprechen. Coomes et al. berichten von einem Teilansprechen in 67% und einem Komplettansprechen in 33%, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. (68)

Auch Philippe et al. berichten über ein Komplettansprechen in 60-100% der Fälle. (52)

Dennoch besitzt Cidofovir eine nierenschädigende Wirkung mit der Gefahr eines Nierenversagens in 9-50% der Fälle. (52) In der von Philippe et al. 2016 publizierten Studie wird festgehalten, dass Cidofovir eine effektive Therapie gegen das BKV darstellt, jedoch ein sehr präzises Nierenparameter-Management benötigt, um Toxizität zu vermeiden. Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene höhere Kreatininspiegel bei BKV-positiven PatientInnen unterstützt diese Forderung.

Als Behandlungsalternative zu Cidofovir wäre daher möglicherweise Brincidofovir geeignet. Bei Brincidofovir handelt es sich im Gegensatz zu Cidofovir um ein Pro-Pharmakon. Dieses zeigt eine Aktivität gegenüber dem BKV in renalen Tubuluszellen. Darüber hinaus gelangt Brincidofovir jedoch nicht in die proximalen Tubuluszellen und wird daher als nicht nephrotoxisch beschrieben. (70) In einer Studie wurde eine Behandlung mit Brincidofovir bei einem an einer PVAN erkrankten PatientInnen gestartet. Das Medikament wurde gut vertragen und es kam während der Einnahme zu keiner Myelosuppression. Ebenso konnte keine nierenschädigende Wirkung beobachtet werden. (70)

Eine Alternative zur intravenösen Applikation von Cidofovir stellt außerdem die intravesikale Gabe dar. Foster et al. zufolge, die das Ansprechen auf intravesikales Cidofovir bei der BKV-

assoziierten hämorrhagischen Zystitits bei Kindern untersucht haben, ist sowohl das Ansprechen auf eine i.v. Cidofovir Behandlung als auch das Risiko der Toxizität unvorhersehbar. (69) Die intravesikale Gabe führt ebenfalls zu keiner signifikanten Viruslast-Reduktion im Harn und Plasma, jedoch zu einer Abnahme der Schmerzen der PatientInnen und dem Ausbleiben einer Toxizität. Daher scheint diese Applikationsform sicher und effektiv für die symptomatische Behandlung einer BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis zu sein. (69) Aufgrund der Invasivität dieser Methode bleibt ein routinemäßiger Einsatz im pädiatrischen Bereich meiner Meinung nach jedoch zu hinterfragen.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 13 von 55 PatientInnen (23,6%) zusätzlich zur Viruslast im Harn eine BK-Virämie festgestellt. Eine BKV-assoziierte Krankheit trat jedoch nur bei zwei (15,4%) dieser PatientInnen auf. Der BKV-Nachweis im Blut scheint daher unabhängig von einer BKV-assoziierten Krankheit zu sein, obwohl Boan et al. ein höheres Risiko beschrieben, an einer PVAN zu erkranken, sobald das BKV im Plasma nachweisbar ist. (71) Die Rate an Therapiegaben war in der vorliegenden Arbeit bei den PatientInnen mit einer BK-Virämie im Plasma höher (92,3%) als bei den PatientInnen mit alleinigem Virusnachweis im Harn (70,9%).

Eine Studie von Boan et al. kam 2016 zum Ergebnis, dass das BKV 29 Tage früher im Harn als im Plasma nachgewiesen werden kann. (71) Auch weitere Studien führen einen Zeitraum von 42-50 Tagen an, in dem das BKV lediglich im Harn detektiert werden kann (72,73). Der Nachweis von BKV im Harn erlaubt demnach die frühestmögliche Identifikation von möglicherweise gefährdeten PatientInnen, was die Wichtigkeit eines PCR-basierten Virusscreenings unterstreicht und möglicherweise die geringe Anzahl der nachgewiesenen BK-Virämien erklärt.

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass knapp die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen nach HSCT eine BKV-Reaktivierung aufweisen. Klinisch relevante BKV-assoziierte Erkrankungen finden sich nur in knapp 15% der Fälle. Unter einer BKV-Therapie – allen voran Cidofovir – konnte dabei eine Reduktion der Viruslast beobachtet werden. Angesichts der Tatsache, dass BKV-positive PatientInnen im Verlauf höhere Kreatininwerte aufweisen, ist jedoch besondere Vorsicht geboten, was den Einsatz nephrotoxischer Medikamente betrifft.

## Literaturverzeichnis:

1. Kreuzer K-A, Beyer J. Hämatologie und Onkologie. Thieme Verlag; 2016.
2. Cutler C. The approach to hematopoietic cell transplantation survivorship.
3. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin Oncol*. September 1978;5(3):272–9.
4. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. Das rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie. 4. Aufl. Ecomed Medizin. 2010: S. 443.
5. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Exp Hematol*. Oktober 2003;31(10):844–54.
6. Dempke Wolfram. Lehrbuch Hämato-Onkologie . Hämatologie – Onkologie – Hämostaseologie. 1. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber. 2006: S. 89-105.
7. Kiess W, Merckenschlager A, Pfälle R, Siekmeyer W. Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin – Strategien für Klinik und Praxis. 1. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag. 2007: S.191-97.
8. Stachel Daniel. Stammzelltransplantation Teil 2: Konditionierung, Abstoßungsreaktionen, Langzeitfolgen, aktuelle Entwicklungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147(8): 775-782.
9. Böcker W, Denk H, Heitz P.U, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. Elsevier Verlag; 2012; 986.
10. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag GmbH. 2009: S. 662-70.
11. Lentze M, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 2. Auflage. Springer Verlag. 2003: S. 1276.
12. Gardner SD, Field AM, Coleman D V, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* (London, England). Juni 1971;1(7712):1253–7.
13. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. März 2013;437(2):63–72.
14. Feltkamp MCW, Kazem S, van der Meijden E, Lauber C, Gorbalenya AE. From Stockholm to Malawi: recent developments in studying human polyomaviruses. *J Gen Virol*. März 2013;94(Pt 3):482–96.
15. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. Jänner 2014;68 Suppl 1:S2-8.
16. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* (London, England). Juni 1971;1(7712):1257–60.
17. Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human

- disease. *Virology*. Februar 2009;384(2):266–73.
18. Goudsmit J, Baak ML, Sleterus KW, Van der Noordaa J. Human papovavirus isolated from urine of a child with acute tonsillitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. November 1981;283(6303):1363–4.
  19. Knowles WA. The Epidemiology of BK Virus and the Occurrence of Antigenic and Genomic Subtypes. In: *Human Polyomaviruses* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2002. S. 527–59. Verfügbar unter:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471221945.ch19>
  20. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol*. 1982;10(2):91–9.
  21. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol* [Internet]. 0(0):e2044. Verfügbar unter:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2044>
  22. Vanchiere JA, Abudayyeh S, Copeland CM, Lu LB, Graham DY, Butel JS. Polyomavirus shedding in the stool of healthy adults. *J Clin Microbiol*. August 2009;47(8):2388–91.
  23. Sundsfjord A, Spein AR, Lucht E, Flaegstad T, Seternes OM, Traavik T. Detection of BK virus DNA in nasopharyngeal aspirates from children with respiratory infections but not in saliva from immunodeficient and immunocompetent adult patients. *J Clin Microbiol*. Mai 1994;32(5):1390–4.
  24. Boldorini R, Veggiani C, Amoruso E, Allegrini S, Miglio U, Paganotti A, u. a. Latent human polyomavirus infection in pregnancy: investigation of possible transplacental transmission. *Pathology*. Jänner 2008;40(1):72–7.
  25. Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis*. Juli 2009;54(1):131–42.
  26. Shah, K. V. 1996. Polyomaviruses, p. 2027-2043. In B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
  27. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, u. a. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. März 2009;199(6):837–46.
  28. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog*. März 2009;5(3):e1000363.
  29. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, u. a. Population-

- based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. September 2003;71(1):115–23.
30. Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev Med Virol*. Juli 2009;19(4):185–99.
  31. Bennett SM, Broekema NM, Imperiale MJ. BK polyomavirus: emerging pathogen. *Microbes Infect*. August 2012;14(9):672–83.
  32. Li T-C, Takeda N, Kato K, Nilsson J, Xing L, Haag L, u. a. Characterization of self-assembled virus-like particles of human polyomavirus BK generated by recombinant baculoviruses. *Virology*. Juni 2003;311(1):115–24.
  33. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. Jänner 2008;41(1):11–8.
  34. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. September 1982;20(3):256–8.
  35. Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang M-L, Myerson D, u. a. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. August 2005;106(3):1130–2.
  36. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood*. September 2001;98(6):1971–8.
  37. Wong ASY, Chan K-H, Cheng VCC, Yuen K-Y, Kwong Y-L, Leung AYH. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. März 2007;44(6):830–7.
  38. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P, u. a. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. November 2004;42(11):5394–6.
  39. Leung AYH, Mak R, Lie AKW, Yuen KY, Cheng VCC, Liang R, u. a. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. März 2002;29(6):509–13.
  40. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol*. April 2010;47(4):306–12.
  41. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*. März 2009;87(5):621–30.

42. Lekakis LJ, Macrinici V, Baraboutis IG, Mitchell B, Howard DS. BK virus nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: a case report and literature review. *Am J Hematol*. April 2009;84(4):243–6.
43. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, u. a. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. Mai 2005;79(10):1277–86.
44. Lopes da Silva R, Ferreira I, Teixeira G, Cordeiro D, Mafra M, Costa I, u. a. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. April 2011;13(2):161–7.
45. Akazawa Y, Terada Y, Yamane T, Tanaka S, Aimoto M, Koh H, u. a. Fatal BK virus pneumonia following stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. Dezember 2012;14(6):E142-6.
46. Rubio L, Pinczewski J, Drachenberg CB, Vera-Sempere FJ, Zhao RY. A multiplex real-time PCR method for quantification of BK and JC polyomaviruses in renal transplant patients. *Diagn Mol Pathol*. Juni 2010;19(2):105–11.
47. Murken J. Grimm T. Holinski-Feder E. Zeres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme Verlag; 2011; 104-106.
48. Dropulic LK, Cohen JJ. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther*. November 2010;88(5):610–9.
49. Khalil MAM, Khalil MAU, Tan J, Khan TFT. Fluoroquinolones and BK Virus Nephropathy: A Myth or a Reality. *Indian J Nephrol*. 2018;28(4):257–64.
50. FDA approves cidofovir for treatment of CMV retinitis. Food and Drug Administration. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. August 1996;30.
51. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. Juni 2007;39(12):783–7.
52. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, u. a. Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. April 2016;22(4):723–30.
53. Safrin, Cherrington, Jaffe. Clinical uses of cidofovir. *Rev Med Virol*. September 1997;7(3):145–56.
54. Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH. Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 2015;59(6):3306–16.
55. Land WG. Immunsuppressive Therapie. 1. Aufl. Thieme Verlag. 2006: S. 455.
  56. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation*. Jänner 2005;79(1):116–8.
  57. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Ribes D, Guitard J, u. a. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2007;20(11):962–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2007.00523.x>
  58. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, u. a. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. März 2006;81(5):704–10.
  59. Portolani M, Pietrosevoli P, Cermelli C, Mannini-Palenzona A, Grossi MP, Paolini L, u. a. Suppression of BK virus replication and cytopathic effect by inhibitors of prokaryotic DNA gyrase. *Antiviral Res.* April 1988;9(3):205–18.
  60. Ali SH, Chandraker A, DeCaprio JA. Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antivir Ther.* 2007;12(1):1–6.
  61. Gabardi S, Waikar SS, Martin S, Roberts K, Chen J, Borgi L, u. a. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. Juli 2010;5(7):1298–304.
  62. Maggiore U, Medici MC, Vaglio A, Buzio C. Increased viral load after intravenous immunoglobulin therapy for BK virus-associated nephropathy. *Bd. 12, Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. Denmark*; 2010. S. 470–2.
  63. Bohl DL, Brennan DC, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, Storch GA. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol*. Oktober 2008;43(2):184–9.
  64. Zaman RA, Ettenger RB, Cheam H, Malekzadeh MH, Tsai EW. A novel treatment regimen for BK viremia. *Transplantation*. Juni 2014;97(11):1166–71.
  65. Schneidewind L, Neumann T, Burchardt M, Krüger W. Urological Complications and BK Virus-Associated Diseases Under Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Urol Int*. 2016;97.
  66. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, u. a. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. Juli 2010;95(7):1183–90.

67. Mert D, Batgi H, Merdin A, Ceken S, Dal MS, Tekgunduz E, u. a. BK Virus-associated Hemorrhagic Cystitis in Patients with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Report of Three Cases. *Bd. 9, Hematology reports. Italy*; 2017. S. 7205.
68. Coomes EA, Wolfe (Jacques) A, Michelis F V, Kim D (Dong H, Thyagu S, Viswabandya A, u. a. Efficacy of Cidofovir in Treatment of BK Virus–Induced Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. 2018;24(9):1901–5. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118301903>
69. Foster JH, Cheng WS, Nguyen N-Y, Krance R, Martinez C. Intravesicular cidofovir for BK hemorrhagic cystitis in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplant. *Bd. 22, Pediatric transplantation. Denmark*; 2018. S. e13141.
70. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, Seshan S V, Boruchov AM, Chittick G, u. a. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis. Mai 2015*;65(5):780–4.
71. Boan P, Hewison C, Swaminathan R, Irish A, Warr K, Sinniah R, u. a. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis [Internet]*. 22. Juli 2016;16:342. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448566>
72. Funk GA, Gosert R, Comoli P, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *Am J Transplant. November 2008*;8(11):2368–77.
73. Babel N, Fendt J, Karaivanov S, Bold G, Arnold S, Sefrin A, u. a. Sustained BK viremia as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation. Juli 2009*;88(1):89–95.