

Diplomarbeit

Analyse und Vergleich der CMV-PCR-Befunde aus Blut, Harn und Rachenspülflüssigkeit bei pädiatrischen hämato- /onkologischen Patientinnen und Patienten – eine retrospektive Studie

eingereicht von

David Mülleder

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
klinische Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. OA Dr. Volker Strenger

Dr. med. univ. Astrid Sonnleitner

Graz, 18.08.2018

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 18.08.2018

David Mülleder eh

Danksagungen

Ich möchte mich vor allem bei meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. OA Dr. Volker Strenger und Dr. med. univ. Astrid Sonnleitner für die vielen Stunden der konstruktiven Betreuung und das Vertrauen in mich bedanken.

Insbesondere möchte ich mich auch bei Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch bedanken, dass ich meine Diplomarbeit an der von ihm geleiteten Abteilung schreiben durfte.

Anschließend möchte ich noch meiner Mutter und meinen Freunden für die großartige Unterstützung während meiner Studienzeit danken.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen sind häufige Komplikationen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit hämato-/onkologischen Grunderkrankungen aufgrund einer Myelosuppression mit konsekutiv reduzierter Immunlage, welche ebenso durch eine zytotoxische Chemotherapie, eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) oder eine immunsuppressive Therapie bedingt sein kann.

Methoden

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden die 16.170 quantitativen CMV-qPCR-Tests aus Blut (SB), Rachenspülflüssigkeit (RSF) und Urin (U) von 709 Patientinnen und Patienten an der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des Univ. Klinikums Graz im Zeitraum von 2001 bis 2016 analysiert. Weiters wurde der klinische Verlauf von 99 Patientinnen und Patienten mit positiven CMV-Befunden ausgewertet.

Ergebnisse

Die Phasen mit positiven CMV-qPCR-Ergebnissen von 99/709 (= 13,96%) Patientinnen und Patienten (51 weiblich, 48 männlich) wurden in 321 Episoden (88,05% Reaktivierungen, 11,95% Primärinfektionen) unterteilt.

Bei 36/253 (= 14,23%) CMV-Episoden, bei denen alle Materialien (SB, U und RSF) getestet wurden, waren im Verlauf einer Episode die PCR-Ergebnisse aller Materialien zumindest einmal positiv. Bei 25/253 (= 9,88%) Episoden lag eine isolierte Virämie ohne Ausscheidung im U oder in der RSF vor und bei 168/253 (= 66,40%) Episoden wurde eine isolierte Ausscheidung von CMV im U und/oder in der RSF ohne Virämie nachgewiesen.

Bei 30/99 Pat. (= 30,30%) traten CMV-Episoden in zeitlichem Zusammenhang bzw. nach der Durchführung einer allogenen HSCT auf und bei 11/99 (= 11,11%) Pat. nach autologen HSCT.

Koinfektionen mit anderen viralen Erregern traten bei 185/321 Episoden (= 57,63%) auf und insgesamt bei 64/99 Patientinnen und Patienten (= 64,64%). Bei 28 von 321 Episoden (= 8,72%) konnten Symptome / Komplikationen gefunden werden, welche als CMV-assoziiert eingestuft wurden. Bei 17/85 (= 20,00%) virämisch verlaufenden Episoden (bei denen alle 3 Materialien bestimmt wurden) traten Komplikationen auf und bei 6/168 (= 3,57%) Episoden ohne Virämie. Somit war die Komplikationsrate in virämisch verlaufenden Episoden signifikant höher ($p < 0,01$).

Diskussion

Es besteht nur eine geringe Übereinstimmung der PCR-Testergebnisse der einzelnen Materialien. Daraus lässt sich ableiten, dass die PCR-Ergebnisse aus Harn und RSF keine Ersatzmarker für Virämie sind und vice versa. Da Symptome / Komplikationen häufiger während virämisch verlaufenden Episoden auftraten, ist ein frühzeitiger Nachweis essentiell.

Abstract

Background

Cytomegalovirus (CMV) is a double-stranded DNA-Virus and belongs to the group of Herpes-Viruses. CMV-infections and reactivations are common complications in pediatric hemato-/oncologic patients due to myelosuppression with consecutive immunodeficiency which results from the underlying disease, cytotoxic chemotherapy or haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and including administration of immunosuppressive drugs.

Methods

From 2001 until the end of 2016 16,170 clinical specimens were collected from 709 pediatric hemato-/oncologic patients and tested for CMV-DNA. A monocentric, retrospective study of the results from concurrently performed diagnostic CMV-qPCR-tests of different specimens (serum and/or whole blood (SB), urine (U) and respiratory secretions (RS)) was performed as well as an analysis of the clinical course of patients with positive test results.

Results

Positive test results were detected in 99 (51 female, 48 male) of 709 tested pediatric hemato-/oncologic patients (13.96%). For these 99 patients 321 CMV-episodes (88.05% reactivation, 11.95% primary infection) with periods of continuous positive test results were defined.

Positive test results in all three specimens (SB, U and RS) were detected in 36 of 253 (14.23%) episodes in which all three specimens were tested at least once. Isolated viremia without shedding of CMV in urine and respiratory secretions was observed in 25 of 253 (9.88%) episodes. Isolated shedding of CMV in urine and/or respiratory secretions without viremia was documented in 168 of 253 (66.40%) episodes.

CMV-infection occurred at least once in 30 of 99 (30.30%) analysed patients with temporal association to an allogeneic-HSCT and in 11 of 99 (11.11%) patients to an autologous-HSCT.

Coinfections with other viruses were detected during 185 of 321 CMV-episodes (57.63%). During 28 of 321 CMV-episodes (8.72%) symptoms or complications occurred, which were possibly associated with CMV-infection. Symptoms / complications occurred in 17/85 (20.00%) episodes with viremia (in which all three specimens were tested) and in 6/168 (3.57%) episodes without viremia. Consequently the symptoms / complications were significantly higher in episodes with viremia ($p < 0.01$).

Discussion

There is only a minor congruence regarding the positivity of concurrently performed CMV-qPCR-tests from different specimens. Therefore, CMV-qPCR-tests from urine and/or respiratory secretions cannot be used instead of serum or whole blood for diagnosis of CMV-infection and vice versa. Since symptoms or complications during CMV-infections occurred more often in episodes with viremia, early detection is essential.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Cytomegalievirus	2
1.1.1	Virologie	2
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Ätiologie, Pathogenese und Immunität	3
1.1.4	Definitionen	4
1.1.5	Klinische Manifestationen	5
1.1.6	Diagnose.....	9
1.1.7	Therapie.....	11
1.1.7.1	CMV-Virostatika	12
1.1.7.1.1	Aciclovir (ACV) und Valaciclovir (VACV).....	12
1.1.7.1.2	Ganciclovir (GCV) und Valganciclovir (VGCV).....	13
1.1.7.1.3	Foscarnet (FOS)	13
1.1.7.1.4	Cidofovir (CDV).....	14
1.2	Hämato-/onkologische Erkrankungen im Kindesalter.....	14
1.2.1	Allgemeines	14
1.2.1.1	Ätiologie.....	15
1.2.1.2	Häufigkeit	15
1.2.1.3	Diagnose	15
1.2.1.4	Therapie	15
1.2.2	Leukämien im Kindesalter.....	15

1.2.2.1	Ätiologie.....	16
1.2.2.2	Häufigkeit	16
1.2.2.3	Klassifikation	16
1.2.2.4	Klinik.....	18
1.2.2.5	Diagnose	19
1.2.2.6	Therapie	19
1.2.2.7	Prognose	20
1.2.3	Maligne Lymphome im Kindesalter	20
1.2.4	Solide Tumoren im Kindesalter	24
1.3	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Synonyme: HSCT, Knochenmarkstransplantation).....	24
1.3.1	Definition	24
1.3.2	Indikationen zur HSCT	25
1.3.3	Arten der HSCT	26
1.3.3.1	Autologe Stammzelltransplantation	26
1.3.3.2	Allogene Stammzelltransplantation	26
1.3.3.3	Konditionierungstherapie / Myeloablative Therapie	26
1.3.3.4	Frühe Komplikationen.....	27
1.3.3.5	Spätkomplikationen	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Definitionen	30
3	Ergebnisse und Resultate	35

3.1	Allgemeines.....	35
3.1.1	Anzahl und Alter der Patientinnen und Patienten.....	35
3.1.2	Krankheitsgruppen / Krankheitsbilder	35
3.2	Auswertung aller PCR-Testergebnisse	37
3.2.1	Anzahl der PCR-Tests aus den unterschiedlichen Materialien	37
3.2.2	Auswertung der PCR-Testreihen	38
3.2.3	Auswertung der PCR-Ergebnisse aller durchgeführten PCR-Tests und Testreihen	39
3.3	Auswertung der Episoden	41
3.3.1	Anzahl der Episoden.....	41
3.3.2	Episoden mit definiertem / nicht-definiertem Ende.....	41
3.3.3	Patientinnen und Patienten mit mehreren Episoden	41
3.3.4	Anzahl der Episoden mit positiven Testergebnissen der jeweiligen Materialien	42
3.3.5	Episoden mit Reaktivierung bzw. Primärinfektion	42
3.3.6	Auswertung der PCR-Ergebnisse innerhalb der Episoden	43
3.3.7	Kongruenz der Materialien bezogen auf die Episoden.....	45
3.3.8	Episoden mit Virämie	46
3.3.8.1	Episoden mit Virämie (SB+/U+/RSF+, SB+/U+/RSF-, SB+/U-/RSF+, SB+/U-/RSF-), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden	48
3.3.8.2	Episoden mit Virämie und ohne nachgewiesene Ausscheidung (SB+ / Ausscheidung- = isolierte Virämie), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden	50

3.3.9	Episoden mit Ausscheidung (U und/oder RSF positiv)	51
3.3.9.1	Episoden mit Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie (Ausscheidung + / SB- = isolierte Ausscheidung), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden	52
3.3.10	Episoden mit Ausscheidung (U und/oder RSF pos.) und Virämie (S und/oder B pos.)	53
3.3.10.1	Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) innerhalb der Episoden	55
3.3.11	Vergleich der Episoden mit Virämie / Episoden mit Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie / Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien	56
3.3.12	Antivirale Therapien in den einzelnen Episoden	60
3.3.13	Koinfektionen	61
3.3.14	Beschriebene Symptome / Komplikationen während der CMV-Infektion 62	
3.4	Auswertung der Episoden der einzelnen Gruppen	66
3.4.1	Patientinnen und Patienten mit HSCT	67
3.4.1.1	Episoden von Patientinnen und Patienten mit alloHSCT	67
3.4.1.2	Episoden von Patientinnen und Patienten mit autoHSCT	69
3.4.2	Episoden von Patientinnen und Patienten ohne HSCT	70
3.4.3	Vergleich der Episoden mit HSCT und ohne HSCT	71
4	Diskussion	74
4.1	Kongruenz der Materialien	79

4.2	Klinische Bedeutung von isolierter Ausscheidung im Vergleich zur isolierten Virämie	81
4.3	Limitationen	83
4.4	Conclusio	84
5	Literaturverzeichnis	86
6	Anhang.....	92

Glossar und Abkürzungen

ACV	Aciclovir
ACV-DP	Aciclovir-Diphosphat
ACV-MP	Aciclovir-Monophosphat
ACV-TP	Aciclovir-Triphosphat
ADV	Adenovirus
aGvHD	akute Graft versus Host Disease
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
alloHSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (= allogene hämatopoetische Stammzell-Transplantation)
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anz.	Anzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
autoHSCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation (= autologe hämatopoetische Stammzell-Transplantation)
B	Blut
BAL	bronchoalveoläre Lavage
beob.	beobachtete
BKV	Humanes Polyomavirus 1
CD	Cluster of differentiation
CDV	Cidofovir

cGvHD	chronische Graft versus Host Disease
CMV	Cytomegalievirus
CPE	cythopathic Effect (= zythopathischer Effekt)
d.h.	das heißt
durchgef.	durchgeführt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein Barr Virus
Epis.	Episoden
Erg.	Ergebnisse
evtl.	eventuell
FOS	Foscarnet
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GCV	Ganciclovir
GCV-DP	Ganciclovir-Diphosphat
GCV-MP	Ganciclovir-Monophosphat
GCV-TP	Ganciclovir-Triphosphat
Gesamtepis.	Gesamtepisoden
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
Gr.	Gruppe
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leucaemia

GvT	Graft versus Tumor
H	Harn
hämatolog.	hämatologische
Hauteffloresz.	Hauteffloreszenzen
HHV	humanes Herpes Virus
HIV	human immunodeficiency virus
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HSV	Herpes Simplex Virus
inkl.	inklusive
Insg.	Insgesamt
Insges.	Insgesamt
isol.	isolierte
KH	Krankheit(en)
Koinf.	Koinfektionen
Kompl.	Komplikationen
MAX	Maximalwert
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MED	Medianwert
MIN	Minimalwert
NAT	Nukleinsäureamplifikationstechnik
neg	negativ
Pat.	Patientinnen und Patienten

PCR	(polymerase chain reaction) Polymerase-Kettenreaktion
pos	positiv
Prob	Proben
PVB19	Parvovirus B19
qPCR	quantitative PCR
R	Recipient = Empfängerin bzw. Empfänger
RAEB	Refractory Anaemia with Excess Blasts
resp.	respiratorische
RSF	Rachenspülflüssigkeit
RSF+	positives PCR-Testergebnis in der Rachenspülflüssigkeit
RSF-	negatives PCR-Testergebnis in der Rachenspülflüssigkeit
RS	respiratory secretion
RSV	respiratory syncytial Virus
S	Serum
SB+	positives PCR-Testergebnis in Serum und/oder Vollblut
SB-	negatives PCR-Testergebnis in Serum und/oder Vollblut
SOT	(Solid organ transplantation) Organtransplantation
spez.	spezifisch
Th.	Therapie
TMA	Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie
transplantationsassoz.	transplantationsassoziiert
U	Urin

U+	positives PCR-Testergebnis im Urin
U-	negatives PCR-Testergebnis im Urin
VACV	Valaciclovir
virost.	virostatisch
vorbest.	vorbestehend
vorh.	vorhanden
vs.	versus („im Vergleich zu“)
VZV	Varizella Zoster Virus
ZNS	zentrales Nervensystem
zum.	zumindest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grunderkrankungen der Pat. mit positiven CMV-Befunden	37
Abbildung 2: Kongruenz der Materialien bei Testreihen mit Erfassung der PCR- Ergebnisse aller Materialien und mindestens einem positiven CMV-Befund	39
Abbildung 3: Kongruenz der Materialien bezogen auf die Episoden	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der akuten Leukämien lt. 2016 erfolgter Revision der WHO-Klassifikation von 2008 (57).....	17
Tabelle 2: Einteilung lymphatischer Neoplasmen lt. 2016 erfolgter Revision der WHO-Klassifikation von 2008 (59).....	21
Tabelle 3: Indikationen zur HSCT (61).....	25
Tabelle 4: Anzahl der durchgeführten und positiven PCR-Tests gesamt	37
Tabelle 5: Vergleich der Anzahl an durchgeführten und positiven PCR-Tests der Jahre 2001 – 2011 und 2011 – 2016.....	38
Tabelle 6: Kongruenz der Materialien bei Testreihen mit Erfassung der PCR-Ergebnisse aller Materialien und mindestens einem positiven CMV-Befund.....	39
Tabelle 7: Auswertung der PCR-Ergebnisse aller durchgeführten Tests (Erläuterungen siehe Text)	40
Tabelle 8: Anzahl der Episoden mit positiven Testergebnissen einzelner Materialien	42
Tabelle 9: Episoden mit Reaktivierung bzw. Primärinfektion	42
Tabelle 10: Auswertung der PCR-Ergebnisse innerhalb der Episoden	44
Tabelle 11: Anzahl der positiven Materialien bei Episoden mit Durchführung von PCR-Tests aller Materialien	46
Tabelle 12: Anzahl, Therapiebeginn und Dauer der antiviralen Therapie während virämischen Episoden mit ansteigenden bzw. abfallenden Werten der CMV-qPCR-Befunde	48
Tabelle 13: Virämie: Symptome während der Episoden	49
Tabelle 14: Virämie: Koinfektionserreger während der Episoden	50
Tabelle 15: SB+/Ausscheidung- : Symptome während der Episoden.....	51

Tabelle 16: SB+/Ausscheidung- : Koinfektionserreger während der Episoden.....	51
Tabelle 17: Ausscheidung+/SB- : Symptome während der Episoden.....	53
Tabelle 18: Ausscheidung+/SB- : Koinfektionserreger während der Episoden.....	53
Tabelle 19: SB+/U+/RSF+: Symptome während der Episoden	56
Tabelle 20: SB+/U+/RSF+: Koinfektionserreger während der Episoden	56
Tabelle 21: Vergleich der aufgetretenen Symptome während der Episoden: „SB+ / Ausscheidung –“, „Ausscheidung + / SB-“, „SB+/U+/RSF+“, Virämie	58
Tabelle 22: Vergleich der aufgetretenen Koinfektionen während der Episoden mit „SB+ / Ausscheidung -“, „Ausscheidung + / SB-“ und „SB+/U+/RSF+“	59
Tabelle 23: Anzahl, Therapiebeginn und Dauer der antiviralen Therapie während der Episode.....	60
Tabelle 24: Antivirale Therapie	61
Tabelle 25: Anzahl der Koinfektionserreger während der Episoden	62
Tabelle 26: CMV-Symptome / Komplikationen während der Episoden	63
Tabelle 27: alloHSCT: Episoden mit CMV-Symptomen.....	69
Tabelle 28: Vergleich der aufgetretenen Symptome während der Episoden bei Pat. mit HSCT und Pat. ohne HSCT	72
Tabelle 29: Vergleich der aufgetretenen Koinfektionen während der Episoden bei Pat. mit HSCT und Pat. ohne HSCT.....	73
Tabelle 30: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 1	92
Tabelle 31: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 2	93
Tabelle 32: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 3	95
Tabelle 33: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 4	97

Tabelle 34: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 5	98
Tabelle 35: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 6	99
Tabelle 36: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 7	100

1 Einleitung

CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen sind häufige Komplikationen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit hämato-/onkologischen Grunderkrankungen. Diese Patientinnen und Patienten leiden unter einer Immundefizienz, welche einerseits durch die Grunderkrankung, andererseits durch die zytotoxische Chemotherapie (einschließlich einer möglichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation) und damit verbundener Myelodepression, bedingt sein kann (1–4).

Die möglichst frühe Erkennung der Infektion ist wichtig, um frühzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können und die Komplikationen zu minimieren.

Im Rahmen der Studie wurde eine Analyse des Krankheitsverlaufs sowie eine Analyse der Kongruenz der unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien in Bezug auf die Positivität der CMV-qPCR-Ergebnisse (CMV-qPCR aus Serum/Vollblut, Harn, Rachenspülflüssigkeit) vorgenommen.

Dafür wurden die Befunde der Virus-Untersuchungen aus dem Zeitraum von 2001 bis 2016 analysiert.

Es wurde versucht zwischen Erstinfektion und Reaktivierung zu unterscheiden. Diese Unterscheidung erfolgte mittels Erfassung spezifischer Antikörper. Bei Negativität dieser Antikörper in der initialen Serologie kann von einer Erstinfektion ausgegangen werden.

Eine Analyse zeigt, ob eine Kongruenz zwischen den verschiedenen Untersuchungsmaterialien besteht und wie diese mit dem weiteren therapeutischen und klinischen Verlauf korreliert.

1.1 Cytomegalievirus

1.1.1 Virologie

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein DNA-Virus und gehört zur Familie der Herpesviren. Es wird auch humanes Herpesvirus Typ 5 genannt (5).

CMV hat eine ikosaedrische Form und misst 150 – 200nm im Durchmesser. Zu den grundlegenden, bestimmenden Strukturen zählen die äußere Lipidhülle, das virale Tegument und das Nukleokapsid. Die virale Hülle besteht aus Lipoproteinen und mindestens 33 strukturellen Proteinen. Das virale Tegument beinhaltet neben strukturellen Proteinen auch das pp65-Antigen, welches eine wichtige Rolle in der Diagnostik des Cytomegalievirus einnimmt (6).

Das Genom, welches für über 230 Proteine codiert, besteht aus linearer, doppelsträngiger DNA. Die DNA – Polymerase, welche vor allem bei der Replikation des Virus eine große Rolle einnimmt, dient als Hauptziel für die derzeit zugelassenen antiviral wirkenden Arzneimittel in der Behandlung von CMV-Infektionen (4).

1.1.2 Epidemiologie

Eine in den USA durchgeführte Studie zeigte eine gesamte Seroprävalenz-Rate von 50,4%. Bei Kindern zwischen 1 bis 5 Jahren wurden niedrige Seroprävalenz-Raten bis zu 20,7% festgestellt. Bei Erwachsenen in Entwicklungsländern wurden Seroprävalenz-Raten bis zu 100% ermittelt (7,8).

Die CMV-Seroprävalenz-Rate variiert in Abhängigkeit von folgenden Faktoren (4):

a) Geographische Lage:

Es zeigt sich eine höhere Seroprävalenz-Rate in Entwicklungsländern.

b) Alter:

Zunehmendes Alter korreliert mit einer höheren Prävalenzrate.

c) Sozioökonomischer Status:

Niedriger sozioökonomischer Status korreliert mit höheren Prävalenzraten

CMV wird häufig sehr früh im Leben, meist in der Kindheit oder in der frühen Adoleszenz, durch den Kontakt mit Speichel, Tränenflüssigkeit, Urin, Stuhl,

Muttermilch, Samenflüssigkeit, Blutprodukten oder anderen Körpersekreteionsflüssigkeiten erworben (9).

Eine weitere Möglichkeit der Übertragung des CMV-Virus besteht bei Erhalt von Organ-/Gewebestransplantationen und bei der Verabreichung von Bluttransfusionen (1,10–12).

Die Einführung der Leukozytendepletion bei der Verabreichung von Blutprodukten hat das Risiko einer Übertragung von CMV durch Transfusionen stark verringert (1,12,13).

Das Auftreten einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft kann zu intrauteriner Infektion und infolge dessen zu kongenitaler CMV-Infektion führen (= vertikale Transmission). Das Risiko dieses Infektionsweges ist am größten bei einer Primärinfektion der Mutter während der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Die Übertragungswahrscheinlichkeit der Infektion wird mit 40% angegeben (14).

1.1.3 Ätiologie, Pathogenese und Immunität

Die Replikation des Cytomegalievirus findet bei einer Infektion am häufigsten in den Epithelzellen der Speicheldrüsen und Nieren statt. Je nach Schweregrad der Infektion können auch andere Organsysteme betroffen sein. Infizierte Zellen sind mikroskopisch durch die typische Vergrößerung (= Cytomegalie) sowie durch Einschlusskörperchen (= Eulenaugenzellen) erkennbar. Nach abgelaufener Primärinfektion persistiert das Virus lebenslang in den infizierten Zellen bzw. Organsystemen und ebenso in Monozyten bzw. Makrophagen. Auch nach der Primärinfektion kann das infektiöse Virus noch lange Zeit über den Speichel oder Urin ausgeschieden werden. Natürliche Killerzellen und CD8⁺-T-Zellen sind essentielle Faktoren des Immunsystems, um eine CMV-Infektion zu bewältigen und Reaktivierungen zu verhindern. Eine reduzierte Immunlage kann zu schwerwiegend verlaufenden Primärinfektionen oder Reaktivierungen des Virus führen. Diese reduzierte Immunlage kann durch maligne und nicht maligne Erkrankungen bedingt sein, welche zu einer Myelodepression führen. Andererseits können zytotoxische Chemotherapien, immunsuppressive Therapien und hämatopoetische

Stammzelltransplantationen zu einer Myelodepression und somit zu einer reduzierten Immunlage führen (15).

1.1.4 Definitionen

Empfehlung für die Definitionen der CMV-Infektion und CMV-Erkrankungen laut des „CMV Drug Development Forums“(16):

a) CMV-Infektion:

„CMV-Infektion“ ist definiert durch Virus-Isolation oder Detektion von viralen Antigenen (Proteinen) oder Nukleinsäuren in Körperflüssigkeiten oder histologischen Proben aus Biopsien.

b) CMV-Replikation:

Dieser Begriff wird verwendet, wenn Nachweise der Replikation des Virus bestehen.

c) Primäre CMV-Infektion:

Die erste Detektion der CMV-Infektion an Personen, die vorher noch keinen Kontakt mit diesem Krankheitserreger hatten, wird als Primärinfektion bezeichnet.

d) Rekurrende (= wiederkehrende) Infektion:

Dieser Begriff ist definiert als CMV-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter Primärinfektion, wobei das Virus in einem Intervall von mindestens 4 Wochen nicht detektiert werden konnte. Diese Art der Infektion resultiert entweder durch Reaktivierung des Virus einer latenten Infektion (= endogen) oder durch Reinfektion (= exogen).

e) CMV-Reaktivierung:

Mit diesem Terminus bezeichnet man eine CMV-Infektion mit einem Erregerstamm, mit dem der Patient bereits Kontakt hatte.

f) CMV-Nachweis im Blut:

Virämie: Als „Virämie“ bezeichnet man die Nachweisbarkeit von Viren im Blut. Antigenämie ist definiert durch den Nachweis von CMV pp65-Antigen in zirkulierenden Leukozyten.

DNAämie: Dieser Begriff ist durch die Nachweisbarkeit von CMV-DNA in Proben von Vollblut, Plasma und Serum definiert.

1.1.5 Klinische Manifestationen

a) Immunkompetente Personen:

Bei immunkompetenten Personen verläuft die CMV-Primärinfektion typischerweise asymptomatisch. Gelegentlich tritt auch eine unspezifische fieberhafte Erkrankung oder ein der infektiösen Mononukleose ähnliches Krankheitsbild auf, welches durch Fieber, Lymphadenopathie und Lymphozytose gekennzeichnet ist (17). Nach einem selbstlimitierenden Verlauf persistieren die Cytomegalieviren lebenslang in Monozyten/Makrophagen sowie in anderen infizierten Organen bzw. Zellen wie Endothelzellen, Epithelzellen, glatten Muskelzellen, Speicheldrüsen und Fibroblasten (18). Die Primärinfektion führt zur Bildung von CMV-spezifischen Antikörpern (IgM- und später IgG-Antikörper), welche lebenslang erhalten bleiben (19).

Reaktivierungen der CMV-Infektion führen bei immunkompetenten Personen zur Ausbildung von immunologischen Gedächtniszellen und damit zu einer effektiven Immunantwort, welche die Virusreplikation hemmt (20).

b) Patientinnen und Patienten mit reduzierter Immunlage:

Erniedrigte CD4+ und CD8+ T-Zell-Werte bei Patientinnen und Patienten mit reduzierter Immunlage, wie sie bei Patientinnen und Patienten mit HIV (human immunodeficiency virus) / AIDS (acquired immune deficiency syndrome) und Patientinnen und Patienten nach Organtransplantation (SOT) oder HSCT auftreten, können zu klinischer Manifestation der CMV-Erkrankungen führen (21,22).

c) Patientinnen und Patienten mit HIV / AIDS:

CMV-Retinitis ist die häufigste Manifestation der CMV-Erkrankung in dieser Patientinnengruppe bzw. Patientengruppe und tritt typischerweise bei T-Zell-Werten unter 50 Zellen/mm³ auf (23).

d) Patientinnen und Patienten nach SOT:

Nach SOT können sowohl Primärinfektionen, als auch Reaktivierungen einer CMV-Infektion, auftreten.

Zu einer Primärinfektion kann es kommen, wenn eine CMV-seronegative Empfängerin oder ein CMV-seronegativer Empfänger (R...Recipient) ein

Transplantat von einer CMV-seropositiven Spenderin oder eines CMV-seropositiven Spenders (D...Donor) erhält (2). Sowohl die iatrogene Immunsuppression nach einer SOT als auch das Fehlen einer präexistierenden humoralen und zellulären Immunität kann zu einer nicht kontrollierbaren Primärinfektion führen (11,24).

Sekundärinfektionen können einerseits durch endogene Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion auftreten, andererseits durch Superinfektion durch ein CMV-positives Organtransplantat (2).

Eine CMV-Infektion nach einer Organtransplantation wirkt außerdem prädisponierend für die Entwicklung von opportunistischen Infektionen wie anderen Virus-Infektionen (z.B.: Epstein Barr Virus (EBV)), Bakteriämien und Pilzinfektionen (2).

e) Patientinnen und Patienten nach HSCT:

Um das Auftreten einer GvHD (Graft versus Host Disease) zu verhindern werden bei diesen Patientinnen und Patienten Immunsuppressiva eingesetzt. Diese Immunsuppression und die (meist) myeloablative Chemotherapie/Konditionierung erhöhen das Risiko einer CMV-Infektion. Nach allogener HSCT ist das Risiko einer CMV-Infektion höher als nach autologer HSCT (25).

Wie bei Patientinnen und Patienten nach SOT kann es entweder zu einer Primärinfektion oder zu einer Reaktivierung der CMV-Infektion kommen.

Im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten nach SOT ist das Risiko am höchsten bei einer als „reverse-mismatch D-/R+“ bezeichneten Spenderinnen- bzw. Spender-/Empfängerinnen- bzw. Empfänger-CMV-Serumstatus-Konstellation (26).

CMV-Seropositivität der Empfängerin oder des Empfängers (R+) ist einer der Hauptrisikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung nach HSCT (25).

f) Patientinnen und Patienten mit Malignomen:

Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung bzw. Reaktivierung einer CMV-Infektion sind (27–30):

- Hochdosierte Steroidtherapie
- Fortgeschrittener Krankheitsverlauf

- Therapie mit Medikamenten, die das Immunsystem beeinflussen oder zu einer Knochenmarkssuppression führen (z.B.: Rituximab, Bortezomib, Fludarabin)

Empfehlung für die Definitionen der CMV-Erkrankungen sind laut des „CMV Drug Development Forums“ (16):

a) CMV-Pneumonie:

Eine CMV-Pneumonie gilt als gesichert beim Vorliegen klinischer Symptome einer Pneumonie bzw. Zeichen einer Pneumonie (Lungeninfiltrate in Bildgebungsverfahren, Hypoxie, Tachypnoe und/oder Dyspnoe), **kombiniert** mit dem Nachweis von CMV in Lungengewebe durch Virusisolierung, Histopathologie, Rapid Culture Tests, Immunhistochemie oder DNA-Hybridisierungstechniken (16).

b) CMV-Gastroenteritis:

Eine CMV-Gastroenteritis gilt als gesichert beim Vorliegen von klinischen Symptomen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, **zusätzlichem Vorliegen** von makroskopischen Mukosaläsionen **und** dem Gewebsnachweis des Cytomegalievirus durch Virusisolierung, Histopathologie, Rapid Culture Tests, Immunhistochemie oder DNA-Hybridisierungstechniken (16).

c) CMV-Hepatitis:

Das Vorliegen von pathologischen Leberwerten in Labortests, CMV-Nachweis im Lebergewebe (durch Virusisolierung, Histopathologie, Rapid Culture Tests, Immunhistochemie oder DNA-Hybridisierungstechniken) **und** der Ausschluss von anderen Ursachen der Hepatitis beweist eine CMV-Hepatitis (16).

d) CMV-Retinitis:

Zur Diagnosestellung einer CMV-Retinitis bedarf es der Beurteilung von typischen ophthalmologischen Zeichen (wolkenähnliche Entzündungsherde im Fundus(31)) durch einen erfahrenen Ophthalmologen. Bei atypischen Zeichen wird die Diagnosestellung unterstützt durch CMV-Bestimmung (z.B.: durch PCR) in der Glaskörperflüssigkeit (16).

e) CMV-Enzephalitis und Ventrikulitis:

Diagnose bei Vorliegen von ZNS-Symptomen **und** der Detektion von CMV in ZNS-Gewebe (16).

f) Nephritis:

Die Diagnose einer CMV-Nephritis wird durch den bioptischen Nachweis von CMV im Nierengewebe und zusätzlichem Vorliegen von renaler Dysfunktion gestellt (16).

g) Weitere klinische Manifestationen (16): Zystitis, Myokarditis, Pankreatitis

h) CMV-Syndrom:

Dieser Begriff sollte nur bei Patientinnen und Patienten nach SOT verwendet werden. Die Diagnose CMV-Syndrom ist wahrscheinlich bei Detektion von CMV durch Virusisolierung, Rapid Culture Tests, PCR oder Antigenämie aus dem Blut/Serum/Plasma und mindestens zwei der folgenden Symptome (16):

- Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ für mindestens 2 Tage
- Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl/Schwäche
- Neu aufgetretene Leukopenie oder Neutropenie bei 2 separaten Messungen, die mindestens 24h auseinander liegen
- $\geq 5\%$ atypische Lymphozyten
- Neu aufgetretene Thrombozytopenie
- Erhöhung der Aminotransferasen (ALT, AST) auf das mindestens 2-fache des Normalwerts (16)

i) GvHD:

Die GvHD wird in eine akute Form (bis 100 Tage nach HSCT) und eine chronische Form (nach > 100 Tagen nach HSCT) eingeteilt. Pathophysiologisch führt derselbe Effekt, der auch für den GvL (Graft versus Leucaemia) – Effekt bzw. für den GvT (Graft versus Tumor) – Effekt verantwortlich ist, zu dieser Erkrankung. Dabei führen Spenderinnen-/Spenderlymphozyten nach einer allogenen HSCT zu einer Immunreaktion an verschiedenen Zielorganen, welche potenziell lebensbedrohlich sind. Vor allem die Haut, Leber, Lunge und der Gastrointestinaltrakt sind davon betroffen. Die inflammatorischen Gewebsreaktionen sind dabei umso gravierender, je mehr sich die HLA-Gene zwischen Spenderin bzw. Spender und Empfängerin bzw. Empfänger unterscheiden.

Bei der chronischen Form der Erkrankung führt eine gestörte Immuntoleranz zu Immunreaktionen an verschiedenen Organen, welche sich ähnlich einer Autoimmunerkrankung präsentieren können (32).

1.1.6 Diagnose

a) Viruskultur:

- Plaque-Assay:

Bei dieser Methode des CMV-Nachweises wird eine potentiell infizierte Probe aus Blut, Urin, Rachenspülflüssigkeit, Liquor oder anderen Körperflüssigkeiten in eine Zellkultur eingebracht. Diese Zellkultur beinhaltet Zellen, welche durch das nachzuweisende Virus infiziert werden können (z.B.: Fibroblasten). Die Infektion führt zu einem zytopathischen Effekt (=CPE), welcher typisch für das jeweilige Virus ist. Durch die Infektion kommt es zur Bildung von einkernigen Riesenzellen. Im Anschluss kann mittels eines spezifischen Antiserums, welches gegen CMV gerichtete, fluoreszierende Antikörper enthält, die Isolation des Cytomegalievirus bestätigt werden (33–35). Nachteil dieser Methode ist das langsame Wachstum des Cytomegalievirus und infolge dessen der erst oft nach einigen Wochen erkennbare zytopathische Effekt (CPE) (4).

b) CMV-Serologie:

Der Nachweis von CMV-IgM und –IgG Antikörpern wird verwendet, um eine akute bzw. bereits abgelaufene CMV-Infektion zu diagnostizieren (6).

Um zwischen Primärinfektion und Reaktivierung einer Infektion unterscheiden zu können, wird ein IgG-Aviditätstest durchgeführt, welcher die Bindungsstärke zwischen Antikörper und Antigen misst. Bei niedriger Avidität wird von einer Primärinfektion/akuten Infektion ausgegangen (36).

Nachteil dieser Methode ist, dass IgM-Antikörper bei einer akuten Infektion erst nach einer Zeitverzögerung im Serum nachweisbar sind und es dadurch zu einer Verzögerung der Diagnose kommen kann. Des Weiteren können IgM-Antikörper auch lange nach Ablauf einer CMV-Infektion noch im Serum persistieren. Außerdem kann eine Serologie bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zu falsch-negativen Ergebnissen führen (6).

c) Histopathologie:

Zur Diagnose der gewebsinvasiven CMV-Erkrankung ist es notwendig, eine Biopsie zu entnehmen. Diese wird nach Fixierung und anschließender Färbung unter dem Mikroskop betrachtet. Bei durchgeführter Hämatoxylin-Eosin-Färbung können hier die typischen Riesenzellen mit intranukleären Einschlusskörperchen (= Eulenaugenzellen) sowie intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen bei CMV-Befall festgestellt werden (37).

d) Immunhistochemie:

Eine weitere Möglichkeit um Cytomegalievirus- Befall in entnommenen Gewebeproben nachzuweisen besteht durch eine Immunhistochemie. Dabei erzeugen Antikörper, die gegen bestimmte virale Proteine gerichtet sind, entweder direkt (durch Bindung eines Markers) oder indirekt (unter Verwendung eines zweiten Antikörpers, der mit einem Marker gekoppelt ist), eine Färbereaktion (38).

e) pp65-Antigenämie:

Bei diesem Verfahren wird die aktive CMV-Infektion, durch Bindung von monoklonalen Antikörpern an das pp65-Antigen in Leukozyten durch die Immunfluoreszenzmikroskopie, festgestellt.

f) Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) / Polymerase Chain Reaction (PCR):

Die PCR hat sich zur bevorzugten Methode entwickelt, um eine CMV-Infektion bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zu diagnostizieren. Das Prinzip basiert auf der Nachweisbarkeit von Nukleinsäuren (z.B.: DNA) bei entnommenen CMV-infizierten Proben bzw. Materialien. Verglichen mit nichtmolekularen Testmethoden wird durch die Amplifizierung der Nukleinsäuren eine erhöhte Sensitivität bei der Diagnose der CMV-Infektion erreicht (6). Diese Nukleinsäureamplifikationstechnik kann entweder qualitativ (positiver oder negativer CMV-DNA-Nachweis) oder quantitativ (Nachweis der Menge der CMV-DNA) erfolgen. Der Vorteil der quantitativen PCR (= qPCR) liegt in der Beurteilbarkeit der viralen Replikation (= Viruslast). Eine aktive CMV-Infektion korreliert mit einer hohen absoluten Viruslast oder steigender Viruslast. Eine niedrige Viruslast liegt bei latenter oder subklinischer Manifestation einer CMV-Infektion vor (2,6,24,39–43).

Proben aus Vollblut, Plasma oder Serum werden am häufigsten für die Durchführung einer CMV-DNA-PCR verwendet (6).

Je nach klinischen Symptomen können verschiedene Probenmaterialien analysiert werden (z.B.: bronchoalveoläre Lavage (BAL) – Pneumonie, Liquor – Enzephalitis, Darmbiopsie – Colitis), um eine durch CMV verursachte Organerkrankung zu diagnostizieren (2,44).

CMV-DNA kann häufig im Urin nachgewiesen werden, wobei unklar ist, ob es sich dabei um eine verspätete Passage des Cytomegalievirus von Blut zu Urin handelt oder um eine lokale Replikation des Virus (45).

Der Nachweis von CMV-DNA im Speichel und/oder in der Rachenspülflüssigkeit ohne klinische Symptome ist ebenfalls von unklarer Bedeutung und kein eindeutiger Indikator für das Auftreten einer Pneumonie (46).

1.1.7 Therapie

Eine antivirale Therapie der CMV-Infektion bei immunkompetenten Personen ist kaum indiziert, da eine solche Infektion zumeist asymptomatisch verläuft bzw. eine symptomatische Infektion effektiv vom funktionierenden Immunsystem bewältigt wird. Somit wird eine antivirale Therapie hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit reduzierter Immunlage angewandt. Hinsichtlich der Prävention einer CMV-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten nach SOT oder HSCT haben sich zwei Strategien etabliert: antivirale Prophylaxe und präemptive Therapie (47).

- **Antivirale Prophylaxe:**

Unter antiviraler Prophylaxe versteht man die routinemäßige Verabreichung von antiviralen Medikamenten bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen ein Risiko einer CMV-Infektion besteht. Nachteil dieser Vorgehensweise ist, dass einige Patientinnen und Patienten unnötigerweise einer medikamentösen Therapie und somit auch den Nebenwirkungen dieser Therapie unterzogen werden (47).

- Präemptive Therapie:

Beim Konzept der präemptiven Therapie werden antivirale Medikamente nur nach vorherigem CMV-Nachweis verabreicht, jedoch noch vor Auftreten klinischer Symptome.

Der Erfolg einer präemptiven Therapie ist daher stark abhängig von einem frühen Nachweis des Cytomegalievirus im Blut. Bei dieser Methode wird außerdem die Stimulation einer patienteneigenen Immunantwort durch minimal auftretende virale Replikation gefördert und somit eine Rekonstitution des Immunsystems (1,48).

1.1.7.1 CMV-Virostatika

Die Wirkweise der CMV-Virostatika beruht im Wesentlichen auf der Inhibition der viralen DNA-Polymerase.

1.1.7.1.1 Aciclovir (ACV) und Valaciclovir (VACV)

Aciclovir ist ein Desoxyguanosin-Analogon, welches eine azyklische Seitenkette besitzt, bei der die 3'Hydroxygruppe, verglichen mit natürlichen Nukleosiden, fehlt. Aciclovir wird meist systemisch verabreicht und wird hauptsächlich für den antiviralen Einsatz gegen HSV-1, HSV-2 und VZV verwendet, bei nur geringer Wirksamkeit gegen CMV (47,49).

Valaciclovir ist ein L-Valin-Ester und Prodrug mit besserer Bioverfügbarkeit als Aciclovir, welches oral appliziert wird und ebenso wie Aciclovir durch Enzyme in die aktive Form überführt wird. Zellen, die mit HSV oder VZV infiziert sind exprimieren die virale Thymidinkinase, welche die Aufnahme und Phosphorylierung von ACV zu Aciclovir-Monophosphat (ACV-MP) bewerkstelligt und eine erhöhte Selektivität der von Herpesviren befallenen Zellen verursacht. Die aktive Form ACV-Triphosphat (ACV-TP) wird durch zweimalige Phosphorylierung von ACV-MP von zellulären Enzymen bewerkstelligt. Der Wirkmechanismus von ACV-TP beruht einerseits auf kompetitiver Hemmung der DNA-Polymerase, andererseits führt der Einbau von ACV-TP in den wachsenden DNA-Strang zu einem Kettenabbruch. Die DNA-Polymerase wird außerdem an Aciclovir gebunden und irreversibel inaktiviert (47,50,51).

1.1.7.1.2 Ganciclovir (GCV) und Valganciclovir (VGCV)

Ganciclovir ist äquivalent zu Aciclovir ein Desoxyguanosin-Analogon mit einer zusätzlichen Hydroxymethyl-Gruppe an der azyklischen Seitenkette. Um seine wirksame Form Ganciclovir-Triphosphat (GCV-TP) zu erreichen muss GCV nach Aufnahme in virusbefallene Zellen zunächst zu Ganciclovir-Monophosphat (GCV-MP) phosphoryliert werden. Das wird in Zellen, die vom Cytomegalievirus befallen sind durch eine vom UL97-Gen codierten, viralen Protein-Kinase bewerkstelligt, worauf auch die erhöhte Selektivität im Vergleich zu nicht virusinfizierten Zellen beruht. Im Anschluss erfolgt die Phosphorylierung zu GCV-TP durch zelluläre Kinasen. Die Wirkung von GCV-TP beruht einerseits auf kompetitiver Hemmung des Einbaus von Desoxyguanosin-Triphosphat in den wachsenden DNA-Strang und andererseits führt der Einbau von GCV-TP in den DNA-Strang zu einem Kettenabbruch der DNA-Synthese. Eine bedeutsame Nebenwirkung von GCV ist die Myelosuppression mit möglicher Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie. Zur Unterbindung dieser Nebenwirkung kann deshalb G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor) oder GM-CSF (Granulocyte macrophage colony stimulating factor) eingesetzt werden (47,52,53).

Valganciclovir ist der L-Valin-Ester von Ganciclovir. Nach oraler Applikation erfolgt eine rasche Konvertierung zu GCV durch intestinale und hepatische Esterasen. Die Wirkweise und Nebenwirkungen gleichen daher dem GCV(47).

1.1.7.1.3 Foscarnet (FOS)

Foscarnet wird vor allem als Reserve-Medikament bei Ausbleiben eines Ansprechens durch andere Virostatika aufgrund von GCV-resistenten CMV-Erregerstämmen, als Kombinationstherapie mit GCV bei Reaktivierungen unter Monotherapie und außerdem bei anderen Doppelstrang-DNA-Viren (z.B.: Adenovirus (ADV), humanes Herpesvirus-6 (HHV-6), Poliomavirus BK (BKV)) eingesetzt. Die Wirkweise von FOS beruht auf nichtkompetitiver Hemmung der viralen DNA-Polymerase. Dabei wird die Pyrophosphat-Bindestelle der DNA-Polymerase besetzt und dadurch die Spaltung von Pyrophosphat von Desoxynukleotid-Triphosphat verhindert. Dieser Mechanismus ist relativ selektiv für Zellen, die von CMV und

anderen DNA-Viren befallen sind. FOS wird nicht in den DNA-Strang eingebaut und unterscheidet sich somit von GCV. FOS wird aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils zur Second-Line-Therapie einer CMV-Infektion bzw. CMV-Erkrankung verwendet. Folgende Nebenwirkungen sind beschrieben: Nephrotoxizität, metabolische Entgleisung (Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hypophosphatämie, Hyperphosphatämie), Anämie, Neutropenie und neurologische Nebenwirkungen. In einigen Studien wurden außerdem mutagene bzw. teratogene Effekte von FOS beschrieben. Aufgrund der genannten Nebenwirkungen müssen unter Therapie vor allem die renalen und metabolischen Parameter engmaschig kontrolliert werden (47,54).

1.1.7.1.4 Cidofovir (CDV)

Cidofovir ist ein azyklisches Nukleotidphosphat-Analogon mit Ähnlichkeit zum Desoxycytidin-Monophosphat. CDV besitzt ein breites Wirkspektrum gegen Herpesviren und wirkt außerdem gegen humanes Papillomavirus, Adenovirus und Polyomavirus. CDV wird durch infizierte aber auch nicht infizierte Zellen aufgenommen und durch zelluläre Kinasen in die aktive 2-fach phosphorylierte Form konvertiert. CDV hemmt die virale DNA-Polymerase kompetitiv und führt zum Kettenabbruch bei der DNA-Synthese. Vor allem die Nebenwirkung der Nephrotoxizität stellt einen limitierenden Faktor für den Einsatz von CDV dar (47).

1.2 Hämato-/onkologische Erkrankungen im Kindesalter

1.2.1 Allgemeines

Zu den häufigsten malignen Erkrankungen im Kindesalter zählen einerseits Leukämien und Lymphome, andererseits solide Tumoren wie Hirntumore, Knochensarkome, Weichteilsarkome sowie embryonale Tumoren wie Nephroblastome und Neuroblastome. Die akute lymphatische Leukämie ist die am häufigsten gestellte Diagnose, wobei diese Erkrankung ca. $\frac{1}{4}$ aller malignen Erkrankungen im Kindesalter ausmacht (55).

1.2.1.1 Ätiologie

Zu den Faktoren, die eine Entstehung maligner Erkrankungen begünstigen, zählen einerseits die radioaktive Strahlenbelastung, virale Infektionen und der kanzerogene Effekt von bestimmten Chemikalien und andererseits wird genetischen Einflüssen - verglichen mit dem Erwachsenenalter – eine höhere Bedeutung für die Entstehung von hämato-/onkologischen Erkrankungen, beigemessen. Häufig bleibt die Ätiologie maligner Erkrankungen jedoch unklar (55).

1.2.1.2 Häufigkeit

Im Kindesalter bilden maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache, wobei die Tumorzinzidenzrate (ca. 13/100.000 für Kinder unter 15 Jahren) von Tumortyp und Alter abhängig ist (55).

1.2.1.3 Diagnose

Die Diagnose von malignen Erkrankungen muss zytologisch bzw. histopathologisch erfolgen. Bei einzelnen Entitäten ist auch eine bildgebende Diagnose in Kombination mit der Bestimmung tumorspezifischer Marker möglich, wie beim Nephroblastom, Hepatoblastom und Neuroblastom. Wichtige Faktoren, die auch die Prognose beeinflussen, sind Ausbreitungsstadium und Tumormasse (55).

1.2.1.4 Therapie

Abhängig von der Diagnose stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung: Chemotherapie, Operation, radioaktive Bestrahlung und HSCT. Von großer Bedeutung ist dabei die interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche (55).

1.2.2 Leukämien im Kindesalter

Leukämien sind gekennzeichnet durch die vermehrte Proliferation von unreifen hämatopoetischen Zellen im Knochenmark, wobei vor allem unreife leukozytäre Vorläuferzellen betroffen sind (= Leukämiezellen). Dabei kommt es zur Verdrängung der regelrechten Hämatopoese und konsekutiven Folgeerscheinungen wie Anämie, erhöhte Infektanfälligkeit durch Granulozytopenie und Gerinnungsstörungen durch

Thrombozytopenie. Des Weiteren können extramedulläre Organe wie Lymphknoten, Leber, Milz und andere Organe durch diese Leukämiezellen infiltriert und dadurch in ihrer Funktion beeinträchtigt werden (56).

Im Folgenden wird vor allem auf die im Kindesalter am häufigsten vorkommenden akuten Leukämien eingegangen.

1.2.2.1 Ätiologie

Die Ätiologie der Leukämien bleibt häufig unklar. Es gibt eine Reihe endogener und exogener Faktoren, welche die Entstehung von Leukämien begünstigen

Endogene Faktoren (56):

- Chromosomale Anomalien: Trisomie-21, Fanconi-Anämie
- Immundefekte: Agammaglobulinämie, Ataxia teleangiectica, Wiskott-Aldrich-Syndrom

Exogene Faktoren (56):

- Karzinogene: Benzol, alkylierende Substanzen, radioaktive Strahlung

1.2.2.2 Häufigkeit

35-40% aller malignen Erkrankungen im Kindesalter werden durch Leukämien verursacht. Davon wird der Hauptteil (ca. 80%) durch akute lymphatische Leukämien (ALL) gebildet und ca. 18% durch akute myeloische Leukämien (AML) (56).

1.2.2.3 Klassifikation

Die Einteilung der Leukämien erfolgt durch Erfassung von bestimmten Zellmerkmalen, wobei zytomorphologische-, immunologische-, zytochemische-, zytogenetische-, molekulargenetische- sowie biochemische Verfahren zur Bestimmung verwendet werden(56).

Tabelle 1: Einteilung der akuten Leukämien lt. 2016 erfolgter Revision der WHO- Klassifikation von 2008 (57)

Einteilung der akuten Leukämien (lt. 2016 erfolgter Revision der WHO-Klassifikation von 2008)	
Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 APL with PML-RARA AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 Provisional entity: AML with BCR-ABL1 AML with mutated NPM1 AML with biallelic mutations of CEBPA Provisional entity: AML with mutated RUNX1
AML with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms	
AML, NOS	<ul style="list-style-type: none"> AML with minimal differentiation AML without maturation AML with maturation Acute myelomonocytic leukemia Acute monoblastic/monocytic leukemia Pure erythroid leukemia Acute megakaryoblastic leukemia Acute basophilic leukemia Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations related to Down syndrome	<ul style="list-style-type: none"> Transient abnormal myelopoiesis (TAM) Myeloid leukemia associated with Down syndrome
Acute leukemias of ambiguous lineage	<ul style="list-style-type: none"> Acute undifferentiated leukemia Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged MPAL, B/myeloid, NOS MPAL, T/myeloid, NOS

Einteilung der akuten Leukämien (lt. 2016 erfolgter Revision der WHO-Klassifikation von 2008)

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);KMT2A rearranged
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3)IL3-IGH
	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
	Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like
	Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma	

1.2.2.4 Klinik

Klinische Symptome werden einerseits durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese verursacht, andererseits durch die Infiltration verschiedener Organe (55):

- Haut- und Schleimhautblutungen als Ausdruck einer Thrombozytopenie
- Blässe und Abgeschlagenheit als klinische Manifestation einer Anämie
- Erhöhte Infektanfälligkeit durch eine verminderte, funktionsfähige Leukozyten-/Granulozytenanzahl
- Organinfiltration:
 - o Hepato-/Splenomegalie
 - o Lymphknotenvergrößerung
 - o Kochenschmerzen

- ZNS-Infiltration: Hirndruckzeichen, Krampfanfälle
- Meningeosis leucaemia: Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle

Begleitet werden diese Symptome häufig von unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Fieber (55).

1.2.2.5 Diagnose

Eine Verdachtsdiagnose kann meist anhand der klinischen Symptomatik in Kombination mit einem Blutbild (Erythrozytenanzahl, Leukozytenanzahl und Differentialblutbild, Thrombozytenanzahl, Retikulozyten, Hämoglobin-Gehalt) gestellt werden. Zur weiteren Diagnosesicherung ist bei den akuten Leukämien auch eine Knochenmarkspunktion durchzuführen. Es zeigt sich hier eine Hyperzellularität, ein monomorphes Zellbild und erhöhte Blastenanteile bei den akuten Leukämien (AML: $\geq 20\%$ Blasten, ALL: $\geq 25\%$ Blasten) (55).

Ergänzend werden folgende Untersuchungen durchgeführt (55):

- Blutausstrich: häufig finden sich erhöhte Blastenzahlen. Außerdem fehlen häufig mittlere Differenzierungsstufen der Granulopoese bei gleichzeitigem Vorkommen von reifen Granulozyten und Blasten (= Hiatus leucaemicus)
- Bestimmung zytomorphologischer, zytogenetischer, molekulargenetischer und zytochemischer Merkmale sowie Immunphänotypisierung
- Bildgebende Verfahren wie Abdomensonographie und Thoraxröntgen
- Zytologische Liquordiagnostik
- Erhöhungen folgender Serumwerte können Hinweise auf erhöhten Zellzerfall geben: K^+ , Harnsäure, LDH (55)

1.2.2.6 Therapie

Ziel einer Therapie ist das Erreichen und Aufrechterhalten einer kompletten Remission, d.h. die Eradizierung der malignen Leukämiezellen. Ziel bei den akuten Leukämien ist eine Absenkung des Blastenanteils im Knochenmark auf $< 5\%$ sowie eine Blutbildnormalisierung und außerdem die Elimination von Organinfiltraten. Abhängig von der Leukämieform erfolgt die Therapie in mehreren Phasen. Bei den am häufigsten vorkommenden akuten Leukämien werden folgende Phasen

durchlaufen: „Induktionstherapie, Konsolidierungstherapie, Reintensivierungstherapie und Erhaltungstherapie“ (55).

Folgende Therapiemodalitäten stehen zur Verfügung:

- Chemotherapie
- Hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Radioaktive Bestrahlung

Um Nebenwirkungen der Chemotherapie zu reduzieren ist außerdem eine Supportivtherapie notwendig (55).

1.2.2.7 Prognose

- ALL: Abhängig vom Subtyp der ALL und der durchgeführten Therapie (55):
 - o Komplett-Remissionsrate: ca. 95%
 - o 5-Jahres-Überlebensrate: ca. 90% (55)
- AML: Abhängig vom Subtyp, Therapieansprechen, Ausmaß der Organinfiltration (55)
 - o Remissionsrate: ca. 80%
 - o 5-Jahres-Überlebensrate: ca.66% (55)

1.2.3 Maligne Lymphome im Kindesalter

Primäre, maligne Lymphome sind durch eine Entartung von lymphatischen Zellen gekennzeichnet und werden in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome unterteilt. Von lymphatischen Zellen ausgehende Neoplasmen werden anhand histologischer-, zytologischer-, zytogenetischer-, zytochemischer- und immunologischer Merkmale eingeteilt (58).

Es folgt die 2016 überarbeitete WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasmen von 2008 (59).

Tabelle 2: Einteilung lymphatischer Neoplasmen lt. 2016 erfolgter Revision der WHO-Klassifikation von 2008 (59)

2016 erfolgte Revision der WHO-Klassifikation (2008) lymphatischer Neoplasmen	
Mature B-cell neoplasms	
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	
Monoclonal B-cell lymphocytosis*	
B-cell prolymphocytic leukemia	
Splenic marginal zone lymphoma	
Hairy cell leukemia	
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable	
	Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
	Hairy cell leukemia-variant
Lymphoplasmacytic lymphoma	
	Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*	
m heavy-chain disease	
g heavy-chain disease	
a heavy-chain disease	
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*	
Plasma cell myeloma	
Solitary plasmacytoma of bone	
Extraosseous plasmacytoma	
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	
Nodal marginal zone lymphoma	
	Pediatric nodal marginal zone lymphoma
Follicular lymphoma	
	In situ follicular neoplasia*
	Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*	
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*	
Primary cutaneous follicle center lymphoma	
Mantle cell lymphoma	
	In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	
	Germinal center B-cell type*
	Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)	

2016 erfolgte Revision der WHO-Klassifikation (2008) lymphatischer Neoplasmen

Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV1 DLBCL, NOS*
EBV1 mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK1 large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
HHV81 DLBCL, NOS*
Burkitt lymphoma
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
Mature T- and NK-cell neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV1 T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD301 T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous gd T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD81 aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD81 T-cell lymphoma*

2016 erfolgte Revision der WHO-Klassifikation (2008) lymphatischer Neoplasmen

Primary cutaneous CD41 small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK1
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK2*
Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*

Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*

***Changes from the 2008 classification.**

1.2.4 Solide Tumoren im Kindesalter

Diese Gruppe beinhaltet eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen. ZNS-Tumoren stellen innerhalb dieser Gruppe mit ca.20% aller malignen, kindlichen Erkrankungen die größte Einzelgruppe der soliden Tumore dar. Der zweithäufigste solide Tumor ist das Neuroblastom mit einer Inzidenz von ca. 8,7/1,000.000 bei Kindern unter 15 Jahren. Weitere häufig vorkommende, maligne Tumoren im Kindesalter sind das Nephroblastom, Retinoblastom, maligne Knochentumore (am häufigsten: Osteosarkom, Ewing-Sarkom), Weichteilsarkome (am häufigsten: Rhabdomyosarkom) sowie Keimzelltumore (55).

1.3 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Synonyme: HSCT, Knochenmarkstransplantation)

1.3.1 Definition

HSCT ist eine Therapie, bei der hämatopoetische Stammzellen zunächst von einer Spenderin oder einem Spender durch Knochenmarkspunktion, aus dem peripheren Blut durch Leukapherese oder aus frischem bzw. eingefrorenem Nabelschnurblut, entnommen werden. Im Anschluss werden die hämatopoetischen Stammzellen nach Aufbereitung einer Empfängerin oder einem Empfänger intravenös verabreicht. Ziel dieser Therapie ist es eine neue funktionsfähige Blutbildung zu etablieren (60).

1.3.2 Indikationen zur HSCT

Tabelle 3: Indikationen zur HSCT (61)

Indikationen zur HSCT	
Maligne Erkrankungen	
Leukämien	ALL AML Chronisch myeloische Leukämie
Myelodysplastische Syndrome	Maligne Lymphome Solide Tumoren Neuroblastome Ewing-Sarkome Rhabdomyosarkome Hirntumoren u.a.
Nicht maligne Erkrankungen	
Erworbene und kongenitale Anämien	Schwere aplastische Anämie Thalassämie Sichelzellanämie, u.a.
Immundefekte	Schwere kombinierte Immundefekte Wiskott-Aldrich-Syndrom Morbus Kostmann Septische Granulomatose, u.a.
Knochenmarksversagen	
Diamond-Blackfan-Anämie Amegakaryozytäre Thrombopenie u.a.	
Stoffwechselerkrankungen, metabolische Erkrankungen	
Adrenoleukodystrophie Osteoporose Familiäre hämophagozytäre Lymphohistiozytose Langerhans-Zell-Histiozytose Morbus Faber, u.a.	

1.3.3 Arten der HSCT

1.3.3.1 Autologe Stammzelltransplantation

Bei diesem Verfahren wird einer Patientin bzw. einem Patienten in Remission Knochenmark, inklusive hämatopoetischer Stammzellen, entnommen und gegebenenfalls kryokonserviert. Im Knochenmark enthaltene Tumorzellen können mittels Zytostatika und immunologischen Verfahren eradiziert werden (= Purging). Im Falle eines Rezidivs oder auch bei einer Ersterkrankung können die Stammzellen nach intensivierter Chemotherapie derselben Patientin bzw. demselben Patienten erneut verabreicht werden (60).

1.3.3.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei diesem Verfahren sind Spenderin oder Spender und Empfängerin oder Empfänger im Idealfall HLA-ident. HLA-identische Geschwister sind die Idealspenderinnen oder Idealspender. Fremdspenderinnen bzw. Fremdspender werden eingesetzt, wenn es keine passenden HLA-identen Spenderinnen und Spender gibt. Durch dieses Verfahren wird die Blutbildung durch gesunde hämatopoetische Stammzellen einer Spenderin oder eines Spenders ersetzt (60).

1.3.3.3 Konditionierungstherapie / Myeloablative Therapie

Das Ziel der Konditionierungstherapie, welche vor der Stammzelltransplantation durchgeführt wird, ist einerseits die Eradizierung noch vorhandener Tumorzellen und andererseits das Auslöschung (myeloablative Konditionierung) oder zumindest extreme Reduzieren (nicht-myeloablative Konditionierung, „reduced intensity conditioning“) des eigenen Immunsystems, was das Engraftment (= Anwachsen der Spenderinnen oder Spender-Stammzellen im Knochenmark) ermöglichen soll und eine Abstoßung verhindern soll. Diese Therapie wird entweder als Chemotherapie mit aggressiven Zytostatika oder mittels Ganzkörperbestrahlung bzw. einer Kombination aus beiden durchgeführt. Folge dieser Therapie ist eine Reduktion bzw. ein Verlust der Hämatopoese im Knochenmark (60).

1.3.3.4 Frühe Komplikationen

Frühe Komplikationen sind fehlendes Engraftment oder Abstoßung, GvHD, Blutungen und häufige Infektionen. Bei der akuten GvHD können verschiedene Organe betroffen sein, wobei die transplantierten allogenen Zellen immunologische Reaktionen auslösen, welche bis zum Tod führen können. Um diese Erkrankung zu vermeiden wird daher in den ersten Wochen bzw. Monaten nach HSCT eine immunsuppressive Therapie durchgeführt (60).

1.3.3.5 Spätkomplikationen

Zu dieser Gruppe zählen die chronische GvHD, die Folgen der Konditionierungstherapie mittels Zytostatika oder Ganzkörperbestrahlung und außerdem Infektionen, die jedoch weniger häufig sind als bei den Frühkomplikationen (60).

2 Material und Methoden

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden die CMV-PCR-Befunde aus Blut, Rachenspülflüssigkeit und Urin von 709 Patientinnen und Patienten analysiert, welche an der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des Univ. Klinikums Graz im Zeitraum von 2001 bis 2016 therapiert wurden und bei denen eine CMV-PCR-Diagnostik durchgeführt wurde. Eine genauere Untersuchung und Datenauswertung erfolgte bei 99 Patientinnen und Patienten, bei denen anhand der Krankenakten der klinische Verlauf, inklusive Komplikationen, Koinfektionen, Erhalt einer HSCT und verwendeten Therapeutika, beurteilt wurde.

Die CMV-PCR-Tests wurden bei Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten (siehe Definitionen 2.1) wöchentlich als Screening durchgeführt oder bei allen stationären hämato-/onkologischen Patientinnen bzw. Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Virusinfektion. Im Rahmen dieses Virusscreenings bzw. dieser Virusdiagnostik wurden auch andere Virusinfektionen erfasst, wie ADV, EBV, Enterovirus, Herpes simplex Virus-1 (HSV-1), HSV-2, HHV-6, HHV-7, HHV-8, Parvovirus B19 (PVB19), Rhinovirus, respiratory syncytial Virus (RSV), Varizella Zoster Virus (VZV), BKV und JC-Poliomavirus.

Koinfektionen (definiert als positiver Nukleinsäurenachweis), welche im zeitlichen Zusammenhang mit den CMV-Infektionen stehen wurden ebenfalls in dieser Arbeit analysiert. Um zwischen Erstinfektion und Reaktivierung unterscheiden zu können wurde eine initiale Serologie mit Bestimmung des IgG- sowie IgM-Antikörperstatus noch vor Beginn einer myelotoxischen Chemotherapie und vor der evtl. Substitution von Immunglobulinen durchgeführt. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patientinnen und Patienten mit CMV-Episoden wurden auch Therapiebeginn, Therapieende und Therapiedauer einer antiviralen Therapie erhoben sowie das Intervall zwischen Episoden-Beginn und Beginn einer antiviralen Therapie.

Die verwendeten Therapie-Regime wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

- a) Virostatische- (CMV-spezifische und nicht CMV-wirksame virostatische Therapie) und/oder Immunglobulin (IG) - Therapie:
Therapeutika der virostatischen Therapie und verabreichte Immunglobuline: Cytomegalie-Immunglobulin human (Cytotect®), intravenöse Immunglobuline (IVIg, i.v. IgG/IgM, IgVena®, Octagam®, Intratect®, IgM angereicherte IVIg, Pentaglobin), subkutane Immunglobuline (Subcuvia®, sclg®)
- b) CMV-spezifische virostatische Therapie:
Cidofovir (Vistide®), Ganciclovir (Cymevene®), Valganciclovir (Valcyte®), Foscarnet (Foscavir®), CMX001=Brincidofovir.
- c) Nicht CMV-wirksame virostatische Therapie: Aciclovir (Zovirax®), Valaciclovir (Valtrex®)

Relevante Publikationen wurden im Rahmen der Literaturrecherche mittels Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) gesammelt.

Um mit der Datenauswertung beginnen zu können, wurden zunächst die zwei getrennt erhaltenen Microsoft Excel® (62)-Listen (CMV-Befunde 2001 bis 2011, CMV-Befunde 2011 bis 2016) in ein gemeinsames Dokument überführt und tabellarisch sortiert. Die Liste der CMV-Befunde von 2001-2011 wurde vom Virus-Referenzlabor der Medizinischen Universität Wien zur Verfügung gestellt. Die Liste mit den CMV-PCR-Befunden von 2011 bis 2016 stammt vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz. Es wurden insgesamt 16170 PCR-Tests analysiert und mittels deskriptiver statistischer Verfahren und statistischer Tests (Fisher Exact Test (63), Chi Square bzw. Mann-Whitney-U-Test) ausgewertet.

Für die Durchführung dieser retrospektiven Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor: EK-Nr.:30-250 ex 17/18; gültig bis 28.06.2019.

2.1 Definitionen

- Test: Ein Test ist definiert durch eine durchgeführte PCR-Analyse aus Serum/Vollblut, Urin, RSF oder anderen Materialien wie z.B.: Liquor, Sputum, Stuhl.
- Testreihe: PCR-Tests aus 2 oder 3 unterschiedlichen Materialien (Serum oder Vollblut, Urin und RSF) wurden von einer Patientin bzw. einem Patienten zum selben Datum durchgeführt.
- Episode: Zeitraum mit durchgehender CMV-Positivität definiert durch Episodenbeginn und Episodenende. Definierte Episoden liegen bei Vorliegen eines definierten Episodenbeginns und eines definierten Episodenendes vor. Bei unklarem Episodenbeginn und/oder unklarem Episodenende liegt eine nicht definierte Episode vor.
- Episodenbeginn definiert: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in RSF, U oder S/B, ein negatives Testergebnis vorliegt.
- Episodenbeginn unklar: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in RSF, U oder S/B, kein Test durchgeführt wurde.
- Episodenende definiert: Das Datum des ersten negativen Tests markiert das definierte Ende der Episode, wenn nicht innerhalb von 14 Tagen wieder ein positives Testergebnis vorliegt, und innerhalb von 4 Wochen nach dem letzten positiven Testergebnis erneut ein Test durchgeführt wurde.
- Episodenende unklar: Das Datum des letzten positiven Tests einer Episode markiert ein unklares Ende, wenn danach innerhalb von 4 Wochen nicht getestet wurde.
- Virämie: In dieser Studie wurde die DNAämie als Virämie gewertet, entgegen der in Kapitel 1.1.4.f) verwendeten Definition. Diese Virämie liegt bei nachgewiesener DNAämie mittels positiven CMV-qPCR-Testergebnissen in Serum und/oder Vollblut vor.
- Virurie: Liegt vor, bei CMV-DNA-Nachweis im Urin durch positive qPCR-Ergebnisse im Urin.

- Virämiebeginn definiert: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in S/B ein negatives Testergebnis vorliegt.
- Virämiebeginn unklar: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in S/B kein Test durchgeführt wurde.
- Virurie-Beginn definiert: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses im Harn (U) ein negatives Testergebnis vorliegt.
- Virurie-Beginn unklar: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses im Harn (U) kein Test durchgeführt wurde.
- Ausscheidungsbeginn in der RSF definiert: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in der RSF ein negatives Testergebnis vorliegt.
- Ausscheidungsbeginn in RSF unklar: Liegt vor, wenn innerhalb von 8 Wochen vor dem Datum des ersten positiven Testergebnisses in der RSF kein Test durchgeführt wurde.
- Virämieende definiert: Das Datum des ersten negativen Tests in Serum/Vollblut markiert ein definiertes Ende der Virämie, wenn innerhalb von 14 Tagen nicht erneut ein positiver Test vorliegt und nach dem letzten positiven Test innerhalb von 4 Wochen getestet wurde.
- Virämieende unklar: Das Datum des letzten positiven Tests in Serum/Vollblut einer Episode markiert ein unklares Ende der Virämie, wenn danach innerhalb von 4 Wochen nicht getestet wurde.
- Virurieende definiert: Das Datum des ersten negativen Tests im Urin markiert ein definiertes Ende der Virurie, wenn innerhalb von 14 Tagen nicht erneut ein positiver Test vorliegt und nach dem letzten positiven Test innerhalb von 4 Wochen getestet wurde.
- Virurieende unklar: Das Datum des letzten positiven Tests im Urin einer Episode markiert ein unklares Ende der Virurie, wenn danach innerhalb von 4 Wochen nicht getestet wurde.

- Ausscheidungsende in der RSF definiert: Das Datum des ersten negativen Tests in der RSF markiert das definierte Ausscheidungsende in der RSF, wenn innerhalb von 14 Tagen nicht erneut ein positiver Test vorliegt, und nach dem letzten positiven Test innerhalb von 4 Wochen getestet wurde.
- Ausscheidungsende in der RSF unklar: Das Datum des letzten positiven Tests in der RSF einer Episode markiert ein unklares Ende der Ausscheidung in der RSF, wenn danach innerhalb von 4 Wochen nicht getestet wurde.
- Ausscheidungsepisode Beginn definiert: Liegt vor, wenn der Beginn der Ausscheidung in der RSF und/oder der Virurie-Beginn an dem frühesten Datum, an dem ein positives Testergebnis in der RSF oder im U vorliegt, definiert ist.
- Ausscheidungsepisode Beginn unklar: Liegt vor, wenn der Beginn der Ausscheidung in der RSF und/oder der Virurie-Beginn an dem frühesten Datum, an dem ein positives Testergebnis in der RSF oder im U vorliegt, nicht definiert ist.
- Ausscheidungsepisode Ende definiert: Das Datum des ersten negativen Tests im U oder in der RSF markiert das Ende der Ausscheidungsepisode, wenn innerhalb von 14 Tagen nicht erneut ein positiver Test vorliegt und nach dem letzten positiven Test innerhalb von 4 Wochen getestet wurde.
- Ausscheidungsepisode Ende unklar: Das Datum des letzten positiven Tests in der RSF und/oder im U einer Episode markiert ein unklares Ende, wenn danach innerhalb von 4 Wochen nicht getestet wurde.
- Definitive Dauer der Episode: Bei definiertem Anfang und Ende kann die exakte Dauer der Episode angegeben werden.
- Definitive Dauer der Virämie: Bei definiertem Anfang und Ende kann die exakte Dauer der Virämie angegeben werden.
- Definitive Dauer der Ausscheidung: Bei definiertem Anfang und Ende kann die exakte Dauer der Ausscheidung (U oder RSF) angegeben werden.
- Zumindest beobachtete Dauer Episode: Bei unklarem Anfang oder Ende wird die zumindest beobachtete Dauer der Episode angegeben. Wenn nur eine Abnahme durchgeführt wurde beträgt die zumindest beobachtete Dauer einen Tag. Eine längere Dauer dieser Episoden ist wahrscheinlich.

- Zumindest beobachtete Dauer Virämie: Bei unklarem Anfang oder Ende wird die zumindest beobachtete Dauer der Virämie angeführt. Wenn nur eine Abnahme durchgeführt wurde beträgt die zumindest beobachtete Dauer einen Tag. Eine längere Dauer ist wahrscheinlich.
- Zumindest beobachtete Dauer der Ausscheidung: Bei unklarem Anfang oder Ende wird die zumindest beobachtete Dauer der Ausscheidungsepisode (U, RSF) angegeben. Wenn nur eine Abnahme durchgeführt wurde beträgt die zumindest beobachtete Dauer einen Tag. Eine längere Dauer ist wahrscheinlich.
- Intervall zwischen den Episoden einer Patientin bzw. eines Patienten: Anzahl der Tage zwischen 2 Episoden einer Patientin bzw. eines Patienten. Das Minimum beträgt 14 Tage. Positive Testergebnisse, die weniger als 14 Tage auseinander liegen, werden unabhängig von dazwischen liegenden negativen Testergebnissen als eine Episode gewertet.
- SB+/U+/RSF+: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV-Tests in allen Untersuchungsmaterialien vor.
- SB+/U+/RSF-: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV-Tests nur im Serum/Vollblut und im Urin vor, bei negativen Ergebnissen der RSF-PCR-Tests.
- SB+/U-/RSF+: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV- Tests nur im Serum/Vollblut und in der RSF vor, bei negativen Ergebnissen der Urin-PCR-Tests.
- SB+/U-/RSF-: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV- Tests nur im Serum/Vollblut vor, bei negativen Ergebnissen der PCR-Tests aus Urin und RSF.
- SB-/U+/RSF+: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV- Tests nur im Harn und in der RSF vor, bei negativen Ergebnissen der SB-PCR-Tests.
- SB-/U+/RSF-: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV- Tests nur im Urin vor, bei negativen Ergebnissen der PCR-Tests aus SB und RSF.

- SB-/U-/RSF+: Innerhalb einer Testreihe bzw. einer Episode liegen positive CMV- Tests nur in der RSF vor, bei negativen Ergebnissen der PCR-Tests aus SB und U.
- Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten: Pat. nach allogener- bzw. autologer-HSCT, Pat. unter AML- Induktionstherapie oder ALL-Rezidiv-Induktionstherapie bzw. Pat., die vom Behandlungsteam als Hochrisikopatientinnen bzw. Hochrisikopatienten eingestuft wurden.
- Koinfektion: Liegt vor, bei positivem Nukleinsäure-Nachweis von anderen viralen Erregern.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Allgemeines

3.1.1 Anzahl und Alter der Patientinnen und Patienten

Im Zeitraum 01.03.2001 bis 29.06.2016 wurde bei 709 Personen zumindest eine CMV-PCR durchgeführt. Davon waren 100/709 (= 14,10%) Empfängerinnen bzw. Empfänger einer alloHSCT und 63/709 (= 8,89%) Empfängerinnen bzw. Empfänger einer autoHSCT. Bei 107/709 (= 15,09%) getesteten Pat. konnte mindestens 1 positives CMV-Testergebnis gefunden werden. Bei 99/709 (= 13,96%) Patientinnen und Patienten (weiblich: 51; männlich: 48) wurden die PCR-Ergebnisse sowie der klinische Verlauf analysiert. Bei 8/709 (= 1,13%) getesteten Patientinnen und Patienten konnten keine Daten gefunden werden oder diese PCR-Analysen wurden aufgrund einer möglichen Stammzell- oder Knochenmarks-Spende durchgeführt.

Das Alter bei Diagnosestellung der 1.Episode mit positivem CMV-PCR-Befund betrug 0 - 28, median 7 Jahre.

3.1.2 Krankheitsgruppen / Krankheitsbilder

Die Krankheitsbilder der 99 untersuchten Patientinnen und Patienten mit CMV-Episoden wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- **Maligne hämatologische Erkrankungen** (48/99 Pat.= 48,48%): ALL (33), AML (9), CLL(0), CML(1), Doppelleukämie (mixed lineage acute leukemia) ALL-AML FAB M5 (1), Lymphome (4)
Bei dieser Gruppe traten bei 12/169 (= 7,10%) CMV-Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 112/169 (= 66,27%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1.
- **Nicht maligne hämatologische Erkrankungen** (25/99 Pat.= 25,25%): aplastische Anämie (5), Fanconi-Anämie (3), Autoimmun-Neutropenie (2), Autoimmunpanzytopenie (Evans-Syndrom) (2), immunmedierte Thrombozytopenie (2), kongenitale Knochenmarksinsuffizienz (2), MDS-RAEB (2), autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) (1),

autoimmunlymphoproliferatives Syndrom (ALPS) (1), Griscelli Syndrom / primäre familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (1), Hyper-IgM-Syndrom (CD40-Ligand-Defekt) (1), NTX; Z.n. passagerer Agranulozytose (1), Sichelzellerkrankung (1), zyklische (intermittierende) Neutropenie (1), VZV-Infektion / Herpes zoster bei T-Zell und NK-Zell-Defizienz (1)

Bei dieser Gruppe traten bei 10/82 (= 12,20%) CMV-Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 35/82 (= 42,68%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 4, median 1.

- **Solide Tumoren** (19/99 Pat.= 19,19%): Keimzelltumore (6), Neuroblastome (3), Ewing Sarkome (2), Osteosarkome (2), Rhabdomyosarkom (2), Wilmstumore (2), Langerhanszellhistiozytose (1), Medulloblastom (1), Retinoblastom (1)

Bei dieser Gruppe traten bei 2/53 (= 3,77%) CMV-Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 29/53 (= 54,72%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1.

- **Konatale CMV-Infektion** (3/99 Pat.= 3,03%):

Bei dieser Gruppe traten bei 4/4 (= 100,00%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 2/4 (= 50,00%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 1, median 1.

- **Andere Erkrankungen** (4/99 Pat.= 4,04%): Metachromatische Leukodystrophie MLD (2), chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) (1), vaskuläre Malformation (Blut- und Lymphgefäße) (1)

Bei dieser Gruppe traten bei 0/13 (= 0,00%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 7/13 (= 53,85%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 2, median 1.

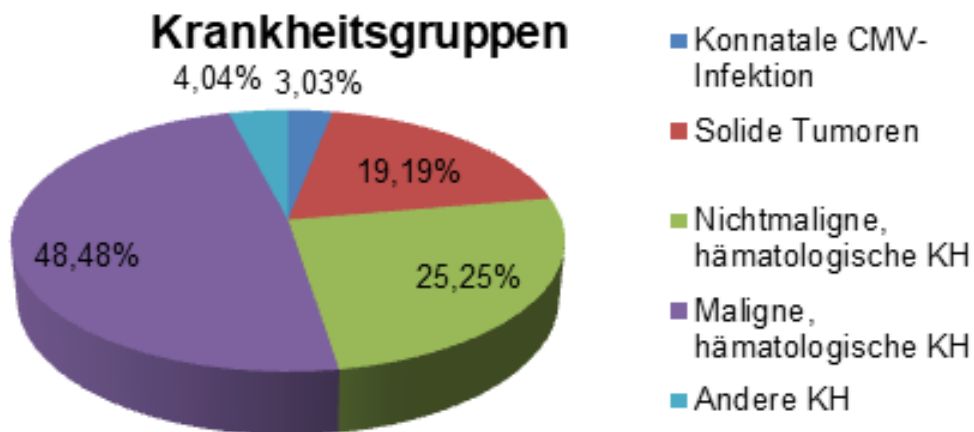


Abbildung 1: Grunderkrankungen der Pat. mit positiven CMV-Befunden

Am häufigsten wurden CMV-Episoden bei Pat. mit ALL (33/99 Patientinnen und Patienten = 33,33%), gefolgt von der AML (9/99 Patientinnen und Patienten = 9,09%), nachgewiesen.

3.2 Auswertung aller PCR-Testergebnisse

3.2.1 Anzahl der PCR-Tests aus den unterschiedlichen Materialien

Insgesamt wurden 16.170 qPCR-Tests durchgeführt:

- Serum/Vollblut: 6.392
- Urin: 4.904
- Rachenspülflüssigkeit: 4.874

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anzahl der durchgeführten PCR-Tests der jeweiligen Materialien und die jeweilige Anzahl an positiven PCR-Ergebnissen.

Tabelle 4: Anzahl der durchgeführten und positiven PCR-Tests gesamt

Material	pos. Tests / Tests pro Material ges. (%)
Vollblut	288 / 3.696 (7,79%)
Serum	103 / 2.696 (3,82%)
Urin	379 / 4.904 (7,73%)
Rachenspülflüssigkeit	371 / 4.874 (7,61%)

Insgesamt waren 391/6.392 (= 6,12%) CMV-PCR-Tests aus Serum bzw. Vollblut positiv. 379/4.904 (= 7,73%) CMV-PCR-Tests aus dem Urin waren positiv und 371/4.874 (= 7,61%) CMV-PCR-Tests der RSF haben positive Befunde aufgewiesen.

Tabelle 5: Vergleich der Anzahl an durchgeführten und positiven PCR-Tests der Jahre 2001 – 2011 und 2011 – 2016

Material	1. Periode 2001 – 2011: pos. Tests / Tests pro Material ges. (%)	2. Periode 2011 – 2016: pos. Tests / Tests pro Material ges. (%)	Vergleich der 1. und 2. Periode: p-Wert*
Vollblut	32 / 429 (7,46%)	256 / 3.267 (7,84%)	0,8484
Serum	103 / 2.691 (3,83%)	0 / 5 (0,00%)	1
Urin	130 / 2.069 (6,28%)	249 / 2.835 (8,78%)	0,0343
RSF	102 / 2.035 (5,01%)	269 / 2.839 (9,48%)	<0,00001

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

3.2.2 Auswertung der PCR-Testreihen

Es wurden 4377 Testreihen (Definition siehe Kapitel 2.1), mit Bestimmung der PCR-Ergebnisse aller 3 Materialien, durchgeführt. 577/4.377 (13,20%) durchgeführte Testreihen haben zumindest ein positives CMV-Testergebnis aufgewiesen.

Bei 56/577 (= 9,71%) Testreihen mit zumindest einem positiven PCR-Ergebnis zeigte sich eine Übereinstimmung der positiven PCR-Ergebnisse aller 3 Materialien (Serum oder Vollblut, Urin und Rachenspülflüssigkeit, SB+/U+/RSF+). Bei 114/577 (= 19,76%) Testreihen mit zumindest einem positiven PCR-Ergebnis lag ein positives Ergebnis im Serum oder Vollblut vor, bei fehlender Positivität der PCR-Tests aus Urin und RSF (SB+/U-/RSF-). 350/577 (= 60,66%) Testreihen mit zumindest einem positiven PCR-Ergebnis haben einen positiven Befund in einem der Ausscheidungsparameter aufgewiesen, ohne ein positives PCR-Testergebnis in Serum oder Vollblut (SB-/U+/RSF+; SB-/U+/RSF-; SB-/U-/RSF+). Siehe Tabelle 6 und Abbildung 2.

Tabelle 6: Kongruenz der Materialien bei Testreihen mit Erfassung der PCR-Ergebnisse aller Materialien und mindestens einem positiven CMV-Befund

Material-Konstellation	n / pos. Testreihen (%)
SB+/U+/RSF+	56 / 577 (9,71%)
SB+/U+/RSF-	23 / 577 (3,99%)
SB+/U-/RSF+	34 / 577 (5,89%)
SB+/U-/RSF-	114 / 577 (19,76%)
SB-/U+/RSF+	90 / 577 (15,6%)
SB-/U+/RSF-	115 / 577 (19,93%)
SB-/U-/RSF+	145 / 577 (25,13%)
1 Material positiv	374 / 577 (64,82%)
2 Materialien positiv	147 / 577 (25,48%)
3 Materialien positiv	56 / 577 (9,71%)

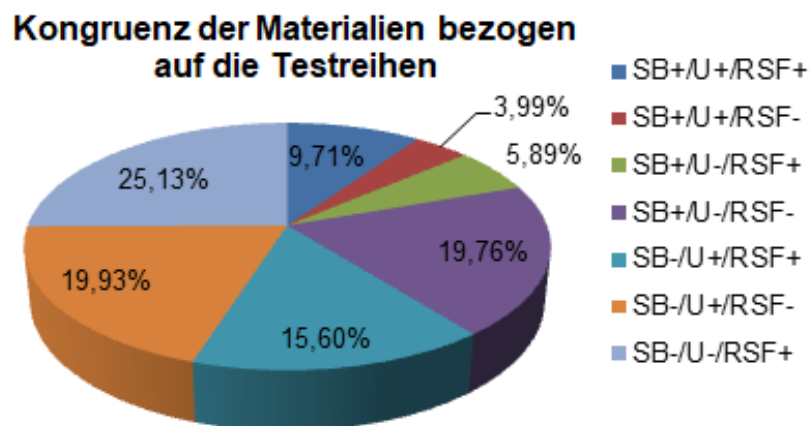


Abbildung 2: Kongruenz der Materialien bei Testreihen mit Erfassung der PCR-Ergebnisse aller Materialien und mindestens einem positiven CMV-Befund

3.2.3 Auswertung der PCR-Ergebnisse aller durchgeführten PCR-Tests und Testreihen

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der positiven PCR-Tests der jeweiligen Materialien bezogen auf alle durchgeführten PCR-Tests der einzelnen Materialien. Die sich aus der Abnahme von 2 oder 3 Materialien

(= Testreihe) ergebenden Möglichkeiten der Befundkonstellation werden ebenfalls tabellarisch dargestellt. Die Anzahl der vorkommenden Testreihen mit bestimmter Befundkonstellation wird einerseits auf alle durchgeführten Testreihen der jeweiligen Materialkonstellation bezogen und andererseits auf alle Testreihen mit positiven CMV-Befunden (zumindest ein PCR-Test der Materialkonstellation positiv).

Tabelle 7: Auswertung der PCR-Ergebnisse aller durchgeführten Tests (Erläuterungen siehe Text)

Materialien abgenommen	Material - Konstellation	n / getestet (%)	n / pos. Testreihen (%)
SB	SB+	391 / 6.392 (6,12%)	-
U	U+	379 / 4.904 (7,73%)	-
RSF	RSF+	371 / 4.874 (7,61%)	-
SB und U	any+	497 / 4.594 (10,82%)	-
	SB+/U+	91 / 4.594 (1,98%)	91 / 497 (18,31%)
	SB+/U-	166 / 4.594 (3,61%)	166 / 497 (33,40%)
	SB-/U+	240 / 4.594 (5,22%)	240 / 497 (48,29%)
SB und RSF	any+	523 / 4.646 (11,26%)	-
	SB+/RSF+	103 / 4.646 (2,22%)	103 / 523 (19,69%)
	SB+/RSF-	174 / 4.646 (3,75%)	174 / 523 (33,27%)
	SB-/RSF+	246 / 4.646 (5,29%)	246 / 523 (47,04%)
U und RSF	any+	487 / 4.525 (10,76%)	-
	U+/RSF+	146 / 4.525 (3,23%)	146 / 487 (29,98%)
	U+/RSF-	151 / 4.525 (3,34%)	151 / 487 (31,01%)
	U-/RSF+	190 / 4.525 (4,20%)	190 / 487 (39,01%)
SB, U und RSF	any+	577 / 4.377 (13,18%)	-
	SB+/U+/RSF+	56 / 4.377 (1,28%)	56 / 577 (9,71%)
	SB+/U+/RSF-	23 / 4.377 (0,53%)	23 / 577 (3,99%)
	SB+/U-/RSF+	34 / 4.377 (0,78%)	34 / 577 (5,89%)
	SB+/U-/RSF-	114 / 4.377 (2,60%)	114 / 577 (19,76%)
	SB-/U+/RSF+	90 / 4.377 (2,06%)	90 / 577 (15,60%)
	SB-/U+/RSF-	115 / 4.377 (2,63%)	115 / 577 (19,93%)
	SB-/U-/RSF+	145 / 4.377 (3,31%)	145 / 577 (25,13%)

3.3 Auswertung der Episoden

3.3.1 Anzahl der Episoden

Insgesamt konnten die Phasen mit positiven CMV-qPCR-Ergebnissen von 99 Patientinnen und Patienten in 321 Episoden unterteilt werden (1 – 20, median 2 Episoden / Pat.).

3.3.2 Episoden mit definiertem / nicht-definiertem Ende

Diese 321 Episoden wurden wiederum unterteilt in:

- 161/321 (= 50,16%) Episoden mit definiertem Beginn und Ende. Die dabei beobachtete Dauer betrug 2 - 238, median 14 Tage.
- 160/321 (= 49,84%) Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende.
 - Bei 77/160 (= 48,13%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 1 - 128, median 19 Tage.
 - Bei 83/160 (= 51,88%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder Ende.

3.3.3 Patientinnen und Patienten mit mehreren Episoden

Bei 56/99 (= 56,57%) Patientinnen und Patienten mit positiven CMV-Befunden trat mehr als eine Episode mit CMV-Positivität auf, wobei das minimale Intervall zwischen zwei Episoden definitionsgemäß mit 14 Tagen festgelegt wurde. Positive CMV-PCR-Befunde einer Patientin bzw. eines Patienten, die weniger als 14 Tage auseinander liegen, wurden als eine Episode gewertet. 278/321 (= 86,60%) Episoden verteilten sich auf diese 56 Patientinnen und Patienten. Das Intervall zwischen zwei Episoden betrug 14 – 2.052, median 45,5 Tage.

3.3.4 Anzahl der Episoden mit positiven Testergebnissen der jeweiligen Materialien

Tabelle 8: Anzahl der Episoden mit positiven Testergebnissen einzelner Materialien

Material	Episoden mit pos. Testergebnis / Anz. der Episoden mit erfolgtem Test des Materials (%)
Vollblut	83 / 208 (39,90%)
Serum	40 / 104 (38,46%)
Urin	185 / 293 (63,14%)
Rachenspülflüssigkeit	172 / 265 (64,90%)

3.3.5 Episoden mit Reaktivierung bzw. Primärinfektion

Von einer Primärinfektion wird bei folgender Befundkonstellation ausgegangen: Erstes positives CMV-PCR-Ergebnis mit CMV-IgG und CMV-IgM negativ in der initialen Serologie. Von einer Reaktivierung wird bei folgender Konstellation der CMV-Serologie ausgegangen: Erstes positives CMV-PCR-Ergebnis mit CMV-IgG und/oder CMV-IgM positiv in der initialen Serologie bei nicht vorangegangener Immunglobulingabe. Bei 3/99 (= 3,03%) Pat. mit späteren positiven CMV-PCR-Befunden, lag keine initiale Serologie vor.

Tabelle 9: Episoden mit Reaktivierung bzw. Primärinfektion

Initiale Serologie	Pat. Serologie pos. / Pat. pos. und untersucht (%)	58 / 99 (58,59%)
	Pat. nicht verfügbar/ Pat. pos. und untersucht (%)	3 / 99 (3,03%)
Interpretation der Episoden	Fehlende Serologie / Gesamtepisoden (%)	3 / 321 (0,93%)
	Reaktivierungen / Gesamtepisoden* (%)	280 / 318 (88,05%)
	Primärinfektionen / Gesamtepisoden* (%)	38 / 318 (11,95%)

* mit bekannter Serologie

19/38 (= 50,00%) Episoden mit Primärinfektionen zeigten einen virämischen Verlauf.

3.3.6 Auswertung der PCR-Ergebnisse innerhalb der Episoden

Die nachfolgende Tabelle 10 gibt die Anzahl an Episoden mit positiven (zumindest einmal im Verlauf der Episode positiv) CMV-PCR-Ergebnissen der einzelnen Materialien während der Episoden an. Diese Anzahl an Episoden wird bezogen auf die Anzahl an Episoden, während denen die jeweiligen Materialien im Verlauf einer Episode zumindest einmal getestet wurden.

Durch die Testung von mehreren Materialien im Verlauf einer Episode ergeben sich bestimmte Befundkonstellationen für die einzelnen Episoden mit positiven (zumindest einmal im Verlauf der Episode positiv) bzw. negativen (durchgehend negativ im Verlauf der Episode) CMV-PCR-Befunden. Es wurde dabei nicht berücksichtigt, ob die PCR-Tests der unterschiedlichen Materialien im Verlauf einer Episode zeitgleich erfolgten.

Die Anzahl an Episoden mit bestimmter CMV-Befundkonstellation wird einerseits auf alle Episoden mit durchgeführten Tests der jeweiligen Materialkonstellation bezogen und andererseits auf alle Episoden, mit zumindest einem positiven PCR-Test der jeweiligen Materialkonstellation im Verlauf der Episode.

Tabelle 10: Auswertung der PCR-Ergebnisse innerhalb der Episoden

Material abgenommen	Material-Konstellation	n / getestet (%)	n / pos. Episoden (%)
SB	SB+	114 / 300 (38,00%)	-
U	U+	185 / 293 (63,14%)	-
RSF	RSF+	172 / 265 (64,91%)	-
SB und U	any+	131 / 274 (47,81%)	-
	SB+/U+	51 / 274 (18,61%)	51 / 131 (38,93%)
	SB+/U-	38 / 274 (13,87%)	38 / 131 (29,01%)
	SB-/U+	42 / 274 (15,33%)	42 / 131 (32,06%)
SB und RSF	any+	125 / 257 (48,64%)	-
	SB+/RSF+	50 / 257 (19,46%)	50 / 125 (40,00%)
	SB+/RSF-	38 / 257 (14,79%)	38 / 125 (30,40%)
	SB-/RSF+	37 / 257 (14,40%)	37 / 125 (29,60%)
U und RSF	any+	234 / 259 (90,35%)	-
	U+/RSF+	86 / 259 (33,20%)	86 / 234 (36,75%)
	U+/RSF-	66 / 259 (25,48%)	66 / 234 (28,21%)
	U-/RSF+	82 / 259 (31,66%)	82 / 234 (35,04%)
SB, U und RSF	any+	253 / 253 (100,00%)	-
	SB+/U+/RSF+	36 / 253 (14,23%)	36 / 253 (14,23%)
	SB+/U+/RSF-	12 / 253 (4,74%)	12 / 253 (4,74%)
	SB+/U-/RSF+	12 / 253 (4,74%)	12 / 253 (4,74%)
	SB+/U-/RSF-	25 / 253 (9,88%)	25 / 253 (9,88%)
	SB-/U+/RSF+	48 / 253 (18,97%)	48 / 253 (18,97%)
	SB-/U+/RSF-	52 / 253 (20,55%)	52 / 253 (20,55%)
	SB-/U-/RSF+	68 / 253 (26,88%)	68 / 253 (26,88%)

Bei 114/300 (= 38,00%) Episoden, bei denen zumindest ein CMV-PCR-Test aus Serum und/oder Vollblut vorlag, wurde im Verlauf der Episode zumindest ein positives PCR-Ergebnis in Serum und/oder Vollblut erfasst (entsprechend einer Virämie).

Bei 185/293 (= 63,14%) Episoden, bei denen zumindest ein CMV-PCR-Test aus Urin durchgeführt wurde, konnte im Verlauf der Episode zumindest ein positives PCR-Ergebnis im Urin erfasst werden.

Bei 172/265 (= 64,91%) Episoden, bei denen zumindest ein CMV-PCR-Test aus der RSF erfolgte, wurde im Verlauf der Episode zumindest ein positives PCR-Ergebnis in der RSF erfasst.

Somit waren Episoden mit Virämie signifikant seltener als Episoden mit CMV-Nachweis im Urin ($p < 0,00001$) oder in der RSF ($p < 0,00001$).

3.3.7 Kongruenz der Materialien bezogen auf die Episoden

Bei 253 Episoden wurden PCR-Tests aus allen 3 Materialien (Serum oder Vollblut, Urin und RSF) durchgeführt, wobei zumindest ein positives PCR-Ergebnis im Verlauf der Episode von mindestens einem der Materialien vorlag (siehe Tabelle 10).

Bei 36/253 (= 14,23%) Episoden waren im Verlauf einer Episode die PCR-Ergebnisse aller Materialien zumindest einmal positiv (SB+/U+/RSF+), entsprechend einer Virämie mit Ausscheidung innerhalb einer Episode.

Bei 25/253 (= 9,88%) Episoden lag ein positives PCR-Ergebnis im Serum oder Vollblut vor, bei durchgehend negativen PCR-Befunden während der Episode im Urin und in der RSF (SB+/U-/RSF-), entsprechend einer Virämie ohne nachgewiesene Ausscheidung innerhalb einer Episode.

Unabhängig von der Ausscheidung im Urin oder RSF lag bei 85/253 (= 33,60%) Episoden zumindest ein positives PCR-Ergebnis im Serum oder Vollblut vor, entsprechend einer Virämie.

Bei 168/253 (= 66,40%) Episoden lag ein positives PCR-Ergebnis im Urin und/oder in der RSF vor („Ausscheidung“), bei im Verlauf einer Episode durchgehend negativen PCR-Ergebnissen im Serum und/oder Vollblut (SB-/U+/RSF+; SB-/U+/RSF-; SB-/U-/RSF+), entsprechend einer Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie innerhalb einer Episode.

Somit waren Episoden mit CMV-Ausscheidung (im Urin und/oder in der RSF) ohne Virämie (= 66,40%) signifikant häufiger als Episoden mit Virämie (= 33,60%), Episoden mit Virämie und Ausscheidung (= 14,23%) und Episoden mit Virämie ohne Ausscheidung (= 9,88%) (jeweils $p < 0,00001$).

Kongruenz der Materialien innerhalb der Episoden mit zumindest einem pos. CMV-Nachweis

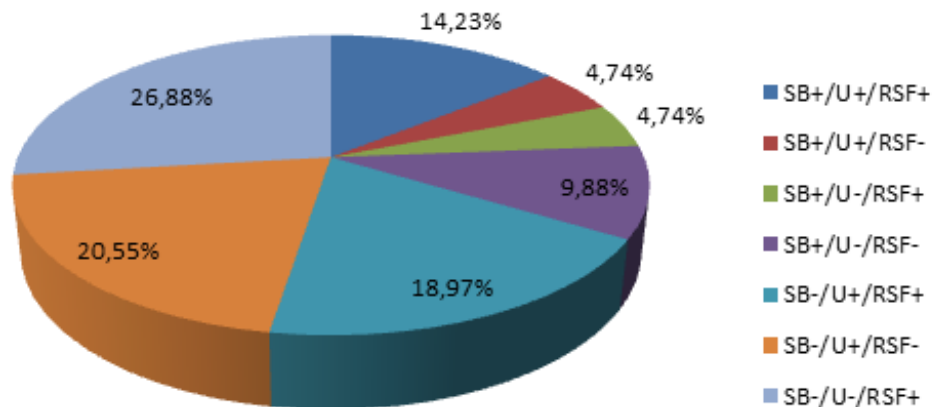


Abbildung 3: Kongruenz der Materialien bezogen auf die Episoden

Die vorangegangene Abbildung 3 zeigt grafisch das prozentuale Auftreten der möglichen CMV-Befundkonstellationen im Verlauf jener 253 Episoden, bei denen PCR-Tests aus allen Materialien (Serum oder Vollblut, Urin und RSF) durchgeführt wurden, mit zumindest einem positiven PCR-Ergebnis im Verlauf der Episode in zumindest einem der Materialien (siehe Tabelle 10).

Tabelle 11: Anzahl der positiven Materialien bei Episoden mit Durchführung von PCR-Tests aller Materialien

1 Material pos. / Anz. Episoden alle Mat. getestet (%)	145 / 253 (57,31%)
2 Materialien pos./ Anz. Episoden alle Mat. getestet (%)	72 / 253 (28,46%)
3 Materialien pos. / Anz. Episoden alle Mat. getestet (%)	36 / 253 (14,23%)

3.3.8 Episoden mit Virämie

Bei 114/321 (= 35,51%) Episoden trat eine Virämie auf:

- Bei 67/114 (= 58,77%) Episoden trat eine Virämie mit definiertem Beginn und Ende auf. Die dokumentierte Dauer betrug 2 – 238 Tage, median 13 Tage.
- Bei 47/114 (= 41,23%) Episoden trat eine Virämie mit unklarem Beginn und/oder Ende auf:

- Bei 32/47 (= 68,09%) Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 1 - 167, median 15,5 Tage.
- Bei 15/47 (= 31,91%) Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder Ende.
- Die Höhe der Virämie betrug initial 95 – 830.000, median 585 Kopien/ml.
- Die Maximalwerte der Virämie während der Episoden betrugen 95 – 8,700.000, median 870 Kopien/ml.
- Bei 34/114 (= 29,82%) Episoden mit Virämie kam es zu ansteigenden Werten der CMV-qPCR- Befunde verglichen mit dem initialen Wert. Dieser Anstieg betrug 10 – 8,697.500, median 2.325 Kopien/ml bzw. 1,89% – 347.900,00%, median 351,11% bezogen auf den Ausgangswert.
- Bei 80/114 (= 70,18%) Episoden mit Virämie wurde zu Beginn der höchste Wert bei den CMV-qPCR- Befunden gemessen und im Anschluss kam es zu einem Absinken dieser Werte.

Bei 50/321 (= 15,58%) Episoden trat eine Virämie ohne nachgewiesene Ausscheidung innerhalb der Episode auf, d.h. entweder waren die PCR-Ergebnisse aus Urin bzw. RSF negativ (28/321 = 8,72%) oder es wurden keine PCR-Tests dieser Materialien durchgeführt (22/321 = 6,85%).

Bei 15/114 (= 13,16%) trat zuerst ein positiver Befund der Ausscheidung und erst im weiteren Verlauf eine Virämie auf (≥ 7 Tage).

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt vor allem eine signifikant erhöhte Rate an durchgeführten CMV-spezifischen virostatistischen Therapien ($p < 0,05$) und eine längere Therapiedauer bei den Episoden mit ansteigenden Werten der CMV-qPCR-Befunde verglichen mit Episoden mit abfallenden Werten der CMV-qPCR-Befunde.

Tabelle 12: Anzahl, Therapiebeginn und Dauer der antiviralen Therapie während virämischen Episoden mit ansteigenden bzw. abfallenden Werten der CMV-qPCR-Befunde

	Ansteigende Werte der CMV-qPCR-Befunde		Abfallende Werte der CMV-qPCR-Befunde		Vergleich der ansteigenden Werte mit abfallenden Werten der CMV-qPCR-Befunde: p-Wert*	
	CMV-spez. virost.- und/oder IG-Th.	CMV-spez. virost.- Th.	CMV-spez. virost.- und/oder IG-Th.	CMV-spez. virost.- Th.	CMV-spez. virost.- und/oder IG-Th.	CMV-spez. virost.- Th.
Antivirale Th. / Gesamtepis. (%)	34 / 34 (100,00%)	31 / 34 (91,18%)	71 / 80 (88,75%)	57 / 80 (71,25%)	0,0557	0,0268
Th.-Dauer min – max; median in Tagen	3 – 374; 78	6 – 374; 49	1 – 374; 27	2 – 374; 15,5		
Intervall Epis. – Th., wenn keine Th. vorbest.: min – max; median in Tagen	0 – 14; 1	0 – 29; 3	0 – 27; 1	0 – 36; 2		
Epis. mit Th.-Beginn < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. der Gruppe (%)	31 / 34 (91,18%)	24 / 34 (70,59%)	65 / 80 (81,25%)	46 / 80 (57,50%)	0,2636	0,2131
Episoden mit Th.-Beginn ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. der Gruppe (%)	3 / 34 (8,82%)	7 / 34 (20,59%)	6 / 80 (7,50%)	11 / 80 (13,75%)	1	0,4043
Antivirale Prophylaxe vor Episoden-Beginn / Epis. der Gruppe (%)	14 / 34 (41,18%)	7 / 34 (20,59%)	33 / 80 (41,25%)	14 / 80 (17,50%)	1	0,7926
Antivirale Prophylaxe vor Virämie-Beginn / Epis. der Gruppe (%)	17 / 34 (50,00%)	8 / 34 (23,53%)	42 / 80 (52,50%)	18 / 80 (22,50%)	0,84	1

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

3.3.8.1 Episoden mit Virämie (SB+/U+/RSF+, SB+/U+/RSF-, SB+/U-/RSF+, SB+/U-/RSF-), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden

Bei 85 Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in Serum oder Vollblut (unabhängig der Ausscheidung) traten bei 17/85 (= 20,00%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Diese Komplikationsrate ist signifikant höher ($p = 0$) als bei 6/168 (= 3,57%) Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie, jedoch nicht signifikant höher ($p = 0,556$) als bei 3/25 (= 12,00%) Episoden mit isolierter Virämie ohne Ausscheidung.

Bei 67/85 (= 78,82%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Diese Koinfektionsrate ist signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie (= 59,52%; $p = 0,0021$), jedoch nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Virämie ohne Ausscheidung (72,00%; $p = 0,5875$). Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1. 71/85 (= 83,53%) Episoden wurden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt, wobei die Therapiedauer 6 - 374 Tage, median 30 Tage betrug. Bei 15/85 (= 17,65%) Episoden erfolgte der Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatischen Therapie ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn.

Tabelle 13: Virämie: Symptome während der Episoden

Symptom	Symptom während Episode / Gesamtepis. (%)
Fieber	5 / 85 (5,88%)
GvHD	5 / 85 (5,88%)
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien	7 / 85 (8,24%)
Makrophagenaktivierungssyndrom	2 / 85 (2,35%)
Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie	2 / 85 (2,35%)
Durchfall/Enteritis	6 / 85 (7,06%)
Splenomegalie	3 / 85 (3,53%)
Hepatomegalie	1 / 85 (1,18%)
CMV Retinitis	0 / 85 (0,00%)
Exitus	1 / 85 (1,18%)
Neurologische Beteiligung	1 / 85 (1,18%)
Husten, Bronchitis, resp. Infekt	1 / 85 (1,18%)
CMV-Pneumonie	6 / 85 (7,06%)
Respiratorische Insuffizienz	2 / 85 (2,35%)
Hauterosionen, Hauteffloreszenzen	2 / 85 (2,35%)

Tabelle 14: Virämie: Koinfektionserreger während der Episoden

Erreger	Episoden mit Infektion / Episoden der Gruppe (%)
Adenovirus	12 / 85 (14,12%)
EBV	17 / 85 (20,00%)
Enterov.	0 / 85 (0,00%)
HHV-6	19 / 85 (22,35%)
HHV-7	4 / 85 (4,71%)
HHV-8	0 / 85 (0,00%)
HSV-1, HSV-2	4 / 85 (4,71%)
Parvovirus B19	3 / 85 (3,53%)
Poliomav. JC	1 / 85 (1,18%)
Poliomav. BK	38 / 85 (44,71%)
Rhinovirus	2 / 85 (2,35%)
RSV	3 / 85 (3,53%)
VZV	2 / 85 (2,35%)

3.3.8.2 Episoden mit Virämie und ohne nachgewiesene Ausscheidung (SB+/Ausscheidung- = isolierte Virämie), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden

Bei 25 Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in Serum oder Vollblut und negativen Werten in Urin und RSF während einer Episode traten bei 3/25 (= 12,00%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Diese Komplikationsrate ist nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie (= 3,57%; $p = 0,0953$).

Bei 18/25 (= 72,00%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Diese Koinfektionsrate ist nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie (= 59,52%; $p = 0,2764$).

Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1. 19/25 (= 76,00%) Episoden wurden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt, wobei die Therapiedauer 8 - 374 Tage, median 27 Tage betrug. Bei 0/25 (= 0,00%) Episoden erfolgte der Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatischen Therapie ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn.

Tabelle 15: SB+/Ausscheidung- : Symptome während der Episoden

Symptom / Komplikation	Episoden mit Symptom / Gesamtepisoden der Gruppe (%)
CMV-Pneumonie	1 / 25 (4,00%)
Durchfall/Enteritis	1 / 25 (4,00%)
Exitus	1 / 25 (4,00%)
GVHD	1 / 25 (4,00%)
Splenomegalie	1 / 25 (4,00%)

Tabelle 16: SB+/Ausscheidung- : Koinfektionserreger während der Episoden

Erreger	Episoden mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)
Adenovirus	5 / 25 (20,00%)
EBV	5 / 25 (20,00%)
HHV-6	4 / 25 (16,00%)
HHV-7	2 / 25 (8,00%)
HSV-1, HSV-2	1 / 25 (4,00%)
Parvovirus B19	1 / 25 (4,00%)
Poliomav. BK	11 / 25 (44,00%)
Rhinovirus	1 / 25 (4,00%)

3.3.9 Episoden mit Ausscheidung (U und/oder RSF positiv)

Bei 271/321 (= 84,42%) Episoden konnte eine Ausscheidung von CMV **im Urin und/oder in der Rachenspülflüssigkeit** nachgewiesen werden:

- Bei 111/271 (= 40,96%) Episoden trat eine Ausscheidung mit definiertem Beginn und Ende auf. Die dokumentierte Dauer betrug 1 – 150, median 10 Tage.
- Bei 160/271 (= 59,04%) Episoden trat eine Ausscheidung mit unklarem Beginn oder Ende auf:
 - o Bei 90/160 (= 56,25%) Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 1 - 167, median 15,5 Tage.
 - o Bei 70/160 (= 43,75%) Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder ohne ein definiertes Ende.

Bei 185/321 (= 57,63%) Episoden trat eine nachgewiesene Ausscheidung des Virus im Urin auf:

- Bei 38/185 (= 20,54%) Episoden mit Ausscheidung im Urin kam es zu ansteigenden Werten der CMV-qPCR- Befunde verglichen mit dem initialen Wert. Dieser Anstieg betrug 80 – 1,310.000, median 5.225 Kopien/ml bzw. 5,56% – 99.900,00%, median 696,78% bezogen auf den Ausgangswert.
- Bei 147/185 (= 79,46%) Episoden mit Ausscheidung im Urin wurde zu Beginn der höchste Wert bei den CMV-qPCR- Befunden gemessen und im Anschluss kam es zu einem Absinken dieser Werte.
- Die Höhe der Virurie betrug initial 72 – 8,500.000, median 2.100 Kopien/ml.
- Die Maximalwerte der Virurie während der Episoden betragen 72 – 8,500.000, median 3.100 Kopien/ml.

Bei 172/321 (= 53,58%) Episoden konnte eine Ausscheidung des Virus in der RSF festgestellt werden. Die Auswertung der Quantifizierung der PCR-Befunde in der RSF erscheint aufgrund der präanalytischen Variabilität (nicht standardisierte Probengewinnung mit variabler Spülflüssigkeit) nicht sinnvoll.

Bei 207/321 (= 64,49%) Episoden konnte eine Ausscheidung von CMV im U und/oder in der RSF ohne virämischen Verlauf innerhalb der Episoden nachgewiesen werden, d.h. entweder waren die PCR-Ergebnisse aus Serum bzw. Vollblut negativ (186/207 = 89,86%) oder es wurden keine PCR-Tests dieser Materialien durchgeführt (21/207 = 10,14%).

3.3.9.1 Episoden mit Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie (Ausscheidung+/SB- = isolierte Ausscheidung), wenn alle 3 Materialien im Verlauf getestet wurden

Bei 168 Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen im Urin und/oder in der RSF und negativen Werten in Serum und Vollblut während einer Episode traten bei 6/168 (= 3,57%) Episoden Komplikationen bzw. Symptome auf. Bei 100/168 Episoden (= 59,52%) wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1. 100/168 (= 59,52%) Episoden wurden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt, wobei die Therapiedauer

1 – 221, median 10,5 Tage betrug. Bei 23/168 (= 13,69%) Episoden erfolgte der Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatischen ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn. 150/168 (= 89,29%) Episoden konnten als Reaktivierungen und 18/168 (= 10,71%) als Primärinfektionen eingestuft werden.

Tabelle 17: Ausscheidung+/SB- : Symptome während der Episoden

Symptom / Komplikation	Episoden mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)
CMV-Pneumonie	1 / 168 (0,60%)
CMV-Retinitis	1 / 168 (0,60%)
Durchfall/Enteritis	2 / 168 (1,19%)
Fieber	1 / 168 (0,60%)
GVHD	1 / 168 (0,60%)
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien	1 / 168 (0,60%)
Husten, Bronchitis, resp. Infekt	1 / 168 (0,60%)
Splenomegalie	1 / 168 (0,60%)

Tabelle 18: Ausscheidung+/SB- : Koinfektionserreger während der Episoden

Erreger	Episoden mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)
Adenovirus	16 / 168 (9,52%)
EBV	38 / 168 (22,62%)
Enterov.	2 / 168 (1,19%)
HHV-6	21 / 168 (12,50%)
HHV-7	20 / 168 (11,90%)
HHV-8	3 / 168 (1,79%)
HSV-1, HSV-2	3 / 168 (1,79%)
Parvovirus B19	3 / 168 (1,79%)
Poliomav JC	5 / 168 (2,98%)
Poliomav. BK	44 / 168 (26,19%)
RSV	2 / 168 (1,19%)
VZV	1 / 168 (0,60%)

3.3.10 Episoden mit Ausscheidung (U und/oder RSF pos.) und Virämie (S und/oder B pos.)

Bei 64/321 (= 19,58%) Episoden wurde sowohl eine Virusausscheidung im Urin und/oder in der Rachenspülflüssigkeit (U/RSF) nachgewiesen, als auch eine Virämie. Diese 64 Episoden teilen sich wie folgt auf:

- Bei 35/64 (= 54,69%) Episoden war der initiale Befund sowohl im S/B als auch im U/RSF positiv (= zeitliche Differenz < 7 Tage), entsprechend einer Virämie mit Ausscheidung.
- Bei 14/64 (= 21,88%) Episoden trat zuerst eine Virämie und erst im weiteren Verlauf ein positiver Befund der Ausscheidung auf (≥ 7 Tage). Das dokumentierte zeitliche Intervall betrug 7 – 54, median 15,5 Tage. Es traten bei 2/14 (= 14,29%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 13/14 (= 92,86%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 3, median 1.
- Bei 15/64 (= 23,44%) Episoden trat zuerst ein positiver Befund der Ausscheidung und erst im weiteren Verlauf eine Virämie auf (≥ 7 Tage). Das dokumentierte zeitliche Intervall betrug 7 – 58, median 14 Tage. Es traten bei 2/15 (= 13,33%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 11/21 (= 73,33%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 4, median 1.
- Bei 30/64 (= 46,88%) Episoden kam es zu einem gemeinsamen, zeitlichen Ende der Virämie und der Ausscheidung (= zeitliche Differenz < 7 Tage).
- Bei 15/64 (= 23,44%) Episoden war die Ausscheidung länger positiv als die Virämie (≥ 7 Tage). Das beobachtete zeitliche Intervall betrug 7 – 40, median 13 Tage. Es traten bei 2/15 (= 13,33%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 11/15 (= 73,33%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 4, median 1.
- Bei 19/64 (= 29,69%) Episoden war die Virämie länger positiv als die Ausscheidung (≥ 7 Tage). Das beobachtete zeitliche Intervall betrug 7 – 56, median 14 Tage. Es traten bei 5/19 (= 26,32%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei 14/19 (= 73,68%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 2, median 1.

Somit trat zu Beginn der Episoden die Virämie und Ausscheidung signifikant häufiger gleichzeitig (= 54,69%) auf als hintereinander (erst Virämie, dann Ausscheidung in 21,88%, $p < 0,00001$; zuerst Ausscheidung, dann Virämie in 23,44%; $p = 0,0003$).

Bei signifikant mehr Episoden endeten Virämie und Ausscheidung gleichzeitig (= 46,88%) als hintereinander (Ende der Virämie vor Ende der Ausscheidung in 23,44%, $p = 0,0092$; Ende der Ausscheidung vor Ende der Virämie in 26,69%; $p = 0,045$).

3.3.10.1 Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) innerhalb der Episoden

Bei 36 Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in S und/oder B, U und RSF während einer Episode, traten bei 7/36 (= 19,44%) Episoden Komplikationen / Symptome auf. Diese Komplikationsrate ist signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie (= 3,57%; $p = 0,0024$), jedoch nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Virämie ohne Ausscheidung (= 12,00%; $p = 0,5047$).

Bei 29 von 36 Episoden (= 80,56%) wurden Koinfektionen festgestellt. Diese Koinfektionsrate ist signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie (= 59,52%; $p = 0,0216$), jedoch nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Virämie ohne Ausscheidung (72,00%; $p = 0,5398$).

Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 4, median 1.

35/36 (= 97,22%) Episoden wurden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt, wobei die Therapiedauer 6 – 374, median 25 Tage betrug. Diese Rate an CMV-spezifischen virostatischen Therapien (= 97,22%) war signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung (= 59,52%; $p < 0,00001$) und Episoden mit isolierter Virämie (= 76,00%; $p = 0,0157$).

Bei 14/36 (= 38,89%) Episoden erfolgte der Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatischen Therapie ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn.

Tabelle 19: SB+/U+/RSF+: Symptome während der Episoden

Symptom / Komplikation	Episoden mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)
CMV-Pneumonie	4 / 36 (11,11%)
Durchfall/Enteritis	1 / 36 (2,78%)
Fieber	1 / 36 (2,78%)
GVHD	1 / 36 (2,78%)
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien	3 / 36 (8,33%)
Hepatomegalie	2 / 36 (5,56%)
Makrophagenaktivierungssyndrom	1 / 36 (2,78%)
Neurologische Beteiligung	2 / 36 (5,56%)
Respiratorische Insuffizienz	3 / 36 (8,33%)
TMA - thrombotische Mikroangiopathie	1 / 36 (2,78%)

Tabelle 20: SB+/U+/RSF+: Koinfektionserreger während der Episoden

Erreger	Episoden mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)
Adenovirus	4 / 36 (11,11%)
EBV	9 / 36 (25,00%)
HHV-6	6 / 36 (16,67%)
HHV-7	1 / 36 (2,78%)
Poliomav. JC	1 / 36 (2,78%)
Poliomav. BK	16 / 36 (44,44%)
Rhinovirus	1 / 36 (2,78%)
RSV	2 / 36 (5,56%)
VZV	2 / 36 (5,56%)

3.3.11 Vergleich der Episoden mit Virämie / Episoden mit Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie / Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien

Es folgt der tabellarische Vergleich der aufgetretenen Symptome / Komplikationen und Koinfektionen während der Episoden (bei denen alle 3 Materialien während der Episoden bestimmt wurden), bei Episoden mit Virämie (SB+/U+/RSF+, SB+/U+/RSF-, SB+/U-/RSF+, SB+/U-/RSF-; siehe Kapitel 3.3.8.1), Episoden mit Virämie ohne nachgewiesene Ausscheidung (SB+/Ausscheidung- = isolierte Virämie; siehe Kapitel 3.3.8.2), Episoden mit Ausscheidung ohne nachgewiesene Virämie (Ausscheidung+/SB- = isolierte Ausscheidung; siehe Kapitel 3.3.9.1) und Episoden

mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+; siehe Kapitel 3.3.10.1). Außerdem folgt ein Vergleich der virämisch verlaufenden Episoden (SB+/U+/RSF+, SB+/U+/RSF-, SB+/U-/RSF+, SB+/U-/RSF-) mit Episoden mit isolierter Ausscheidung (Ausscheidung+/SB-) und ein Vergleich der Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) mit Episoden mit isolierter Ausscheidung (Ausscheidung+/SB-) inklusive Berechnung der jeweiligen p-Werte mittels Fisher Exact Test.

Tabelle 21: Vergleich der aufgetretenen Symptome während der Episoden: SB+/Ausscheidung-, Ausscheidung+/SB-, SB+/U+/RSF+, Virämie

Symptom / Komplikation	SB+/Aus- scheidung-: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Aus- scheidung+/ SB-: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	SB+/U+/RSF+: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Virämie: Epis. mit Symptom / Gesamt- epis. der Gruppe (%)	Vergleich der Epis.: Virämie vs. isol. Aus- scheidung: p-Wert*	Vergleich der Epis.: SB+/U+/RSF+ vs. isol. Aus- scheidung: p-Wert*
CMV- Pneumonie	1 / 25 (4,00%)	1 / 168 (0,60%)	4 / 36 (11,11%)	6 / 85 (7,06%)	0,0065	0,0037
CMV-Retinitis	0 / 25 (0,00%)	1 / 168 (0,60%)	0 / 36 (0,00%)	0 / 85 (0,00%)	1	1
Durchfall/ Enteritis	1 / 25 (4,00%)	2 / 168 (1,19%)	1 / 36 (2,78%)	6 / 85 (7,06%)	0,0188	0,4433
Exitus	1 / 25 (4,00%)	0 / 168 (0,00%)	0 / 36 (0,00%)	1 / 85 (1,18%)	0,336	1
Fieber	0 / 25 (0,00%)	1 / 168 (0,60%)	1 / 36 (2,78%)	5 / 85 (5,88%)	0,0173	0,3225
GvHD	1 / 25 (4,00%)	1 / 168 (0,60%)	1 / 36 (2,78%)	5 / 85 (5,88%)	0,0173	0,3225
Hämatolog. Beteiligung / Zytopenien	0 / 25 (0,00%)	1 / 168 (0,60%)	3 / 36 (8,33%)	7 / 85 (8,24%)	0,0024	0,018
Haut- erosionen, Hauteffloresz.	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	0 / 36 (0,00%)	2 / 85 (2,35%)	0,112	1
Hepato- megalie	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	2 / 36 (5,56%)	1 / 85 (1,18%)	0,336	0,0304
Husten, Bronchitis, resp. Infekt	0 / 25 (0,00%)	1 / 168 (0,60%)	0 / 36 (0,00%)	1 / 85 (1,18%)	1	1
Makrophagen- aktivierungs- syndrom	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	1 / 36 (2,78%)	2 / 85 (2,35%)	0,112	0,1765
Neurologische Beteiligung	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	2 / 36 (5,56%)	1 / 85 (1,18%)	0,336	0,0304
Resp. Insuffizienz	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	3 / 36 (8,33%)	2 / 85 (2,35%)	0,112	0,0051
Spleno- megalie	1 / 25 (4,00%)	1 / 168 (0,60%)	0 / 36 (0,00%)	3 / 85 (3,53%)	0,1117	1
Trans- plantations- assoz. Mikroangio- phtie	0 / 25 (0,00%)	0 / 168 (0,00%)	1 / 36 (2,78%)	2 / 85 (2,35%)	0,112	0,1765

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

Es zeigen sich größtenteils prozentuell höhere Komplikationsraten bei Episoden mit Virämie im Vergleich zu Episoden mit isolierter Ausscheidung (Ausscheidung+/SB-). Signifikant höher sind diese Raten bei den Symptomen CMV-Pneumonie,

Durchfall/Enteritis, Fieber, GvHD und hämatologische Beteiligung/Zytopenien ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$; siehe Tabelle 21).

Außerdem sind die Komplikationsraten für die Symptome CMV-Pneumonie, hämatologische Beteiligung/Zytopenien, Hepatomegalie, neurologische Beteiligung und respiratorische Insuffizienz signifikant höher ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$; siehe Tabelle 21) bei Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) im Vergleich zu Episoden mit isolierter Ausscheidung (Ausscheidung +/SB-).

Tabelle 22: Vergleich der aufgetretenen Koinfektionen während der Episoden mit SB+/Ausscheidung-, Ausscheidung+/SB- und SB+/U+/RSF+

Erreger	SB+/Aus- scheidung-: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Aus- scheidung+/ SB-: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	SB+/U+/RSF+: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Virämie: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Vergleich der Epis.: Virämie vs. isol. Aus- scheidung: p-Wert*	Vergleich der Epis.: SB+/U+/RSF+ vs. isol. Aus- scheidung: p-Wert*
Adenovirus	5 / 25 (20,00%)	16 / 168 (9,52%)	4 / 36 (11,11%)	12 / 85 (14,12%)	0,2927	0,7597
EBV	5 / 25 (20,00%)	38 / 168 (22,62%)	9 / 36 (25,00%)	17 / 85 (20,00%)	0,7473	0,8277
Enterov.	0 / 25 (0,00%)	2 / 168 (1,19%)	0 / 36 (0,00%)	0 / 85 (0,00%)	0,552	1
HHV-6	4 / 25 (16,00%)	21 / 168 (12,50%)	6 / 36 (16,67%)	19 / 85 (22,35%)	0,0468	0,5869
HHV-7	2 / 25 (8,00%)	20 / 168 (11,90%)	1 / 36 (2,78%)	4 / 85 (4,71%)	0,0721	0,1339
HHV-8	0 / 25 (0,00%)	3 / 168 (1,79%)	0 / 36 (0,00%)	0 / 85 (0,00%)	0,5529	1
HSV-1, HSV-2	1 / 25 (4,00%)	3 / 168 (1,79%)	0 / 36 (0,00%)	4 / 85 (4,71%)	0,2288	1
Parvovirus B19	1 / 25 (4,00%)	3 / 168 (1,79%)	0 / 36 (0,00%)	3 / 85 (3,53%)	0,4067	1
Poliomav. JC	0 / 25 (0,00%)	5 / 168 (2,98%)	1 / 36 (2,78%)	1 / 85 (1,18%)	0,6669	1
Poliomav. BK	11 / 25 (44,00%)	44 / 168 (26,19%)	16 / 36 (44,44%)	38 / 85 (44,71%)	0,0043	0,0426
Rhinovirus	1 / 25 (4,00%)	0 / 168 (0,00%)	1 / 36 (2,78%)	2 / 85 (2,35%)	0,112	0,1765
RSV	0 / 25 (0,00%)	2 / 168 (1,19%)	2 / 36 (5,56%)	3 / 85 (3,53%)	0,3383	0,1441
VZV	0 / 25 (0,00%)	1 / 168 (0,60%)	2 / 36 (5,56%)	2 / 85 (2,35%)	0,2619	0,081

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

Es zeigen sich signifikant ($p = 0,0468$ bzw. $p = 0,0043$; siehe Tabelle 22) höhere Koinfektionsraten für die Koinfektionserreger HHV-6 und Poliomavirus BK bei Episoden mit Virämie im Vergleich zu isolierten Ausscheidungs-Episoden.

Außerdem zeigt sich eine signifikant ($p = 0,0426$; siehe Tabelle 22) höhere Koinfektionsrate für das Poliomavirus BK bei Episoden positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) im Vergleich zu isolierten Ausscheidungs-Episoden.

3.3.12 Antivirale Therapien in den einzelnen Episoden

Bei 251/321 (= 78,19%) Episoden wurde eine virostatistische- und/oder IG- Therapie (Definition siehe Kapitel 2) angewandt.

Bei 186/321 (= 57,94%) Episoden wurde eine CMV-spezifische virostatistische Therapie (Definition siehe Kapitel 2) durchgeführt.

Tabelle 23: Anzahl, Therapiebeginn und Dauer der antiviralen Therapie während der Episode

	CMV-spez.-virost.- und/oder IG- Therapie	CMV-spez.-virost.- Therapie
Antivirale Therapie / Gesamtepisoden (%)	251 / 321 (78,19%)	186 / 321 (57,94%)
Therapiedauer min – max; median in Tagen	1 – 1.481; 25	1 – 374; 14
Intervall Episode – Therapie, wenn keine Therapie vorbestehend: min – max; median in Tagen	0 – 55; 1	0 – 144; 3
Episoden mit Therapiebeginn < 7 Tage nach Episodenbeginn / Gesamtepis. mit antiviraler Th. (%)	224 / 251 (89,24%)	144 / 186 (77,42%)
Episoden mit Therapiebeginn ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn / Gesamtepis. mit antiviraler Th. (%)	27 / 251 (10,76%)	42 / 186 (22,58%)
Antivirale Prophylaxe vor Episoden-Beginn / Gesamtepis. (%)	101 / 321 (31,46%)	35 / 321 (10,90%)
Antivirale Prophylaxe vor Virämie-Beginn / Gesamtepis. mit Virämie (%)	59 / 114 (51,75%)	26 / 114 (22,81%)

Tabelle 24: Antivirale Therapie

Therapeutikum	Anz. der Episoden / Gesamtepisoden (%)	Dauer min – max; median in Tagen
Aciclovir (Zovirax®)	11 / 321 (3,43%)	(5 – 26), 16
Valaciclovir (Valtrex®)	7 / 321 (2,18%)	(1 - 24), 4
Ganciclovir (Cymevene®)	101 / 321 (31,46%)	1 – 238; 10
Valganciclovir (Valcyte®)	80 / 321 (24,92%)	1 – 76; 11
Cidofovir (Vistide®)	59 / 321 (18,38%)	1 - 374; 64
Foscavir (Foscarnet®)	21 / 321 (6,54%)	6 - 96; 14
IVIG, i.v. IgG/IgM, IgVena®, Octagam®, Intratect®	153 / 321 (47,66%)	1 – 1.449; 8,5
IgM angereicherte IVIG, Pentaglobin®	7 / 321 (2,18%)	1 - 96; 3
Cytotect®	141 / 321 (43,93%)	1 - 291; 5
Subcuvia® (sclg)	6 / 321 (1,87%)	243 – 1.481; 300

Eine antivirale Prophylaxe wurde bei 101/321 (= 31,46%) Episoden als virostatistische und/oder IG - Therapie vor Episodenbeginn durchgeführt.

Bei 35/321 (= 10,90%) Episoden wurde eine antivirale Prophylaxe als CMV-spezifische virostatistische Therapie vor Episodenbeginn durchgeführt.

Bei 26/114 (= 22,81%) Episoden, bei denen eine Virämie auftrat, wurde bereits vor dem Auftreten der Virämie eine CMV-spezifische virostatistische Therapie vorgenommen.

3.3.13 Koinfektionen

Koinfektionen (definiert als positiver Nukleinsäure-Nachweis mit anderen viralen Erregern) traten bei 185/321 (= 57,63%) Episoden auf und insgesamt bei 64/99 (= 64,64%) Patientinnen und Patienten. Die Anzahl an Koinfektionen betrug 1 – 5, median 1 Infektion pro Episode.

Mehrfach-Koinfektionen (Infektionen mit mindestens 2 verschiedenen Koinfektionserregern) traten bei 76/321 (= 23,68%) Episoden und bei 35/99 (= 35,35%) Patientinnen und Patienten auf.

Frühester Beginn der Koinfektion:

- a) 4 Wochen vor der CMV-Episode bis zum Beginn der Episode: 78/185 (= 42,16%)
- b) Beginn der CMV-Episode bis 4 Wochen nach Beginn: 91/185 (= 49,19%)
- c) 4 Wochen nach CMV-Episodenbeginn bis 4 Wochen nach Ende der CMV-Episode: 16/185 (= 8,65%)

Tabelle 25: Anzahl der Koinfektionserreger während der Episoden

Erreger	Episoden mit Co-Infektion / Gesamtepisoden (%)	Pat. m. Co-Inf. / Gesamtpat. (%)
Adenovirus	28 / 321 (8,72%)	18 / 99 (18,18%)
EBV	61 / 321 (19,00%)	26 / 99 (26,26%)
Enterov.	3 / 321 (0,93%)	3 / 99 (3,03%)
HHV-6	51 / 321 (15,89%)	30 / 99 (30,30%)
HHV-7	25 / 321 (7,79%)	15 / 99 (15,15%)
HHV-8	3 / 321 (0,93%)	3 / 99 (3,03%)
HSV-1, HSV-2	8 / 321 (2,49%)	7 / 99 (7,07%)
Parvovirus B19	5 / 321 (1,56%)	7 / 99 (7,07%)
Poliomav JC	6 / 321 (1,87%)	2 / 99 (2,02%)
Poliomav. BK	89 / 321 (27,73%)	30 / 99 (30,30%)
Rhinovirus	3 / 321 (0,93%)	2 / 99 (2,02%)
RSV	5 / 321 (1,56%)	4 / 99 (4,04%)
VZV	3 / 321 (0,93%)	3 / 99 (3,03%)

3.3.14 Beschriebene Symptome / Komplikationen während der CMV-Infektion

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Symptome / Komplikationen, welche während der Episoden beschrieben wurden und vom Behandlungsteam als möglicherweise mit CMV assoziiert eingestuft wurden, ohne dass im Einzelfall eine Kausalität nachgewiesen (bzw. ausgeschlossen) werden konnte. Insgesamt konnten bei 28/321 (= 8,72%) Episoden Symptome / Komplikationen mit möglicher Assoziation zu CMV gefunden werden.

Tabelle 26: CMV-Symptome / Komplikationen während der Episoden

Symptom	Symptom während Episode / Gesamtepisoden (%)
Fieber*	7 / 321 (2,18%)
GvHD*	5 / 321 (1,56%)
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien*	10 / 321 (3,16%)
Makrophagenaktivierungssyndrom*	2 / 321 (0,62%)
Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie*	2 / 321 (0,62%)
Durchfall/Enteritis*	9 / 321 (2,80%)
Splenomegalie*	3 / 321 (1,93%)
Hepatomegalie*	1 / 321 (0,31%)
CMV-Retinitis*	1 / 321 (0,31%)
Exitus*	3 / 321 (0,93%)
Neurologische Beteiligung*	1 / 321 (0,31%)
Husten, Bronchitis, resp. Infekt*	2 / 321 (0,62%)
CMV-Pneumonie*	9 / 321 (2,80%)
Respiratorische Insuffizienz*	2 / 321 (0,62%)
Hauterosionen, Hauteffloreszenzen*	3 / 321 (0,93%)

*Analyse einer möglichen CMV-Assoziation (siehe Text):

Durchfall / Enteritis: Die Diagnosestellung erfolgte:

- Bei 3/9 Fällen durch entsprechende gastrointestinale Symptomatik in Kombination mit positivem CMV-PCR-Nachweis in Serum / Vollblut (2/3 pos., 1/3 neg.), Urin (2/3 pos., 1/3 nicht bestimmt) und/oder RSF (1/3 pos., 1/3 neg., 1/3 nicht bestimmt).
- Bei 4/9 Episoden durch eine Darmbiopsie mit positivem CMV-Nachweis in Kombination mit entsprechender gastrointestinaler Symptomatik und positivem CMV-PCR-Nachweis in Serum / Vollblut (3/4 pos., 1/4 neg.), Urin (1/4 pos., 3/4 neg.) und/oder RSF (3/4 Episoden pos., 1/4 Episoden neg.).
- Bei 2/9 Episoden im Rahmen einer postnatalen CMV-Infektion mit gastrointestinaler Symptomatik und positivem CMV-PCR-Nachweis in Serum / Vollblut (2/2 pos.), Urin (2/2 pos.), RSF (1/2 pos., 1/2 neg.) und Stuhl (2/2 pos).

CMV-Pneumonie: Die Diagnosestellung erfolgte:

- Bei 5/9 Episoden durch das radiologische Bild einer Pneumonie in Kombination mit respiratorischer Symptomatik, aktiver CMV-Infektion mit PCR-Nachweis in Serum / Vollblut (5/5 pos.), Urin (2/5 pos., 1/5 neg., 2/5 nicht bestimmt) und/oder RSF (2/5 pos., 1/5 neg., 2/5 nicht bestimmt) sowie durch Sputum-/Trachealsekret-/BAL-Analyse (2/5 pos, 3/5 nicht bestimmt).
- Bei 4/9 Episoden im Rahmen einer postnatalen CMV-Infektion mit entsprechender respiratorischer Symptomatik, positivem CMV-PCR-Nachweis in Serum / Vollblut (3/4 pos., 1/4 neg.), Urin (3/4 pos., 1/4 neg.) und/oder RSF (3/4 pos., 1/4 neg.), jedoch ohne Durchführung einer BAL- oder Sputumanalyse.

Husten, Bronchitis und respiratorische Infekte: Die Diagnosestellung erfolgte bei beiden Episoden durch entsprechende respiratorische Symptomatik, positive CMV-PCR-Tests in Serum / Vollblut, Urin und/oder RSF und durch Sputum-/Trachealsekret-/BAL-Analyse (2/2 pos.).

Neurologische Beteiligung: Die Diagnosestellung erfolgte bei dieser Episode durch ein Schädel-MRI, welches Veränderungen im Bereich des Corpus callosum als Hinweis für sekundäre Schädigung im Rahmen einer konnatalen CMV-Infektion zeigte, und zusätzlichem Nachweis von CMV im Liquor sowie in den CMV-PCR-Tests in Serum / Vollblut, Urin und RSF.

Makrophagenaktivierungssyndrom: Die Diagnosestellung erfolgte:

- Bei einer von zwei Episoden durch eine aktive CMV-Infektion, nachgewiesen in den PCR-Tests aus Serum / Vollblut, Urin und RSF, und die deutlich erhöhten Hämophagozytoseparameter (sIL-2R, Ferritin, nicht jedoch TNF-alpha), welche für ein Makrophagenaktivierungs-/Hämophagozytose-Syndrom sprechen und möglicherweise durch CMV-getriggert worden sein könnten.
- Bei einer von zwei Episoden durch eine entsprechende Klinik mit Hyperferritinämie, Fieber, Panzytämie in Kombination mit aktiver CMV-Infektion und Nachweis des Virus in den CMV-qPCR-Tests aus Serum / Vollblut und RSF.

Exitus:

- Bei 1/3 Episoden erfolgte der Exitus letalis infolge einer Durchwanderungsperitonitis mit Nierenversagen. Bereits vorher kam es zu einer schweren (möglicherweise CMV-getriggerten) Darm-GvHD mit Übergang in eine Colitis ulcerosa ähnliche, hämorrhagische Enterokolitis mit rezidivierenden Darmblutungen, enteralen Septikämien, einer therapieresistenten CMV- und Adenovirusinfektion trotz multipler antiviraler Therapien und einer therapieresistenten Thrombopenie infolge einer Splenomegalie. Durch eine Dickdarm-Biopsie konnte eine CMV-positive, ulzeröse Kolitis festgestellt werden (siehe Enteritis). Ein positiver CMV-PCR-Befund konnte im Serum / Vollblut (1/1 pos.) nachgewiesen werden, wobei Urin und RSF nicht bestimmt wurden.
- Bei 1/3 Episoden erfolgte der Exitus letalis infolge einer interstitiellen Pneumonie (Unterlappenpneumonie) bei wiederholten CMV-Reaktivierungen und CMV-positiver BAL-Analyse sowie positivem CMV-PCR-Nachweis: Serum / Vollblut (1/1 pos.), Urin (1/1 nicht bestimmt), RSF (1/1 nicht bestimmt).
- Bei 1/3 Episoden erfolgte der Exitus letalis infolge einer radiologisch festgestellten interstitiellen Pneumonie (keine Sputumdiagnostik, keine BAL) und positivem CMV-PCR-Nachweis: Serum / Vollblut (1/1 pos.), Urin (1/1 nicht bestimmt), RSF (1/1 nicht bestimmt).

Die Symptome Fieber, GvHD, hämatologische Beteiligung / Zytopenien, TMA, Splenomegalie, Hepatomegalie, CMV-Retinitis, respiratorische Insuffizienz, Hauterosionen / Hauteffloreszenzen wurden vom Behandlungsteam bei aktiver CMV-Infektion und Nachweis des Virus in den PCR-Tests aus Serum / Vollblut, Urin oder RSF, als möglicherweise mit CMV-assoziiert eingestuft wurden, ohne dass im Einzelfall eine Kausalität nachgewiesen (bzw. ausgeschlossen) werden konnte.

3.4 Auswertung der Episoden der einzelnen Gruppen

Es folgt nun die Auswertung der Episoden der Patientinnen und Patienten mit alloHSCT bzw. autoHSCT und Episoden ohne HSCT.

Im Anhang befinden sich außerdem die Tabellenübersichten mit den wichtigsten erhobenen Parametern für die Auswertung der Episoden einzelner Gruppen.

Folgende Gruppen wurden unterteilt:

- Alle Episoden
- Allogene HSCT
- Autologe HSCT
- Keine HSCT
- SB+/U+/RSF+
- SB+/Ausscheidung-
- Ausscheidung+/SB-
- Episoden mit Komplikationen / Symptomen
- Episoden-Beginn: Zuerst Virämie positiv, im Verlauf (≥ 7 Tage) Ausscheidung pos.
- Epis.-Beginn: Zuerst Ausscheidung pos., im Verlauf (≥ 7 Tage) Virämie pos.
- Epis.-Ende: Virämie länger pos. als die Ausscheidung (≥ 7 Tage)
- Epis.-Ende: Ausscheidung länger pos. als die Virämie (≥ 7 Tage)
- Maligne hämatologische Erkrankungen
- Nichtmaligne hämatologische Erkrankungen
- Solide Tumoren
- Andere Erkrankungen
- Konnatale CMV-Erkrankung
- ALL
- AML
- Lymphome
- Therapiebeginn der virostatistischen- bzw. Immunglobulin-Therapie ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn

- Therapiebeginn der virostatistischen- bzw. Immunglobulin-Therapie < 7 Tage nach Episodenbeginn
- Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatistischen Therapie ≥ 7 Tage nach Episodenbeginn
- Therapiebeginn der CMV-spezifischen virostatistischen Therapie < 7 Tage nach Episodenbeginn
- CMV-spezifische virostatistische Therapie bereits vor Virämie
- Keine CMV-spezifische virostatistische Therapie vor Virämie

3.4.1 Patientinnen und Patienten mit HSCT

Bei 38/99 Patientinnen und Patienten (= 38,38%) traten CMV-Episoden in zeitlichem Zusammenhang bzw. nach einer HSCT auf:

- alloHSCT:
 - o Bei 30 von insgesamt 99 (= 30,30%) Pat. mit CMV-Episoden
 - o Bei 30 von insgesamt 100 (= 30,00%) Pat. nach alloHSCT (erhoben mittels der Liste der Empfängerinnen bzw. Empfänger einer HSCT)
- autoHSCT:
 - o Bei 11 von insgesamt 99 (= 12,22%) Pat. mit CMV-Episoden
 - o Bei 11 von insgesamt 63 (= 17,46%) Pat. nach autoHSCT (erhoben mittels der Liste der Empfängerinnen bzw. Empfänger einer HSCT)

3.4.1.1 Episoden von Patientinnen und Patienten mit alloHSCT

Bei dieser Patientinnen- und Patientengruppe traten 117/321 (= 36,45%) Episoden mit Nachweis von CMV in der PCR-Analyse auf:

- 9/117 (= 7,69%) Episoden traten unmittelbar vor der HSCT (< 30 Tage vor HSCT) auf.
- 31/117 (= 26,50%) Episoden traten innerhalb von 100 Tagen nach HSCT auf.
- 77/117 (= 65,81%) Episoden hatten ihren Beginn nach 100 Tagen und mehr nach HSCT.
- Das zeitliche Intervall zwischen alloHSCT und 1. Episode nach alloHSCT betrug 11 – 399, median 41 Tage.

- 77/117 (= 65,81%) Episoden hatten einen definierten Beginn und ein definiertes Ende. Die dabei dokumentierte Dauer betrug 2 - 238, median 14 Tage.
- 40/117 (= 34,19%) Episoden hatten einen unklaren Beginn und/oder ein unklares Ende.
 - o Bei 13/40 (= 32,5%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 2 - 128, median 22 Tage.
 - o Bei 27/40 (= 67,5%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder Ende.
- Bei 50/117 (= 42,74%) Episoden trat eine Virämie auf

Bei Patientinnen und Patienten, welche eine alloHSCT erhielten, traten bei 15/117 (= 12,82%) Episoden Komplikationen / Symptome auf, wobei die Anzahl der Komplikationen pro Episode 1 – 5, median 2 betrug. 2/15 (= 13,33%) Episoden begannen unmittelbar vor HSCT (= bis 30 Tage vor HSCT) und 5/15 (= 33,33%) Episoden hatten ihren Beginn innerhalb von 100 Tagen nach HSCT. 8/15 (= 53,33%) Episoden mit Komplikationen / Symptomen traten zum Zeitpunkt „100 Tage oder mehr nach HSCT“ auf. Bei 85/117 (= 72,65%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 1.

Tabelle 27: alloHSCT: Episoden mit CMV-Symptomen

Symptom / Komplikation	Episoden mit Symptom / Gesamtepisoden der Gruppe (%)	Episoden mit Beginn vor HSCT (<30 Tage)	Episoden mit Beginn bis 100 Tage nach HSCT	Episoden mit Beginn ≥100 Tage nach HSCT
CMV-Pneumonie	3 / 117 (2,56%)		2	1
Durchfall/Enteritis	6 / 117 (5,13%)	1	1	4
Exitus	3 / 117 (2,56%)		1	2
Fieber	2 / 117 (1,71%)		1	1
GVHD	5 / 117 (4,27%)		2	3
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien	5 / 117 (4,27%)	1	1	3
Hauterosionen, Hauteffloreszenzen	2 / 117 (1,71%)		2	
Husten, Bronchitis, resp. Infekt	2 / 117 (1,71%)	1		1
Respiratorische Insuffizienz	1 / 117 (0,85%)		1	
Splenomegalie	3 / 117 (2,56%)		1	2
TMA – Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie*	2 / 117 (1,71%)		1	1

3.4.1.2 Episoden von Patientinnen und Patienten mit autoHSCT

Bei dieser Patientinnen- und Patientengruppe traten 40/321 (= 12,46%) Episoden mit Nachweis von CMV in der PCR-Analyse auf:

- 7/40 (= 17,50%) Episoden traten unmittelbar vor der HSCT (< 30 Tage vor HSCT) auf.
- 9/40 (= 22,50%) Episoden traten innerhalb von 100 Tagen nach HSCT auf.
- 24/40 (= 60,00%) Episoden hatten ihren Beginn nach 100 Tagen und mehr nach HSCT.
- Das zeitliche Intervall zwischen autoHSCT und 1. Episode nach autoHSCT betrug 26 – 1217, median 64,5 Tage.
- 30/40 (= 75,00%) Episoden hatten einen definierten Beginn und ein definiertes Ende. Die dabei dokumentierte Dauer betrug 2 - 71, median 7 Tage.
- 10/40 (= 25,00%) Episoden hatten einen unklaren Beginn und/oder ein unklares Ende.

- Bei 6/10 (= 60,00%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 6 - 56, median 13,5 Tage.
- Bei 4/10 (= 40,00%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder Ende.
- Bei 10/40 (= 25,00%) Episoden trat eine Virämie auf.

Bei Patientinnen und Patienten, welche eine autoHSCT erhielten, trat bei 1/40 (= 2,50%) Episoden eine Komplikation / Symptom (hämatologische Beteiligung / Zytopenien) auf. Bei 22/40 (= 55,00%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 5, median 2.

3.4.2 Episoden von Patientinnen und Patienten ohne HSCT

Bei 69/99 (= 69,70%) Patientinnen und Patienten mit positiven CMV-Befunden bzw. bei 679 von 709 (= 95,77%) gesamt getesteten Patientinnen und Patienten traten 187/321 (= 58,26%) Episoden mit Nachweis von CMV in der PCR-Analyse auf, ohne einen Zusammenhang zu einer HSCT bzw. vor (> 30 Tage) HSCT:

- 75/187 (= 40,11%) Episoden hatten einen definierten Beginn und ein definiertes Ende. Die dabei dokumentierte Dauer betrug 2 - 167, median 14 Tage.
- 112/187 (= 59,89%) Episoden hatten einen unklaren Beginn und/oder ein unklares Ende.
 - Bei 58/112 (= 51,79%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde mehrmals getestet. Die zumindest beobachtete Dauer betrug 1 - 81, median 18,5 Tage.
 - Bei 54/112 (= 48,21%) dieser Episoden mit unklarem Beginn und/oder Ende wurde nur einmal getestet, d.h. es wurde ein einmalig positives Testergebnis festgestellt, ohne definierten Beginn und/oder Ende.
- Bei 59/187 (= 31,55%) Episoden trat eine Virämie auf.

Bei Patientinnen und Patienten, welche keine HSCT erhielten, traten bei 13/187 (= 6,95%) Episoden Komplikationen / Symptome auf, wobei die Anzahl der

Komplikationen pro Episode 1 – 7, median 2 betrug. Bei 92/187 (= 49,20%) Episoden wurden Koinfektionen festgestellt. Die Anzahl der Koinfektionen pro Episode betrug 1 – 4, median 1.

3.4.3 Vergleich der Episoden mit HSCT und ohne HSCT

Es folgt der tabellarische Vergleich der aufgetretenen Symptome und Koinfektionen bei Episoden in Zusammenhang bzw. nach allogener- oder autologer- HSCT und bei Episoden ohne HSCT.

Außerdem folgt ein Vergleich, inklusive Berechnung des p-Werts mittels Fisher Exact Test, der Episoden mit alloHSCT einerseits mit autoHSCT-Episoden und andererseits mit Episoden ohne alloHSCT.

Tabelle 28: Vergleich der aufgetretenen Symptome während der Episoden bei Pat. mit HSCT und Pat. ohne HSCT

Symptom / Komplikation	alloHSCT: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	autoHSCT: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	keine HSCT: Epis. mit Symptom / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Vergleich der Epis.: alloHSCT vs. autoHSCT: p-Wert*	Vergleich der Epis.: alloHSCT vs. ohne alloHSCT: p-Wert*
CMV-Pneumonie	3 / 117 (2,56%)	0 / 40 (0,00%)	6 / 187 (3,21%)	0,571	1
CMV-Retinitis	0 / 117 (0,00%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	1
Durchfall/ Enteritis	6 / 117 (5,13%)	0 / 40 (0,00%)	3 / 187 (1,60%)	0,3389	0,067
Exitus	3 / 117 (2,56%)	0 / 40 (0,00%)	0 / 187 (0,00%)	0,571	0,0387
Fieber	2 / 117 (1,71%)	0 / 40 (0,00%)	5 / 187 (2,67%)	1	1
GvHD	5 / 117 (4,27%)	-	-	-	-
Hämatologische Beteiligung / Zytopenien	5 / 117 (4,27%)	1 / 40 (2,50%)	5 / 187 (2,67%)	1	0,5195
Hauterosionen, Hauteffloreszenzen	2 / 117 (1,71%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	0,2677
Hepatomegalie	0 / 117 (0,00%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	1
Husten, Bronchitis, resp. Infekt	2 / 117 (1,71%)	0 / 40 (0,00%)	0 / 187 (0,00%)	1	0,115
Makrophagen- aktivierungs- syndrom	0 / 117 (0,00%)	0 / 40 (0,00%)	2 / 187 (1,07%)	1	0,5498
Neurologische Beteiligung	0 / 117 (0,00%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	1
Resp. Insuffizienz	1 / 117 (0,85%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	1
Splenomegalie	3 / 117 (2,56%)	0 / 40 (0,00%)	0 / 187 (0,00%)	0,571	0,0387
Transplantations- asso. Mikroangiopathie	2 / 117 (1,71%)	0 / 40 (0,00%)	0 / 187 (0,00%)	1	0,115

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

Im Vergleich zeigen sich größtenteils prozentuell höhere Komplikationsraten (signifikant höher bei den Symptomen / Komplikationen Exitus und Splenomegalie; jeweils $p < 0,05$; siehe Tabelle 28) bzw. eine höhere Rate an schwerwiegenden Symptomen / Komplikationen bei Episoden mit alloHSCT verglichen mit Episoden ohne alloHSCT.

Tabelle 29: Vergleich der aufgetretenen Koinfektionen während der Episoden bei Pat. mit HSCT und Pat. ohne HSCT

Erreger	alloHSCT: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	autoHSCT: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	keine HSCT: Epis. mit Infektion / Gesamtepis. der Gruppe (%)	Vergleich von Epis.: allo- mit autoHSCT: p-Wert*	Vergleich von Epis.: alloHSCT mit autoHSCT oder ohne HSCT: p-Wert*
Adenovirus	11 / 117 (9,40%)	5 / 40 (12,50%)	15 / 187 (8,02%)	0,5558	0,8448
EBV	43 / 117 (36,75%)	10 / 40 (25,00%)	15 / 187 (8,02%)	0,2449	<0,00001
Enterov.	0 / 117 (0,00%)	0 / 40 (0,00%)	3 / 187 (1,60%)	1	1
HHV-6	28 / 117 (23,93%)	5 / 40 (12,50%)	23 / 187 (12,30%)	0,1769	0,0084
HHV-7	4 / 117 (3,42%)	1 / 40 (2,50%)	21 / 187 (11,23%)	1	0,0506
HHV-8	1 / 117 (0,85)	1 / 40 (2,50%)	2 / 187 (1,07%)	0,4459	1
HSV-1, HSV-2	3 / 117 (2,56%)	1 / 40 (2,50%)	5 / 187 (2,67%)	1	1
Parvovirus B19	3 / 117 (2,56%)	0 / 40 (0,00%)	2 / 187 (1,07%)	0,571	0,3418
Poliomav JC	6 / 117 (5,13%)	1 / 40 (2,50%)	0 / 187 (0,00%)	0,6792	0,0071
Poliomav. BK	41 / 117 (35,04%)	15 / 40 (37,50%)	42 / 187 (22,46%)	0,849	0,0592
Rhinovirus	3 / 117 (2,56%)	0 / 40 (0,00%)	0 / 187 (0,00%)	0,571	0,0387
RSV	1 / 117 (0,85)	0 / 40 (0,00%)	4 / 187 (2,14%)	1	0,6652
VZV	2 / 117 (1,71%)	0 / 40 (0,00%)	1 / 187 (0,53%)	1	0,2677

* durchgeführt mittels Fisher Exact Test

Es zeigen sich signifikant höhere Koinfektionsraten (jeweils $p < 0,05$; siehe Tabelle 29) für die Koinfektionserreger EBV, HHV-6, Rhinovirus und Poliomyavirus JC bei Episoden mit alloHSCT verglichen mit Episoden mit autoHSCT oder Episoden ohne HSCT.

4 Diskussion

CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen können bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit hämato-/onkologischen Grunderkrankungen aufgrund der häufig vorliegenden reduzierten Immunlage zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Eine möglichst frühe Erkennung der Infektion, z.B. durch CMV-qPCR-Tests, ist daher wichtig, um frühzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können und die Komplikationen zu minimieren.

Die Materialien Vollblut, Plasma oder Serum werden am häufigsten für die Durchführung einer CMV-PCR-Analyse verwendet (6) und nur in sehr wenigen Kliniken erfolgt eine gleichzeitige, routinemäßige Durchführung von CMV-PCR-Analysen aus weiteren Materialien (Serum oder Vollblut, Harn und RSF). Je nach klinischen Symptomen können gezielt verschiedene Probenmaterialien analysiert werden (z.B.: bronchoalveoläre Lavage BAL – Pneumonie, Liquor – Enzephalitis, Darmbiopsie – Colitis), um eine durch CMV verursachte Organerkrankung zu diagnostizieren (2,44). CMV-DNA kann oft auch im Urin nachgewiesen werden, wobei unklar ist, ob es sich dabei um eine verspätete Passage des Cytomegalievirus von Blut zu Urin handelt oder um eine lokale Replikation des Virus (45) (siehe Kapitel 1.1.6f).

An der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des Univ. Klinikums Graz werden seit 2001 standardmäßig PCR-Analysen aus den Materialien Serum oder Vollblut, Harn und RSF durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Analyse des Krankheitsverlaufs sowie eine Analyse der Kongruenz der unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien in Bezug auf die Positivität der CMV-qPCR-Ergebnisse (CMV-qPCR aus Serum/Vollblut, Harn, Rachenspülflüssigkeit) vorgenommen.

Insgesamt wurden 16.170 qPCR-Tests durchgeführt, wobei über 6.000 PCR-Befunde aus Blut und jeweils knapp 5.000 PCR-Befunde aus Urin und Rachenspülflüssigkeit ausgewertet wurden.

Es wurden über 4.000 Testreihen (zum selben Datum durchgeführte CMV-qPCR-Tests aus verschiedenen Materialien einer Patientin bzw. eines Patienten) mit Bestimmung aller drei Materialien durchgeführt (d.h. im Mittelwert ca. 38 Testreihen pro Patientin bzw. Patient), wobei ca. 13% zumindest ein positives Ergebnis aufwiesen. Bei ca. 15% der ca. 700 getesteten Patientinnen und Patienten konnte mindestens 1 positives CMV-Testergebnis gefunden werden. Eine Analyse des klinischen Verlaufs erfolgte bei 99 Patientinnen und Patienten mit positiven CMV-Befunden.

Die Phasen mit durchgehender CMV-Positivität wurden in 321 Episoden (Definition siehe Kapitel 2.1) eingeteilt. Anhand des initialen CMV-Serostatus wurden knapp 90% der Episoden wurden als Reaktivierungen und nur etwas mehr als 10% als Primärinfektionen interpretiert. Dies ist - vor allem in Hinblick auf die geringe Seroprävalenz in diesem Alter (siehe Kapitel 1.1.2) – in erster Linie so zu werten, dass die Gefahr einer CMV-Reaktivierung bei positivem Serostatus viel höher ist als das Risiko einer Erstinfektion.

Episoden mit Virämie waren signifikant seltener als mit CMV-Nachweis im Urin ($p < 0,00001$) oder in der RSF ($p < 0,00001$). So wurden während der Episoden am häufigsten positive PCR-Ergebnisse in der RSF detektiert (ca. 65%), gefolgt von positiven PCR-Ergebnissen im Urin (ca. 60%) und im Serum oder Vollblut (ca. 35%).

Bei ca. 20% der Episoden kam es zu einer Virusausscheidung sowohl im Urin und/oder in der Rachenspülflüssigkeit, als auch im Vollblut und/oder im Serum, wobei das zeitliche Auftreten von Virämie und Ausscheidung sehr variabel war. In ca. der Hälfte der Episoden mit Virämie und Ausscheidung erfolgte der CMV-Nachweis zu Episodenbeginn zugleich (< 7 Tage Differenz) in Blut und in den Ausscheidungsparametern. In ca. jeweils einem Viertel der Episoden kam es zu einem zeitlich verzögerten Auftreten von Virämie und Ausscheidung (≥ 7 Tage), mit entweder zuerst bestehender Virämie und im weiteren Verlauf positiven Ausscheidungsbefunden oder umgekehrt. Somit trat zu Beginn der Episoden die Virämie und Ausscheidung signifikant häufiger gleichzeitig auf als hintereinander (erst Virämie, dann Ausscheidung: $p < 0,00001$; zuerst Ausscheidung, dann Virämie: $p = 0,0003$).

In ca. 47% der Episoden kam es zu einem gemeinsamen, zeitlichen Ende der Virämie und der Ausscheidung (= zeitliche Differenz < 7 Tage). In ca. 23% der Episoden wurde das Ende durch einen negativen Befund der Ausscheidung definiert, wobei die Virämie-Testergebnisse schon vorher negativ waren (≥ 7 Tage). In etwa 30% der Episoden wurde das Ende durch einen negativen Virämietest definiert, wobei die Ausscheidungsparameter (U/RSF) schon vorher negativ waren (≥ 7 Tage). Bei signifikant mehr Episoden endeten Virämie und Ausscheidung gleichzeitig als hintereinander (Ende der Virämie vor Ende der Ausscheidung: $p = 0,0092$; Ende der Ausscheidung vor Ende der Virämie: $p = 0,045$). Aufgrund der unklaren Bedeutung des Nachweises von CMV-DNA im Urin und/oder in der Rachenspülflüssigkeit, welcher einerseits Ausdruck einer lokalen Replikation des Virus oder andererseits einer Passage des Virus vom Blut zur Ausscheidung im Urin bzw. in der Rachenspülflüssigkeit (45,46) sein könnte (siehe Kapitel 1.1.6f), lässt sich nicht sicher klären, ob eine Ausscheidung von CMV Vorbote oder Folge einer Virämie ist. Andererseits wurden auch sehr viele isolierte Ausscheidungs-Episoden ohne Virämie beobachtet.

Bei Patientinnen und Patienten mit mehreren Episoden betrug das Intervall zwischen zwei Episoden 14 bis ca. 2000, median ca. 45 Tage, wobei das minimale Intervall zwischen 2 Episoden mit 14 Tagen willkürlich definiert wurde. Positive PCR-Tests einer Patientin bzw. eines Patienten, welche weniger als 14 Tage auseinander liegen, wurden unabhängig von dazwischen liegenden negativen CMV-PCR-Ergebnissen als eine Episode gewertet.

Die Patientinnen und Patienten wurden in folgende 5 Haupt-Krankheitsgruppen eingeteilt: maligne hämatologische Erkrankungen (48/99 Pat), nicht maligne hämatologische Erkrankungen (25/99 Pat.), solide Tumoren (19/99 Pat.), konnatale CMV-Infektionen (3/99 Pat.), andere Erkrankungen (4/99 Pat.). Am häufigsten wurden CMV-Episoden bei Pat. mit ALL (33/99 Pat.) gefolgt von der AML (9/99 Pat.) nachgewiesen.

Bei 30/99 Patientinnen und Patienten traten CMV-Episoden in zeitlichem Zusammenhang bzw. nach einer alloHSCT auf. Die zeitliche Differenz zwischen alloHSCT und 1. Episode nach alloHSCT betrug 11 bis ca. 400, median 41 Tage.

Bei 11/99 Patientinnen und Patienten traten CMV-Episoden in zeitlichem Zusammenhang bzw. nach einer autoHSCT auf.

Im Vergleich zeigten sich signifikant höhere Komplikationsraten für Exitus und Splenomegalie (jeweils $p < 0,05$) bzw. eine höhere Rate an schwerwiegenderen Symptomen / Komplikationen bei Episoden mit alloHSCT verglichen mit Episoden mit ohne alloHSCT. Es konnten außerdem signifikant (jeweils $p < 0,05$) höhere Koinfektionsraten für die Koinfektionserreger EBV, HHV-6, Rhinovirus und Poliomavirus JC, bei Episoden mit alloHSCT verglichen mit Episoden ohne alloHSCT, nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse können in erster Linie so interpretiert werden, dass bei Durchführung einer alloHSCT das Immunsystem tiefgreifender beeinträchtigt wird, aufgrund der zusätzlich durchgeführten immunsuppressiven Therapie und der längeren Dauer, bis wieder ein funktionsfähiges Immunsystem etabliert ist und somit häufiger Komplikationen bzw. Koinfektionen auftreten im Vergleich zu Episoden mit autoHSCT oder Episoden ohne HSCT.

Bei ca. 58% der Episoden wurde eine CMV-spezifische virostatische Therapie durchgeführt, wobei die Dauer 1 - 374 Tage, median 14 Tage betrug. Bei etwa 78% der Episoden mit CMV-spezifischer virostatischer Therapie erfolgte der Beginn dieser Therapie < 7 Tage nach Episoden-Beginn und bei 22% der Episoden erfolgte der Beginn dieser Therapie ≥ 7 Tage nach Episoden-Beginn. Das heißt in der Mehrzahl der Fälle erfolgt der Therapiebeginn sehr rasch.

Bei ca. 11% aller Episoden erfolgte der Beginn der CMV-spezifischen virostatischen Medikation bereits vor Episodenbeginn, d.h. es wurde eine antivirale Prophylaxe durchgeführt. Obwohl bei ca. 23% der Episoden mit virämischem Verlauf eine CMV-spezifische virostatische Medikation bereits vor Virämie eingesetzt wurde, konnte diese Medikation die nachfolgende Virämie nicht verhindern.

Auffallend sind die höhere Rate an durchgeführten CMV-spezifischen virostatischen Therapien und ebenso eine längere Therapiedauer bei den Episoden mit ansteigenden Werten der CMV-qPCR-Befunde verglichen mit abfallenden Werten der CMV-qPCR-Befunde. Diese Ergebnisse sind in erster Linie so zu interpretieren,

dass eine Erhöhung der Viruslast das Behandlungsteam eher zu einem Therapiebeginn bzw. zu einer Verlängerung der CMV-spezifischen virostatistischen Therapie veranlasst.

Koinfektionen mit anderen viralen Erregern traten bei ca. 58% der Episoden auf und insgesamt bei ca. 65% aller Patientinnen und Patienten. Mehrfachkoinfektionen wurden bei ca. 24% der Episoden festgestellt. Es zeigten sich signifikant höhere ($p = 0,0468$ bzw. $p = 0,0043$) Koinfektionsraten für die Koinfektionserreger HHV-6 und Poliovirus BK bei Episoden mit Virämie im Vergleich zu isolierten Ausscheidungs-Episoden. Dieses Ergebnis lässt sich in erster Linie so interpretieren, dass Episoden mit Virämie (verglichen mit isolierter Ausscheidung) Ausdruck einer stärker reduzierten Immunlage sind und somit die Infektion mit bzw. Reaktivierung von anderen Viren begünstigt wird. Andererseits wäre es auch denkbar, dass eine CMV-Infektion mit Virämie direkt die Immunlage reduziert und dadurch Koinfektionen mit anderen Erregern begünstigt. Welcher Mechanismus dem vermehrten Auftreten von Koinfektionen bei CMV-Virämie zugrunde liegt, lässt sich anhand der vorhandenen Daten jedoch nicht beantworten.

Die häufigsten beschriebenen Symptome / Komplikationen, welche im Rahmen der Episoden beschrieben wurden, sind: die CMV-Pneumonie bei 9/321 Episoden, die GvHD bei 5/321 Episoden, eine hämatologische Beteiligung / Zytopenien bei 10/321 Episoden und Durchfall/Enteritis bei 9/321 Episoden. 3 Patientinnen bzw. Patienten verstarben an den Folgen einer CMV-Infektion.

Bei Episoden mit Virämie zeigten sich signifikant höhere Komplikationsraten für die Symptome CMV-Pneumonie ($p = 0,0065$) Durchfall/Enteritis ($p = 0,0188$), Fieber ($p = 0,0173$), GvHD ($p = 0,0173$), hämatologische Beteiligung/Zytopenien ($p = 0,0024$) im Vergleich zu Episoden mit isolierter Ausscheidung. Dieses Ergebnis zeigt, dass die gefürchteten Komplikationen eher während Episoden mit Virämie auftreten, als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung ohne Virämie. Dies sollte bei der Interpretation der PCR-Befunde aus den unterschiedlichen Materialien und den daraus resultierenden Therapie-Entscheidungen berücksichtigt werden. Andererseits wurden auch bei Episoden mit isolierter Ausscheidung (ohne Virämie) Komplikationen beobachtet, sodass evtl. nicht nur CMV-Virämie sondern auch CMV-

Ausscheidung eine Indikation für eine spezifische Therapie darstellen könnte, zumal die Ausscheidung bei 15 von 114 (ca. 13%) virämisch verlaufenden Episoden der Virämie vorausgegangen ist und somit auch ein Vorbote einer Virämie sein kann.

Ungeklärt ist, ob die CMV-Infektion das häufige Auftreten von Koinfektionen und die zum Teil schwerwiegenden Komplikationen bedingt, oder ob diese ein allgemeiner Ausdruck der bestehenden Immundefizienz der Patientinnen und Patienten sind. Außerdem wurde CMV bei Komplikationen nicht regelmäßig in den Endorganen durch eine Biopsie nachgewiesen, sondern vom Behandlungsteam als CMV-assoziiert eingestuft. Die genannten Symptome / Komplikationen könnten demnach auch andere Ursachen haben und die Frage der Kausalität bleibt auch deshalb ungeklärt, weil z.B.: Zytopenien und GvHD das Auftreten von CMV-Infektionen begünstigen können und umgekehrt auch CMV-Infektionen Zytopenien und GvHD verursachen können.

4.1 Kongruenz der Materialien

Ein Ziel der Diplomarbeit war die Untersuchung der Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien in Bezug auf die CMV-PCR-Positivität zu bestimmen (auch im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Episode).

Hierbei zeigte sich eine geringe Kongruenz bei der Analyse der einzelnen Testergebnisse aller Materialien. Nur bei ca.10% aller Testreihen, bei denen die Bestimmung aller 3 Materialien erfolgte, war eine Übereinstimmung mit positiven PCR-Ergebnissen in Serum oder Vollblut, Urin und Rachenspülflüssigkeit (SB+/U+/RSF+) erkennbar. Bei ca. 20% der Testreihen lag ein positives Testergebnis im Serum oder Vollblut vor, bei fehlender Positivität der PCR-Tests aus Urin und RSF (SB+/U-/RSF-). Ca. 60% der Testreihen haben ein positives Testergebnis in einem der Ausscheidungsparameter aufgewiesen, ohne ein positives PCR-Testergebnis in Serum oder Vollblut (SB-/U+/RSF+; SB-/U+/RSF-; SB-/U-/RSF+).

Aufgrund der geringen Übereinstimmung der Testergebnisse kann man darauf schließen, dass die PCR-Ergebnisse aus Urin und RSF keine Ersatzmarker für Virämie sind und vice versa.

Auch im zeitlichen Verlauf während gesamter Episoden mit CMV-Positivität zeigte sich nur eine geringe Übereinstimmung der untersuchten Materialien. Bei knapp 15% der Episoden, in denen alle Materialien untersucht wurden, kam es zu positiven PCR-Ergebnissen in allen Materialien im Verlauf der gesamten Episodendauer (SB+/U+/RSF+). Bei ca. 10% der Episoden lag ein positives PCR-Ergebnis im Serum oder Vollblut vor, bei negativen PCR-Tests im Urin und in der RSF (SB+/U-/RSF-) während der gesamten Episodendauer im Sinne einer Virämie ohne Nachweis einer Ausscheidung. Bei ca. 66% der Episoden lag ein positives PCR-Ergebnis im Urin oder/und in der RSF vor, bei negativen PCR-Ergebnissen im Serum und Vollblut während der Episoden (SB-/U+/RSF+; SB-/U+/RSF-; SB-/U-/RSF+) im Sinne einer Ausscheidung ohne Nachweis einer Virämie. Aufgrund der geringen Kongruenz und auch dem unterschiedlichen zeitlichen Auftreten (siehe oben) der Materialien in Bezug auf die CMV-PCR-Positivität während der Episoden, ist es nötig, im zeitlichen Verlauf einer Episode PCR-Analysen aus allen Materialien durchzuführen, um jegliche CMV-Infektion bzw. Reaktivierung zu erkennen. Wie bereits oben erwähnt, stellt sich jedoch die Frage, ob isolierte Ausscheidung ohne Virämie klinisch relevant ist, da eine verminderte Komplikationsrate (signifikant für: Pneumonie, Durchfall/Enteritis, Fieber, GvHD, hämatologische Beteiligung/Zytopenien) und verminderte Koinfektionsrate (signifikant für: HHV-6, Poliomavirus BK) im Vergleich zu virämisch verlaufenden Episoden besteht (siehe Kapitel 3.3.11). Aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Auftretens der Materialien in Bezug auf die CMV-PCR-Positivität während der Episoden ist außerdem zu diskutieren, ob bei isolierter Ausscheidung eine antivirale Prophylaxe begonnen werden soll, um eine möglicherweise folgende Virämie zu verhindern. Jedoch ist nur in ca. 13% der Episoden eine Ausscheidung einer Virämie vorausgegangen. Andererseits könnten bei den untersuchten Episoden auch Virämien durch eine virostatistische Therapie, die aufgrund der CMV-Ausscheidung begonnen wurde, verhindert worden sein. Dies lässt sich anhand der erhobenen Daten nicht beantworten.

4.2 Klinische Bedeutung von isolierter Ausscheidung im Vergleich zur isolierten Virämie

Bei Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen im Urin und/oder in der RSF und negativen Werten in Serum und Vollblut (= isolierte Ausscheidung) traten bei nur 3,5% der Episoden Komplikationen / Symptome auf. Bei Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in Serum oder Vollblut und negativen Werten im Urin und in der RSF (= isolierte Virämie) traten Komplikationen / Symptome bei 12% der Episoden (nicht signifikant häufiger; $p = 0,0953$) auf. Bei den Episoden mit isolierter Ausscheidung traten bei ca. 60% der Episoden Koinfektionen auf. Bei isoliert virämischem Verlauf kam es bei 72% der Episoden zu Koinfektionen. Es zeigt sich eine nicht signifikant erhöhte ($p = 0,2764$) Koinfektions-Rate bei isoliert virämischem Verlauf im Vergleich zu den Episoden mit isolierter Ausscheidung. Eine Assoziation zwischen einer erhöhten Komplikationsrate bzw. Koinfektionsrate bei isoliert virämischem Verlauf im Vergleich zu isolierter Ausscheidung ist in der untersuchten Kohorte damit nicht bewiesen. Die nicht signifikant erhöhte Rate an Komplikationen bzw. Koinfektionen bei isoliert virämischem Verlauf im Vergleich zu isolierter Ausscheidung könnte dadurch bedingt sein, dass morbide Patientinnen und Patienten eher eine isolierte Virämie entwickeln oder, dass Episoden mit isolierter Virämie eher zu Komplikationen bzw. Koinfektionen führen.

Bei isolierter Ausscheidung wurden ca. 56% der Episoden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt. Hingegen wurden 76% der Episoden mit isoliert virämischem Verlauf mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie behandelt. Diese Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen sowie die unterschiedliche Therapiedauer der CMV-spezifischen virostatischen Therapie (isolierte Ausscheidung: median 10 Tage; isolierte Virämie: median 27 Tage) könnten ebenfalls eine Rolle beim Auftreten von Komplikationen / Symptomen und Koinfektionen einnehmen. Eine erhöhte Therapierate bzw. längere Therapiedauer könnte dazu geführt haben, dass Komplikationen bei virämischem verlaufenden Episoden verhindert wurden, welche bei unbehandelter Virämie aufgetreten wären. Somit sind diese Episoden (isolierte Ausscheidung vs. isolierte Virämie) nicht ideal vergleichbar.

Die höchste Komplikationsrate (signifikant höher ($p = 0,0024$) als bei isolierter Ausscheidung, jedoch nicht signifikant ($p = 0,5047$) höher als bei isolierter Virämie) trat bei Episoden mit sowohl virämischem Verlauf als auch positiven PCR-Ergebnissen in beiden Ausscheidungsparametern auf (Virämie mit Ausscheidung, SB+/U+/RSF+). Bei knapp 20% dieser Episoden traten Komplikationen / Symptome auf. Die Komplikationsraten für die Symptome CMV-Pneumonie ($p = 0,0037$), hämatologische Beteiligung/Zytopenien ($p = 0,018$), Hepatomegalie ($p = 0,0304$), neurologische Beteiligung ($p = 0,0304$) und respiratorische Insuffizienz ($p = 0,0051$) waren signifikant höher bei Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) im Vergleich zu Episoden mit isolierter Ausscheidung (Ausscheidung+/SB-). Dies lässt die Interpretation zu, dass Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen Materialien besonders komplikationsreich verlaufen und andererseits Episoden mit isolierter Ausscheidung als weniger bedrohlich eingestuft werden können.

Auch die Koinfektionsrate war bei diesen Episoden mit ca. 80% (signifikant höher ($p = 0,0216$) als bei Episoden mit isolierter Ausscheidung, jedoch nicht signifikant höher als bei Episoden mit isolierter Virämie ($p = 0,5398$)) am höchsten. Es ergab sich eine signifikant höhere ($p = 0,0426$) Koinfektionsrate für das Poliovirus BK bei Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) im Vergleich zu isolierten Ausscheidungs-Episoden.

Ca. 97% der Episoden mit positiven PCR-Ergebnissen in allen 3 Materialien (SB+/U+/RSF+) wurden mittels einer CMV-spezifischen virostatischen-Therapie behandelt mit einer medianen Therapiedauer von 29 Tagen. Diese Gruppe wies somit prozentuell den höchsten Wert an CMV-spezifischen virostatischen Therapien auf (signifikant höher als bei isolierter Virämie ($p = 0,0157$) und isolierter Ausscheidung ($p < 0,00001$)).

4.3 Limitationen

Die Hauptlimitation besteht im retrospektiven Charakter der Studie, der die meisten der folgenden Limitationen bedingt.

Insgesamt wurden 321 Episoden von 99 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Um eine größere Aussagekraft bei der Beurteilung der CMV-PCR-Testergebnisse zu erreichen, wäre eine größere Patientinnen- und Patientenzahl bzw. Episodenanzahl wünschenswert. Die Liste mit den CMV-PCR-Befunden aus den Jahren 2001 bis 2011 stammt vom Virus-Referenzlabor der Medizinischen Universität Wien. Die Liste mit den CMV-PCR-Befunden von 2011 bis 2016 wurde vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz zur Verfügung gestellt. Die Durchführung der Quantifizierung und Analyse der CMV-PCR-Tests von zwei verschiedenen Labors sowie eine Änderung der labortechnischen Methoden im zeitlichen Verlauf könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse der PCR-Tests nehmen (siehe Tabelle 5).

Die Indikation zur Durchführung der CMV-PCR-Tests variierte abhängig von der Patientinnengruppe bzw. Patientengruppe. Bei Hochrisikofällen (v.a. Patientinnen und Patienten nach HSCT bzw. unter Therapie einer AML oder Hochrisiko-ALL) wurden CMV-PCR-Tests als Screening einmal wöchentlich durchgeführt. Bei den meisten anderen Patientinnengruppen bzw. Patientengruppen erfolgte eine CMV-Diagnostik nur bei klinischem Verdacht einer CMV-Infektion.

Die Indikationsstellung zur Durchführung einer CMV-Diagnostik war zudem abhängig vom verantwortlichen Behandlungsteam. Diese fehlende Einheitlichkeit bei der Indikationsstellung zur Durchführung der CMV-PCR-Tests könnte einen Einfluss auf die Rate an positiven Testergebnissen, abhängig von der Patientinnengruppe bzw. Patientengruppe, ausüben.

Des Weiteren wurden die CMV-PCR-Tests bei positiven Ergebnissen unter Therapie nicht immer bis zur Negativität durchgeführt. Bei Patienten, bei denen eine CMV-Diagnostik nicht einmal wöchentlich als Screening durchgeführt wurde, war zudem der definitive Episodenbeginn häufig nicht dokumentiert. Die Dauer der Episoden ist

daher im Einzelfall nicht sicher bestimmbar und eine längere Dauer bei nicht definierten Episoden ist anzunehmen.

Positive PCR-Tests einer Patientin bzw. eines Patienten, welche weniger als 14 Tage auseinander liegen, wurden unabhängig von dazwischen liegenden negativen CMV-PCR-Ergebnissen als eine Episode gewertet. Diese Dauer (= 14 Tage) ist willkürlich gewählt und könnte evtl. zu kurz sein.

Die, während der Episoden beschriebenen, Symptome / Komplikationen wurden vom Behandlungsteam als möglicherweise mit CMV-assoziiert eingestuft, ohne dass im Einzelfall eine Kausalität nachgewiesen (bzw. ausgeschlossen) werden konnte (siehe Tabelle 26 und nachfolgender Text). Auch die zeitliche Assoziation zwischen Auftreten des Symptoms bzw. der Komplikation und der CMV-Infektion war nicht immer eindeutig dokumentiert.

Um die unterschiedlichen Gruppen hinsichtlich des Auftretens von CMV-Symptomen / Komplikationen bzw. Koinfektionen beurteilen zu können, müsste für alle Gruppen die Indikationsstellung zur Durchführung der PCR-Tests bzw. einer antiviralen Therapie einheitlich gehandhabt worden sein. Auch eine unterschiedlich hohe Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten beim Vergleich der Gruppen beeinflusst möglicherweise die Resultate und eine größere Patientenzahl würde zu einem aussagekräftigeren Ergebnis führen.

4.4 Conclusio

Die Erkennung von CMV-Infektionen oder Reaktivierungen mittels eines Virusscreenings oder bei klinischem Verdacht auf eine Infektion ist wichtig, um bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patientinnen und Patienten, welche in der Regel eine reduzierte Immunlage aufweisen, rasch mittels einer CMV-spezifischen virostatischen Therapie auf die Infektion reagieren und Komplikationen sowie evtl. Koinfektionen verhindern zu können. Während der CMV-Episoden mit positiven CMV-qPCR-Befunden wurden sehr unterschiedliche klinische Verläufe (asymptomatisch bis letal endend) beobachtet. Die Analyse der Kongruenz verschiedener Materialien (Serum oder Vollblut, Urin und Rachenspülflüssigkeit)

bezüglich der Positivität der CMV-qPCR-Ergebnisse hat nur eine geringe Übereinstimmung der einzelnen Materialien ergeben. Daraus ergibt sich, dass CMV-Nachweise im Urin bzw. in der Rachenspülflüssigkeit keine Ersatzmarker sind für Virämie und vice versa. Während Komplikationen häufiger bei Episoden mit Virämie beobachtet wurden, konnte die klinische Signifikanz von isolierter Ausscheidung von CMV im Urin bzw. in der Rachenspülflüssigkeit nicht vollständig geklärt werden. Um eine CMV-Infektion möglichst sicher und frühzeitig zu erkennen scheint es jedoch sinnvoll, CMV-qPCR Tests aus mehreren Materialien durchzuführen.

5 Literaturverzeichnis

1. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 2011;25(1):151–69.
2. Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* März 2013;13 Suppl 4:93–106.
3. Vora SB, Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. *Curr Opin Infect Dis.* August 2015;28(4):323–9.
4. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
5. Klemola E, Kääriäinen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J.* 6. November 1965;2(5470):1099–102.
6. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol.* März 2002;40(3):746–52.
7. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1. Juni 2010;50(11):1439–47.
8. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, Bialek SR, Cannon MJ, Carroll MD, u. a. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol CVI.* Februar 2015;22(2):245–7.
9. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, u. a. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis.* 15. Januar 2012;205(2):211–4.
10. Ho M, Suwansirikul S, Dowling JN, Youngblood LA, Armstrong JA. The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 27. November 1975;293(22):1109–12.
11. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* Oktober 2013;26(4):703–27.
12. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, McDiarmid S, Huebsch L, Bredeson C, u. a. Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Dezember 2013;19(12):1719–24.

13. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, u. a. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med.* 17. April 1986;314(16):1006–10.
14. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, u. a. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA.* 10. Oktober 1986;256(14):1904–8.
15. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Schaub J, Schulte F-J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. In: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis.* 4. Aufl. Berlin: Springer; 2014. S. 917.
16. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15. April 2002;34(8):1094–7.
17. Escobar MR, Allison MJ, Dalton HP. Etiology and laboratory diagnosis of infectious mononucleosis: II. Cytomegalovirus (CMV) mononucleosis. *Va Med Mon.* März 1970;97(3):191–2.
18. Plachter B, Sinzger C, Jahn G. Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. *Adv Virus Res.* 1996;46:195–261.
19. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua J-M, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS® cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* Februar 2013;56(2):118–23.
20. Dunn HS, Haney DJ, Ghanekar SA, Stepick-Biek P, Lewis DB, Maecker HT. Dynamics of CD4 and CD8 T cell responses to cytomegalovirus in healthy human donors. *J Infect Dis.* 1. Juli 2002;186(1):15–22.
21. Eid AJ, Brown RA, Arthurs SK, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Larson TS, u. a. A prospective longitudinal analysis of cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ and CD8+ T cells in kidney allograft recipients at risk of CMV infection. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 1. Mai 2010;23(5):506–13.
22. Watkins RR, Lemonovich TL, Razonable RR. Immune response to CMV in solid organ transplant recipients: current concepts and future directions. *Expert Rev Clin Immunol.* Mai 2012;8(4):383–93.
23. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis.* Dezember 1992;166(6):1223–7.

24. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Griffiths PD. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and -experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis.* 15. Juni 2002;185(12):1723–8.
25. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, u. a. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 1. August 2010;12(4):322–9.
26. Hebart H, Jahn G, Sinzger C, Kanz L, Einsele H. CMV Infection in Bone Marrow and Solid Organ Transplant Patients in the Era of Antiviral Prophylaxis. *Herpes J IHMF.* Februar 2000;7(1):13–7.
27. Chang H, Tang T-C, Hung Y-S, Lin T-L, Kuo M-C, Wang P-N. Cytomegalovirus infection in non-transplant patients with hematologic neoplasms: a case series. *Chang Gung Med J.* Februar 2011;34(1):65–74.
28. Hasegawa T, Aisa Y, Shimazaki K, Ito C, Nakazato T. Cytomegalovirus reactivation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* Januar 2016;96(1):78–82.
29. Tay MRJ, Lim ST, Tao M, Quek RH-H, Tay K, Tan TT. Cytomegalovirus infection and end-organ disease in Asian patients with lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* Januar 2014;55(1):182–7.
30. Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, u. a. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol.* April 2011;83(4):702–9.
31. Groß U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. In: *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2., Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2009. S. 354.
32. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Schaub J, Schulte F-J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. In: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Aufl.* Berlin: Springer; 2014. S. 1536–8.
33. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Comparison of standard tube and shell vial cell culture techniques for the detection of cytomegalovirus in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* Februar 1985;21(2):217–21.
34. Paya CV, Smith TF, Ludwig J, Hermans PE. Rapid shell vial culture and tissue histology compared with serology for the rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* Juni 1989;64(6):670–5.

35. Shuster EA, Beneke JS, Tegtmeier GE, Pearson GR, Gleaves CA, Wold AD, u. a. Monoclonal antibody for rapid laboratory detection of cytomegalovirus infections: characterization and diagnostic application. *Mayo Clin Proc.* September 1985;60(9):577–85.
36. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON(®) CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* November 2015;72:42–5.
37. Kasprzak A, Zabel M, Wysocki J, Biczysko W, Surdyk-Zasada J, Olejnik A, u. a. Detection of DNA, mRNA and early antigen of the human cytomegalovirus using the immunomax technique in autopsy material of children with intrauterine infection. *Virchows Arch Int J Pathol.* November 2000;437(5):482–90.
38. Gerna G, Lilleri D, Furione M, Baldanti F. Management of human cytomegalovirus infection in transplantation: validation of virologic cut-offs for preemptive therapy and immunological cut-offs for protection. *New Microbiol.* Juli 2011;34(3):229–54.
39. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis.* Februar 2000;181(2):717–20.
40. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, Cardeñoso L, Aslam S, Cobb B, u. a. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* Februar 2013;56(3):367–73.
41. Emery VC, Cope AV, Bowen EF, Gor D, Griffiths PD. The dynamics of human cytomegalovirus replication in vivo. *J Exp Med.* 19. Juli 1999;190(2):177–82.
42. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet Lond Engl.* 10. Juni 2000;355(9220):2032–6.
43. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis.* 15. September 2002;186(6):829–33.
44. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* Juli 2012;44(7):541–8.
45. Pillet S, Roblin X, Cornillon J, Mariat C, Pozzetto B. Quantification of cytomegalovirus viral load. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Februar 2014;12(2):193–210.

46. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Chapman J, Reilly A, Bekele BN, Gordon SM, u. a. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* März 2005;5(3):544–8.
47. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* Oktober 2011;11(5):475–503.
48. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood.* 1. April 1994;83(7):1971–9.
49. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dezember 1977;74(12):5716–20.
50. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* Januar 1994;47(1):153–205.
51. Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med.* 10. September 1992;327(11):782–9.
52. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res.* September 2006;71(2–3):154–63.
53. Steininger C. Novel therapies for cytomegalovirus disease. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* Januar 2007;2(1):53–72.
54. Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs.* August 1994;48(2):199–226.
55. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. In: *Duale Reihe Pädiatrie.* 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 471–3.
56. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. In: *Duale Reihe Pädiatrie.* 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 473–80.
57. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, u. a. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 2016;127(20):2391–405.
58. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. In: *Duale Reihe Pädiatrie.* 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 481–2.

59. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, u. a. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 2016;127(20):2375–90.
60. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. In: Duale Reihe Pädiatrie. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 513–4.
61. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Schaub J, Schulte F-J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. In: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Aufl. Berlin: Springer; 2014. S. 1532.
62. Microsoft Excel [Internet], [zitiert 18.08.2018], Verfügbar unter: <https://products.office.com/de-at/excel>.
63. Easy Fisher Exact Test Calculator. [Internet]. [zitiert 18. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/Default2.aspx>

6 Anhang

Tabelle 30: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 1

Parameter	Alle Episoden	alloHSCT	autoHSCT	Keine HSCT
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	321 / 321 (100,00%)	117 / 321 (36,45%)	40 / 321 (12,46%)	187 / 321 (58,26%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	99 / 99 (100,00%)	30 / 99 (30,30%)	11 / 99 (11,11%)	69 / 99 (69,70%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	185 / 18 (100,00%)	85 / 185 (45,95%)	22 / 185 (11,89%)	92 / 185 (49,73%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	185 / 321 (57,63%)	85 / 321 (26,48%)	22 / 321 (6,85%)	92 / 321 (28,66%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	185 / 321 (57,63%)	85 / 117 (72,65%)	22 / 40 (55,00%)	92 / 187 (49,20%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN - MAX, MED	1 - 5; 1	1 - 5; 1	1 - 5; 2	1 - 4; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	28 / 28 (100,00%)	15 / 28 (53,57%)	1 / 28 (3,57%)	13 / 28 (46,43%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	28 / 321 (8,72%)	15 / 321 (4,67%)	1 / 321 (0,31%)	13 / 321 (4,05%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	28 / 321 (8,72%)	15 / 117 (12,82%)	1 / 40 (2,50%)	13 / 187 (6,95%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	161 / 321 (50,16%)	77 / 117 (65,81%)	30 / 40 (75,00%)	75 / 187 (40,11%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	160 / 321 (49,84%)	40 / 117 (34,19%)	10 / 40 (25,00%)	112 / 87 (59,89%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN - MAX; MED [Tage]	1 - 128; 1	1 - 128; 1	1 - 56; 6,5	1 - 81; 2,5
Definitive Dauer Episode: MIN - MAX; MED [Tage]	2 - 238; 14	2 - 238; 14	2 - 71; 7	2 - 167; 14
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	278 / 321 (86,60%)	111 / 117 (94,87%)	36 / 40 (90,00%)	153 / 187 (81,81%)
Intervall zw. Episoden: MIN - MAX; MED [Tage]	14 - 2.052; 45,5	14 - 797; 51	15 - 1.220; 51	14 - 2.052; 42
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	251 / 321 (78,19%)	97 / 117 (82,91%)	35 / 40 (87,50%)	139 / 187 (74,33%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN - MAX; MED [Tage]	1 - 1.481; 25	1 - 374; 37	1 - 1.481; 14	1 - 1.449; 21
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	27 / 321 (8,41%)	10 / 117 (8,55%)	2 / 40 (5,00%)	16 / 187 (8,56%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	224 / 321 (69,78%)	87 / 117 (74,36%)	33 / 40 (82,50%)	123 / 187 (65,78%)
CMV-spez.-virost.-Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	35 / 321 (10,90%)	19 / 117 (16,24%)	3 / 40 (7,50%)	18 / 187 (9,63%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	186 / 321 (57,94%)	75 / 117 (64,10%)	22 / 40 (55,00%)	105 / 187 (56,15%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN - MAX; MED [Tage]	1 - 374; 14	1 - 374; 15	5 - 112; 12	1 - 305; 14
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	42 / 321 (13,08%)	12 / 117 (10,26%)	5 / 39 (12,82%)	28 / 187 (14,97%)
Beginn d. CMV-spez.-virost. -Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	144 / 321 (44,86%)	63 / 117 (53,85%)	17 / 39 (43,59%)	77 / 187 (41,18%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	26 / 114 (22,81%)	16 / 50 (32,00%)	1 / 10 (10,00%)	9 / 59 (15,25%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	88 / 114 (77,19%)	34 / 50 (68,00%)	9 / 10 (90,00%)	50 / 59 (84,75%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	114 / 321 (35,51%)	50 / 117 (42,74%)	10 / 40 (25,00%)	59 / 187 (31,55%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	271 / 321 (84,42%)	94 / 117 (80,34%)	35 / 40 (87,50%)	163 / 187 (87,17%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	35 / 321 (10,90%)	20 / 117 (17,09%)	2 / 40 (5,00%)	13 / 187 (6,95%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	79 / 321 (24,61%)	30 / 117 (25,64%)	8 / 40 (20,00%)	46 / 187 (24,60%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	38 / 321 (11,84%)	13 / 117 (11,11%)	3 / 40 (7,50%)	23 / 187 (12,30%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	147 / 321 (45,79%)	51 / 117 (43,59%)	17 / 40 (42,50%)	89 / 187 (47,59%)
Epis. mit Beginn S/B --> U/RSF / Epis. Gr. (%)	14 (4,36%)	7 / 117 (5,98%)	1 / 40 (2,50%)	7 / 187 (3,74%)

Parameter	Alle Episoden	alloHSCT	autoHSCT	Keine HSCT
Epis. mit Beginn U/RSF -->S/B / Epis. Gr. (%)	15 (4,67%)	7 / 117 (5,98%)	2 / 40 (5,00%)	7 / 187 (3,74%)
Intervall Beginn: S/B --> U/RSF, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]	7 – 54; 15,5	7 – 24; 17	20 – 20; 20	7 – 54; 14
Intervall Beginn: U/RSF --> S/B, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]	7 – 58; 14	7 – 40; 9	7 – 58; 32,5	7 – 35; 18
Intervall Ende: S/B --> U/RSF, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]	7 – 40; 13	7 – 27; 14		7 – 40; 11,5
Intervall Ende: U/RSF --> S/B, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]	7 – 56; 14	7 – 39; 14	14 – 14; 14	7 – 56; 13
Epis. m. Ende S/B --> U/RSF / Epis. Gr. (%)	15 (4,67%)	5 / 117 (4,27%)	0 / 40 (0,00%)	10 / 187 (5,35%)
Epis. m. Ende U/RSF -->S/B / Epis. Gr. (%)	19 (5,92%)	10 / 117 (8,55%)	1 / 40 (2,50%)	9 / 187 (4,81%)
Virämie definiert	67	33	6	31
Virämie nicht definiert	47	17	4	28
Definitive Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	2 – 238; 13	6 – 238; 13	7 -35; 7,5	2 -131; 13
Zum. beob. Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	1 – 167; 9	1 – 128; 9	1 – 56; 1,5	1 – 167; 8

Tabelle 31: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 2

Parameter	SB+/U+/RSF+	SB+ / Ausscheidung -	Ausscheidung + / SB -	Epis. mit Komplikationen
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	36 / 321 (11,21%)	25 / 321 (7,79%)	168 / 321 (52,34%)	28 / 321 (8,72%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	25 / 99 (25,25%)	23 / 99 (23,23%)	63 / 99 (63,64%)	18 / 99 (18,18%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	29 / 185 (15,68%)	18 / 185 (9,73%)	100 / 185 (54,05%)	20 / 185 (10,81%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	29 / 321(9,03%)	18 / 321 (5,61%)	100 / 321 (31,15%)	20 / 321 (6,23%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	29 / 36 (80,56%)	18 / 25 (72,00%)	100 / 168 (59,52%)	20 / 28 (71,43%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 – 4; 1	1 – 5; 1	1 – 5; 1	1 – 4; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	7 / 28 (25,00%)	3 / 28 (10,71%)	6 / 28 (21,43%)	28 / 28 (100,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	7 / 321 (2,18%)	3 / 321 (0,93%)	6 / 321 (1,87%)	28 / 321 (8,72%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	7 / 36 (19,44%)	3 / 25 (12,00%)	6 / 168 (3,57%)	28 / 28 (100,00%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	23 / 36 (63,89%)	19 / 25 (76,00%)	85 / 168 (50,60%)	14 / 28 (50,00%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	13 / 36 (36,11%)	6 / 25 (24,00%)	83 / 168 (49,40%)	14 / 28 (50,00%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	5 - 128; 34	1 - 18; 1	1 - 81; 2	1 - 128; 19,5
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]	6 - 167; 41	2 - 41; 14	3 - 150; 8	6 - 238; 17,5
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	33 / 36 (91,67%)	20 / 25 (80,00%)	149 / 168 (88,69%)	25 / 28 (89,29%)
Intervall zw. Episoden: MIN – MAX; MED [Tage]	14 - 308; 25	16 - 188; 45	14 – 1.633; 48	14 - 308; 28
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	36 / 36 (100,00%)	23 / 25 (92,00%)	135 / 168 (80,36%)	26 / 28 (92,86%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	10 - 374; 39,5	1 - 374; 27	1 – 1.449; 17	7 - 291; 47,5
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. \geq 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	6 / 36 (16,67%)	0 / 25 (0,00%)	17 / 168 (10,12%)	2 / 28 (7,14%)

Parameter	SB+/U+/RSF+	SB+ / Ausscheidung -	Ausscheidung + / SB -	Epis. mit Komplikationen
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob. -Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	30 / 36 (83,33%)	23 / 25 (92,00%)	118 / 168 (70,24%)	24 / 28 (85,71%)
CMV-spez.-virost. -Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	5 / 36 (13,89%)	6 / 25 (24,00%)	16 / 168 (9,52%)	8 / 28 (28,57%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	34 / 36 (97,22%)	19 / 25 (76,00%)	95 / 168 (56,55%)	25 / 28 (89,29%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	6 - 374; 29	8 - 374; 27	1 - 221; 10	7 -281; 42
Beginn d. CMV-spez.- virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	13 / 36 (36,11%)	0 / 25 (0,00%)	22 / 168 (13,10%)	4 / 28 (14,29%)
Beginn d. CMV-spez.-virost. -Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	21 / 36 (58,33%)	19 / 25 (76,00%)	73 / 168 (43,45%)	21 / 28 (75,00%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	8 / 36 (22,22%)	8 / 25 (32,00%)		6 / 21 (27,27%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	28 / 36 (77,78%)	17 / 25 (68,00%)		15 / 21 (71,43%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	36 / 36 (100,00%)	25 / 25 (100,00%)	0 / 168 (0,00%)	21 / 28 (75,00%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	36 / 36 (100,00%)	0 / 25 (0,00%)	168 / 168 (100,00%)	21 / 28 (75,00%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	17 / 36 (47,22%)	5 / 25 (20,00%)	0 / 168 (0,00%)	9 / 28 (26,47%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	19 / 36 (52,78%)	20 / 25 (80,00%)	0 / 168 (0,00%)	12 / 28 (42,86%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	18 / 36 (50,00%)	0 / 25 (0,00%)	15 / 168 (8,93%)	7 / 28 (25,00%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	18 / 36 (50,00%)	0 / 25 0,00%	85 / 168 (50,60%)	9 / 28 (32,14%)
Virämie definiert	25	17		9
Virämie nicht definiert	11	8		12
Definitive Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	2 – 131; 13	2 – 36; 14		7 - 238; 14,5
Zum. beob. Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	5 – 167; 64	1 – 18; 1		1 - 128; 18

Tabelle 32: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 3

Parameter	Epis.-Beginn: zuerst Ausscheidung pos., im Verlauf Virämie pos.	Epis.-Beginn: zuerst Virämie pos., im Verlauf Ausscheidung pos.	Epis.-Ende: Virämie länger pos. als die Ausscheidung	Epis.-Ende: Ausscheidung länger pos. als die Virämie
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	15 / 321 (4,67%)	14 / 321 (4,36%)	19 / 321 (5,92%)	15 / 321 (4,67%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	15 / 99 (15,15%)	13 / 99 (13,13%)	16 / 99 (16,16%)	13 / 99 (13,13%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	11 / 185 (5,95%)	13 / 185 (7,03%)	14 / 185 (7,57%)	11 / 185 (5,95%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	11 / 321 (3,43%)	13 / 321 (4,05%)	14 / 32 (4,36%)	11 / 321 (3,43%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	11 / 15 (73,33%)	13 / 14 (92,86%)	14 / 19 (73,68%)	11 / 15 (73,33%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 - 4; 1	1 - 3; 1	1 - 2; 1	1 - 4; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	2 / 28 (7,14%)	2 / 28 (7,14%)	5 / 28 (17,86%)	2 / 28 (7,14%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	2 / 321 (0,62%)	2 / 321 (0,62%)	5 / 321 (1,56%)	2 / 321 (0,62%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	2 / 15 (13,33%)	2 / 14 (14,29%)	5 / 19 (26,32%)	2 / 15 (13,33%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	11 / 15 (73,33%)	8 / 14 (57,14%)	15 / 19 (78,95%)	10 / 15 (66,67%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	4 / 15 (26,67%)	6 / 14 (42,86%)	4 / 19 (21,05%)	5 / 15 (33,33%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	31 - 56; 34,5	18 - 128; 52	29 - 75; 59,5	19 - 56; 34
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]	14 - 127; 31	35 - 238; 48,5	13 - 131; 31	18 - 77; 40,5
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	15 / 15 (100,00%)	13 / 14 (92,86%)	18 / 19 (94,74%)	15 / 15 (100,00%)
Intervall zw. Episoden: MIN – MAX; MED [Tage]	14 - 176; 28	14 - 136; 28	14 - 175; 23	14 - 143; 42
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	15 / 15 (100,00%)	14 / 14 (100,00%)	19 / 19 (100,00%)	14 / 15 (93,33%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	4 - 337; 47	3 - 357; 90	3 - 374; 143	15 - 337; 44,5
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	3 / 15 (20,00%)	3 / 14 (21,43%)	2 / 19 (10,53%)	2 / 15 (13,33%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	12 / 15 (80,00%)	11 / 14 (78,57%)	17 / 19 (89,47%)	12 / 15 (80,00%)
CMV-spez.-virost. - Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	4 / 15 (26,67%)	2 / 14 (14,29%)	3 / 19 (15,79%)	1 / 15 (6,67%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	13 / 15 (86,67%)	10 / 14 (71,43%)	15 / 19 (78,95%)	12 / 15 (86,67%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: (MIN - MAX), MED [Tage]	9 - 254; 44	6 - 305; 54,5	9 - 374; 57	9 - 84; 29
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	8 / 15 (53,33%)	5 / 14 (35,71%)	5 / 19 (26,32%)	5 / 15 (33,33%)
Beginn d. CMV-spez.-virost. -Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	5 / 15 (33,33%)	5 / 14 (35,71%)	10 / 19 (52,63%)	7 / 15 (46,67%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	6 / 15 (40,00%)	2 / 14 (14,29%)	4 / 19 (21,05%)	2 / 15 (13,33%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	9 / 15 (60,00%)	12 / 14 (85,71%)	15 / 19 (78,95%)	13 / 15 (86,67%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	15 / 15 (100,00%)	14 / 14 (100,00%)	19 / 19 (100,00%)	15 / 15 (100,00%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	15 / 15 (100,00%)	14 / 14 (100,00%)	19 / 19 (100,00%)	15 / 15 (100,00%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	3 / 15 (20,00%)	10 / 14 (71,43%)	11 / 19 (57,89%)	3 / 15 (20,00%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	12 / 15 (80,00%)	4 / 14 (28,57%)	8 / 19 (42,11%)	12 / 15 (80,00%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	5 / 15 (33,33%)	8 / 14 (57,14%)	4 / 19 (21,05%)	10 / 15 (66,67%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	5 / 15 (33,33%)	5 / 14 (35,71%)	11 / 19 (57,89%)	3 / 15 (20,00%)

Parameter	Epis.-Beginn: zuerst Ausscheidung pos., im Verlauf Virämie pos.	Epis.-Beginn: zuerst Virämie pos., im Verlauf Ausscheidung pos.	Epis.-Ende: Virämie länger pos. als die Ausscheidung	Epis.-Ende: Ausscheidung länger pos. als die Virämie
Epis. mit Beginn S/B --> U/RSF / Epis. Gr. (%)	(0,00%)	14 / 14 (100,00%)		
Epis. mit Beginn U/RSF -->S/B / Epis. Gr. (%)	15 / 15 (100,00%)	(0,00%)		
Intervall Beginn: S/B --> U/RSF, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]		7 - 54; 15,5		
Intervall Beginn: U/RSF --> S/B, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]	7 - 58; 14			
Intervall Ende: S/B --> U/RSF, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]				7 - 40; 13
Intervall Ende: U/RSF --> S/B, wenn \geq 7 Tage: MIN – MAX; MED [Tage]			3 - 56; 14	
Epis. m. Ende S/B --> U/RSF / Epis. Gr. (%)			(0,00%)	15 / 15 (100,00%)
Epis. m. Ende U/RSF -->S/B / Epis. Gr. (%)			19 / 19 (100,00%)	(0,00%)
Virämie definiert	3	8	15	12
Virämie nicht definiert	1	6	4	3
Definitive Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	3 – 61; 9	35 – 238; 39,5	7 – 131; 25	3 – 61; 8
Zum. beob. Dauer Virämie: MIN – MAX; MED [Tage]	1 – 98; 49,5	9 – 167; 59	28 – 69; 56,5	1 – 24; 11

Tabelle 33: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 4

Parameter	Maligne hämatologische Erkrankungen	Nichtmaligne hämatologische Erkrankungen	Solide Tumoren	Andere Erkrankungen
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	169 / 321 (52,65%)	82 / 321 (25,55%)	53 / 321 (16,51%)	13 / 321 (4,05%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	48 / 99 (48,48%)	25 / 99 (25,25%)	19 / 99 (19,19%)	4 / 99 (4,04%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	112 / 185 (60,54%)	35 / 185 (18,92%)	29 / 185 (15,68%)	7 / 185 (3,78%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	112 / 321 (34,89%)	35 / 321 (10,90%)	29 / 321 (9,03%)	7 / 321 (2,18%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	112 / 169 (66,27%)	35 / 82 (42,68%)	29 / 53 (54,72%)	7 / 13 (53,85%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 - 5; 1	1 - 4; 1	1 - 5; 1	1 - 2; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	12 / 28 (42,86%)	10 / 28 (35,71%)	2 / 28 (7,14%)	0 / 28 (0,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	12 / 321 (3,74%)	10 / 321 (3,12%)	2 / 321 (0,62%)	0 / 321 (0,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	12 / 169 (7,10%)	10 / 82 (12,20%)	2 / 53 (3,77%)	0 / 13 (0,00%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	91 / 169 (53,85%)	28 / 82 (34,15%)	38 / 53 (71,70%)	4 / 13 (30,77%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	78 / 169 (46,15%)	54 / 82 (65,85%)	15 / 53 (28,30%)	9 / 13 (69,23%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 54; 1	1 - 81; 1	1 - 56; 6	1 - 56; 1
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]	2 - 238; 14	6 - 150; 20,5	2 - 71; 7	3 - 84; 17,5
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	151 / 169 (89,35%)	71 / 82 (86,59%)	43 / 53 (81,13%)	11 / 13 (84,62%)
Intervall zw. Episoden: MIN – MAX; MED [Tage]	14 – 1.633; 41	14 – 2.052; 45	15 – 1.220; 55,5	23 - 154; 69
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	137 / 169 (81,07%)	58 / 82 (70,73%)	45 / 53 (84,91%)	8 / 13 (61,54%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 357; 21	1 – 1.449; 78,5	1 - 83; 14	10 - 1481; 243
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	11 / 169 (6,51%)	8 / 82 (9,76%)	4 / 53 (7,55%)	2 / 13 (15,38%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	126 / 169 (74,56%)	50 / 82 (60,98%)	41 / 53 (77,36%)	6 / 13 (46,15%)
CMV-spez.-virost.-Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	18 / 169 (10,65%)	11 / 82 (13,41%)	5 / 53 (9,43%)	2 / 13 (15,38%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	104 / 169 (61,54%)	41 / 82 (50,00%)	33 / 53 (62,26%)	5 / 13 (38,46%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 305; 15	8 - 147; 17	1 - 53; 10	10 - 374; 112
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	18 / 169 (10,65%)	14 / 82 (17,07%)	7 / 53 (13,21%)	1 / 13 (7,69%)
Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	86 / 169 (50,89%)	27 / 82 (32,93%)	26 / 53 (49,06%)	4 / 13 (30,77%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	14 / 66 (21,21%)	7 / 30 (23,33%)	2 / 12 (16,67%)	2 / 4 (50,00%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	52 / 66 (78,79%)	23 / 30 (76,67%)	10 / 12 (83,33%)	2 / 4 (50,00%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	66 / 169 (39,05%)	30 / 82 (36,59%)	12 / 53 (22,64%)	4 / 13 (30,77%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	138 / 169 (81,66%)	71 / 82 (86,59%)	47 / 53 (88,68%)	11 / 13 (84,62%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	22 / 169 (13,02%)	7 / 82 (8,54%)	3 / 53 (5,66%)	1 / 13 (7,69%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	44 / 169 (26,04%)	23 / 82 (28,05%)	9 / 53 (16,98%)	3 / 13 (23,08%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	18 / 169 (10,65%)	13 / 82 (15,85%)	4 / 53 (7,55%)	2 / 13 (15,38%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	69 / 169 (40,83%)	44 / 82 (53,66%)	23 / 53 (43,40%)	8 / 13 (61,54%)

Tabelle 34: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 5

Parameter	Konnatale CMV- Erkrankung	ALL	AML	Lymphome
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	4 / 321 (1,25%)	33 / 321 (10,28%)	9 / 321 (2,80%)	4 / 321 (1,25%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	3 / 99 (3,03%)	33 / 99 (33,33%)	9 / 99 (9,09%)	4 / 99 (4,04%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	2 / 185 (1,08%)	22 / 185 (11,89%)	3 / 185 (1,62%)	1 / 185 (0,54%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	2 / 321 (0,62%)	22 / 321 (6,85%)	3 / 321 (0,93%)	1 / 321 (0,31%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	2 / 4 (50,00%)	22 / 33 (66,67%)	3 / 9 (33,33%)	1 / 4 (25,00%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 - 1; 1	1 - 2; 1,5	1 - 2; 1	1 - 1; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	4 / 28 (14,29 %)	5 / 28 (17,86%)	0 / 28 (0,00%)	0 / 28 (0,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	4 / 321 (1,25%)	5 / 321 (1,56%)	0 / 321 (0,00%)	0 / 321 (0,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	4 / 4 (100,00%)	5 / 33 (15,15%)	0 / 9 (0,00%)	0 / 4 (0,00%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	0 / 4 (0,00%)	13 / 33 (39,39%)	7 / 9 (77,78%)	2 / 4 (50,00%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	4 / 4 (100,00%)	20 / 33 (60,61%)	2 / 9 (22,22%)	2 / 4 (50,00%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 128; 16,5	1 - 54; 9	7 - 46; 26,5	1 - 49; 25
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]		2 - 19; 8	7 - 28; 7	7 - 7; 7
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	2 / 4 (50,00%)	19 / 33 (57,58%)	7 / 9 (77,78%)	2 / 4 (50,00%)
Intervall zw. Episoden: MIN – MAX; MED [Tage]	308 - 308; 308	14 - 183; 30	21 - 155; 56	27 - 34; 30,5
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	3 / 4 (75,00%)	27 / 33 (81,82%)	9 / 9 (100,00%)	3 / 4 (75,00%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	7 - 93; 14	1 - 99; 17	5 - 100; 29	38 - 50; 33
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	2 / 4 (50,00%)	2 / 33 (6,06%)	0 / 9 (0,00%)	0 / 4 (0,00%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	25 / 33 (75,76%)	9 / 9 (100,00%)	3 / 4 (75,00%)
CMV-spez.-virost. - Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	1 / 33 (3,03%)	1 / 9 (11,11%)	0 / 4 (0,00%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	3 / 4 (75,00%)	21 / 33 (63,64%)	8 / 9 (88,89%)	2 / 4 (50,00%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	7 - 42; 14	6 - 71; 14	5 - 100; 15	10 - 48; 29
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	2 / 4 (50,00%)	5 / 33 (15,15%)	1 / 9 (11,11%)	0 / 4 (0,00%)
Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	16 / 33 (48,48%)	7 / 9 (77,78%)	2 / 4 (50,00%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	1 / 2 (50,00%)	1 / 13 (7,69%)	1 / 3 (33,33%)	0 / 2 (0,00%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	1 / 2 (50,00%)	12 / 13 (92,31%)	2 / 3 (66,67%)	2 / 2 (100,00%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	2 / 4 (50,00%)	13 / 33 (39,39%)	3 / 9 (33,33%)	2 / 4 (50,00%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	4 / 4 (100,00%)	26 / 33 (78,79%)	7 / 9 (77,78%)	3 / 4 (75,00%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	3 / 33 (9,09%)	1 / 9 (11,11%)	1 / 4 (25,00%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	10 / 33 (30,30%)	2 / 9 (22,22%)	1 / 4 (25,00%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	1 / 4 (25,00%)	3 / 33 (9,09%)	0 / 9 (0,00%)	0 / 4 (0,00%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	3 / 4 (75,00%)	15 / 33 (45,45%)	2 / 9 (22,22%)	0 / 4 (0,00%)

Tabelle 35: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 6

Parameter	Beginn d. virost.- / Ig.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn	Beginn d. virost.- / Ig.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn	Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn	Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	27 / 321 (8,41%)	224 / 321 (69,78%)	42 / 321 (13,08%)	144 / 321 (44,86%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	20 / 99 (20,20%)	74 / 99 (74,75%)	29 / 99 (29,29%)	58 / 99 (58,59%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	18 / 185 (9,73%)	145 / 185 (78,38%)	26 / 185 (14,05%)	99 / 185 (53,51%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	18 / 321 (5,61%)	145 / 321 (45,17%)	26 / 321 (8,10%)	99 / 321 (30,84%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	18 / 27 (66,67%)	145 / 224 (64,73%)	26 / 42 (61,90%)	99 / 144 (66,89%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 - 3; 1	1 - 5; 1	1 - 4; 1	1 - 5; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	2 / 28 (7,14%)	24 / 28 (85,71%)	4 / 28 (14,29%)	21 / 28 (75,00%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	2 / 321 (0,62%)	24 / 321 (7,48%)	4 / 321 (1,25%)	21 / 321 (6,54%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	2 / 27 (7,41%)	24 / 224 (10,71%)	4 / 42 (9,52%)	21 / 144 (14,58%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	16 / 27 (59,26%)	133 / 224 (59,38%)	25 / 42 (59,52%)	96 / 144 (66,67%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	11 / 27 (40,74%)	91 / 224 (40,63%)	17 / 42 (40,48%)	48 / 144 (33,33%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 128; 27	1 - 81; 8	1 - 128; 27	1 - 81; 10,5
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]	7 - 131; 25	2 - 238; 13	3 - 150; 28	2 - 238; 9,5
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	23 / 27 (85,19%)	202 / 224 (90,18%)	36 / 42 (85,71%)	129 / 144 (89,58%)
Intervall zw. Episoden: MIN – MAX; MED [Tage]	15 - 335; 42	14 – 1.633; 41	14 - 252; 29,5	14 – 1.633; 40
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	27 / 27 (100,00%)	224 / 224 (100,00%)	42 / 42 (100,00%)	144 / 144 (100,00%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 203; 14	1 - 1481; 29	1 - 594; 21	3 - 374; 30,5
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	27 / 27 (100,00%)	0 / 224 (0,00%)	22 / 42 (52,38%)	0 / 144 (0,00%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	0 / 27 (0,00%)	224 / 224 (100,00%)	20 / 42 (47,62%)	144 / 144 (100,00%)
CMV-spez.-virost. -Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	0 / 27 (0,00%)	37 / 224 (16,52%)	1 / 42 (2,38%)	34 / 144 (23,61%)
Epis. m. Virost. Th. / Epis. Gr. (%)	22 / 27 (81,48%)	164 / 224 (73,21%)	42 / 42 (100,00%)	144 / 144 (100,00%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	1 - 203; 14	1 - 374; 15	1 - 203; 10	1 - 374; 17,5
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	22 / 27 (81,48%)	20 / 224 (8,93%)	42 / 42 (100,00%)	0 / 144 (0,00%)
Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	0 / 27 (0,00%)	1 / 224 (0,45%)	0 / 42 (0,00%)	144 / 144 (100,00%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	0 / 9 (0,00%)	26 / 96 (27,08%)	1 / 18 (5,56%)	25 / 70 (35,71%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	9 / 9 (100,00%)	70 / 96 (72,92%)	17 / 18 (94,44%)	45 / 70 (64,29%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	9 / 27 (33,33%)	96 / 224 (42,86%)	18 / 42 (42,86%)	70 / 144 (48,61%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	25 / 27 (92,59%)	183 / 224 (81,70%)	40 / 42 (95,24%)	112 / 144 (77,78%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	3 / 27 (11,11%)	32 / 224 (14,29%)	7 / 42 (16,67%)	24 / 144 (16,67%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	6 / 27 (22,22%)	64 / 224 (28,57%)	11 / 42 (26,19%)	46 / 144 (31,94%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	9 / 27 (33,33%)	27 / 224 (12,05%)	16 / 42 (38,10%)	14 / 144 (9,72%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	8 / 27 (29,63%)	94 / 224 (41,96%)	17 / 42 (40,48%)	58 / 144 (40,27%)

Tabelle 36: Auswertung der Episoden einzelner Gruppen: Übersicht 7

Parameter	CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie	Keine CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie
Episoden der Gruppe / Gesamtepisoden (%)	26 / 321 (8,10%)	88 / 321 (27,41%)
Pat. der Gruppe / Gesamtpat. (%)	19 / 99 (19,19%)	53 / 99 (53,53%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. m. Koinfektionen ges. (%)	18 / 185 (9,73%)	62 / 185 (33,51%)
Epis. mit Koinf. Gruppe / Epis. ges. (%)	18 / 321 (5,61%)	62 / 321 (19,31%)
Epis. m. Koinf. Gruppe / Epis. Gr. (%)	18 / 26 (64,29%)	62 / 88 (70,45%)
Anz. Koinfektionen pro Episode: MIN – MAX; MED	1 – 4; 1	1 - 5; 1
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. m. Kompl. ges. (%)	6 / 28 (21,43%)	15 / 28 (53,57%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. ges. (%)	6 / 321 (1,87%)	15 / 321 (4,67%)
Epis. m. Kompl. der Gruppe / Epis. Gruppe (%)	6 / 26 (23,08%)	15 / 88 (17,05%)
Episoden definiert / Epis. Gruppe (%)	21 / 26 (80,77%)	49 / 88 (55,68%)
Episoden undefiniert / Epis. Gruppe (%)	5 / 26 (19,23%)	39 / 88 (44,31%)
Zum. beob. Dauer Episode inkl. 1x getestete: MIN – MAX; MED [Tage]	5 - 50; 9	1 - 128; 18
Definitive Dauer Episode: MIN – MAX; MED [Tage]	2 - 167; 17	2 - 238; 18
Anz. Epis. v. Pat. mit > 1 Epis. / Epis. Gruppe (%)	24 / 26 (92,31%)	73 / 88 (82,95%)
Intervall zw. Episoden: (MIN - MAX), MED [Tage]	14 - 308; 30	14 - 2052; 30
Epis. m. virost.- bzw. Immunglob.-Th. / Epis. Gr. (%)	26 / 26 (100,00%)	79 / 88 (89,77%)
Dauer virost.- bzw. Immunglob.-Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	(14 - 374), 128	(1 - 357), 27
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	0 / 26 (0,00%)	9 / 88 (10,23%)
Beginn d. virost.- bzw. Immunglob.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	26 / 26 (100,00%)	70 / 88 (87,50%)
CMV-spez.-virost.-Prophylaxe/Therapie vor Episode / Epis. Gr. (%)	20 / 26 (76,92%)	1 / 88 (1,14%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Th. / Epis. Gr. (%)	26 / 26 (100,00%)	62 / 88 (70,45%)
Dauer CMV-spez.-virost. Th.: MIN – MAX; MED [Tage]	14 - 374; 67,5	2 - 281; 16
Beginn d. CMV-spez.-virost. Th. ≥ 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	1 / 26 (3,85%)	17 / 88 (19,32%)
Beginn d. CMV-spez.-virost.-Th. < 7 Tage nach Epis.-Beginn / Epis. Gr. (%)	25 / 26 (96,15%)	45 / 88 (51,14%)
Epis. m. CMV-spez.-virost. Therapie bereits vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	26 / 26 (100,00%)	0 / 88 (0,00%)
Epis. ohne CMV-spez.-virost. Therapie vor Virämie / Epis. mit SB+ (%)	0 / 26 (0,00%)	88 / 88 (100,00%)
Epis. mit SB+ / Epis. Gr. (%)	26 / 26 (100,00%)	88 / 88 (100,00%)
Epis. mit U+ oder RSF+ / Epis. Gr. (%)	13 / 26 (50,00%)	51 / 88 (57,95%)
Epis. mit SB+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	8 / 26 (30,77%)	26 / 88 (29,54%)
Epis. mit SB+ abfallend / Epis. Gr. (%)	18 / 26 (69,23%)	62 / 88 (70,45%)
Epis. mit U+ ansteigend / Epis. Gr. (%)	3 / 26 (11,54%)	20 / 88 (22,73%)
Epis. mit U+ abfallend / Epis. Gr. (%)	6 / 26 (23,08%)	22 / 88 (25,00%)