

Diplomarbeit

Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie
Eine retrospektive Studie an der Kinderklinik Graz

eingereicht von

Sarah Sophie Klein

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie

Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Graz

unter der Anleitung von

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Volker Strenger

Dr. med. univ. Daniela Sperl

Graz, 23.05.2016

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 23.05.2016

Sarah Sophie Klein eh

1 Vorwort

Ich bedanke mich bei Herrn Ass-Prof. Dr. Volker Strenger und Frau Dr.ⁱⁿ Daniela Sperl für jede erdenkliche hilfreiche Betreuung und eine gute Zusammenarbeit. Beide haben mich während der Datenerhebung und dem Schreiben dieser Diplomarbeit sehr unterstützt.

Außerdem bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Partner für das Korrekturlesen und die geduldige Begleitung während des Erstellens dieser Arbeit.

2 Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	3
2	Inhaltsverzeichnis	4
3	Abkürzungen	6
4	Abbildungsverzeichnis	7
5	Tabellenverzeichnis	7
6	Zusammenfassung: Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie	8
7	Abstract: Cidofovir in paediatric haematology/ oncology	10
8	Veröffentlichung	12
9	Einleitung	13
9.1	Cidofovir	13
9.1.1	Zulassung und Indikation	13
9.1.2	Wirkspektrum, Pharmakodynamik und –kinetik	14
9.1.3	Cidofovir im Vergleich zu anderen Virustatika	15
9.1.4	Nephrotoxizität und andere Nebenwirkungen	16
9.2	Nierenparameter	17
9.2.1	Kreatinin	17
9.2.2	Harnstoff	19
9.2.3	β-NAG	19
9.2.4	Harneiweiß	20
9.3	Häufige Grunderkrankungen	20
9.3.1	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	20
9.3.2	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	21
9.3.3	Neuroblastom	22
9.4	Fragestellung der Studie	22
10	Material und Methoden	23
10.1	Literaturrecherche	23
10.2	Datenerhebung	23
10.2.1	Cidofovir-Gruppe	23
10.2.2	Kontrollgruppe	24
10.3	Datenauswertung	25
10.3.1	Allgemeine PatientInnendaten	25
10.3.2	Auswertung der Cidofovir-Gruppe	25
10.3.3	Auswertung der Kontroll-Gruppe	25
10.3.4	Vergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe	26
10.3.5	Statistische Auswertung	26
11	Ergebnisse	27
		4

11.1	Allgemeine PatientInnendaten	27
11.1.1	Hauptdiagnose.....	27
11.1.2	Stammzelltransplantation	28
11.1.3	Anzahl der verstorbenen PatientInnen.....	29
11.2	Cidofovir-Gruppe.....	30
11.2.1	Kreatinin und Harnstoff bis zu einem Monat nach Cidofovir-Episode	30
11.2.2	Kreatinin und Harnstoff im Langzeitverlauf	34
11.2.3	Ergebnisse von β -NAG und Harneiweiß	35
11.2.4	Nebenzielgrößen	36
11.3	Kontroll-Gruppe.....	37
11.3.1	Ergebnisse von Kreatinin und Harnstoff	37
11.3.2	Ergebnisse von β -NAG und Harneiweiß	37
11.4	Vergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe.....	39
12	Diskussion	41
12.1	Interpretation und Gegenüberstellung zur Literatur.....	41
12.2	Limitationen dieser Studie.....	44
12.3	Ausblick.....	46
13	Literaturverzeichnis	48
14	Anhang.....	54

3 Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARF	Acute Renal Failure
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
CDV	Cidofovir
CI	Confidence Interval/ Konfidenzintervall
CIDP	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
CMV	Cytomegalievirus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hOAT	humaner organischer Anionentransporter
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
KMT	Knochenmarkstransplantation
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
MEL	Medizinische Einzelleistungen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PSCT	Periphere Stammzelltransplantation
SD	Standard Deviation/ Standardabweichung
SCT	Stammzelltransplantation
VZV	Varizella zoster Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
β-NAG	N-acetyl-β-D-Glucosaminidase

4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Cidofovir-Strukturformel (8)	14
Abbildung 2: Kreatinin-Stoffwechsel.....	18
Abbildung 3: Kreatinin-Strukturformel (21)	18
Abbildung 4: Harnstoff-Strukturformel (22).....	19
Abbildung 5: Hauptdiagnose CDV-Gruppe.....	28
Abbildung 6: Hauptdiagnose Kontrollgruppe	28
Abbildung 7: Stammzelltransplantation CDV-Gruppe.....	29
Abbildung 8: Stammzelltransplantation Kontrollgruppe	29
Abbildung 9: Sterberate von CDV- und Kontrollgruppe	30
Abbildung 10: Kreatinin im mg/dl „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“	32
Abbildung 11: Harnstoff in mg/dl „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“	33

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nebenzielgrößen	27
Tabelle 2: Kreatinin und Harnstoff „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“.....	32
Tabelle 3: Kreatinin und Harnstoff nach 12 und nach 36 Monaten.....	35
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Kontrollgruppe	38
Tabelle 5: Induktive Statistik der Kontrollgruppe	39
Tabelle 6: Vergleich von CDV- und Kontrollgruppe	40
Tabelle 7: Kreatinin und Harnstoff in Abhängigkeit von der Häufigkeit der CDV- Applikationen.....	54

6 Zusammenfassung: Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

Hintergrund: Cidofovir (CDV) zeigt virustatische Aktivität gegen DNA-Viren wie Adeno-, Herpes-, Papilloma- und Polyomaviren. Diese Viren verursachen bei immunkompromittierten PatientInnen Infektionen mit teilweise schweren Komplikationen. CDV ist nephrotoxisch, aber bisher existieren wenige Daten zu pädiatrischen PatientInnen. Das Ziel dieser Studie ist es, die Nephrotoxizität von CDV bei pädiatrischen hämato-onkologischen PatientInnen zu untersuchen

Methoden: Retrospektiv wurden die renalen Parameter von PatientInnen untersucht, welche zwischen 2006 und 2014 an der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie mit CDV therapiert wurden. Wir analysierten Kreatinin und Harnstoff zu den Zeitpunkten vor, direkt nach und 1 Monat nach CDV-Episode, außerdem 12 und 36 Monate nach CDV-Episode bzw. zytostatischer Therapie. Diese Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen, welche folgende Einschlusskriterien hatte: Keine CDV-Therapie, N-acetyl- β -D-glucosaminidase-Werte (β -NAG) verfügbar. Hier wurden Kreatinin und Harnstoff direkt nach, 12 und 36 Monate nach zytostatischer Therapie sowie β -NAG und Harneiweiß 6, 12 und 36 Monate nach zytostatischer Therapie erhoben.

Ergebnisse: In der CDV-Gruppe (103 CDV-Episoden in 72 PatientInnen) zeigte Kreatinin einen signifikanten Anstieg einen Monat nach Episode ($p=0,004$; median=0,4mg/dl vs. 0,4mg/dl; +6%). Keine signifikanten Veränderungen gab es bei Kreatinin direkt nach CDV-Episode sowie bei den Harnstoff-Werten. Kreatinin stieg signifikant nach 12 ($p=0,004$, median=0,41mg/dl vs. 0,63mg/dl +18%) und nach 36 Monaten ($p=0,006$, median=0,40mg/dl vs. 0,59mg/dl, +37%), wohingegen sich die Harnstoff-Werte kaum veränderten. Die Kreatinin- und Harnstoffwerte blieben zu jedem Zeitpunkt niedriger als die der Kontrollgruppe (82 PatientInnen), wobei lediglich der Kreatinin-Wert direkt nach Therapie signifikant erniedrigt war ($p=0,002$). Eine Auswertung der β -NAG- und Harneiweiß-Werte war aufgrund zu weniger Daten nicht möglich. In der CDV-Gruppe lag die Sterberate bei 32%, in der Kontrollgruppe bei 4%.

Schlussfolgerung: Es zeigte sich ein leichter, wenn auch signifikanter Anstieg des Kreatinins nach Cidofovir-Therapie. Die PatientInnen erhielten neben der Cidofovir-Therapie zusätzliche nephrotoxische Medikamente. Die hohe Sterberate innerhalb der CDV-Gruppe kann Auswirkung einer schweren Grunderkrankung dieser PatientInnen sein. Auch wenn die Kreatinin-Werte leicht anstiegen, sind die renalen Nebenwirkungen von Cidofovir unter Einhaltung von Supportivmaßnahmen (Hydrierungstherapie und Probenecid) vertretbar.

Schlagwörter: Cidofovir; Pädiatrie; Nephrotoxizität; Hämato-Onkologie; Nebenwirkungen; Virustatika

7 Abstract: Cidofovir in paediatric haematology/ oncology

Objectives: Cidofovir (CDV) has virustatic activity against DNA-viruses such as Adenovirus, Herpesviruses, Papillomaviruses and Polyomaviruses. In immunocompromised hosts, these viruses cause infections with severe complications. CDV is known to provoke renal impairment but there is little data on paediatric patients or long-term effects. The objective of this study is to describe nephrotoxicity of CDV in paediatric haemato-oncologic patients.

Methods: We retrospectively analysed renal parameters of patients who received CDV between 2006 and 2014. We evaluated short-term effects of creatinine and urea (prior to, directly after and one month after treatment-episode) and long-term effects (12 and 36 months after treatment-episode/ cytostatic therapy). We compared these results with renal parameters obtained in a control-group that met the following criteria: End of cytostatic therapy, no CDV-therapy, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (β -NAG)-values available. We analysed creatinine and urea obtained directly after, 12 and 36 months after the end of cytostatic therapy and urinary β -NAG and urinary protein obtained 6, 12 and 36 months after cytostatic treatment.

Results: In the CDV-group (72 patients undergoing 103 CDV-episodes), creatinine showed a significant increase one month after CDV-episode ($p=0.004$; mean=0.4mg/dl vs. 0.4mg/dl, +6%), whereas no significant changes were observed for creatinine directly after CDV-episode or for urea. Evaluating long-term-effects, we observed a significant increase of creatinine after 12 ($p=0.004$, mean=0.41mg/dl vs. 0.63mg/dl, +18%) and 36 months ($p=0.006$, mean=0.40mg/dl vs. 0.59mg/dl, +37%), no significant changes were observed for urea.



Creatinine and urea of the CDV-group showed lower levels at all points of time in comparison to the control group (82 patients), whereas only creatinine directly after therapy was significantly lower ($p=0.002$). As values for β -NAG and urinary protein were too few, results were not significant. 23 out of 72 patients in the CDV-group died during follow-up period compared to 3 out of 82 patients in the control-group.

Conclusion: Even though the patients received additional nephrotoxic drugs, only creatinine levels increased significantly but remained within an acceptable range and did not exceed those of the control-group. High mortality rates may be due to severe illness in the CDV-group. Adhering to supportive precautions, cidofovir has tolerable renal side effects in paediatric haemato-/oncologic patients.

Keywords: cidofovir; paediatrics; nephrotoxicity; haematology; oncology; side effects

8 Veröffentlichung

Poster: 9. Österreichischer Infektionskongress der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin 04/2015

Medizinische Universität Graz

Renale Nebenwirkungen von Cidofovir bei pädiatrischen, hämato-/onkologischen PatientInnen

Klein Sarah, Metz Jakob, Sperl Daniela, Lackner Herwig, Urban Christian, Strenger Volker
 Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung f. Pädiatrische Hämato-Onkologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria.

Ziel
 Cidofovir (CDV) zeigt virustatische Aktivität gegen DNA-Viren wie Adenoviren, Herpesviren und Polyomaviren. Bisher existieren wenige Daten zur Nephrotoxizität durch Cidofovir in der Pädiatrie.

Methoden
 Retrospektiv wurden Kreatinin und Harnstoff von PatientInnen untersucht, welche Cidofovir zwischen Jänner 2006 und März 2014 an der Klin. Abt. für pädiatrische Hämato-/Onkologie erhalten haben. Diese Nierenparameter wurden vor, direkt nach und einen Monat nach der Cidofovir-Therapie-Episode analysiert.

Ergebnisse
 Wir analysierten 103 Episoden bei 72 PatientInnen (Alter: 8 Monate - 30 Jahre). Pro Episode wurden 1 bis 20 (median 3) Cidofovir-Infusionen verabreicht.
 Die medianen Kreatininwerte zeigten im Vergleich zu den Ausgangswerten (0,1-1,2, median 0,4 mg/dl) sowohl direkt nach der Cidofovir-Therapie-Episode (0,11-1,64, median 0,4 mg/dl, -57,1% bis +250%, median +2,1%, p=0,014) als auch einen Monat danach (0,15-1,51, median 0,4 mg/dl, -79,2% bis +229%, median +6%, p=0,004) einen signifikanten Anstieg.
 Die Harnstoffwerte zeigten keine signifikante Veränderung. Details zeigt Tabelle 1.

	Median (min - max)	Veränderung (vs. Ausgangswert) median (min-max)	p-Wert (vs. Ausgangswert)	statistischer Test
Kreatinin (mg/dL)				
Ausgangswert (n=103)	0,40 (0,10 - 1,20)	-	-	
Nach CDV-Therapie (n=101)	0,40 (0,11 - 1,64)	+2,1% (-57,1% - +250%)	0,014	Wilcoxon
1 Monat nach CDV-Therapie (n=81)	0,40 (0,15 - 1,51)	+6% (-79,2% - +229%)	0,004	Wilcoxon
Harnstoff (mg/dL)				
Ausgangswert (n=101)	25 (5 - 83)	-	-	
Nach CDV-Therapie (n=91)	23 (1- 87)	-3,6% (-93,8% - +520%)	0,771	t-Test
1 Monat nach CDV-Therapie	22 (8 - 93)	±0% (-480% - +70,2%)	0,928	Wilcoxon

Tabelle 1

Schlussfolgerung
 Obwohl sich ein signifikanter Anstieg der Kreatininwerte zeigte, blieben die Nierenparameter in einem akzeptablen Rahmen. Die Verabreichung anderer nephrotoxischer Substanzen könnte zu den beobachteten Veränderungen beigetragen haben.
 Mit den getroffenen Supportivmaßnahmen (Hydrierung und Probenecid) hat Cidofovir vertretbare renale Nebenwirkungen bei pädiatrischen hämato-/onkologischen PatientInnen.

9 Einleitung

Diese Arbeit soll Aufschluss über die renalen Nebenwirkungen des Virustatikums Cidofovir bei pädiatrischen, hämato-/onkologischen PatientInnen geben. In der Einleitung werden das Medikament, dessen Zulassung, das Nebenwirkungsprofil und bereits vorhandene Studien zu diesem Thema erläutert. Außerdem werden kurz die in dieser Studie erhobenen Nierenparameter und die häufigsten Erkrankungen der pädiatrischen Hämato-Onkologie beschrieben.

9.1 Cidofovir

9.1.1 Zulassung und Indikation

Vistide® (Wirkstoff: Cidofovir) wurde im April 1997 in der Europäischen Union (EU) zugelassen und war in den meisten Ländern, darunter Österreich und Deutschland, verfügbar. Vistide® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Verabreichung. Das Konzentrat enthält 75mg/ml (1).

Die Indikation für die Behandlung mit Cidofovir wurde streng gestellt: Das Medikament war lediglich für Erwachsene mit einem erworbenen Immundefektsyndrom (engl. AIDS), welche an einer Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis erkrankt waren und keine Nierenschädigung aufwiesen, zugelassen. Kontraindiziert war die Anwendung zusammen mit anderen nephrotoxischen Medikamenten (1). Für Kinder war Vistide® nicht zugelassen.

In der Behandlung der CMV-Retinitis wurde empfohlen, Vistide® in einer Induktionsphase von zwei Wochen (1 Infusion/Woche) mit 5mg/kg Körpergewicht zu dosieren; in der Erhaltungsphase sollte Vistide® nur noch alle zwei Wochen einmal verabreicht werden (1).

Im Februar 2013 wurde aufgrund von sichtbaren, unlöslichen Schwebstoffen in einer Charge von Vistide® die weitere Auslieferung in die Europäische Union eingestellt (2),(3). Auf Wunsch der produzierenden Firma Gilead Sciences International Ltd © wurde am 22. August 2014 die Zulassung für Vistide® in der EU widerrufen (4).

9.1.2 *Wirksamkeit, Pharmakodynamik und -kinetik*

Das Virustatikum Cidofovir ist ein azyklisches Nucleotidanalogen des Deoxycytidin-Monophosphats. Intrazellulär durch Pinozytose aufgenommen, wird Cidofovir in das aktive Cidofovir-Diphosphat überführt. Erst die aktivierte Form, das Cidofovir-Diphosphat, führt zur Hemmung der viralen DNA-Polymerase und -Transkription und damit zu einer Hemmung der Vermehrung des Virus (5). Cidofovir hat eine 40-60x höhere Affinität zur viralen DNA-Polymerase als zu zellulären DNA-Polymerasen (6).

Aufgrund der langen Halbwertszeit von bis zu 65 Stunden reichert sich das Cidofovir-Diphosphat an und fungiert als Speicher, wodurch Cidofovir eine Dosierung initial von einer Gabe pro Woche die ersten zwei Wochen und als Erhaltungsdosis eine Einmalapplikation alle zwei Wochen erlaubt (7).

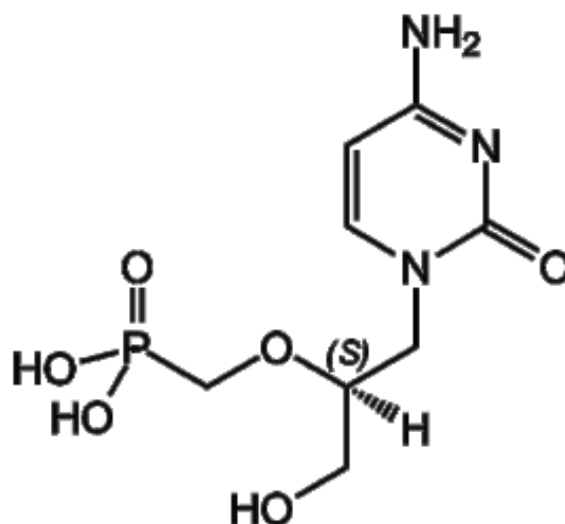


Abbildung 1: Cidofovir-Strukturformel (8)

Cidofovir ist ein Medikament, welches für Kinder nicht zugelassen ist. Dennoch existieren bis dato einige Studien, welche im off-label-use die Wirksamkeit dieses Virustatikums auch bei Kindern nachgewiesen haben. Das breite Spektrum gegen zahlreiche DNA-Viren schließt eine Aktivität gegen Adenoviren, Humane-Polyomaviren (z.B. BK-Viren) (6) und Herpesviren (Cytomegalieviren, Humane Herpesviren (HHV) 6 und 8, Herpes-simplex-Viren (HSV) 1 und 2, Varizella-zoster-Viren (VZV), und Epstein-Barr-Viren (EBV)) ein (9). Es gibt weitere Studien, welche eine Wirksamkeit gegen Poxviren und Humane Papillomaviren (HPV) zeigen.

Außerdem kann Cidofovir auch bei immunsupprimierten PatientInnen mit HSV- und HPV-Infektionen, welche sich durch die Behandlung der gängigen Virustatika nicht besserten, erfolgreich eingesetzt werden (7).

Die Infektion mit den o.g. Erregern, unter denen das Adenovirus und das Cytomegalievirus häufige Vertreter sind, kommt insbesondere bei PatientInnen mit Immunsuppression wie z.B. nach Stammzelltransplantation (SCT) vor (10).

Kinder nach SCT weisen eine 20%ige Rate von Adenovirus-Infektionen auf (10); die Mortalitätsrate bei diesen Kindern reicht bis zu 60% (11)(12)(13). Auch hier belegen Studien die Wirksamkeit von Cidofovir gegen Adenoviren bei Kindern nach SCT (12).

Adenovirus-Infektionen äußern sich beispielsweise in einer unteren Atemwegsinfektion (engl. Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) (14), hämorrhagischer Zystitis, Gastroenteritis oder einer Keratokonjunktivitis (13). Das Cytomegalievirus kann Pneumonien, Hepatitiden oder Colitiden verursachen (15). HSV1 und HSV2 sind verantwortlich für die Herpes labialis- bzw. Herpes genitalis-Infektion, können aber auch Enzephalitiden hervorrufen. HHV6 kann ebenfalls Enzephalitiden, aber auch Hepatitiden und Pneumonien - vor allem bei immungeschwächten PatientInnen - erzeugen (16).

9.1.3 Cidofovir im Vergleich zu anderen Virustatika

Andere gängige Virustatika wie Ganciclovir oder Foscarnet zeigen ebenfalls ein Wirkspektrum gegen einige Herpesviren wie beispielsweise CMV, HSV oder HHV. Auch diese Virustatika werden im off-label use bei pädiatrischen immunkompromittierten PatientInnen zur Behandlung einer CMV-Infektion eingesetzt (6).

Ganciclovir wird primär zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-PatientInnen verwendet. Es soll eine 10x höhere Bindung an virusinfizierte Zellen haben als Aciclovir und außerdem – neben der Wirkung gegen HSV1 und 2 sowie VZV - auch ein Wirkspektrum gegen CMV, HHV6 und HHV8 zeigen. Beschriebene Nebenwirkungen sind beispielsweise Knochenmarkssuppression, Neutropenie, Thrombozytopenie, erhöhte Leberenzymwerte und eine Erhöhung des Serumkreatinins. Ganciclovir wird, wie viele andere Virustatika, renal eliminiert (6). Foscarnet hat ein Wirkspektrum gegen alle Herpesviren und ist ebenfalls zugelassen zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-PatientInnen. Es kann als

Alternative zu Ganciclovir oder bei Nicht-Ansprechen von Ganciclovir gegeben werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Foscarnet sind Nephrotoxizität (Kreatininerhöhung) und Elektrolytentgleisung. Resistenzbildungen gegen Foscarnet sind selten (6).

Aciclovir gehört zu den Virustatika der First-Line-Therapie gegen HSV- und VZV-Infektionen und wird zur Prophylaxe bei erwachsenen PatientInnen mit Organtransplantation oder Stammzelltransplantation eingesetzt (16).

Ganciclovir oder auch Aciclovir benötigen die virusspezifische Nukleosid-Kinase zur Phosphorylierung, um erst antiviral wirksam zu werden. Resistenzen gegen Nukleosidanaloga entwickeln sich durch Mutationen in diesem Enzym (7). Im Unterschied dazu ist Cidofovir nicht auf die Katalyse viraler Enzyme angewiesen; die Phosphorylierung erfolgt intrazellulär durch eigene zelluläre Enzyme und bietet so weniger Möglichkeit zur Resistenzentwicklung (7)(16)(17). Es sind nur sehr wenige Fälle zur Resistenzbildung gegen Cidofovir beschrieben (6).

9.1.4 Nephrotoxizität und andere Nebenwirkungen

Die EMA („European Medicines Agency“) listet folgende sehr häufige (≥ 1 von 10 PatientInnen) Nebenwirkungen von Vistide®: Neutropenie, Kopfschmerz, Nausea, Erbrechen, Alopezie, Hautausschlag, Proteinurie, erhöhte Kreatininwerte, Asthenie, Fieber (1).

Cidofovir wird vor allem über den humanen organischen Anionentransporter Typ 1 (hOAT1), aber auch Typ3 (hOAT3) in die proximalen Tubuluszellen der Niere aufgenommen (18). Cidofovir stellt das Substrat des Transporters Typ1 dar, welcher in Folge von Cidofovir-Aufnahme in hohen Dosen an der basolateralen Membran der Tubuluszellen exprimiert wird. Anschließend wird Cidofovir durch aktive Sekretion der Tubuluszellen ausgeschieden. Es wird angenommen, dass die Anhäufung von Cidofovir in den proximalen Tubuluszellen der Grund für die nephrotoxische Wirkung ist (7). Um einer Nierenschädigung vorzubeugen, erfolgt im Rahmen einer Cidofovir-Therapie eine zusätzliche Gabe von Probenecid. Probenecid blockiert sowohl den hOAT1 als auch den hOAT3 (19) und reduziert somit die Konzentration von Cidofovir in den Zellen. Probenecid wird beispielsweise ebenfalls als Nephroprotektivum im Rahmen einer Cisplatin-Therapie eingesetzt (7).

Probenecid wird wie folgt verabreicht: Einmal 2g drei Stunden vor Infusion und anschließend jeweils 1g zwei und acht Stunden nach Cidofovir-Infusion. Außerdem erfolgt zusätzlich eine vorherige Hydrierung mit 0,9% Kochsalzlösung eine Stunde vor Cidofovir-Infusion (1).

Cidofovir soll in verschiedenen Studien bei HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-PatientInnen mit Cytomegalie-Virus-Infektion in 24% der Fälle eine Neutropenie (<500 Zellen/mm³) verursacht haben (7).

Im Tierversuch mit Ratten zeigte sich eine mögliche carcinogene Wirkung von Cidofovir, in Studien mit Primaten konnte dies allerdings nicht beobachtet werden (9).

9.2 Nierenparameter

In dieser Studie werden für den Grad der Nephrotoxizität die Nierenparameter Kreatinin, Harnstoff, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (β -NAG) und Harneiweiß herangezogen.

9.2.1 Kreatinin

Kreatinin stellt das Endprodukt des Kreatin-Stoffwechsels dar. Es entsteht in einer irreversiblen Reaktion direkt aus Kreatin durch Abspaltung von H₂O, aber auch aus Kreatin-Phosphat durch Abspaltung von H₂O und Übertragung des Phosphats auf Adenosindiphosphat. Diese Reaktion - die Hydrolyse bzw. Phosphorylierung - wird durch das Enzym Kreatinkinase katalysiert (siehe Abbildung 2).

Diese Umwandlungsprozesse finden in den Skelett- und Herzmuskelzellen statt, aber auch im Gehirn.

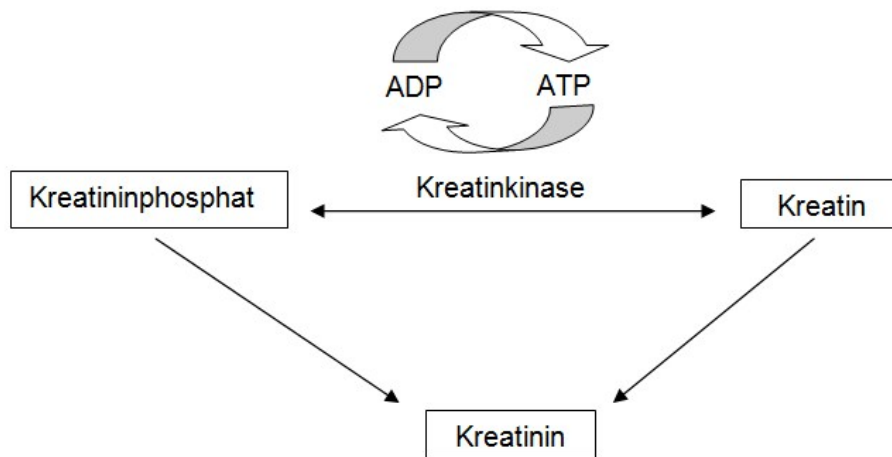


Abbildung 2: Kreatinin-Stoffwechsel

Kreatinin wird im Glomerulus filtriert und mit dem Harn ausgeschieden. Bei höheren Konzentrationen von Kreatinin im Serum kann es auch in geringer Menge über das Tubulussystem ausgeschieden werden. Indirekt kann man durch das Kreatinin im Blut auf die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) schließen und somit die Kreatinin-Clearance abschätzen. Pro Tag werden etwa 1,5g Kreatinin produziert und ausgeschieden. Der Serumkreatininspiegel erhöht sich etwa bei proteinreicher Diät wie beispielsweise vermehrtem Fleischkonsum oder nach physischer Aktivität. Außerdem ist das Kreatininlevel bei Mädchen etwa 10% niedriger als bei Jungs und steigt mit fortschreitendem Alter an (20).

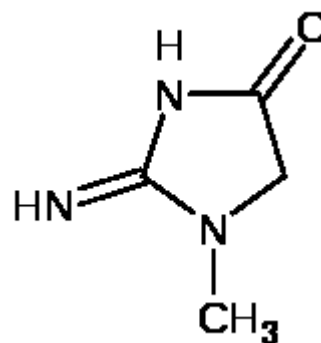


Abbildung 3: Kreatinin-Strukturformel (21)

9.2.2 Harnstoff

Harnstoff ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$) wird überwiegend in der Leber durch eine Bindung von Kohlendioxid (CO_2) an Ammoniak (NH_3) gebildet. Ammoniak stellt das zytotoxische Endprodukt des Proteinabbaus dar.

Harnstoff wird zu 40-60% im Tubulussystem zusammen mit Wasser rückresorbiert. Die Ausscheidung von Harnstoff steigt und sinkt mit der Wasserausscheidung. Ein kleiner Teil des Harnstoffs wird über den Darm ausgeschieden.

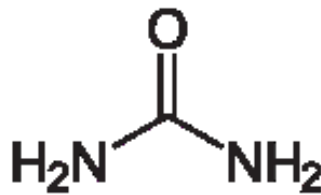


Abbildung 4: Harnstoff-Strukturformel (22)

Kreatinin und Harnstoff stellen wichtige Kontroll- und Verlaufsp Parameter der Nierenfunktion dar, da die Ausscheidung beider auf funktionstüchtige Nieren angewiesen ist.

Somit gibt Kreatinin insbesondere Aufschluss über die Filtration im Glomerulus, während eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum ein Indikator für Tubulotoxizität ist.

9.2.3 β -NAG

N-acetyl- β -D-glucosaminidase (β -NAG) ist ein lysosomales Enzym, welches im proximalen Tubulussystem der Nieren vorkommt. Durch das Molekulargewicht von 130 bis 140kD wird es normalerweise nicht durch die glomeruläre Basalmembran filtriert, weshalb ein Zellschaden im Tubulussystem eine erhöhte β -NAG-Konzentration im Urin bedingt (23).

In der Literatur wird β -NAG als ein sehr sensibler Marker beschrieben. Die Bestimmung von β -NAG ist eine nicht-invasive, einfache und kostengünstige Methode, wodurch β -NAG zu einem praktischen Indikator für Nierenparenchymschäden wird.

Gerade bei Kindern unter onkologischer Therapie (beispielsweise Methotrexat oder Cisplatin) zeigt sich eine Erhöhung von β -NAG im Urin und deshalb wird β -NAG bei diesen PatientInnen gerne zur Verlaufskontrolle herangezogen (23).

Beispielsweise beschreiben Bárdi et al. ein pathologisch erhöhtes β -NAG im Verlauf bei 38% der Leukämie/Lymphom-PatientInnen, bei 54% der PatientInnen mit solidem Tumor und bei 20% der PatientInnen mit Wilms-Tumor. β -NAG zeigt schon frühzeitig tubuläre, aber auch glomeruläre Schäden der Niere an (24).

9.2.4 Harneiweiß

Harneiweiß ist der Sammelbegriff für Proteine im Urin; die wichtigsten Vertreter darunter sind Albumin, Globuline, Uromodulin und Antikörperleichtketten. Eine Proteinurie ist ein sensitiver Marker des chronischen Nierenversagens (25) und kann einen glomerulären oder auch tubulären Schaden der Nieren anzeigen (26).

Bei PatientInnen mit sowohl erhöhter eGFR (engl. estimated Glomerular Filtration Rate) als auch stark erhöhter Proteinurie wird eine höhere Todesrate sowie ein höheres Risiko für eine Nierenersatztherapie beschrieben (27).

Vermutlich besteht außerdem eine Korrelation zwischen einer Erhöhung der β -NAG-Werte und einer Erhöhung der Harneiweiß-Werte (23).

9.3 Häufige Grunderkrankungen

Diese Studie umfasst PatientInnen, welche zum Teil sehr schwer erkrankt sind. Viele PatientInnen dieser Studienkohorte sind aufgrund ihrer Erkrankung und deren Therapie immungeschwächt bzw. immunsupprimiert; einige haben eine Stammzelltransplantation erhalten. Aufgrund dessen sind diese PatientInnen empfänglich für Infektionen.

Im Folgenden werden die häufigsten Erkrankungen der pädiatrischen Hämato-Onkologie beschrieben.

Dem Jahresbericht 2013/2014 des deutschen Kinderkrebsregisters zufolge sind Leukämien mit 30,9% die häufigsten Malignomerkrankungen im Kindesalter, gefolgt von ZNS-Tumoren mit 23,7% und Lymphomen mit 14,1% (28).

9.3.1 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie im Kindes- und Jugendalter (28); der Altersgipfel liegt etwa zwischen 2 und 5 Jahren. (29)

Die Überlebensraten liegen durchschnittlich bei bis zu 85% (30) bzw. 90% (29).

Die Therapie ist risikostratifiziert; das heißt, sie richtet sich nach bestimmten Risikofaktoren, welche die Prognose stark beeinflussen.

So gibt es einige ungünstige Prognosefaktoren, darunter beispielsweise das Alter <1 bzw. ≥10 Jahren bei Diagnosestellung, das männliche Geschlecht oder eine initiale Leukozytenzahl von ≥50.000/μl (31). Weitere Faktoren, die eine schlechtere Prognose bedingen, sind genetische Faktoren wie Hypodiploidität (<45 Chromosomen) (32) oder eine Philadelphia-Chromosom-positive ALL (Translokation t(9;22)) (33).

Die PatientInnen werden nach diesen Kriterien im Rahmen eines Therapieprotokolls in Risikogruppen (Hochrisiko- bzw. Standardrisiko) eingeteilt, die Therapie variiert je nach Risikogruppe und schließt beispielsweise in der Hochrisiko-Gruppe die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation mit ein. Die Behandlung der ALL besteht aus drei Phasen - der Induktionsphase, der Konsolidierungsphase und der Erhaltungstherapie - und dauert insgesamt etwa 2 bis 2,5 Jahre (29).

9.3.2 Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Unter den Lymphomen, welche mit einer Häufigkeit von 14,1% der Malignome im Kindesalter vorkommen, sind die Non-Hodgkin-Lymphome mit Abstand die häufigsten (28) und machen im Kindesalter die vierthäufigste maligne Erkrankung aus. Non-Hodgkin Lymphome gliedern sich in viele Untergruppen, wobei die WHO-Klassifikation von 2008 mittlerweile die gängigste und weit verbreitetste ist (34).

In dieser Einteilung sind das Burkitt-Lymphom, das Vorläufer-T- und B-Zell-lymphoblastische Lymphom sowie das großzellige anaplastische Lymphom die häufigsten (35).

Auch in der Behandlung der NHL findet eine in Studien protokollierte, gute internationale Zusammenarbeit statt: In Österreich und Deutschland werden NHL größtenteils im Rahmen des Therapieprotokolls der NHL-BFM-(Berlin-Frankfurt-Münster)-Gruppe behandelt (35). Im Verlauf und durch diese Zusammenarbeit sind die Überlebensraten der NHL auf 80% (34) bzw. die 5-Jahresüberlebensrate bis auf 89% (35) gestiegen.

Non-Hodgkin-Lymphome werden, je nach histologischem Typ, üblicherweise mittels Chemotherapie, immer seltener durch lokale Therapiemaßnahmen wie z.B. Bestrahlung therapiert (35).

9.3.3 Neuroblastom

Das Neuroblastom ist mit 7,1% ein häufiger Tumor des Kindesalters nach den Leukämien, Lymphomen und ZNS-Tumoren, wobei männliche Patienten etwas häufiger betroffen sind als weibliche (m:w = 1,2:1); der Altersgipfel liegt bei <1 Jahr. Die Überlebensrate beträgt 76% (28). Das Neuroblastom tritt nach dem 19. Lebensjahr nur noch sehr selten auf; das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 19 Monaten. Es entsteht aus unreifen Nervenzellen des sympathischen Nervensystems und ist vor allem im Kopfbereich, entlang der Wirbelsäule und in der Becken- und Bauchgegend lokalisiert (36).

Die Therapie ist auch hier risikostratifiziert. Nach Einteilung in Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Gruppen unterscheiden sich Art und Intensität der Therapie. In der Niedrig-Risiko-Gruppe reichen die Überlebensraten bis zu 90% im Gegensatz zur Hochrisiko-Gruppe, in der die Überlebensrate bei weniger als einem Drittel der PatientInnen liegt (37). Diese PatientInnen benötigen neben der Chemotherapie unter anderem chirurgische und radiotherapeutische Intervention und den Einsatz von Biologika (36).

9.4 Fragestellung der Studie

Der Bedarf an neuen Virustatika ist besonders aufgrund von Resistenzentwicklungen immer gegenwärtig. Somit ist auch die Untersuchung der Wirksamkeit, der Nebenwirkungen und der allgemeinen Verträglichkeit dieser Medikamente unumgänglich.

Die Frage, mit der wir uns beschäftigt haben, ist, wie relevant die bisher nachgewiesenen renalen Nebenwirkungen des Virustatikums Cidofovir bei pädiatrischen PatientInnen sind.

10 Material und Methoden

Diese Untersuchung ist eine retrospektive Single-Center-Studie an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie der Medizinischen Universität Graz.

10.1 Literaturrecherche

Es wurden die Datenbanken Pubmed und Cochrane library nach folgenden Schlagwörtern in unterschiedlichen Kombinationen (einzeln oder verknüpft) durchsucht: „Cidofovir“, „Infection“, „Paediatrics“, „Children“, „Nephrotoxicity“, „Renal Impairment“, „Immunocompromised“, „Stem-Cell-Transplantation“. Die herangezogenen Studien waren Reviews oder Übersichtsarbeiten. Weiterführende Literatur wurde über verknüpfte Referenzen gefunden.

10.2 Datenerhebung

10.2.1 Cidofovir-Gruppe

Das PatientInnenkollektiv umfasst PatientInnen, welche im Zeitraum von Jänner 2006 – März 2014 an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie eine Cidofovir-Therapie erhalten haben. Die PatientInnen der Cidofovir-Gruppe wurden über die MEL-Abfrage („Medizinische Einzelleistungen“) „Vistide Therapie“ im elektronischen Dokumentationssystem identifiziert. Anschließend wurden in der Labordatenbank dieser PatientInnen die Kreatinin-, Harnstoff-, β -NAG- und Harneiweißwerte zu festgelegten Zeitpunkten herausgesucht. Ausschlusskriterien waren: Alter über 30 Jahre, fehlende Behandlung mit Zytostatika.

Cidofovir wurde zur Nephroprotektion in Kombination mit Probenecid und 0,9% Kochsalzlösung verabreicht.

Während der Datenerhebung fiel auf, dass einige Datumsangaben aus der MEL-Abfrage mit den tatsächlichen Cidofovir-Verabreichungen nicht übereinstimmten. Aus diesem Grund wurden die archivierten Ambulanzkarten inklusive Arztbriefe der PatientInnen herausgesucht und mit den Daten der MEL-Abfrage verglichen und entsprechend abgeändert.

Die Cidofovir-Gaben wurden in Episoden aufgeteilt: Eine Episode endet nach mindestens 28 Tagen ohne Cidofovir-Therapie. Demnach wurde eine Cidofovir-Gabe ab dem 29. Tag als eine weitere Episode gerechnet.

Die Nierenparameter wurden zu bestimmten Zeitpunkten erfasst; diese Zeitpunkte sind festgelegt im Rahmen einer Zeitspanne von Tagen bzw. Monaten, um einerseits möglichst viele Daten erheben zu können aber um andererseits möglichst präzise Aussagen über den zeitlichen Verlauf treffen zu können. Es wurden jeweils die am nächsten verfügbaren Werte herangezogen.

Folgende Nierenparameter wurden erhoben:

Kreatinin: Vor Cidofovir-Episode (Zeitspanne: 8 Tage vorher bis zum Tag der ersten Applikation einer Cidofovir-Episode), nach Cidofovir-Episode (2 Tage vor der letzten Cidofovir-Gabe einer Episode bis zu 7 Tage nach Episode) und einen Monat nach Cidofovir-Episode (± 7 Tage). Zusätzlich wurden die Kreatininwerte nach 12 Monaten (± 90 Tage) und nach 36 Monaten (± 155 Tage) erhoben. Hierbei beziehen sich die beiden letzten Zeitangaben (12 bzw. 36 Monate) entweder auf das Ende der zytostatischen Therapie, wenn diese nach dem Ende der Cidofovir-Episode lag, oder auf das Ende der Cidofovir-Episode, wenn diese erst nach zytostatischer Therapie beendet wurde.

Harnstoff: Vor Episode (Zeitspanne: 9 Tage vorher bis zum Tag direkt vor Episode), direkt nach Episode (2 Tage vorher bis zu 7 Tagen danach), einen Monat nach Episode (± 7 Tage), sowie 12 Monate (± 90 Tage) und 36 Monate (Tag ± 155 Tage) nach Cidofovir-Episode bzw. zytostatischer Therapie.

β -NAG und Harnweiß wurden nach 6 Monaten (± 70 Tage), nach 12 Monaten (± 90 Tage) und nach 36 Monaten (± 155 Tage) erhoben. Diese Zeitangaben beziehen sich ebenfalls auf das Ende der zytostatischen Therapie bzw. das Ende der Cidofovir-Episode.

Das Ende der zytostatischen Therapie wurde definiert als das Ende der Therapie ausschließlich mit Zytostatika; Supportiva (Immunglobuline, Glukokortikoide und Antikörper) wurden hier nicht berücksichtigt.

10.2.2 Kontrollgruppe

Über die Labordatenbank wurden alle PatientInnen der pädiatrischen Hämato-Onkologie gesucht, bei denen β -NAG bestimmt wurde. Dieser Laborwert wurde herangezogen, um einen Vergleich von β -NAG zu den Werten der Cidofovir-Gruppe zu ermöglichen.

Das PatientInnenkollektiv umfasst PatientInnen, welche im gleichen Zeitraum (Jänner 2006 - März 2014) wie die PatientInnen der Cidofovir-Gruppe an der

Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie in Behandlung waren, aber keine Cidofovir-Therapie erhalten haben. Ausgeschlossen wurden PatientInnen, die keine zytostatische Therapie erhalten haben oder deren Alter über 30 Jahren lag.

Die Werte von Kreatinin und Harnstoff wurden direkt nach (2 Tage vorher bis zu 7 Tage danach) Ende der zytostatischen Therapie sowie 12 (± 90 Tage) Monate und 36 (± 155 Tage) Monate danach erhoben.

β -NAG und Harneiweiß wurden 6 (± 70 Tage), 12 (± 90 Tage) und 36 (± 155 Tage) Monate nach Ende der Zytostatika-Therapie untersucht.

10.3 Datenauswertung

10.3.1 Allgemeine PatientInnendaten

Miterfasst wurden die Art der Stammzelltransplantation (keine/loss of follow up, allogene periphere Stammzelltransplantation (PSCT), allogene Knochenmarkstransplantation (KMT), allogene PSCT und zusätzliche allogene KMT, autologe PSCT/KMT) und die Art der Erkrankung (ALL, Akute myeloische Leukämie (AML), solider Tumor, nicht-maligne hämatologische Erkrankung, Sonstiges).

10.3.2 Auswertung der Cidofovir-Gruppe

Die Kreatinin- und Harnstoff-Werte vor Cidofovir-Episode wurden mit den Werten direkt nach Cidofovir-Episode, einen Monat nach Cidofovir-Episode und 12 bzw. 36 Monate nach Cidofovir-Episode verglichen.

Außerdem wurden die Werte von Kreatinin und Harnstoff in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Cidofovir-Gaben berechnet. Hierzu wurden die PatientInnen in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bezeichnet bis zu 5 Cidofovir-Gaben pro PatientIn, Gruppe 2 bezeichnet mehr als 5 Cidofovir-Gaben pro PatientIn. Diese Häufigkeitsangaben beziehen sich also nicht auf die einzelnen Cidofovir-Episoden, sondern auf die absolute Menge an Cidofovir-Applikationen pro PatientIn.

10.3.3 Auswertung der Kontroll-Gruppe

Die Laborparameter Kreatinin und Harnstoff direkt nach zytostatischer Therapie wurden mit den Daten nach 12 und nach 36 Monaten verglichen; die Daten von β -

NAG und Harneiweiß nach 6 Monaten wurden den Daten nach 12 und nach 36 Monaten gegenübergestellt.

10.3.4 Vergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe

Zum Langzeit-Vergleich wurden die Werte der Cidofovir-Gruppe mit denen der Kontrollgruppe 12 und 36 Monate nach zytostatischer Therapie verglichen.

10.3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver und einfacher vergleichender statistischer Verfahren (T-Test, Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test). Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Hierzu wurden die Daten zunächst der deskriptiven Statistik unterzogen, um Mittelwerte, Konfidenzintervall, Standardabweichung, Mediane, Minimum und Maximum zu erhalten.

Anschließend wurden die Daten im Rahmen der induktiven Statistik zunächst auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test) und je nach Verteilung mittels T-Test für abhängige Stichproben (jeweils innerhalb der Cidofovir- und Kontrollgruppe) bzw. unabhängige Stichproben (zum Vergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe) oder des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben bzw. des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet.

Zur Prüfung auf Signifikanz der Ergebnisse wurde, um das Problem des multiplen Testens zu umgehen, das Signifikanzniveau nach der Bonferroni-Korrektur angepasst.

11 Ergebnisse

Die Kohorte umfasst insgesamt 154 PatientInnen (72 PatientInnen der Cidofovir-Gruppe und 82 PatientInnen der Kontrollgruppe). Für die Analyse mussten jedoch im Einzelfall PatientInnen ausgeschlossen werden, da die Laborparameter nicht immer vollständig zu erheben waren.

11.1 Allgemeine PatientInnendaten

Es wurden Hauptdiagnose und evtl. durchgeführte Stammzelltransplantation der PatientInnen miterfasst. Außerdem ist in Abbildung 9: Sterberate von CDV- und Kontrollgruppe die Anzahl der verstorbenen PatientInnen aufgelistet.

	Parameter	Anzahl n CDV-Gruppe	Anzahl n Kontrollgruppe
Gesamtanzahl		72	82
Hauptdiagnose	ALL	24	19
	solider Tumor	21	58
	Hämatologische Erkrankung	18	2
	AML	6	2
	Sonstiges*	3	1
Stammzelltransplantation	Keine/loss of follow up	36	71
	Allogen PSCT	20	5
	Allogen KMT	8 (davon 1 zusätzlich PSCT)	0
	autolog	8	6
Verstorben	ja	23	3
	nein/ loss of follow up	49	79

*Sonstiges: Mukopolysaccharidose Typ 1 Hurler, Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), Juvenile myelomonzytäre Leukämie (JMML)

Tabelle 1: Nebenzielgrößen

11.1.1 Hauptdiagnose

Aus Abbildung 5 und Abbildung 6 ist ersichtlich, dass in der Kontrollgruppe die Diagnose „solider Tumor“ mit 58 PatientInnen stark überwiegt. In der Cidofovir-Gruppe haben 24 PatientInnen die Diagnose „Akute lymphatische Leukämie“ gefolgt von 21 PatientInnen mit der Diagnose „solider Tumor“ und 18 PatientInnen mit der Diagnose „nicht-maligne hämatologische Erkrankung“.

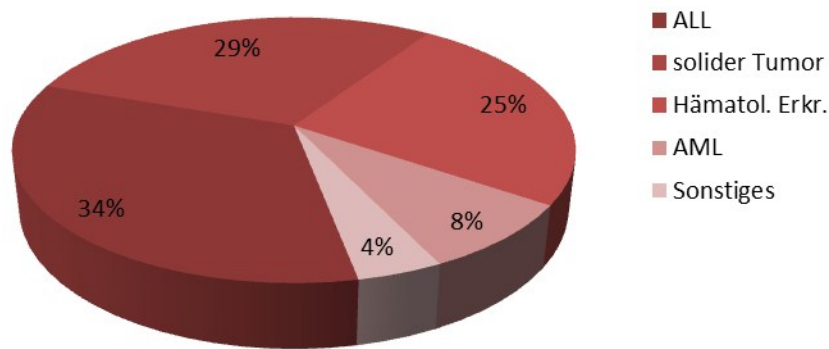


Abbildung 5: Hauptdiagnose CDV-Gruppe

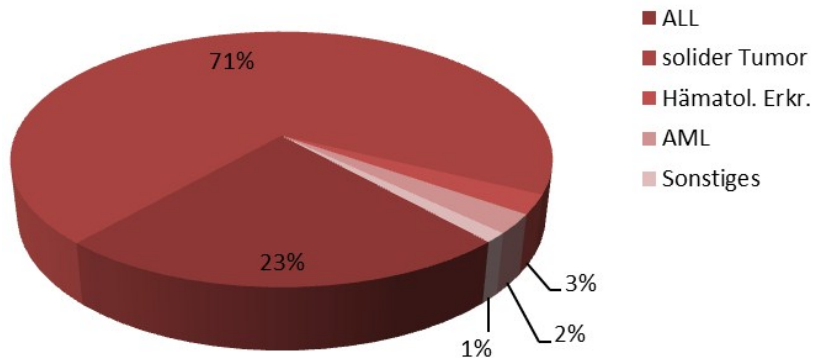


Abbildung 6: Hauptdiagnose Kontrollgruppe

11.1.2 Stammzelltransplantation

Innerhalb der Cidofovir-Gruppe erhielten 36 PatientInnen keine Stammzelltransplantation (SCT). 20 PatientInnen erhielten eine allogene periphere Stammzelltransplantation und acht PatientInnen eine allogene Knochenmarkstransplantation, wobei eine dieser acht PatientInnen zusätzlich zur KMT eine periphere SCT (PSCT) erhielt. Acht weitere PatientInnen erhielten eine autologe SCT (siehe Abbildung 7).

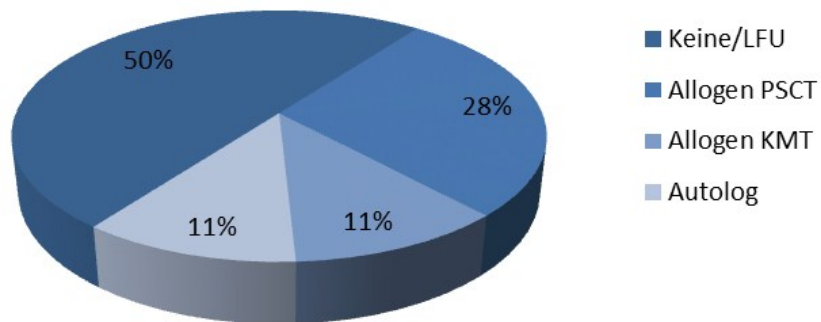


Abbildung 7: Stammzelltransplantation CDV-Gruppe

Innerhalb der Kontrollgruppe erhielten 71 PatientInnen keine SCT. Fünf PatientInnen erhielten eine allogene PSCT und sechs PatientInnen eine autologe SCT. Keine PatientIn erhielt eine allogene KMT (siehe Abbildung 8).

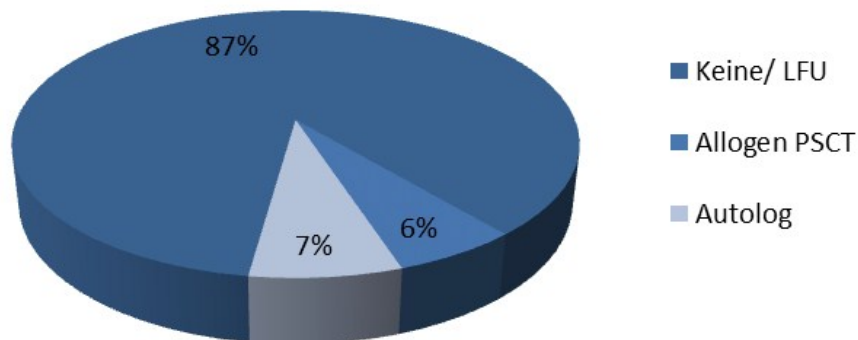


Abbildung 8: Stammzelltransplantation Kontrollgruppe

11.1.3 Anzahl der verstorbenen PatientInnen

In der Cidofovir-Gruppe sind 23 von 72 (~32%) PatientInnen verstorben, wohingegen die Sterberate der Kontrollgruppe deutlich geringer (3 von 82 PatientInnen, ~4%) liegt (siehe Abbildung 9 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

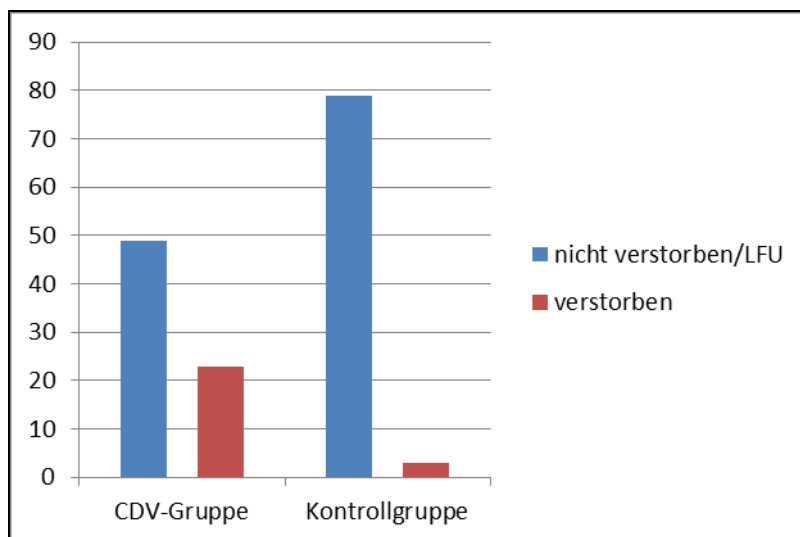


Abbildung 9: Sterberate von CDV- und Kontrollgruppe

11.2 Cidofovir-Gruppe

Die Cidofovir-Gruppe umfasst insgesamt 72 PatientInnen, nachdem eine PatientIn aufgrund nicht vorhandener Daten in der Ambulanz- bzw. Krankenakte, in der elektronischen Krankenakte oder im Archiv ausgeschlossen wurde. 36 PatientInnen bekamen bis zu 5 Cidofovir-Gaben insgesamt; die anderen 36 PatientInnen bekamen über 5 Cidofovir-Applikationen (Insgesamt Mittelwert 6,26 Cidofovir-Applikationen/PatientIn; Median 5,5, Min-Max: 1-26). 23 PatientInnen von 72 PatientInnen (~32%) sind bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben.

11.2.1 Kreatinin und Harnstoff bis zu einem Monat nach Cidofovir-Episode

14 PatientInnen mussten aufgrund fehlender Laborparameter zu den analysierten Zeitpunkten ausgeschlossen werden, sodass 58 PatientInnen übrig blieben. Die Hälfte der PatientInnen (n=29; 50%) ist weiblich. Insgesamt beobachten wir 82 Cidofovir-Episoden in 58 PatientInnen (Mittelwert 1,41 Episoden/ PatientIn, Median 1, Min-Max: 1-3).

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Kreatinin- und Harnstoffwerte vor Episode (=“vorher“), direkt nach Episode (=“nachher“) und einen Monat nach Episode (=“nach einem Monat“). Das adjustierte Signifikanzniveau nach der Bonferroni-Korrektur ist hier $p' = 0,05/4 = 0,0125$.

Demnach zeigt **Kreatinin** im Vergleich von „vorher“ zu „nach einem Monat“ signifikant höhere Werte ($p=0,004$ bei einer prozentualen Zunahme des Medians von +6%), während der Unterschied zwischen „vorher“ und „nachher“ nicht signifikant steigt ($p=0,04$ bei einer Zunahme des Medians um +2% (p ist hier nicht signifikant aufgrund der oben erwähnten Bonferroni Korrektur mit $p'=0,0125$)).

Zwar zeigen die **Harnstoffwerte** ein leichtes Absinken im Median um -4% im Vergleich „vorher“ / „nachher“ ($p=0,576$) und um -6% des Medians im Vergleich „vorher“ / „nach einem Monat“ ($p=0,986$), allerdings sind beide Veränderungen nicht signifikant.

Betrachtet man das Konfidenzintervall, ist zu sehen, dass sich sowohl die Kreatinin- als auch die Harnstoffwerte in einem sehr engen Rahmen bewegen. Das 95%ige Konfidenzintervall des **Kreatinin**-„vorher“-Wertes liegt bei 0,38-0,48mg/dl im Vergleich zum „nachher“-Wert (0,40-0,53mg/dl) und das des „nach einem Monat“-Wertes (0,42-0,54mg/dl). Das 95%ige Konfidenzintervall der **Harnstoffwerte** liegt bei 23,04-29,85mg/dl „vorher“, bei 21,9–28,2mg/dl „nachher“ und bei 23,09–30,99mg/dl „nach einem Monat“.

Dennoch können wir anhand der Spannweite zwischen Minimum und Maximum sehen, dass es einige deutliche Ausreißer geben muss. So haben wir beispielsweise gerade im Bereich der **Harnstoffwerte** eine deutlich hohe prozentuale Veränderung des Maximums mit +520% im Vergleich von „vorher / nachher“ und +480% im Vergleich von „vorher / nach einem Monat“.

Die Anzahl n bezieht sich auf die Anzahl der Episoden. Bei den Kreatinin-Werten betrachten wir 81 Episoden bei 58 PatientInnen, bei den Harnstoffwerten 72 Episoden bei 51 PatientInnen.

	95% Konfidenz- intervall	Median (Min-Max)	Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)				
vorher	0,38-0,48	0,4 (0,1-1,2)		
nachher	0,40-0,53	0,4 (0,11-1,64)	+2%(-57% - +250%)	0,04
nach 1 Monat	0,42-0,54	0,4 (0,15-1,51)	+6%(-79% - +229%)	0,004
Harnstoff (mg/dl)				
vorher	23,04–29,85	24,5 (5-83)		
nachher	21,9–28,2	21,5 (1-73)	-4%(-94% - +520%)	0,576
nach 1 Monat	23,09–30,99	22 (8-93)	-6%(-70% - +480%)	0,986

Tabelle 2: Kreatinin und Harnstoff „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“

Zur graphischen Darstellung siehe Abbildung 10 (Kreatinin; n=81 Episoden bei 57 PatientInnen) und Abbildung 11 (Harnstoff; n=72 Episoden bei 51 PatientInnen): Auch hier ist kaum eine Veränderung der Mediane im Verlauf zu sehen; allerdings sind gerade bei den Harnstoffwerten, v.a. „nach einem Monat“, deutliche Ausreißer zu beobachten.

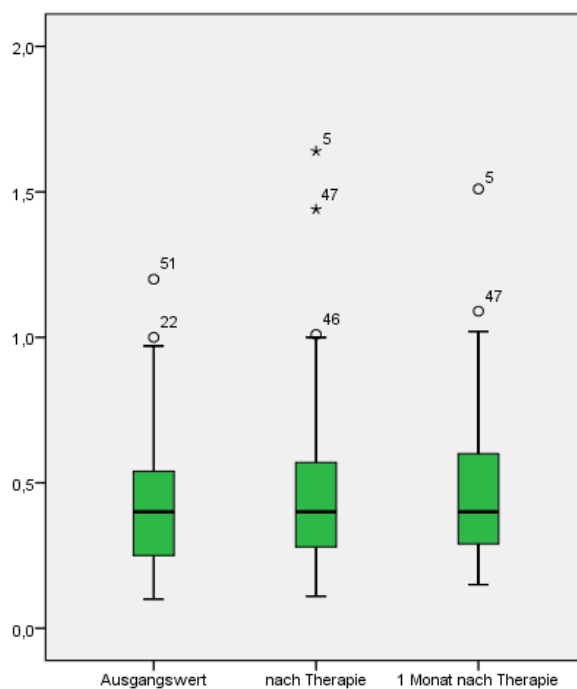


Abbildung 10: Kreatinin im mg/dl „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“

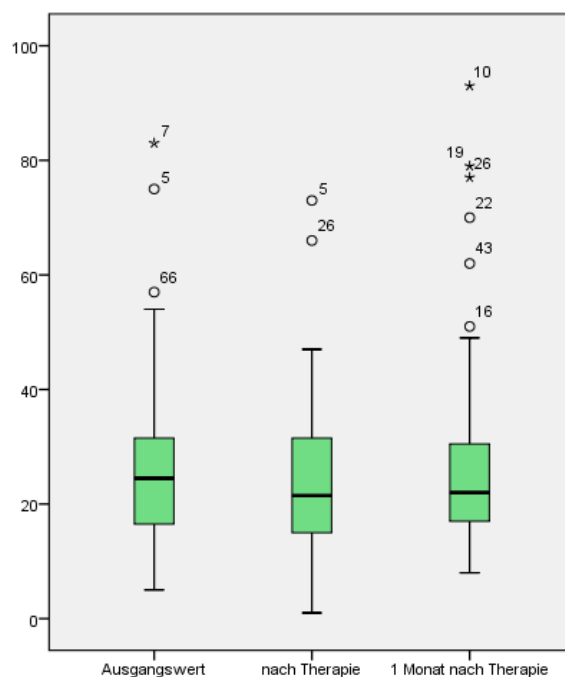


Abbildung 11: Harnstoff in mg/dl „vorher“, „nachher“, „nach einem Monat“

Weiterhin werden die oben beschriebenen Ergebnisse der Kreatinin- und Harnstoffwerte zu den Zeitpunkten „vorher“, „nachher“ und „nach einem Monat“ im einzelnen Patienten/ in der einzelnen Patientin untersucht.

Hier können wir feststellen, dass es im Bereich der **Kreatinin-Werte** bei 9 von 57 PatientInnen eine Steigerung von $\geq 100\%$ entweder zum Zeitpunkt „nachher“ und/oder zum Zeitpunkt „nach einem Monat“ gibt. Den Maximalwert zeigt ein Patient mit einer prozentualen Steigerung von $+229\%$ (von $0,52\text{mg/dl}$ auf $1,02\text{mg/dl}$, entspricht $+0,50\text{mg/dl}$) „nach einem Monat“.

Insgesamt 3 der 57 PatientInnen zeigen Kreatininwerte über $1,00\text{mg/dl}$ entweder „nachher“ und/oder „nach einem Monat“ nach Cidofovir-Episode; der Maximalwert wird in der ersten Episode mit einem Kreatinin-„nachher“-Wert von $1,64\text{mg/dl}$ und einer Steigerung von $+95\%$ der ersten Cidofovir-Episode erreicht. „Nach einem Monat“ sinkt Kreatinin auf einen Wert von $1,51\text{mg/dl}$ mit einer 80% igen Steigerung im Vergleich zu „vorher“. In den nachfolgenden und damit letzten beiden Episoden zeigt dieser Patient reduzierte Kreatininwerte im Vergleich zu den Werten der ersten Episode: Nach der dritten Episode liegt das Kreatinin bei $0,9\text{mg/dl}$ mit einer Steigerung von 29% „nachher“ und bei $0,8\text{mg/dl}$ mit einer 14% igen Steigerung „nach einem Monat“.

Weiterhin können im Bereich der **Harnstoffwerte** bei 14 von 51 PatientInnen eine prozentuale Steigerung von $\geq 100\%$ mit Maximalwerten von $+520\%$ (31mg/dl) „nachher“ bzw. $+480\%$ (29mg/dl) „nach einem Monat“ ausgemacht werden.

Bei 4 der 51 PatientInnen sehen wir Harnstoff-Werte von über 50mg/dl mit Maximalwerten von 93mg/dl und einer Steigerung von $+221\%$ „nach einem Monat“ nach der letzten Episode.

11.2.2 Kreatinin und Harnstoff im Langzeitverlauf

Außerdem wurden die Werte 12 und 36 Monate nach Cidofovir-Episode untersucht (siehe Tabelle 3): Wir betrachten hier bei den 12-Monatswerten von Kreatinin und Harnstoff 13 PatientInnen mit insgesamt 20 Episoden und bei den 36-Monatswerten 6 PatientInnen mit insgesamt 12 Episoden. Die jeweiligen Ausgangswerte („vorher“) im Bereich Kreatinin und Harnstoff unterscheiden sich deshalb voneinander, weil weniger Daten zu den 36-Monatswerten (6 PatientInnen, 12 Episoden) als zu den 12-Monatswerten (13 PatientInnen, 20 Episoden) vorliegen. Es wurden nur die Daten ausgewertet, welche sich auf das Ende der Cidofovir-Episode beziehen.

Hier sehen wir eine kontinuierliche, prozentuale Steigerung der Werte im Kreatinin- und Harnstoff-Bereich, allerdings eine weniger deutliche Zunahme der Absolutwerte: 12 Monate nach Episode können wir eine Veränderung von $+18\%$ (Maximum: $+250\%$ bzw. 1,42mg/dl) von Kreatinin und $+26\%$ (Maximum: $+94\%$ bzw. 88mg/dl) von Harnstoff, 36 Monate nach Episode eine Veränderung von $+37\%$ (Maximum $+270\%$ bzw. 1,20mg/dl) von Kreatinin und $+33\%$ (Maximum: $+134\%$ bzw. 68mg/dl) von Harnstoff ausmachen.

Auch hier wurde das Signifikanzniveau angepasst und liegt bei $p'=0,05/4=0,0125$. Damit ist die Steigerung der Kreatininwerte nach 12 Monaten ($p=0,004$) bzw. nach 36 Monaten ($p=0,006$) im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant, die Veränderung der Harnstoffwerte dagegen nicht.

	95% Konfidenzintervall	Median (Min-Max)	Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)				
vorher	0,37-0,62	0,41 (0,10–1,00)		
nach 12 Monaten	0,50-0,82	0,63 (0,25–1,42)	+18% (-30% - +250%)	0,004
vorher	0,29-0,56	0,40 (0,10–0,90)		
nach 36 Monaten	0,45-0,80	0,59 (0,32–1,20)	+37% (-11% - +270%)	0,006
Harnstoff (mg/dl)				
vorher	22-32	25 (12–54)		
nach 12 Monaten	24-39	27 (15–88)	+26% (-64% - +94%)	0,041
vorher	18-30	23,5 (12–42)		
nach 36 Monaten	23-39	28,5 (22–68)	+33% (-34% - +134%)	0,099

Tabelle 3: Kreatinin und Harnstoff nach 12 und nach 36 Monaten

11.2.3 Ergebnisse von β -NAG und Harneiweiß

β -NAG und Harneiweiß wurden 6, 12 und 36 Monate nach Cidofovir-Episode/zytostatischer Therapie bestimmt. Es wurden auch hier nur die Daten ausgewertet, welche sich auf das Ende der Cidofovir-Episode beziehen.

Da bei fast allen Episoden nicht zu jedem Zeitpunkt alle Parameter vorlagen, werden die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt; auf Signifikanztests wird hier verzichtet. Auch die Angabe von Standardabweichung sowie Konfidenzintervall ist nicht sinnvoll, da die Anzahl der Daten zu gering ist und diese eine große Streuung aufweisen.

Die **β -NAG**-Werte verhalten sich wie folgt:

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach Episode betrachten wir insgesamt eine Anzahl von 10 Episoden. Hier liegt der Mittelwert bei 6,71U/l mit einem Median von 4,50U/l (Min-Max = 0,60-23,60U/l). 12 Monate nach Episode, ebenfalls bei einem n=10, liegt der Mittelwert bei 6,63U/l mit einem Median von 4,65U/l (Min-Max = 1,50-20,10U/l). Nach 36 Monaten ist der Mittelwert 2,50 U/l, der Median 2,10 U/l (Min-Max = 0,20-5,60U/l) bei einer Anzahl von n=7 Episoden.

Die Auswertung der **Harneiweiß**-Werte zeigt folgende Ergebnisse: Der Mittelwert der Harneiweiß-Werte liegt nach 6 Monaten bei 325mg/dl und einem Median von 187,81mg/dl (Min-Max = 39mg/dl-1817mg/dl) bei einer Anzahl von 12 Episoden.

Nach 12 Monaten liegt der Mittelwert bei einer Anzahl von 10 Episoden bei 1011mg/dl, der Median bei 292,50mg/dl (Min-Max = 54mg/dl-6259mg/dl). 36 Monaten nach Episode beträgt der Mittelwert bei einer Anzahl von 5 Episoden 141mg/dl, der Median 119mg/dl (Min-Max = 86-270mg/dl).

11.2.4 Nebenzielgrößen

Das Alter der PatientInnen zu Beginn einer Cidofovir-Episode beträgt im Durchschnitt 124 Monate (~10 Jahre; Median = 120 Monate, Min-Max = 8-297 Monate).

Außerdem, aus Tabelle 7 im Anhang ersichtlich, wurden die Kreatinin- und Harnstoffwerte in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Cidofovir-Episoden deskriptiv miterfasst. Die erste Gruppe (n=36 PatientInnen) umfasst die PatientInnen, welche ≤5 Cidofovir-Applikationen insgesamt bekommen haben, die PatientInnen der zweiten Gruppe (n=36 PatientInnen) haben >5 Cidofovir-Applikationen insgesamt erhalten.

Vergleicht man die Spalten beider Gruppen, fällt kaum ein Unterschied auf: Die Mittelwerte und Mediane von Kreatinin der Gruppe 1 und Gruppe 2 unterscheiden sich nur geringfügig; die Werte der Gruppe 2 sind etwas niedriger als die der Gruppe 1. Auch das Konfidenzintervall bleibt in beiden Gruppen in einem sehr engen Rahmen.

Im Gegensatz dazu zeigen die Harnstoffwerte in Gruppe 2 deutliche Unterschiede zu denen der Gruppe 1 (siehe Tabelle 7 im Anhang): Die Mittelwerte liegen zu jedem Zeitpunkt deutlich höher; auch im Median unterscheiden sich die Ergebnisse zu denen der Gruppe 1. Die Maximalwerte in Gruppe 2 sind, genauso wie das 95%ige Konfidenzintervall, ebenfalls unverkennbar erhöht. Achtet man hier allerdings auch auf die Ausgangs- bzw. "vorher"-Werte (Mittelwert und Median), fällt auf, dass die Harnstoff-Werte der PatientInnen der zweiten Gruppe schon zum Zeitpunkt vor Cidofovir-Therapie eindeutig über denen der Gruppe 1 lagen. Diese Ergebnisse lassen noch keine Bestätigung der Annahme zu, dass eine häufigere Gabe und damit eine höhere kumulative Dosis von Cidofovir eher nephrotoxische Auswirkungen haben.

11.3 Kontroll-Gruppe

Die Kontrollgruppe schließt 82 PatientInnen ein. Davon sind 51 Patienten (~62,20%) männlich, 31 Patientinnen (~37,80%) weiblich.

11.3.1 Ergebnisse von Kreatinin und Harnstoff

Bei den **Kreatinin**-Werten sehen wir einen leichten Anstieg des Mittelwerts sowie des 95%igen Konfidenzintervalls von 0,57mg/dl (CI: 0,51-0,64mg/dl) direkt nach Therapie (=„nachher“) zu 0,62mg/dl (CI: 0,55-0,69mg/dl) nach 12 Monaten und 0,70mg/dl (CI: 0,59-0,81mg/dl) nach 36 Monaten. Die Verteilung von Median, Minimum und Maximum der Kreatininwerte lässt aber die Interpretation einer eindeutigen Steigerung der Werte nicht zu, da diese nur zum Teil steigen (Median „nachher“ vs. nach 12 Monaten: 0,53mg/dl vs. 0,66mg/dl) aber auch zum Teil sinken (Maximum „nachher“ vs. nach 12 Monaten: 1,20mg/dl vs. 0,96mg/dl); nach 36 Monaten liegt der Median bei 0,57mg/dl und der Maximalwert bei 1,24mg/dl (siehe Tabelle 4).

Durch Auswertung mittels induktiver Statistik (adjustiertes Signifikanzniveau: $p=0,0083$) zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Kreatinin-Werte von „nachher“ zu 12 Monaten nach Therapie (T-Test, $n=19$; $p=0,000$); die Veränderung von „nachher“ zu 36 Monaten nach Therapie ist nicht signifikant (T-Test, $n=16$; $p=0,033$) (siehe Tabelle 5).

Die **Harnstoffwerte** steigen im Zeitverlauf: Der Mittelwert steigt vom Zeitpunkt „nachher“ zu den Zeitpunkten nach 12 Monaten und nach 36 Monaten an. Auch Konfidenzintervall und Median zeigen einen kontinuierlichen Anstieg, während die Maximalwerte eher absinken (siehe Tabelle 4).

Die Harnstoff-Ergebnisse sind nicht signifikant erhöht im Vergleich von „nachher“ zu 12 Monaten nach Therapie ($p=0,084$), aber zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich von Harnstoff „nachher“ zu Harnstoff 36 Monate nach Therapie ($p=0,002$) (siehe Tabelle 5).

11.3.2 Ergebnisse von β -NAG und Harneiweiß

β -NAG ist weder im Vergleich von 6 Monaten zu 12 Monaten nach Therapie signifikant verändert ($p=0,575$) noch im Vergleich von 6 Monaten zu 36 Monaten nach Therapie ($p=0,109$) (siehe Tabelle 5).

Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

Da die Anzahl der **Harneiweiß**-Werte zu gering ist und diese ebenfalls nicht verbunden (d.h. nicht zu jedem Zeitpunkt) vorliegen, ist ein Test auf Signifikanz nicht aussagekräftig. Aus der deskriptiven Statistik ist kein Anstieg der Harneiweiß-Werte ersichtlich; lediglich sind der Mittelwert von Harneiweiß 36 Monate nach Therapie (Mittelwert nach 6 Monaten = 143 mg/dl, vs. Mittelwert nach 36 Monaten = 162,58 mg/dl) und das Konfidenzintervall nach 12 Monaten (CI: 22,81-26,84) und nach 36 Monaten (CI: 26,38-34,79mg/dl) im Vergleich zum Wert direkt nach Therapie (CI: 18,99-25,05) angestiegen (siehe Tabelle 4).

Parameter	Zeitpunkt	Anzahl n	Median (Min-Max)	Mittelwert (SD)	95% Konfidenz- intervall
Kreatinin (mg/dl)	nachher	54	0,53 (0,19-1,20)	0,57 (0,24)	0,51-0,64
	nach 12 Monaten	29	0,66 (0,25-0,96)	0,62 (0,18)	0,55-0,69
	nach 36 Monaten	25	0,57 (0,33-1,24)	0,70 (0,27)	0,59-0,81
Harnstoff (mg/dl)	nachher	49	20 (5-66)	22,02 (10,56)	18,99-25,05
	nach 12 Monaten	28	25,50 (13-37)	24,82 (5,20)	22,81-26,84
	nach 36 Monaten	24	28,50 (12-51)	30,58 (10,00)	26,38-34,79
β-NAG (U/l)	nach 6 Monaten	40	2,45 (0,6-26,8)	3,69 (4,50)	2,26-5,12
	nach 12 Monaten	29	2,30 (0,1-15,4)	3,13 (3,10)	1,97-4,29
	nach 36 Monaten	25	2,80 (0,2-10,4)	4,00 (2,76)	2,78-5,06
Harneiweiß (mg/dl)	nach 6 Monaten	11	129 (16-357)	143 (109,30)	18,99-25,05
	nach 12 Monaten	15	88 (38-358)	124 (96,40)	22,81-26,84
	nach 36 Monaten	12	115 (31-355)	162,58 (108,36)	26,38-34,79

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Kontrollgruppe

Parameter	Zeitpunkt	Anzahl n	Veränderung im Mittel	p-Wert	Test
Kreatinin (mg/dl)	nachher – nach 12 Monaten	19	+39%	0,000	T-Test für gepaarte Stichproben
	nachher – nach 36 Monaten	16	+25%	0,033	T-Test für gepaarte Stichproben
Harnstoff (mg/dl)	nachher – nach 12 Monaten	15	+48%	0,084	T-Test für gepaarte Stichproben
	nachher – nach 36 Monaten	15	+82%	0,002	T-Test für gepaarte Stichproben
β-NAG (U/l)	nach 6 Monaten – nach 12 Monaten	40 – 29	+61%	0,575	Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test
	nach 6 Monaten – nach 36 Monaten	40 – 25	-30%	0,109	Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test

Tabelle 5: Induktive Statistik der Kontrollgruppe

11.4 Vergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe

Es wurden insgesamt 125 PatientInnen zum Langzeitvergleich von Cidofovir- und Kontrollgruppe herangezogen: 43 PatientInnen der Cidofovir-Gruppe und 82 PatientInnen der Kontrollgruppe. In der Cidofovir-Gruppe wurden jeweils nur die Werte bezogen auf die letzten Episoden der PatientInnen als Vergleichswert verwertet, um die PatientInnen der Kontrollgruppe mit den PatientInnen – und nicht den Episoden – der Cidofovir-Gruppe vergleichen zu können. Außerdem wurden nur die PatientInnen ausgewählt, bei denen sich die Zeitpunkte auf das Ende der zytostatischen Therapie beziehen.

Näheres verdeutlicht Tabelle 6: Die PatientInnenanzahl der Cidofovir-Gruppe liegt nach 12 und nach 36 Monaten deutlich unter denen der Kontrollgruppe. Dennoch sehen wir im Bereich der Kreatininwerte, dass sowohl Mittelwerte als auch Mediane und Konfidenzintervall der Kontrollgruppe über denen der Cidofovir-Gruppe liegen; jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant. Auch hier ist das Signifikanzniveau ($p'=0,05/4 = 0,0125$) angepasst worden. Weiterhin fällt auf, dass die Spannweite zwischen Minimum und Maximum der Kontrollgruppe sehr groß ist.

Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

Bei den Harnstoffwerten können wir keine deutlichen Unterschiede zwischen Cidofovir- und Kontrollgruppe ausmachen; auch ist der Vergleich beider Gruppen statistisch zu keinem Zeitpunkt signifikant.

		CDV-Gruppe	Kontrollgruppe	Test; p-Wert
Kreatinin				
nach 12 Monaten	PatientInnenanzahl n	15	29	T-Test; 0,305
	Mittelwert mg/dl	0,55	0,62	
	Median (Min-Max) mg/dl 95% CI mg/dl	0,51 (0,27-1,16) 0,41-0,69	0,66 (0,25-0,96) 0,55-0,69	
nach 36 Monaten	PatientInnenanzahl n	8	25	Mann-Whitney- U-Test; 0,074
	Mittelwert mg/dl	0,50	0,70	
	Median (Min-Max) mg/dl 95% CI mg/dl	0,50 (0,32-0,72) 0,38-0,61	0,57 (0,33-1,24) 0,59-0,81	
Harnstoff				
nach 12 Monaten	PatientInnenanzahl n	14	28	T-Test; 0,658
	Mittelwert mg/dl	23,93	24,82	
	Median (Min-Max) mg/dl 95% CI mg/dl	22,50 (15-39) 19,49-28,36	25,50 (13-37) 22,81-26,84	
nach 36 Monaten	PatientInnenanzahl n	8	24	T-Test; 0,452
	Mittelwert mg/dl	28,50	30,58	
	Median (Min-Max) mg/dl 95% CI mg/dl	27,50 (22-38) 24,21-32,79	28,50 (12-51) 26,38-34,79	

Tabelle 6: Vergleich von CDV- und Kontrollgruppe

Eine Auswertung der β -NAG und Harnweiß-Werte wäre nicht aussagekräftig, da die Anzahl der Daten in der Cidofovir-Gruppe in zu geringer Anzahl ($n < 5$) vorliegt. Ein Vergleich mit den Daten der Kontrollgruppe wäre nicht sinnvoll.

12 Diskussion

12.1 Interpretation und Gegenüberstellung zur Literatur

In dieser Studie beobachteten wir insgesamt 103 Cidofovir-Episoden bei 72 PatientInnen. In die Kontrollgruppe wurden 82 PatientInnen mit eingeschlossen. In beiden Gruppen wurden die Nierenparameter Kreatinin, Harnstoff, β -NAG und Harneiweiß zu verschiedenen Zeitpunkten (vor Episode/ Therapie in der CDV-Gruppe, direkt nach Episode/Therapie in beiden Gruppen, einen Monat nach Episode/Therapie in der CDV-Gruppe, 6 Monate nach Episode/ Therapie bei β -NAG und Harneiweiß in beiden Gruppen sowie 12 und 36 Monate nach Episode/Therapie in beiden Gruppen) erhoben. Es wird versucht, die Frage zu beantworten, ob und wenn ja inwieweit eine Cidofovir-Therapie diese Parameter bei pädiatrischen PatientInnen beeinflusst.

In der Literatur wird beschrieben, dass Cidofovir den Untergang (Nekrose/Apoptose) der Tubuluszellen bedingt und damit eine Nierenschädigung hervorruft. Cidofovir könne zum Fanconi-Syndrom (1% der Fälle), zu einem akuten Nierenversagen (engl. Acute Renal Failure, ARF, mit einer Inzidenz von bis zu 25%) oder in seltenen Fällen auch zu einem nephrogenem Diabetes insipidus führen. Die Nierenschädigung dieser PatientInnen äußere sich in einer Proteinurie ($>100\text{mg/dl}$ in 50% der berichteten Fälle) und erhöhtem Serum-Kreatinin ($\geq 0,4\text{mg/dl}$ in 25% der PatientInnen mit Stammzelltransplantation). Nach dem Beenden der Cidofovir-Therapie hätten sich die Werte wieder erholt. Es wird empfohlen, Cidofovir nicht zusätzlich zu anderen nephrotoxischen Medikamenten zu verabreichen (die Gabe anderer nephrotoxische Medikamente sollte 7 Tage vor Cidofovir-Applikation beendet sein) (38).

Weiter wird beschrieben, dass sich die tubuläre Dysfunktion - ausgelöst durch Cidofovir - bei einem von 5 PatientInnen nicht nur in einer Proteinurie und erhöhten Kreatininwerten im Serum (mit einem Maximum von $2,6\text{mg/dl}$), sondern unter anderem auch in einer Glukosurie äußern kann. Dieser Patient/ diese PatientIn erhielt neben der Cidofovir-Therapie keine weiteren nephrotoxischen Medikamente (39).

Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

In einem Fall wird von einem chronischen Nierenversagen, wahrscheinlich verursacht durch Cidofovir, als Folge einer akuten Nierenschädigung berichtet (40).

Im Gegensatz dazu weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit allerdings darauf hin, dass keine ausgeprägte renale Auswirkung durch die Anwendung von Cidofovir zu beobachten ist.

Bis zu einem Monat nach Episode blieb das 95%ige Konfidenzintervall in einem engen Rahmen. Im Vergleich der Medianwerte von vor Cidofovir-Episode (=„vorher“) zu den untersuchten Zeitpunkten danach lassen sich nur bei Kreatinin hoch signifikante Anstiege feststellen („vorher“/„nach einem Monat“: +6% im Median; „vorher“/nach 12 Monaten: +18% im Median; „vorher“/nach 36 Monaten: +37% im Median).

Bei der Auswertung der Kreatinin-Ergebnisse bis zu einem Monat nach Cidofovir-Episode konnten wir trotz eines zum Teil signifikanten Anstieges feststellen, dass lediglich drei der 57 PatientInnen Kreatininwerte >1mg/dl erreichten.

Die Veränderungen der Harnstoffwerte waren insgesamt statistisch nicht signifikant. Vier der 51 PatientInnen in der Subgruppe bis zu einem Monat nach Cidofovir-Episode erreichten Harnstoffwerte >50mg/dl. Diese Extremwerte - mit einem Maximum von 93mg/dl - könnten allerdings ein Hinweis auf eine Nierenschädigung in einzelnen Fällen sein. Die Langzeitwerte nach 12 und 36 Monaten sind gegenüber den Ausgangswerten vor Cidofovir-Episode ebenfalls nicht signifikant verändert, aber dennoch zeigen die Mediane einen Anstieg von Harnstoff von +26% nach 12 Monaten und von +23% nach 36 Monaten nach Therapie.

An dieser Stelle muss allerdings erwähnt werden, dass die PatientInnen der Cidofovir-Gruppe neben der Infektion, die eine Cidofovir-Therapie notwendig gemacht haben, unter sehr schweren Grunderkrankungen leiden. Viele PatientInnen waren immunsupprimiert, wurden einer Stammzelltransplantation unterzogen und standen unter zytostatischer Therapie. Diese Chemotherapeutika können einen Einfluss auf die erhobenen Nierenparameter bzw. einen Einfluss auf die Ausreißer im Harnstoffbereich haben.

Die Sterberate unter den PatientInnen der Cidofovir-Gruppe ist sehr hoch (23 von 72 PatientInnen sind bis zum Abschluss der Datenerhebung verstorben). Die

Todesursache stand bei keinem dieser PatientInnen in Zusammenhang mit einer Cidofovir-Nebenwirkung, sodass auch dies am ehesten auf die jeweilige Grunderkrankung bzw. deren Therapie zurückgeführt werden kann.

Bereits 2009, im *Transplant Infectious Disease* veröffentlicht, bestätigten Bhadri et al. die gut verträgliche Anwendung bezüglich Nephrotoxizität von Cidofovir bei Kindern mit Adenovirus-Infektionen nach Stammzelltransplantation oder immunsuppressiver Chemotherapie. Lediglich zwei der 23 PatientInnen entwickelten eine Grad 1 Nephrotoxizität; und bei drei der 23 PatientInnen traten Cidofovir-assoziierte Erkrankungen (Erblindung, pulmonale Komplikationen) auf.

In dieser Studie ist die Sterberate ebenfalls sehr hoch (17 von 23 PatientInnen), was aber in den meisten Fällen auf die Grunderkrankung und deren Komplikationen zurückzuführen ist. Diese Arbeit inkludierte lediglich 23 PatientInnen und beschränkt sich auf die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff vor und direkt nach Cidofovir-Therapie, ein längerer Beobachtungszeitraum der Nierenparameter fehlt (11).

Auch die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Werte bis zu einem Monat nach Therapie relativ gute Verträglichkeit von Cidofovir nahelegen. Im Langzeitverlauf (nach 12 und nach 36 Monaten) allerdings steigen sowohl die Kreatinin- als auch die Harnstoffwerte an - auch hier kann eine mögliche Erklärung die zusätzliche antineoplastische Therapie sein. Daher stellt sich die Frage, ob das Ausbleiben einer Verschlechterung der Parameter (sowohl in der Studie von Bhadri et al. sowie in der hier durchgeführten Arbeit), welche zum Zeitpunkt kurz nach Cidofovir-Therapie erhoben wurden, an der zusätzlichen Verabreichung von Probenecid oder der Hydrierungstherapie im Rahmen einer jeden Cidofovir-Therapie liegt. Diese Vermutung könnte aber auch insofern fehlerhaft sein, als dass die Werte nach 12 und 36 Monaten in viel geringerer Anzahl vorliegen und somit nur einen schlechten Vergleich mit den Ergebnissen bis zu einem Monat nach Cidofovir-Episode erlauben.

Izzedine et al. stellen fest, dass der Grad der Nephrotoxizität abhängig von der Cidofovir-Dosis ist (38). Im Hinblick auf die Kreatininwerte konnten wir in unserer Kohorte keinen deutlichen Unterschied zwischen der ersten Gruppe (≤ 5 Cidofovir-Applikationen) und der zweiten Gruppe (> 5 Cidofovir-Applikationen) erkennen; aber die Harnstoffwerte weisen sowohl ein höheres Konfidenzintervall als auch

höhere Median- und Maximalwerte in der zweiten Gruppe mit mehr als 5 Cidofovir-Applikationen auf. Die PatientInnen der zweiten Gruppe zeigten allerdings auch schon vor Cidofovir-Therapie ein höheres Konfidenzintervall sowie höhere Median- und Maximalwerte.

Hier kann man sich die Frage stellen, ob die PatientInnen, welche häufiger und daher kumulativ mehr Cidofovir bekommen haben (Gruppe 2), schon vor CDV-Therapie schwerer erkrankt als jene, welche weniger Cidofovir (Gruppe 1) erhalten haben. Denn eine schwere zugrundeliegende Erkrankung und eine daraus entstehende Immunsuppression können das Infektionsrisiko erhöhen und bedingen damit eine erhöhte Cidofovir-Dosis. Des Weiteren benötigen schwerer erkrankte PatientInnen eine intensivere Chemotherapie und auch somit kann eine Nierenschädigung schon vor Cidofovir-Therapie bei diesen PatientInnen erfolgt sein.

Die Auswertung der β -NAG- und Harnweiß-Werte zeigte eine deutliche Veränderung im Zeitverlauf nach Therapie sowohl in der Cidofovir- als auch in der Kontrollgruppe; dennoch wäre eine Aussage über die Relevanz bzw. Signifikanz dieser Ergebnisse nicht sinnvoll. Diese beiden Parameter liegen in beiden Gruppen in sehr geringer Anzahl vor; auch ein direkter Vergleich von β -NAG und Harnweiß zwischen Cidofovir- und Kontrollgruppe war aufgrund der geringen Anzahl nicht möglich. Außerdem lagen die erhobenen Werte bei den einzelnen PatientInnen nicht im Verlauf vor. Dies macht einen Vergleich im zeitlichen Verlauf nicht aussagekräftig. Die Ergebnisse wurden in dieser Arbeit zwar rein deskriptiv beschrieben, tragen aber nicht zu einer Antwort auf die Frage bei, ob Cidofovir eine signifikante Veränderung der β -NAG und Harnweiß-Werte verursacht.

12.2 Limitationen dieser Studie

Eine Limitation dieser Arbeit ist dadurch gegeben, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden. Einige PatientInnen bzw. Episoden wurden vor der Datenauswertung aufgrund einzelner fehlender, nicht paarweise vorliegender Laborwerte ausgeschlossen. Dies garantiert aber auch gleichzeitig, dass keine Fehlwerte zur Auswertung der Daten herangezogen wurden, wodurch sich eine validere Interpretation der Ergebnisse ergibt.

Weiterhin stellt sich die Frage, inwiefern der Vergleich mit der Kontrollgruppe gerechtfertigt ist. Die Kohorte der Kontrollgruppe wurde aus PatientInnen gebildet, bei denen β -NAG bestimmt wurde und welche eine zytostatische Therapie erhalten haben. β -NAG ist ein Parameter, welcher unter anderem in der onkologischen Nachsorge zum Verlauf und zur Beobachtung der Nierenwerte routinemäßig bei PatientInnen bestimmt wird, bei denen ein Nierenschaden bekannt ist oder vermutet wird. Das bedeutet, dass diese Kohorte nicht das durchschnittliche PatientInnenkollektiv der pädiatrischen hämato-onkologischen Abteilung widerspiegelt, sondern aus intensiv vorbehandelten PatientInnen besteht, welche teilweise schon zu Beginn der Untersuchung schlechtere Nierenwerte hatten als der Durchschnitt.

Verhalten sich also die Nierenparameter der beiden Gruppen gleichermaßen, kann man daraus noch nicht den Schluss ziehen, dass Cidofovir gut verträglich ist, sondern lediglich, dass die Parameter der Cidofovir-Gruppe im Vergleich zu den Parametern der Kontrollgruppe keinen Unterschied darstellen.

Während der Datenerhebung fiel auf, dass es eine Diskrepanz zwischen Cidofovir-Therapie und zytostatischer Therapie gab, welche zum Ausschluss einiger PatientInnen in der Cidofovir-Gruppe führte: Die Laborparameter nach 6, 12 und 36 Monaten wurden auf verschiedene Zeitpunkte bezogen:

Fand nach Beendigung einer Cidofovir-Episode noch eine zytostatische Therapie statt, wurden die Laborparameter erst zu den Zeitpunkten nach der zytostatischen Therapie erhoben. Lag das Ende der Cidofovir-Episode allerdings nach dem Ende der Chemotherapie, wurden die Zeitpunkte auf das Ende der Cidofovir-Episode bezogen. Dieser Designfehler bezieht sich allerdings nicht auf die Werte vor, direkt nach sowie einen Monat nach Cidofovir-Episode; lediglich bedeutet das eine etwas kleinere Anzahl der Nierenwerte der Cidofovir-Gruppe zu den Zeitpunkten nach 6, 12 und 36 Monaten.

Die Daten, welche sich auf das Ende der zytostatischen Therapie beziehen, wurden bei der Auswertung innerhalb der Cidofovir-Gruppe nicht berücksichtigt. Das führte zwar zum Ausschluss und damit zur Reduktion einiger Episoden, stellt aber eine bessere Vergleichbarkeit zu den Zeitpunkten vor Therapie zu nach Therapie dar.

Zum Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings wurden nur jene Daten benutzt, welche sich auf das Ende der zytostatischen Therapie beziehen. Auch hier ist somit eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen gegeben, da sich die Zeitpunkte der Kontrollgruppe auch auf das Ende der zytostatischen Therapie beziehen.

12.3 Ausblick

Ein Therapieversagen aufgrund von fehlenden antiviralen Therapiemöglichkeiten oder aufgrund von Resistenzbildungen, welche in wesentlich höheren Raten vorkommen als bei gesunden, immunkompetenten PatientInnen, limitiert die Therapie-Optionen viraler Infektionen.

Beispielsweise sind in der Behandlung der Cytomegalie-Virus-Infektion Resistenzraten von Ganciclovir von bis zu 27,5% beschrieben (41). In der Behandlung von HSV-Infektionen konnten in bis zu 6% der Fälle resistente Stämme gegen Aciclovir entdeckt werden; unter PatientInnen mit allogener Knochenmarkstransplantation wurde eine Prävalenz der Resistenzrate von bis zu 30% erreicht (42).

Aufgrund dieser Limitationen in der antiviralen Therapie sowie den schon beschriebenen Nebenwirkungen ist die Erforschung neuer Virustatika sehr wichtig. 2012 fand im Erstversuch eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie an gesunden Probanden statt, welche das Nebenwirkungsprofil von CMX001 untersuchte (43). CMX001 oder Hexadecyloxypropyl Cidofovir ist ein mit einem Lipid konjugiertes Cidofovir, was eine orale Verabreichung ermöglicht (6). In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Anwendung von CMX001 gut verträglich ist. Die häufigsten Nebenwirkungen, die sowohl in der CMX001- als auch in der Placebo-Gruppe auftraten, waren: Abdominalschmerzen, epigastrische Beschwerden, aphthöse Stomatitis. Die gemeldeten Nebenwirkungen schienen in keinem Zusammenhang mit der CMX001-Dosis zu stehen - außer bei einer Testperson, welche im Laufe der Studie eine Obstipation entwickelte. Eine weitere Testperson der CMX001 Gruppe klagte über Kopfschmerz. Es gab keine Anzeichen von Nephrotoxizität im Sinne einer Kreatinin-Erhöhung oder einer Proteinurie (43).

In einer anderen Untersuchung zeigte sich ebenfalls ein Ausbleiben von renalen Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit als Cidofovir beim Einsatz von CMX001; in diese Studie wurden immunkompromittierte PatientInnen mit einer Adenovirus-Infektion eingeschlossen, bei denen eine Cidofovir-Therapie nicht ansprach. Ein Großteil dieser PatientInnen zeigte einen starken Abfall der Viruslast aufgrund der Therapie mit CMX001. (44)

Dies ist ein weiterer Vorteil von CMX001 gegenüber Cidofovir: CMX001 wird verstärkt in die Viruszellen aufgenommen, und somit liegt das aktive Cidofovir-Diphosphat in sehr viel höheren intrazellulären Mengen vor als durch die Behandlung mit Cidofovir. In vitro wurde eine wesentlich geringere Viruslast (50-100fach geringer) von DNA-Viren unter CMX001 als unter Cidofovir festgestellt. CMX001 ist kein Substrat des humanen organischen Anionentransporters wie Cidofovir, welches sich in den Tubuluszellen anreichert. Das ist ein Grund für die vermutlich fehlende nephrotoxische Wirkung von CMX001 (43).

Das neue, oral verfügbare Präparat CMX001 könnte ein zukünftiges erfolgsversprechendes Medikament zur Behandlung viraler Infektionen sein. Dennoch ist die weitere Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit anderer Virustatika sinnvoll. Denn aufgrund der fatalen Auswirkungen von viralen Infektionen, insbesondere bei schwer kranken, immunsupprimierten PatientInnen, der hohen Nebenwirkungsrate und der Entwicklung von Resistenzen gegen viele gängige Virustatika bleibt die anhaltende Suche nach neuen Medikamenten unerlässlich. Es gilt abzuwägen, ob und inwiefern Nebenwirkungen vertretbar sind, um Infektionen bei diesen gefährdeten PatientInnen erfolgreich eliminieren zu können.

Obwohl die Nierenparameter der Cidofovir-Gruppe zum Teil anstiegen, ist davon auszugehen, dass die meisten PatientInnen die Therapie mit Cidofovir gut toleriert haben; auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe konnte man keinen erheblichen Unterschied in der Veränderung der Nierenparameter ausmachen. Deshalb schlussfolgern wir, dass die renalen Nebenwirkungen unter Cidofovir-Therapie bei pädiatrischen PatientInnen zu vertreten sind. Um eine genauere Aussage bezüglich der Nephrotoxizität machen zu können, wäre eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie sinnvoll.

13 Literaturverzeichnis

1. Agency EM. EUROPÄISCHER ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT (EPAR) VISTIDE [Internet]. 2009 [cited 2015 Sep 11]. p. 0–1. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000121/WC500052073.pdf
2. Agency EM. Vistide (cidofovir) shortage [Internet]. 2013 [cited 2015 Sep 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500153782.pdf
3. Nowotsch C. Produktrückruf [Internet]. [cited 2015 Sep 18]. Available from: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2013/rhb-vistide.pdf?__blob=publicationFile&v=4
4. Agency EM. Vistide - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2015/01/WC500180512.pdf
5. Breddemann A, Hsien L, Tot E, Lær S. Quantification of cidofovir in human serum by LC-MS/MS for children. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 Jan 1;861(1):1–9.
6. Upadhyayula S, Michaels MG. Ganciclovir, Foscarnet, and Cidofovir: Antiviral Drugs Not Just for Cytomegalovirus. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013 Aug 9;2(3):286–90.
7. Cundy KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Feb;36(2):127–43.

8. Jü. Cidofovir_Strukturformel [Internet]. [cited 2015 Sep 19]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Cidofovir#/media/File:Cidofovir_Structural_Formulae.png
9. Soma M a, Albert DM. Cidofovir: to use or not to use? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb;16(1):86–90.
10. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *1999;(May 1998):277–82.*
11. Bhadri V a., Lee-Horn L, Shaw PJ. Safety and tolerability of cidofovir in high-risk pediatric patients: Short communication. *Transpl Infect Dis.* 2009 Aug;11(4):373–9.
12. Muller WJ, Levin MJ, Shin YK, Robinson C, Quinones R, Malcolm J, et al. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2005 Dec 15;41(12):1812–6.
13. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992 Jul;5(3):262–74.
14. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52 Suppl 4:S284–9.
15. Lumbreras C, Manual O, Len O, ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:19–26.
16. Piret J, Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. *2014;(March):186–218.*
17. Lalezari J, Schacker T, Feinberg J, Gathe J, Lee S, Cheung T, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Cidofovir Gel for the

- Treatment of Acyclovir-Unresponsive Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infection in Patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1997 Oct;176(4):892–8.
18. Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K-I. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res.* 2007 Apr;24(4):811–5.
 19. Maeda K, Tian Y, Fujita T, Ikeda Y, Kumagai Y, Kondo T, et al. Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Aug 1;59(0):94–103.
 20. KAMPMANN JP. GLOMERULAR FILTRATION RATE CLEARANCE AND CREATININE. *Br J clin Pharmac.* 1981;
 21. Gehnix. Kreatinin Strukturformel [Internet]. [cited 2015 Sep 17]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Kreatinin#/media/File:Kreatinin_good.svg
 22. NEUROtiker. No Title [Internet]. [cited 2015 Sep 19]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Harnstoff#/media/File:Harnstoff.svg>
 23. Skálová S. REVIEW ARTICLE THE DIAGNOSTIC ROLE OF URINARY N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE (NAG) ACTIVITY IN THE DETECTION OF RENAL TUBULAR IMPAIRMENT. 2005;48(2):75–80.
 24. Bárdi E, Oláh A V, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Nov;43(6):668–73.
 25. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AYN, Bökenkamp A, Blufpand H, van Dulmen-den Broeder E, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;10:CD008944.

26. Giacomet V, Erba P, Di Nello F, Coletto S, Viganò A, Zuccotti G. Proteinuria in paediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *World J Clin cases*. 2013 Apr 16;1(1):13–8.
27. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama*. 2010 Mar 3;303(5):423–9.
28. Kinderkrebsregister D. Jahresbericht/ Annual Report 2013/2014 [Internet]. [cited 2015 Oct 7]. Available from: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/22cb72c5a76a0e46c1fe00358768d9ab8ecd3c1e/jb2014_s.pdf
29. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.
30. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007 Mar 1;109(3):926–35.
31. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(5):606–20.
32. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Mar;21(1):1–8.
33. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Apr 6;342(14):998–1006.
34. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 24;

35. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Pädiatrie*. 2013 May;225 Suppl:S87–93.
36. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2015 Jan;66:49–63.
37. Yalçın B, Kremer LC, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Oct 5;10:CD006301.
38. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005 May;45(5):804–17.
39. Wachsman M, Petty BG, Cundy KC, Jaffe HS, Fisher PE, Pastelak A, et al. Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Res*. 1996 Mar;29(2-3):153–61.
40. Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, Rossert J. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jan;17(1):148–9.
41. Baldanti F, Lurain N, Gerna G. Clinical and biologic aspects of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Hum Immunol*. 2004 May;65(5):403–9.
42. Morfin F, Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J Clin Virol*. 2003 Jan;26(1):29–37.
43. Painter W, Robertson A, Trost LC, Godkin S, Lampert B, Painter G. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2726–34.
44. Florescu DF, Pergam SA, Neely MN, Qiu F, Johnston C, Way S, et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus

Cidofovir in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplant.*
2012 May;18(5):731–8.

14 Anhang

		≤ 5 Applikationen	> 5 Applikationen
Kreatinin			
vorher	PatientInnenanzahl n	36	36
	Mittelwert mg/dl	0,46	0,43
	Median (Min-Max) mg/dl	0,40 (0,10-1,20)	0,38 (0,10-1,00)
	95% CI mg/dl	0,38-0,55	0,35-0,51
nachher	Anzahl n	34	36
	Mittelwert mg/dl	0,49	0,49
	Median (Min-Max) mg/dl	0,42 (0,17-1,20)	0,40 (0,17-1,64)
	95% CI mg/dl	0,41-0,56	0,39-0,59
nach 1 Monat	PatientInnenanzahl n	25	32
	Mittelwert mg/dl	0,56	0,51
	Median (Min-Max) mg/dl	0,40 (0,15-1,00)	0,44 (0,18-1,51)
	95% CI mg/dl	0,37-0,55	0,40-0,62
nach 12 Monaten	PatientInnenanzahl n	18	16
	Mittelwert mg/dl	0,65	0,60
	Median (Min-Max) mg/dl	0,60 (0,30-1,42)	0,60 (0,27-1,14)
	95% CI mg/dl	0,51-0,79	0,44-0,75
nach 36 Monaten	PatientInnenanzahl n	8	8
	Mittelwert mg/dl	0,61	0,52
	Median (Min-Max) mg/dl	0,59 (0,40-0,85)	0,38 (0,30-1,20)
	95% CI mg/dl	0,49-0,74	0,26-0,77
Harnstoff			
vorher	PatientInnenanzahl n	35	36
	Mittelwert mg/dl	22,46	29,61
	Median (Min-Max) mg/dl	21 (10-38)	26 (5-75)
	95% CI mg/dl	19,89-25,03	24,55-34,67
nachher	Anzahl n	30	33
	Mittelwert mg/dl	22,63	28,03
	Median (Min-Max) mg/dl	19,50 (7-49)	23 (9-87)
	95% CI mg/dl	18,34-26,92	21,77-34,29
nach 1 Monat	PatientInnenanzahl n	21	32
	Mittelwert mg/dl	19,43	30,59
	Median (Min-Max) mg/dl	18 (9-31)	26,50 (8-79)
	95% CI mg/dl	16,57-22,29	23,91-37,27
nach 12 Monaten	PatientInnenanzahl n	18	16
	Mittelwert mg/dl	26,33	37,19
	Median (Min-Max) mg/dl	25,50 (15-50)	32,50 (15-95)
	95% CI mg/dl	22,24-30,43	25,17-49,21
nach 36 Monaten	PatientInnenanzahl n	8	8
	Mittelwert mg/dl	28,25	34,50
	Median (Min-Max) mg/dl	27,50 (22-38)	30,50 (24-68)
	95% CI mg/dl	23,81-32,69	22,78-46,22

Tabelle 7: Kreatinin und Harnstoff in Abhängigkeit von der Häufigkeit der CDV-Applikationen