

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Epidemiologische Analyse von Herpesvirus - Erkrankungen  
(HSV1/2 und VZV) bei Organtransplantatempfängern**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Besenbruch

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

**Meinen Eltern**

**Carola und Dr. med. Rudolf Besenbruch**

## **Abstrakt**

Retrospektiv wurden aus dem SCOPE-Netzwerk 737 Patientendaten von Nieren-, Herz-, Leber-, Pankreas- und Lungentransplantierten hinsichtlich von HSV 1 und 2 - und VZV-Infektionen analysiert. Es erkrankten 134 Patienten an 138 HSV 1 und 2 - und/ oder VZV-Infektionen. 4 Patienten erkrankten an beiden Infektionen. Die Inzidenz für HSV 1 und 2 - Infektionen betrug 9,6% (71) und für VZV-Infektionen 9,1% (67). Das Inzidenzmaximum für HSV 1 und 2 - Infektionen lag in den ersten 3 Monaten bei 53,5% und das Inzidenzmaximum für VZV-Infektionen bei 1-5 Jahren 32,8%. Somit war das zeitlich Auftreten der HSV 1 und 2 - und VZV-Infektionen signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Zu den weiteren analysierten Einflussfaktoren gehörten Alter, Geschlecht, Immunsuppressiva und deren Kombination sowie die Abstoßungsreaktion. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen VZV-Infektionen und der Einnahme vom Mycophenolat Mofetil (MMF) ( $p = 0,007$ ) und der Gruppe MMF+Kortison+Cyclosporin A ( $p = 0,015$ ). Ebenfalls signifikant erhöht war die Chance an VZV-Infektionen zu erkranken für Herz- und Nierentransplantierte, die parallel MMF und Azathioprin einnahmen. Traten zwei oder mehr dieser Einflussfaktoren auf, dann erhöhte sich die Erkrankungschance für eine VZV-Infektion exponentiell.

Die vorgestellten Daten bilden eine Grundlage zur Identifikation von Hochrisiko-Gruppen nach Organtransplantation. Der gezielte Einsatz von Prophylaxen und die Auswahl geringerer HSV- und VZV- assozierten Immunsuppressiva sowie das frühzeitige Erkennen dieser Infektionen können dazu beitragen die Morbidität und Mortalität in diesem besonderen Patientenkollektiv bedeutend zu verringern.

## **Abstract**

The study analyses retrospective data from 737 patients from the SCOPE network with kidney, heart, liver, pancreas and lung grafts concerning HSV 1 and 2 and VZV infections. 134 patients were infected with 138 HSV 1 and 2 - and / or VZV infections. 4 patients developed both diseases. The incidence of HSV 1 and 2 - infections was 9.6% (71) and VZV infections 9.1% (67). The incidence maximum of HSV 1 and 2 - infections in the first 3 months amounted to 53.5% and the maximum incidence of VZV infection in 1-5 years to 32.8%. Therefore the occurrence of the HSV 1 and 2 - and VZV infections is significantly different ( $p < 0.001$ ). Other factors like age, gender, immunosuppressants and their combinations were analysed as well as the rejection reaction. Remarkable differences are shown between VZV infections and the treatment with mycophenolate mofetil (MMF) ( $p = 0.007$ ) and cortisone + MMF + cyclosporine A ( $p = 0.015$ ). Patients with heart or kidney grafts become more frequently diseased of VZV infection when taking MMF and Azathioprine. There is an exponentially increase for a VZV infection occurring two or more of these factors. The data presented provide a basis for the identification of high-risk groups after organ transplantation. The selective use of prophylactic measures and the selection of lower HSV- and VZV-associated immunosuppressants, as well as the early detection of these infections may contribute to morbidity and mortality in this particular group of patients significantly decrease.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1. Die Geschichte der Transplantationsmedizin	9
1.2. Ziel der Arbeit	11
<b>2. Theoretischer Teil</b>	<b>13</b>
2.1. Herpesviren	13
2.1.1. HSV 1 und HSV 2	14
2.1.2. VZV	15
2.2. Immunsuppression und Immunsuppressiva nach Organtransplantation	16
2.3. Antivirale Therapie und Prophylaxe	19
2.4. Komplikationen nach Organtransplantation	20
2.4.1. Abstoßungsreaktionen durch Virusinfektionen	20
2.4.2. Infektionen	21
<b>3. Methodischer Teil</b>	<b>23</b>
3.1. Material und Methoden	23
3.2. Statistische Verfahren	28
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
4.1. Patientenkollektiv	29
4.1.1. Alter, Geschlecht und transplantierte Organe	29
4.1.2. Untersuchungszeitpunkt nach der Transplantation	30
4.1.3. Transplantationsursachen	31
4.1.4. Hauterkrankungen nach der Transplantation	31
4.2. Patienten der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“	32
4.2.1. Inzidenzen in der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“	33
4.2.2. Organspezifische Darstellung des Patientenkollektives	33
4.2.2.1. Erkrankungszeitpunkt	34

4.2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“	41
4.2.4. Verteilung der Infektionen auf die transplantierten Organe	43
4.3. Immunsuppressive Therapie	45
4.3.1. Patientenkollektiv	45
4.3.2. Immunsuppressiva und Infektionen der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“	46
4.3.2.1. HSV-Infektion	47
4.3.2.2. VZV-Infektion	48
4.3.3. Immunsuppressiva in Bezug zur klinischen Manifestation von HSV- und VZV-Infektionen	49
4.4. Häufigkeiten von Abstoßungsreaktionen	52
4.5. Bivariate Signifikanzprüfung der verschiedenen Einflussfaktoren	53
4.5.1. „HSV+VZV-Infektion“	53
4.5.2. HSV-Infektion	56
4.5.3. VZV-Infektion	59
4.6. Multivarianzanalyse der verschiedenen Einflussfaktoren	62
4.6.1. „HSV+VZV-Infektion“	62
4.6.2. HSV-Infektion	63
4.6.3. VZV-Infektion	63
<b>5. Diskussion</b>	<b>65</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>74</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>90</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>91</b>
<b>10. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>93</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
al.	alii
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
AZA	Azathioprin
b.	bei
B	Regressionskoeffizient
Bsp.	Beispiel
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Humanes Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CyA	Cyclosporin A
d.h.	das heißt
Dr. med.	Doctor medicinae
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
HHV 6	Humanes Herpesvirus 6
HHV 8	Humanes Herpesvirus 8
Hrg.	Herausgeber
HSV 1/2	Herpes simplex Virus 1 und 2
HTX	Herztransplantation
i.v.	intra venös
KDIGO	Clinical Practise Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients
KS	Kaposi-Sarkom
KSHV	Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus
LTX	Lungentransplantation
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRSA	Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus
mTOR	mammalian Target OF Rapamycin
n	Anzahl
NSAR	Nichtsteroidale-Antirheumatika

NTX	Nierentransplantation
o.ä.	oder ähnliche
OKT 3	Muromonab-CD3
Prof.	Professor
PTLD	Posttransplantations lymphoproliferative Erkrankungen
SCOP(E)	Skin Care in Organ Transplant Patients (Europe)
STIKO	Ständigen Impfkommision
SD	Standardabweichung
SPSS	Superior Performing Software System
spp.	species
Suppl.	Suppliment
Tab.	Tabelle
TNF - $\alpha$	Tumornekrosefaktor - $\alpha$
TX	Transplantation
&	und
u.a.	unter anderem
UV-Licht	ultraviolett - Licht
v.a.	vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor
VRE	Vancomycin-resistenten Enterococccen
VZV	Varizella zoster Virus
z.B.	zum Beispiel

## **1. Einleitung**

### **1.1. Die Geschichte der Transplantationsmedizin**

Der Austausch eines insuffizienten Organs durch ein gesundes gehörte zu den größten Herausforderungen der Medizin. Erste Versuche mit Hauttransplantaten wurden bereits im 17. Jahrhundert unternommen.

Als chirurgisch einfach zugängliches Organ und aufgrund der hohen Zahl erkrankter Patienten war die Nierentransplantation der Einstieg in die Transplantation komplexerer Organsysteme. Die erste allogene Nierentransplantation führte der ukrainische Chirurg Voronoy 1933 in Kiew (Wüthrich 1995) durch. Die Patientin verstarb nach 2 Tagen. Es folgten zahlreiche Tierexperimente zur Erprobung und Verfeinerung der chirurgischen Techniken. Im Juni 1950 gelang dem US – amerikanischen Chirurgen Richard H. Lawler in Chicago die erste erfolgreiche Nierentransplantation, wobei auch nach 10 Wochen über eine gute Nierenfunktion berichtet wurde (Schott 1998).

Da die Nieren paarig angeordnet sind und bei normaler Funktionsfähigkeit die Entfernung einer Niere dem Organismus nicht gravierend schadet, konnten frühzeitig erste Erfahrungen mit Lebendspendern gesammelt werden. 1954 wurde die erste Lebendtransplantation einer Niere bei eineiigen Zwillingen durchgeführt, welche bei ausbleibenden Abstoßungsreaktionen erheblich zur Klärung der immunologischen Grundlagen von Organtransplantationen beitrug und gleichzeitig eine Vielzahl neuer Fragestellungen aufwarf (Merrill et alii (al.) 1956; Murray et al. 1958).

Bis heute schlossen sich zahlreiche Untersuchungen an, um den Einfluss immunologischer Prozesse auf den Transplantationserfolg besser zu verstehen. Erkenntnisse bezüglich der zellulären und humoralen Immunität und der Entdeckung der menschlichen Histokompatibilitäts – Komplexe machten deutlich, dass sich durch die Unterdrückung der Immunantwort die Transplantatabstoßung beeinflussen und im günstigsten Fall auch für eine lange Zeit verhindern ließ. Dies war der Grundstein für die Entwicklung einer ersten Generation immunsuppressiver Medikamente.

In Deutschland wurde am 27. November 1963 in Berlin, im Klinikum Steglitz, die erste erfolgreiche Nierentransplantation von Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel durchgeführt (Dreikorn 2007, Brosig et al. 1965). Seither erfolgten bis zum Jahr 2011 in Deutschland insgesamt 108.049 Organtransplantationen. Dabei hatte die Transplantation von Nieren mit 71.113 abgeschlossenen Operationen unverändert den bedeutendsten Anteil. Für Lebertransplantationen wurden bis Ende 2011 18.952

und für Herztransplantationen 10.969 Fälle dokumentiert. Deutlich seltener führte man Lungen- und Pankreastransplantationen mit 3.865 sowie 3.150 Fällen durch (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2011).

Durch eine kontinuierliche Verbesserung der immunsuppressiven Therapie und Operationstechniken sowie umfangreichere Behandlungsmöglichkeiten der gefürchteten Posttransplantations - Infektionserkrankungen durch Bakterien, Viren und Pilze wurde eine beträchtliche Steigerungen des Transplantatüberlebens erreicht.

Mit der Einführung von Cyclosporin A (CyA) in den 1970ziger Jahren gelang ein großer Durchbruch. Die Überlebensrate der Transplantate und Organempfänger stieg deutlich an (Collaborative Transplant Study - Universität Heidelberg 2012). So konnte die Überlebensrate bei Nierentransplantationen im ersten Jahr nach der Transplantation von 60% im Jahr 1980 auf 98% im Jahr 1995 gesteigert werden. Die 5 Jahresüberlebensrate bei Nierentransplantationen lag derzeit in Deutschland bei 85,6% (Lebendspende) und bei 71,1% (tote Spender) (Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Jahresbericht 2011). Somit gibt es inzwischen eine bedeutende Anzahl von Patienten, bei denen Spenderorgane auch nach 10 oder 20 Jahren noch ausreichend funktionstüchtig sind. Allein in den bearbeiteten 737 Fällen waren 176 (23,9%) transplantierte Organe 5 bis 10 Jahre und 192 (26,0%) transplantierte Organe mehr als 10 Jahre funktionstüchtig.

Es ist daher dringend erforderlich, die langfristigen Auswirkungen einer dauerhaften Immunsuppression auf das Immunsystems zu erforschen und geeignete Therapieoptionen für die nach Transplantationen signifikant häufiger und schwerer verlaufenden Infektionserkrankungen zu finden.

Erkrankungen durch Herpesviren und das gehäufte Auftreten von Haut- und Nagelmykosen sowie eine vermehrte Warzenbildung sind ein typisches Phänomen bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation. Mit zunehmender Überlebenszeit steigt auch das Risiko für maligne Hauttumore wie Plattenepithelzellkarzinome, aktinische Keratosen, Basalzellkarzinome und Morbus Bowen. Die Karzinomrate liegt nach Literaturangaben 20 - bis 40 - fach höher als bei immunkompetenten Personen (Penn & Brunson 1988; Hoyo et al. 1993; Barba et al. 1996).

## 1.2. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit sollte Aussagen zur Inzidenz von Erkrankungen durch Herpesviren bei Organtransplantierten liefern und mögliche Risikofaktoren identifizieren. Kutane Herpesviren, insbesondere Herpes simplex 1 und 2 (HSV 1/2) sowie Varizella zoster Virusinfektionen (VZV-Infektionen), standen hierbei im Vordergrund.<sup>1</sup>

Eine Arbeitsgruppe um Herrn Professor Dr. med. Eggert Stockfleth eröffnete 1997 an der Universitätsklinik Kiel eine erste dermatologische Spezialambulanz für organtransplantierte Patienten. Ab 2002 wurde diese Gruppe durch Dr. med. Claas Ulrich an der Charité am Campus Mitte und am Campus Virchow Klinikum geleitet und ausgebaut. Die Gruppe erarbeitete in einer Spezialambulanz ein standardisiertes dermatologisches Untersuchungsmuster mit entsprechenden Dokumentationsbögen für unterschiedlichen Transplant - Patientengruppen. Unter Anleitung und teilweiser Übernahme des bewährten Nachsorgekonzeptes der Charité kam es inzwischen zu einer bundesweiten Etablierung von dermatologischen Spezialambulanzen. Eine standardisierte Datenerfassung und Dokumentation erlaubt auf Zentrumsebene eine epidemiologische Auswertung hinsichtlich Tumorinzidenzen, Abstoßungsreaktionen, Therapieformen und Risikogruppenanalysen, welche folgend in dieser Arbeit dargestellt wurden.

Ziel der vorgelegten Arbeit soll, auf Basis der Analyse epidemiologischer Untersuchungen dieser Zentrumsdaten, die Erstellung eines Früherkennungsprofils für HSV- und VZV-Risikopatienten sein.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 737 SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients Europe) - Patientendokumentationsbögen von Nieren-, Herz-, Lungen-, Pankreas- und Lebertransplantationen aus dem Transplantkollektiv der Charité retrospektiv unter folgender Fragestellung ausgewertet:

- I. Inzidenz von HSV- und/ oder VZV-Infektion(en),
- II. zeitlicher Zusammenhang des ersten Auftretens dieser viralen Infektion(en) der Herpesgruppe,
- III. Zusammenhang zwischen der Art des transplantierten Organes und dieser(n) Infektion(en) der Herpesgruppe,

---

<sup>1</sup> Der Einfachheit halber ist mit der Bezeichnung HSV immer HSV 1/2 gemeint.

- IV. Zusammenhang zum Alter und Geschlecht der Patienten,
- V. Zusammenhang zur immunsuppressiven Therapie,
- VI. Zusammenhang zu den Abstoßungsreaktionen.

## **2. Theoretischer Teil**

### **2.1. Herpesviren**

Die Gruppe der humanpathogenen Herpesviren besteht aus 8 Unterfamilien, deren natürlicher Wirt der Mensch ist. Die Bezeichnung Herpes kommt ursprünglich aus dem Griechischen von „herpein“, zu Deutsch „kriechen“. Es handelt sich um ein DNA-Virus, das kubisch, partiell doppelstrangig und umhüllt ist.

Humanpathogene Herpesviren haben gemeinsam die Fähigkeit, nach einer Primärinfektion als latente Infektionserreger im Körper zu ruhen. Im Gegensatz zu einer lytischen Vermehrung, in deren Verlauf die infizierten Zellen absterben, überleben latent infizierte Wirtszellen, da sich in diesem Stadium keine Viren bilden. Im Verlauf der Evolution entwickelten Herpesviren verschiedene Strategien, um sich der Demaskierung durch das Immunsystem zu entziehen. (Herold 2012, Psychrembel et al. 1994)

Aufgrund von biologischen Eigenschaften und Pathomechanismen werden drei Untergruppen der Herpesviren unterschieden: zur Gruppe der  $\alpha$  - Herpesviren gehören HSV 1, HSV 2 und VZV. Sie persistieren in den Nervenzellen der Ganglien, haben einen kurzen Replikationszyklus und vermehren sich schnell in der Zellkultur. Sie verursachen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Hauteffloreszenzen.

Zu den  $\beta$  - Herpesviren gehören Cytomegalie-Virus (CMV), Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6) und das Humane Herpesvirus 7 (HHV 7). Die  $\beta$  - Herpesviren vermehren sich in vivo und in vitro relativ langsam und haben ein enges Wirtsspektrum. Ihre Latenzorte sind Lymphozyten und Monozyten.

Zur Gruppe der  $\gamma$  - Herpesviren gehören das Epstein-Barr-Virus (EBV) und das Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV). Die  $\gamma$  - Herpesviren befallen bevorzugt lymphoide Zellen, in denen sie auch persistieren. Das EBV ist Auslöser der „Infektiösen Mononukleose“. Die CMV-Infektion verläuft bei immunkompetenten Patienten in mehr als 90% symptomlos, jedoch sind Mononukleose - ähnliche Krankheitsbilder beschrieben worden.

Erkrankungen durch Herpesviren werden besonders häufig bei immunsupprimierten Patienten beobachtet.

### 2.1.1. HSV 1 und HSV 2

Typischer Weise betreffen klinisch manifeste, lokale (Re-)Infektionen der dermatoneurotropen Herpes-simplex-Viren primär die Haut und Schleimhäute sowie Auge und ZNS. Derzeit werden 2 Stämme des DNA-Virus (HSV 1 und HSV 2) unterschieden, die zu verschiedenen Manifestationen führen. Die Infektion von HSV 1 beginnt im Kindesalter. Im Erwachsenenalter sind mehr als 95% der Bevölkerung seropositiv. Bei HSV 2 Infektion geht man von einer Erstinfektion während der Pubertät aus. Die Seroprävalenz für HSV 2 wird im Erwachsenenalter in der Literatur mit 10 - 30 % beschrieben (Herold 2012, Rassner 2002).

HSV 1 tritt typischer Weise orofazial und HSV 2 häufig genital auf. Die Übertragung erfolgt meist über Tröpfchen- oder Kontaktinfektion. Die Inkubationszeit wird in der Literatur mit 1 bis 26 Tagen angegeben (Herold 2012, Rassner 2002). Es erfolgt eine Vermehrung und Ausbreitung über sensible Nervenfasern in sensible Ganglien. Dort persistieren die Viren und können durch verschiedene lokale (zum Beispiel Sonnenlichtexposition) oder allgemeine Triggerfaktoren (z.B. fieberhafte Infektionen) zu einer Reaktivierung führen. Die Primärinfektion verläuft häufig inapparent. Ansonsten zeigen sich gruppierte Bläschen auf gerötetem Grund. In ca. 1% der Fälle kommt es zu einer schweren fieberhaften Erkrankung wie Gingivostomatitis herpetica, Vulvovaginitis/ Balanitis herpetica, generalisierter kutaner Herpes simplex, Herpes - Enzephalitis oder Herpes Sepsis. Bei den Rezidiverkrankungen entstehen meist umschriebene kutane Virus - Manifestationen mit unterschiedlich langen Latenzzeiten.

Besonders schwere Verläufe treten bei Ekzema herpeticatum, Herpes neonatorum und bei Rezidiven von immunsupprimierten Patienten auf.



Abbildung 1: M., M. 1928; Herpes labialis



Abbildung 2: B., K. 1976; Herpes labialis

### 2.1.2. VZV

Auch das Varizella-Zoster- Virus ist ein DNA-Virus. Es kommt weltweit vor, ist höchst kontagiös (Kontagionsindex > 90%) und wird durch aerogene Tröpfchen- und Kontaktinfektionen übertragen. Um die 95% der Erwachsenen sind seropositiv. (Herold 2012, Rassner 2002).

Bei der Primärinfektion der Varizellen (Windpocken) kommt es nach einer Inkubationszeit von 11-21 Tagen in der Prodromalphase zu leichtem Fieber und eventuell einem flüchtigen morbilliformes Exanthem. Im Anschluss bildet sich ein generalisiertes kleinherdiges Exanthem von Makulae, Papulae, Vesiculae und Krusten aus. Verschiedene Effloreszenzen können bei schubweisem Verlauf zeitgleich nebeneinander bestehen. Es kommt zum Befall des Stammes mit Ausbreitung über den ganzen Körper einschließlich behaartem Kopf und der Mundschleimhaut. Auffällig sind eine Aussparung der Handinnenseiten und Fußsohlen.

Das dermatoneurotrophe Virus befindet sich hauptsächlich in den Vesikeln, die auf der Haut entstehen. Die Infektiosität besteht bereits 1 - 2 Tage bevor das Exanthem auftritt und hält bis zur vollständigen Verkrustung aller Vesikel an.

Im Anschluss an die Primärinfektion kommt es zu einer Latenzphase. In dieser Zeit persistiert das, initial über die sensiblen Nervenfasern ausgebreitete, Virus in den Spinalganglien.

Bei abnehmender zellulärer Immunität kann es zu einer Reaktivierung der VZV-Infektion kommen, dem Herpes zoster. Auslöser hierfür können unter anderem Sonnenexposition, Traumata, Stress und Immundefizienz sein. Circa 25% der teilimmunen Erwachsenen erkranken, zumeist im höheren Lebensalter, an einem Herpes zoster, wobei es oft zur Infektion eines umschriebenen Dermatoms kommt.

Das Prodromalstadium verläuft häufig mit Schmerzen, die über Monate und Jahre persistieren können – man spricht dann von einer postzosterischen Neuralgie.

Besonders schwere Fälle des Herpes zoster treten bei Mitbeteiligung von Augen, Innenohr, Nervus facialis oder bei immunsupprimierten Patienten mit Meningoenzephalitis oder Zoster generalisatus unter Beteiligung innerer Organe auf (Herold 2012, Rassner 2002).

Heutzutage gehört die aktive VZV-Impfung zu den vom Robert Koch-Institut empfohlenen Standardimpfungen bei Kindern und Jugendlichen. Desweiteren wird bei seronegativen Erwachsenen eine VZV-Vakzination u.a. für Frauen mit

Kinderwunsch, für Patienten vor geplanter Immunsuppression oder Organtransplantation bzw. für seronegatives Personal des Gesundheitsdienstes empfohlen.

In speziellen Fällen wie z.B. ungeimpfte Schwangere ohne Varizellen-Anamnese oder bei immundefizienten Patienten mit fehlendem bzw. unbekanntem Varizellen-Status besteht die Möglichkeit und Empfehlung vom Robert Koch-Institut, innerhalb von 96 Stunden nach einer Varizellen-Exposition, eine passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulinen durchzuführen (Herold 2012, Epidemiologisches Bulletin 2005, Epidemiologisches Bulletin 2013).



Abb. 3: F., R. 1977; Herpes zoster



Abb. 4: L., G. 1920; Herpes zoster

## 2.2. Immunsuppression und Immunsuppressiva nach Organtransplantation

Zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen gegen das Transplantat erhält fast jeder Patient post transplantationem eine lebenslange Immunsuppression. Hierbei wird zwischen der Basisimmunsuppression und der, im Fall einer Abstoßung, kurzzeitig zu applizierenden Antirejektionstherapie unterschieden. Die Basisimmunsuppression wird ihrerseits in Induktions- und Erhaltungstherapie unterteilt. Bei der Induktionstherapie bekommen die Patienten in den ersten 6 Monaten eine hoch dosierte immunsuppressive Therapie. Danach erfolgt im Regelfall die schrittweise Dosisreduktion beziehungsweise eine Anpassung der Dosis und Zusammensetzung der Immunsuppression an individuelle Erfordernisse und Toleranzen. Diese Therapie wird dann als Dauer- und somit Erhaltungstherapie fortgeführt und regelmäßig überprüft (Becker & Witzke 2009, Schrem et al. 2009).

Die derzeit in der Transplantationsmedizin eingesetzten immunsuppressiven Wirkstoffe sind sehr vielfältig und greifen an unterschiedlichen Stellen in

immunologische Prozesse ein. Oft besteht eine Interaktion mit der T-Zell-Aktivierungskaskade (Kleuser 2008, Kempf et al. 2006).

An chronologisch erster Stelle stehen die Glukokortikosteroide. Ihre Wirksamkeit in Zusammenhang mit Organtransplantationen wurde erstmals in den 1950ziger Jahren am Kaninchenmodell gezeigt (Billingham et al. 1951). Glukokortikosteroide blockieren die antigenproduzierende Zelle und hemmen die T-Zell abhängige Expression von Zytokinen (u.a. Interleukin 1,3,4,5,6, Tumornekrosefaktor -  $\alpha$ ) und deren Rezeptoren.

Häufige Nebenwirkungen bei Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden sind geminderte Infektabwehr bei Lymphopenie, verminderte Lymphozytenfunktion sowie Stoffwechselstörungen (z.B. kortikoidinduzierter Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen) und Magenulzera. Auch Wachstumsstörungen bei Kindern und dermatologische Erkrankungen (u.a. Hautatrophie, Striae distensae, Steroidakne) sind oft beschriebene Komplikationen.

Nach den Glukokortikosteroiden folgte die Einführung des 6-Mecaptopurin-Metaboliten Azathioprin (AZA) (Schwartz & Dameshek 1959), welches einige Enzyme der Purinsynthese in CD4- und CD8- Zellen kompetitiv hemmt. Als Nebenwirkung treten Anämie, gesteigerte Infektionsanfälligkeit und eine Myelosuppression auf. Relevante dermatologische Nebenwirkungen sind unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Herpes zoster und Herpes simplex Infektionen sowie Hauttumor - induzierende Eigenschaften (Bencini et al. 1983, Bergfeldt et al. 1993, Jensen et al. 1999). Die Glukokortikosteroiden und AZA waren die ersten beiden Wirkstoffe früherer immunsuppressiver Protokolle (Calne 1964).

Mit der durch Jean-Francois Borel und Hartmann Stähelin 1972 erstmals beschriebenen immunsuppressiven Wirkung von dem 1970 entdecktem Cyclosporin A (CyA) wurde eine deutliche Verbesserung der immunsuppressiven Therapie erreicht, wobei sich eine wesentliche Senkung der akuten Abstoßungsreaktionen zeigte (Land 2006). Mit der Einführung des CyA kam es zu einer unmittelbaren Steigerung des Transplantat- und Patientenüberlebens. CyA wirkt immunsuppressiv durch eine Interaktion in der Signalübertragung verschiedener Lymphozyten - Subgruppen und hat dadurch direkten Einfluss auf die humorale und zelluläre Immunreaktion. Seit 1978 wird CyA auch in Dreifachkombination mit AZA und Glukokortikoiden angewendet (Calne et al. 1978).

Der Metabolismus von CyA erfolgt über das hepatische, mikrosomale Enzym

Cytochrom P 450, aus diesem Grund kann es zu Interaktionen mit anderen Medikamenten (u.a. Erythromycin, Ketoconazol, Amphotericin B) kommen. Folge einer Medikation mit konkurrierenden Substanzen könnte unter anderem eine CyA - Intoxikation sein.

CyA gehört wie Tacrolimus zu der Gruppe der Calcineurin - Inhibitoren. Die Hauptkomplikation einer chronischen CNI - Medikation ist jedoch die Nephrotoxizität. Wichtig ist daher die Vermeidung einer gleichzeitigen Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen wie z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika und Aminoglycosid – Antibiotika. Analog zu anderen Immunsuppressiva ist auch das Risiko einer durch ultraviolette Strahlung induzierten Karzinogenese und damit die Entstehung von Hauttumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom) und die Infektionsanfälligkeit unter dieser Medikation erhöht (Penn & Brunson 1988, Hoyo et al. 1993, Barba et al. 1996, Kempf et al. 2007, Stockfleth et al. 2004).

Mit der Suche nach anderen, nebenwirkungsärmeren Kombinationen, wurden zu Beginn der achtziger Jahre die ersten Anti-T-Zell-Immunsereen wie Anti-Thymozyten-Globulin (ATG [Kaninchenserum]) und Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG [Pferdeserum]), sowie monoklonale Anti-CD3-Rezeptoren wie Muromonab-CD3 (OKT 3) entwickelt, die sowohl als Induktionstherapie als auch bei der Therapie von Kortison-refraktären Abstoßungskrisen Anwendung finden.

Tacrolimus gehört zu den CNI. Es wurde erstmals 1985 als Basisimmunsuppression erprobt und konnte ab 1989 regulär angewendet werden (Starzl et al. 1989). In der Endstrecke wirkt es wie CyA über die Hemmung der klonalen Expansion von T-Zellen. Die Wirkung von Tacrolimus ist im Gegensatz zu CyA bis zu 100mal stärker (Peters et al.1993). Aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus sind auch die Nebenwirkungen ähnlich. Im Vordergrund steht ebenfalls die Nephrotoxizität.

Sirolimus und Everolimus gehören zur nächst neueren Generation von Immunsuppressiva. Sie zählen zur Gruppe der so genannten „mammalian Target Of Rapamycin“ (mTOR) - Inhibitoren. Sirolimus wurde erstmals 1999 beim Menschen angewandt. Die erste randomisierte klinische Studie erfolgte 2003 (Rupprecht et al. 2005). Sirolimus und Everolimus blockieren den mTOR-Komplex, wodurch sowohl die Protein- als auch die DNA- Synthese inhibiert wird. Damit arretiert die T-Zelle in der späten G1-Phase, so dass keine Proliferation in der S-Phase erfolgen kann (Kleuser 2008). Es konnte durch diese mTOR-Blockade im Tierexperiment eine antitumorale Wirkung gesehen werden (Guba et al. 2002). Somit steht erstmalig in

der Transplantationsmedizin eine vollwertige, immunsuppressive Substanz zur Verfügung, die nicht mit einem erhöhten Karzinomrisiko korreliert.

Als häufige Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Hyperlipidämie, Polyarthralgien, Leukozytose und Akne beschrieben (Guba et al. 2002).

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein Proliferations-Hemmstoff mit größerer Spezifität hinsichtlich der Lymphozyten. Es hemmt die Purin- bzw. Pyrimidin-de-novo-Synthese und greift so in die T-Zell-Translokation ein (Land 2006).

Mit der Einführung von MMF in die immunsuppressive Therapie konnte in klinischen Studien ein signifikant niedrigerer Anteil von akuten Abstoßungsreaktionen und Therapieversagen beobachtet werden (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group 1995).

Als Nebenwirkungen werden Diarrhoe und Leukopenie berichtet. Gehäuft können opportunistische Infektionen wie z.B. Herpes simplex, Herpes zoster und Cytomegalievirusinfektionen auftreten (Kleuser 2008, Lüllmann & Mohr 1999).

### **2.3. Antivirale Therapie und Prophylaxe**

Die antivirale Therapie richtet sich insbesondere nach der Klinik. So verlaufen viele Erstinfektionen (z.B. HSV) asymptomatisch und bedürfen keiner Therapie. Bei anderen Herpesvirusinfektionen, zum Beispiel mit HHV 6, empfiehlt sich aufgrund der teilweise ausgeprägten Klinik dagegen eine symptomatische Therapie (Herold 2012). Diese Infektion ist gekennzeichnet durch einen plötzlichen Beginn mit hohem Fieber über 3 - 5 Tage, in dessen Verlauf sich ein kleinfleckiges blass rötliches Exanthem ausbildet. Auch die klinische EBV-Infektion ebenso wie die unkomplizierte VZV-Infektion bei Immunkompetenten wird primär symptomatisch therapiert.

Sollte es zu Komplikationen kommen, stehen eine Reihe von Virostatika zur Verfügung. So zum Beispiel Aciclovir, welches oral, topisch oder intra venös appliziert werden kann. Alternativ sind Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir für die Therapie eine Option. Im Falle von schweren CMV-Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten finden Ganciclovir und CMV-Hyperimmunglobuline Anwendung. Als Reservemittel sind Cidofovir, Foscarnet und Fomiviren gelistet. Bei schweren VZV-Verläufen gibt es die Möglichkeit mit Immunglobulin bzw. Interferon-beta zu therapieren (Herold 2012).

Auch sollte je nach Erkrankungsstatus und aktueller Immunsuppression immer auch eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Ganciclovir in Betracht gezogen werden (z.B.

nach Herztransplantation; Ulrich et al. 2002, Stockfleth & Schmook 2002).

In der rezenten Literatur und den Leitlinien der Fachgesellschaften findet sich jedoch keine Standardprophylaxe für Herpesvirusinfektionen nach Organtransplantation (Halloran 2009, Suwelack 2005). Dies liegt u.a. am unterschiedlichen zeitlichen Auftreten und am unterschiedlichen Zeitraum bis zur klinischen Manifestation der Infektionen. Ein anderer Grund liegt in der bekannten Nephrotoxizität von insbesondere Aciclovir und Ganciclovir. Auch gibt es in der Literatur Hinweise, dass durch Prophylaxen der Re-Manifestationszeitpunkt nur verschoben wird und die Gefahr zunehmender Resistenzen besteht (Myclonakis et al. 2002, Tenney & Sakarcan 2001, Schmook & Stockfleth 2010).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde versucht ein Risikoprofil für gefährdete Patienten zu erstellen, die dann spezifisch eine Prophylaxe erhalten sollten. Durch eine enge Überwachung der Patienten insbesondere in den ersten Monaten nach TX wurde zudem versucht, frühzeitig Infektionen zu diagnostizieren und rechtzeitig therapeutisch einzugreifen.

Einigkeit gibt es über die empfohlene Immunisierung von VZV-seronegativen Patienten vor TX, da bei diesen Patienten eine hohe Mortalität in Bezug auf eine Primärinfektion besteht (Villacian & Paya 1999, Schmook & Stockfleth 2010, Avery & Ljungman 2001).

## **2.4. Komplikationen nach Organtransplantation**

### **2.4.1. Abstoßungsreaktionen durch Virusinfektionen**

Die Datenlage zu dem Thema virusbedingte Abstoßungsreaktionen ist sehr different. Es gibt für HSV-Infektionen Fallbeispiele, bei denen es nach einer Abstoßungsreaktion zu einer HSV-Reaktivierung kam, genauso wie auch Beispiele für Abstoßungsreaktionen nach einer disseminierten HSV-Infektion dokumentiert wurden (Rapaport et al. 2002, Bissig et al. 2003, Kopsa et al. 1976, Götzinger et al. 1996). In einer Arbeit von Dunn et al. 1984, bei der 558 Patienten nach Nierentransplantation untersucht und beobachtet wurden, fielen vermehrt Abstoßungsreaktionen bei den Patienten auf, die CMV- und HSV-seropositiv waren. Ein direkter Zusammenhang zwischen Abstoßungsreaktionen und HSV-Infektion konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch für die VZV-Infektionen in Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen gibt es eine differente Datenlage, wobei insgesamt nur wenig Literatur dies bezüglich zur

Verfügung steht. In einer Arbeit von Pandya et al. (2001), in der 58 Fälle von VZV-Infektionen nach 47 Organtransplantationen bei Kindern untersucht wurden, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen VZV-Infektion und Abstoßungsreaktion. Im Gegensatz dazu traten in einer Studie an 704 nierentransplantierten Kindern (Broyer et al. 1997) 3 von 415 Varizellen-Fällen und 4 von 76 Herpes zoster-Fällen in Verbindung mit einer Abstoßungsreaktion auf.

#### **2.4.2. Infektionen**

Infektionen nach einer Transplantation sind mit einer signifikanten Morbiditätsrate assoziiert und stellen eine der wichtigsten Todesursachen dieser Patienten dar. Bei mehr als zwei Drittel aller transplantierten Patienten lassen sich während des ersten Jahres dermatologische Infektionskrankheiten nachweisen. Im weiteren Verlauf treten diese bei fast 90% aller Organtransplantierten auf (Koranda et al. 1974, Kopsa et al. 1977, Abel 1989, Seckin et al. 1998, Hogewoning et al. 2001, Stockfleth et al. 2001, Stockfleth et al. 2002).

Faktoren, die den Schweregrad von Infektionskrankheiten beeinflussen, sind u.a. der Allgemeinzustand des Patienten, die Art und Dosis der Immunsuppression sowie metabolische Faktoren (Rubin et al. 1981, Fishman & Rubin 1998, Bencini et al. 1983, Abel 1989, Strumia et al. 1992). Bei der Therapie der Infektionen spielt zudem die zunehmende Resistenzentwicklung von Erregern eine Rolle. Hervorzuheben sind hier im Besonderen Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* und Vancomycin-resistenten Enterokokken (Snydman 1999, Ulrich et al. 2002). Seltener hingegen sind Resistenzen bei den Nukleosidanaloga (Kempf 2006).

Besonders im ersten Monat nach der Transplantation sind Infektionen wie Pneumonien, Wund- und Harnwegsinfektionen häufig mit dem transplant-chirurgischen Eingriff verbunden (Kleuser 2008). Sie sind bezüglich Infektionserregern und Krankheitsverläufen den Infektionen bei Nicht-Immunsupprimierten sehr ähnlich.

Nach einer Transplantation ändert sich zwischen dem ersten und sechsten Monat das Keimspektrum und damit die Art der Infektionen, die jetzt vermehrt opportunistischer Genese sind. Insbesondere Cytomegalievirus-, Herpes- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen, aber auch *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus species*, *Mycobacterium tuberculosis* treten gehäuft auf. Die Kombination aus einer viralen Infektion und der starken Immunsuppression kann opportunistische Infektionen

auslösen (Rubin 1993, Patel & Paya 1997).

Die Inzidenz von HSV-Infektionen wird in der Literatur mit 3 - 50% (Schmook & Stockfleth 2010, Ulrich et al. 2002) bzw. 57% (Naraqi et al. 1977) angegeben. Die Erstmanifestation erfolgte häufig in der 2. - 5. Woche post transplantationem (Schmook & Stockfleth 2010, Ulrich et al. 2002). In einer retrospektiven Analyse von Hogewoning et al. 2001 zeigte die Auswertung von 134 Nierentransplantierten, bei einer Inzidenz von 7,6% HSV-Infektionen im Gegensatz dazu einen Häufigkeitsgipfel während des 3. Monates.

In den meisten Fällen handelte es sich bei den HSV-Infektionen um eine Reaktivierungen einer latent persistierenden Infektion (Ulrich et al. 2008). Kam es zu einer Primärinfektion durch das transplantierte Organ, waren wesentlich schwerere Verläufe mit Organbeteiligung (z.B. Pneumonien, Enzephalitiden, Hepatitiden) beschrieben (Ulrich et al. 2002, Abel et al. 1989).

Die klinischen Manifestationen der VZV- Erkrankungen wurden mit einer Inzidenz von 15 - 30% innerhalb der ersten 6 Monate post transplantationem angegeben (Ulrich et al. 2002). Aber auch eine klinische Manifestation nach Jahren post- TX war nicht selten. So entwickelten innerhalb von 20 Jahren nach TX mehr als ein Drittel der Patienten einen Herpes zoster (Schmook & Stockfleth 2010). Hogewoning et al. 2001 sahen dagegen eine Inzidenz von 16,2% für die VZV-Infektionen. Die Infektionen traten jedoch unabhängig vom Zeitfenster post transplantationem auf, waren jedoch vereinzelt mit ungewöhnlichen und komplikationsreichen klinischen Verläufen behaftet. Oft waren mehrere Dermatome betroffen. Teilweise kam es auch zur systemischen Ausbreitung mit Befall von inneren Organen (u.a. Retinitis, Endokarditis, Pneumonie, Enzephalitis). Die Rekonvaleszenz war deutlich verlängert. Dermatologische Probleme bereiteten Narbenbildung und bakterielle Superinfektionen (Patel & Paya 1997, Abel 1989, Kempf 2006, Ulrich et al. 2002).

### **3. Methodischer Teil**

#### **3.1. Material und Methoden**

Im Rahmen eines Forschungsprojektes der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikum Charité der Humboldt Universität zu Berlin wurden die Daten unter der Leitung von Oberarzt Dr. med. Claas Ulrich erhoben. Die Untersuchungen erfolgten ärztlicherseits in den dermatologischen Abteilungen der Standorte Mitte- und Virchow- Klinikum. Insgesamt wurden die Daten von 737 Organtransplantierten untersucht und ausgewertet. Die Patienten wurden im Rahmen ihrer Routine-Nachsorge-Visiten dermatologisch untersucht und ihre klinischen und anamnestischen Daten im SCOPE- Dokumentationsbogen ausgefüllt. Dieser Dokumentationsbogen beinhaltete neben den allgemeinen sozio-demographischen Daten (Alter, Geschlecht) Angaben, über das transplantierte Organ, das Transplantationsdatum, mögliche Re-Transplantationen, Transplantationsursache und die transplantierenden und nachsorgenden Zentren. Es erfolgte eine Allgemeinanamnese, welche die Erkrankungen vor der Transplantation erfasste sowie die Erkrankungen nach der Transplantation auflistete. In der ausführlichen dermatologischen Anamnese wurden zusätzlich zu den fachspezifischen Erkrankungen auch Risikofaktoren wie Hauttyp, Art der Kopfbehaarung, UV-Exposition (Arbeiten unter freiem Himmel, Art der Freizeitgestaltung, Urlaub oder Aufenthalt in südlichen Ländern) und Sonnenschutzmaßnahmen (Verwendung von Sonnencreme, Tragen von Kopfbedeckungen) erhoben. Zusätzlich wurden transplantations-spezifische Faktoren (Dialysedauer, Immunsuppressiva vor und nach der Transplantation, Abstoßungen nach der Transplantation und deren Behandlung) notiert. Im letzten Teil des Bogens wurden die Hauterkrankungen festgehalten, die nach der Transplantation neu aufgetreten sind (Erkrankung, Zeitpunkt, Lokalisation).

Im Anschluss erfolgte bei allen 737 Patienten eine dermatologische Ganzkörperuntersuchung. Die Diagnose wurde auf Grund des klinischen Bildes und durch Probeentnahmen bezüglich mykologischer Infektionen gestellt. Andere dermatologische Erkrankungen (Hauttumore, Warzen, aktinische Keratosen u.a.) wurden ebenfalls mittels Klinik sowie weiterführender Untersuchungen (z.B. Probiopsien, Kürettage, oder ähnliche) diagnostiziert.

**SCOP-Fragebogen** Datum:

---

Name:  Vorname:

Geburtsdatum:  Wohnort:

Transplantiertes Organ:  Transplantationszentrum:

Transplantationsdatum:  Grund der Transplantation:

Zweite Transplantation (Datum):  Grund der Transplantation:

---

**Allgemeinanamnese:**

1. Welche „inneren“ Erkrankungen hatten Sie vor Ihrer Transplantation ?

1.  2.

3.  4.

2. Welche „inneren“ Erkrankungen sind nach Ihrer Transplantation neu hinzugekommen?  keine

1.  2.

3.  4.

**Dermatologische Anamnese:**

1. Welche Haut - Erkrankungen (auch Allergien) hatten Sie vor Ihrer Transplantation und wie haben sich diese nach der Transplantation verändert?  Keine Erkrankungen

	Erkrankung/en	Besserung / Verschlechterung nach Transplant.
1.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Blatt 1/4 Bitte wenden !

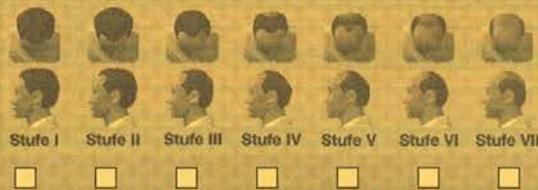
Abb. 5: SCOP(E)-Fragebogen Seite -1-

**Allgemeine Risikofaktoren:**

1. **Hauttyp** (Welche der folgenden Aussagen trifft für Sie zu ?)

- Typ I - Immer schnell Sonnenbrand, keine Bräunung (sogenannter „keltischer Haut-Typ“)
- Typ II - Oft Sonnenbrand, geringe Bräunung (hellhäutiger europäischer Typ)
- Typ III - Gelegentlich milder Sonnenbrand, gute Bräunung (dunkler, europäischer Typ)
- Typ IV - Sehr selten Sonnenbrand, tiefe Bräunung (südländischer Typ)

2. **Kopfbehaarung** (Welche der folgenden Abbildungen trifft für Sie zu ?)



3. a) Welchen **Beruf** haben Sie ausgeübt /üben Sie aus ?

b) Wie viele Stunden pro Woche arbeiten/arbeiteten Sie unter freiem Himmel ?

- |                          |                              |   |                                 |
|--------------------------|------------------------------|---|---------------------------------|
| Bis zum 20. Lebensjahr:  | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| 20. – 40. Lebensjahr:    | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| 41. – 60. Lebensjahr:    | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| nach dem 60. Lebensjahr: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |

4. a) Womit verbringen Sie Ihre **Freizeit** ? Welche Hobbys haben Sie ?

1.	2.
----	----

b) Wie viele Stunden pro Woche verbringen Sie **dabei** unter freiem Himmel ?

- |                          |                              |   |                                 |
|--------------------------|------------------------------|---|---------------------------------|
| Bis zum 20. Lebensjahr:  | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| 20. – 40. Lebensjahr:    | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| 41. – 60. Lebensjahr:    | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |
| nach dem 60. Lebensjahr: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> weniger als 20 Stunden/Woche | <input type="checkbox"/> > 20 h |

5. In welchen **Ländern** haben Sie in den angeführten Lebensabschnitten gelebt ?

Bis zum 20. Lebensjahr:	<input style="width: 100%;" type="text"/>
20. – 40. Lebensjahr:	<input style="width: 100%;" type="text"/>
41. – 60. Lebensjahr:	<input style="width: 100%;" type="text"/>
nach dem 60. Lebensjahr	<input style="width: 100%;" type="text"/>

Abb. 6: SCOP(E)-Fragebogen Seite -2-

Blatt 3/4

**Sonnenschutzmaßnahmen:**

1. Wie viele Tage pro Jahr verbringen / verbrachten Sie im Urlaub im „sonnigen Süden“ ?

Bis zum 20. Lebensjahr:	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> weniger als 14 Tage/ Jahr	<input type="checkbox"/> > 14 Tage
20. – 40. Lebensjahr:	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> weniger als 14 Tage/ Jahr	<input type="checkbox"/> > 14 Tage
41. – 60. Lebensjahr:	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> weniger als 14 Tage/ Jahr	<input type="checkbox"/> > 14 Tage
nach dem 60. Lebensjahr:	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> weniger als 14 Tage/ Jahr	<input type="checkbox"/> > 14 Tage

2. a) Wurden Sie über die Bedeutung von Sonnenschutzmaßnahmen für immunsupprimierte Patienten aufgeklärt ?

Ja       Nein       Ja, aber erst durch Sie.

b) Wie oft benutzen Sie Sonnencreme ?

<input type="checkbox"/> Täglich, auch bei Bewölkung.	<input type="checkbox"/> Nur bei sonnigem Wetter.
<input type="checkbox"/> Nur im Urlaub.	<input type="checkbox"/> Sehr selten bis nie.

c) Tragen Sie im Freien eine Kopfbedeckung (Kappe, Hut, Kopftuch) ?

<input type="checkbox"/> Täglich, auch bei Bewölkung.	<input type="checkbox"/> Nur bei sonnigem Wetter.
<input type="checkbox"/> Nur im Urlaub.	<input type="checkbox"/> Sehr selten bis nie

**Transplantationsspezifische Risikofaktoren:**

1. Wurden / werden Sie vor / nach der Organtransplantation dialysiert ?

Nein       Ja, etwa  Jahre lang.

2. Wenn bekannt, tragen Sie bitte hier Ihren HLA-Status ein:

3. Mit welchem immunsuppressiven Medikament wurden Sie auf die Transplantation vorbereitet ? (soweit noch bekannt)

4. Traten bei Ihnen nach erfolgter Transplantation Abstoßungsreaktionen auf und wie wurden diese behandelt ?

1. Datum:	Behandlung soweit erinnerlich:
2. Datum:	Behandlung soweit erinnerlich:
3. Datum:	Behandlung soweit erinnerlich:

keine Abstoßungsreaktionen       mehr als drei behandelte Abstoßungsreaktionen

Bitte wenden !

Abb. 7: SCOP(E)-Fragebogen Seite -3-

Blatt 4/4

**Rauchen Sie ?**     Ja                       Früher geraucht                       Nein

Dauer in Jahren:                       Menge pro Tag:  (Schachteln)

---

**Welche immunsuppressiven Medikamente** nahmen / nehmen Sie ein:

	Medikament	Dosis (mg/Tag)	Jahre der Einnahme	Med. abgesetzt ?
1.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

---

**Welche Hauterkrankungen (z.B. Tumore, Infektionen)** sind seit der Transplantation neu hinzugekommen, wann (**von - bis?**) und an welchen Hautstellen (**wo?**) traten diese auf:

	Erkrankung	Von – bis	Wo ?	Therapie
1.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Ergänzungen zum Hautzustand:

---

Hiermit willige ich ein, dass meine Daten streng vertraulich ausgewertet werden.  
 Mir ist bekannt, dass der Inhalt dieses Fragebogens unter die ärztliche Schweigepflicht fällt.

Datum:                       Unterschrift:

---

3<.....

Hiermit willige ich ein, dass der bei mir vor der Transplantation bestimmte HLA-Status, Medikamentendosierungen oder die genaue Bezeichnung vorliegender Erkrankungen durch die Arbeitsgruppe SCOP bei meiner betreuenden Transplantationsambulanz erfragt werden darf.

Datum:                       Unterschrift:

Abb.8: SCOP(E)-Fragebogen Seite -4-

### 3.2. Statistische Verfahren

In dieser Arbeit wurden Querschnitts-Analysen durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten mit Hilfe des Programms Superior Performing Software System (SPSS) und des Statistik-Service Dr. Gladitz, nachdem eine entsprechende Datenbank angelegt wurde. Als Endpunkte für die statistische Analyse wurde das Auftreten folgender Infektionen bis zum Untersuchungszeitpunkt festgelegt: 1. die allgemeine Herpesinfektion, 2. die HSV- Infektion und 3. die VZV-Infektion. Als Einflussgrößen wurden Geschlecht, Alter in Jahren (metrisch) sowie 8 verschiedene Altersgruppen, Abstoßungsreaktionen (5 Gruppen), verwendete Immunsuppressiva (AZA, CyA, MMF, Tacrolimus, Sirolimus, Kortison) und das transplantierte Organ (Niere, Herz, Lunge, Leber, „Sonsige-O“) auf Signifikanz gegenüber den Nicht - Erkrankten bzw. der verschiedenen Infektionen untereinander überprüft.

Die Untersuchungen erfolgten einerseits als bivariate Analyse und andererseits als multivariate Analyse. In der bivariaten Analyse wurde die Wirkung der kategorialen Einflussgrößen auf den jeweiligen Endpunkt mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests getestet. Die Wirkung der metrischen Einflussgrößen (Alter in Jahren) wurde mit Hilfe des T-Tests auf statistische Signifikanz geprüft. Ist das berechnete Signifikanzniveau ( $p$ -Wert)  $\leq 0,05$ , dann konnte eine statistisch signifikante Wirkung nachgewiesen werden.

In der multivariate Analyse wurde für die drei Endpunkte getrennt mit Hilfe der logistischen Regression die gemeinsame Wirkung der Einflussgrößen untersucht. Die Variablenauswahl erfolgte mit Hilfe der Methode „vorwärts schrittweise“, d. h. es wurden nur die möglichen statistisch signifikanten Einflussgrößen schrittweise in das Modell aufgenommen.

Die Darstellung der Stärke und Richtung der Wirkung einer Einflussgröße im logistischen Regressionsmodell erfolgte mit Hilfe der OddsRatio. Auch hier galt als Signifikanzniveau ein  $p \leq 0,05$ .

Im Rahmen einer Zusatzanalyse wurde für die Patienten mit einer Infektion die Infektionsdauer in Monaten auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Infektionsarten HSV und VZV mit Hilfe des T-Tests geprüft. (Hier galt als signifikant ein  $p \leq 0,05$ .) Zusätzlich zu den Patienten ohne Infektion wurden 4 Patienten, bei denen beide Infektionsarten auftraten, von dieser Analyse ausgeschlossen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Alter, Geschlecht und transplantierte Organe

In die Auswertung wurden 737 Patienten eingeschlossen. Davon waren 273 (37,0%) Frauen und 464 (63,0%) Männer. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 50,9 Jahre (5 - 78 Jahre).

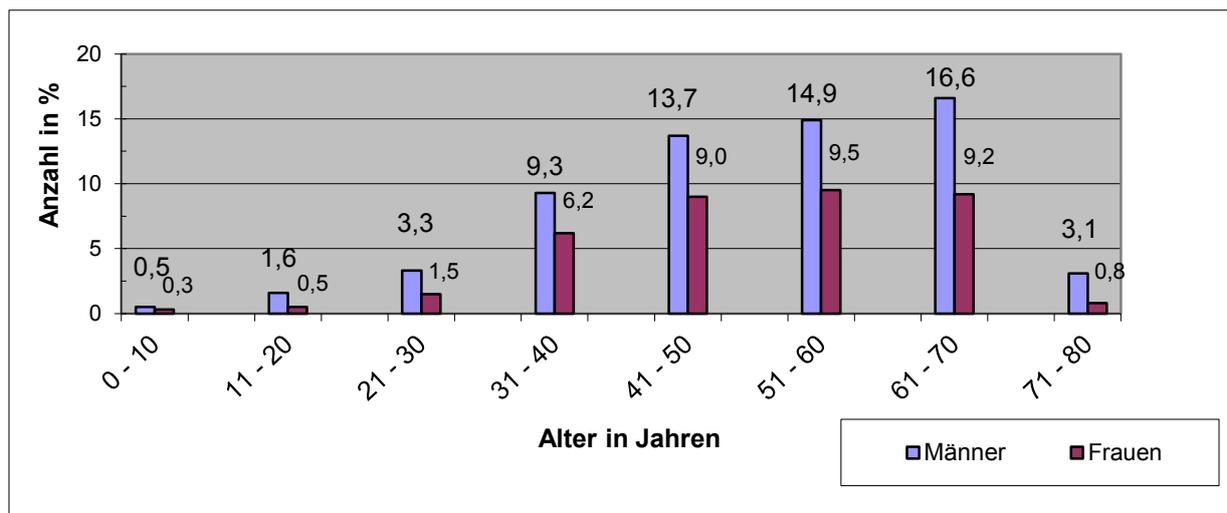


Abb. 9: geschlechtsspezifische Altersverteilung (n = 737)

Von den 737 Patienten waren 399 nierentransplantiert (54,1%), 116 lebertransplantiert (15,7%), 110 herztransplantiert (14,9%). Bei 78 Teilnehmern wurde gemeinsam eine Niere und Pankreas (10,6%) transplantiert. Weiterhin waren 24 lungentransplantiert (3,2%), 5 gemeinsam herz- und lungentransplantiert (0,7 %), 5 Patienten waren nieren- und lebertransplantiert (0,7 %).

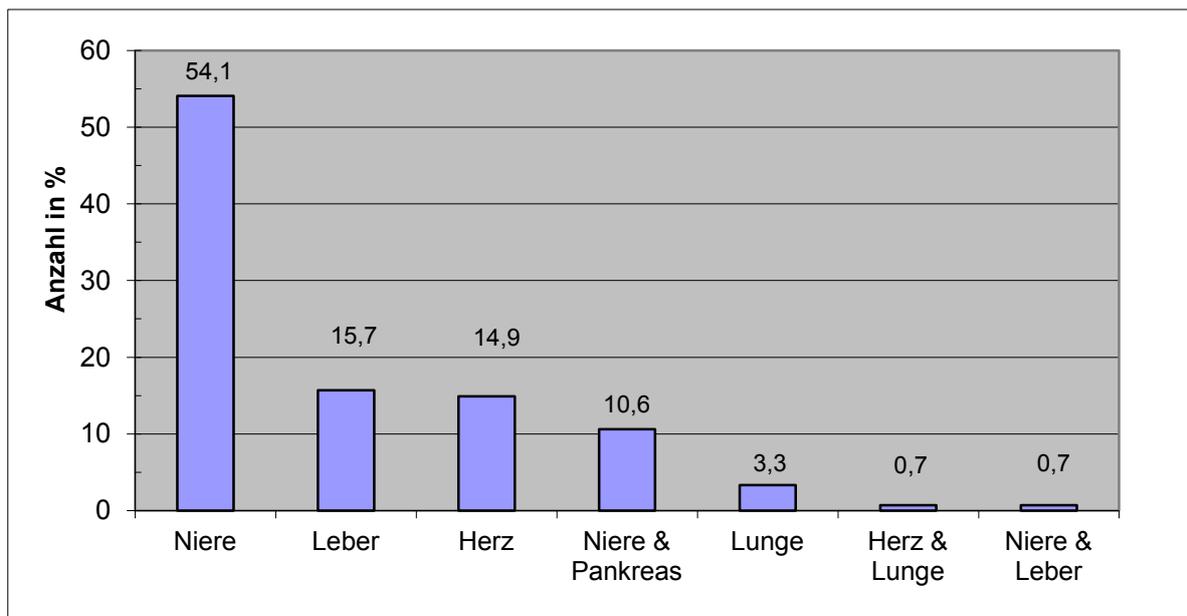


Abb. 10: Verteilung der transplantierten Organe

#### 4.1.2. Untersuchungszeitpunkt nach der Transplantation

Zur Erfassung und Normierung des Untersuchungszeitpunktes nach Transplantation wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (0 bis 1 Jahr), Gruppe 2 (1 bis 5 Jahre), Gruppe 3 (5 bis 10 Jahre), Gruppe 4 (länger als 10 Jahre). In Gruppe 1 betrug die Anzahl (n) der Patienten 112 (15,2%), in Gruppe 2 n = 259 (35,1%), in Gruppe 3 n = 178 (24,1%) und in der letzten Gruppe n = 188 (25,6%).

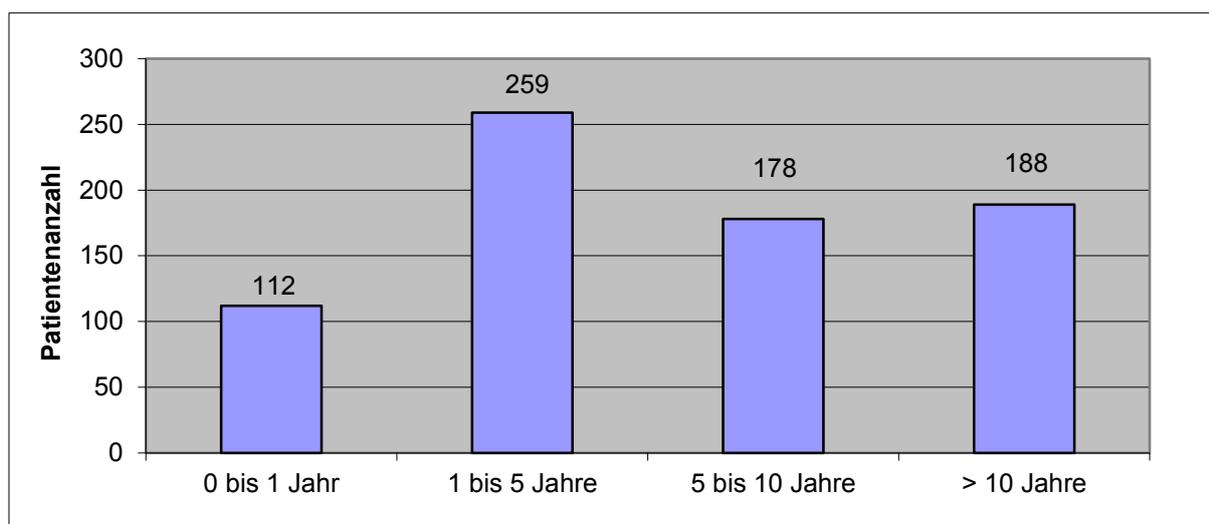


Abb.11: Untersuchungszeitpunkt nach der Transplantation (n = 737)

#### 4.1.3. Transplantationsursachen

Die häufigsten Erkrankungen, die im untersuchten Patientenkollektiv eine Nierentransplantation zur Folge hatten, waren: Glomerulonephritis bei 124 Patienten (31,1%), akutes Nierenversagen unterschiedlicher Genese bei 64 Patienten (16,0%), Zystennieren bei 50 Patienten (12,5%) und Pyelonephritis bei 45 Patienten (11,3%).<sup>2</sup>

Bei den Lebertransplantationen gehörten zu den häufigsten Ursachen die Leberzirrhose bei 58 Patienten (50,0%), Hepatitis C bei 25 Patienten (21,6%) und die Primäre biliäre Zirrhose bei 9 Patienten (7,8%).<sup>3</sup>

Als Ursache für die meisten Herztransplantationen konnten folgende Erkrankungen ermittelt werden: Kardiomyopathie bei 46 Patienten (41,8%), Myokarditis bei 21 Patienten (19,1%) und Herzinsuffizienz bei 19 Patienten (17,3%).<sup>4</sup>

#### 4.1.4. Hauterkrankungen nach der Transplantation

Von insgesamt 737 Patienten wurden nach der Transplantation bei 678 Patienten (92,0%) Hautveränderungen festgestellt. Während des Untersuchungszeitraumes konnten insgesamt 1664 Erkrankungen mit 77 verschiedenen Diagnosen im Patientenkollektiv dokumentiert werden, wobei ein Patient häufig an mehreren Dermatosen erkrankte. Von den 678 Patienten, die aus dermatologischer Sicht auffällig waren, hatten alle mindestens eine Hauterkrankung, 481 (70,9%) zwei, 281 (41,4%) drei, 143 (21,1%) vier, 62 (9,1%) fünf und 19 (2,8%) sechs dermatologische Erkrankungen. Es handelte sich um unterschiedliche Dermatosen und nicht um Zweitmanifestationen.

---

<sup>2</sup> - % bezogen auf die Anzahl der NTX (n = 399)

<sup>3</sup> - % bezogen auf die Anzahl der LTX (n = 116)

<sup>4</sup> - % bezogen auf die Anzahl der HTX (n = 110)

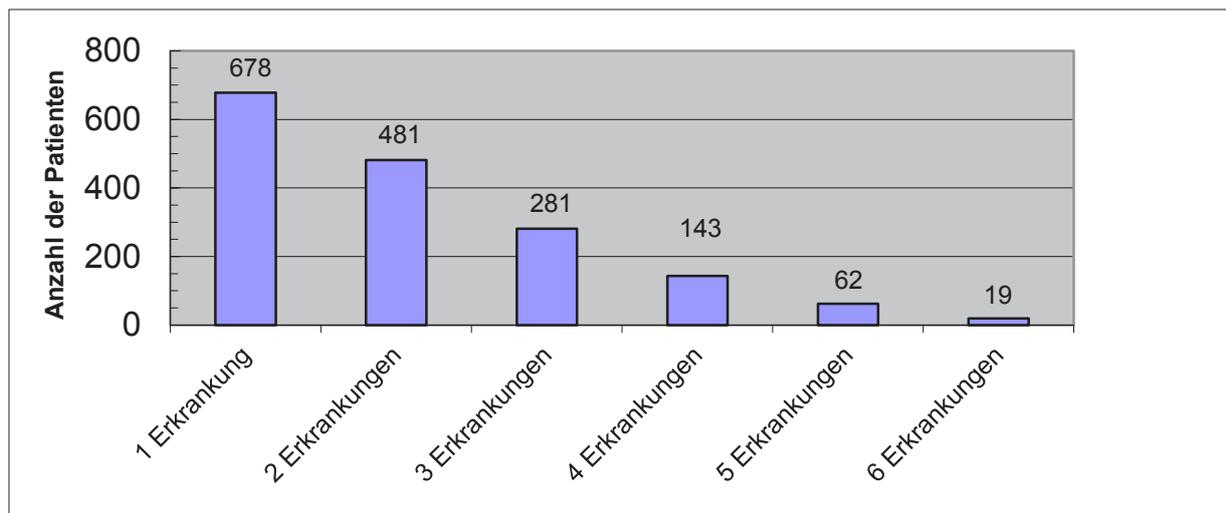


Abb. 12: Anzahl der Patienten mit Hauterkrankungen (n = 1664)

So wurden 214 (12,8%) Mykosen, 138 (8,3%) HSV- und VZV-Infektionen erfasst. Hauttumoren, wie das Basaliom, Plattenepithelzellkarzinom, das maligne Melanom und der Morbus Bowen wurden 118 (7,1%) mal bei den Patienten diagnostiziert. Auch medikamenteninduzierte Hautveränderungen wie z.B. Gingivahyperplasie, Steroidakne und Hypertrichose wurden dokumentiert.

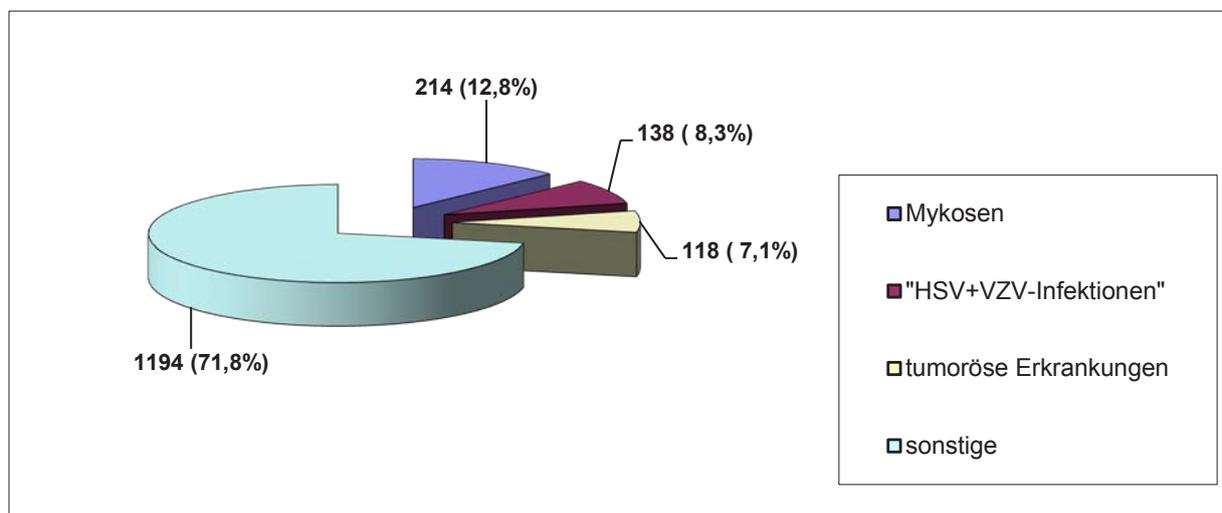


Abb. 13: Erkrankungsverteilung

#### 4.2. Patienten der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“

In den folgenden Analysen wurde insbesondere auf die Patienten mit kutan manifestierten HSV- und VZV-Infektionen eingegangen.

#### **4.2.1. Inzidenzen in der Gruppen „HSV+VZV-Infektion“**

Für die statistischen Auswertungen der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“ wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen eine Infektion mit HSV und VZV nach der Organtransplantation im Beobachtungszeitraum festgestellt wurde. Bei einer Gesamtstichprobe von 737 Patienten traten bei 134 Patienten 138 HSV- und/ oder VZV-Infektionen (18,7%) auf. Hierbei erkrankten 71 Patienten an einer HSV- und 67 Patienten an einer VZV-Reaktivierung. Bei 4 Patienten (0,5%) traten beide Infektionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Daten zu rezidivierenden HSV- und / oder VZV-Infektionen post transplantationem wurden nicht dokumentiert.

Hieraus ergibt sich eine Inzidenz für die „HSV+VZV-Infektion“ von 18,7% in Bezug auf die gesamte Stichprobe (n = 737). Für die alleinige HSV-Infektion errechnet sich eine Inzidenz von 9,6% und für die VZV-Infektionen von 9,1%.

#### **4.2.2. Organspezifische Darstellung des Patientenkollektives**

Bei der Beurteilung der Inzidenz in Bezug auf die transplantierten Organe errechnete sich für die Gruppe „HSV+VZV-Infektionen“ eine Inzidenz von 14,7% für die lebertransplantierten Patienten und 21,3% bei den nierentransplantierten Patienten. In der weiteren Differenzierung von HSV- und VZV- Infektionen ergab sich eine Inzidenz für HSV-Infektion von minimal 10,4% bei Lebertransplantierten und maximal von 20% bei den Herz- und Lungentransplantierten sowie den Nieren- und Pankreastransplantierten. Für die beiden letzteren beschriebenen Transplantationsentitäten ist zu berücksichtigen, dass je nur 5 Fälle mit je einer Erkrankung dokumentiert wurden. Auch trat bei diesen Patienten keine VZV-Infektion auf.

Für die VZV-Infektionen ergab sich eine Inzidenz von minimal 3,9% bei den Pankreastransplantierten und 13,6% bei den Herztransplantierten. Die Daten wurden in der folgenden Tabelle und dem Diagramm dargestellt.

Auffällig war ein inverses Verhalten der Inzidenzen bei den herztransplantierten Patienten. Bei allen anderen transplantierten Organen war die HSV-Inzidenz höher als die VZV-Inzidenz. Bei den Nierentransplantierten war sie mit 10,5% (HSV-Inzidenz) und 10,8% (VZV-Inzidenz) ausgeglichen. Bei Herztransplantierten ergaben sich hingegen eine HSV-Inzidenz von 2,7% und eine VZV-Inzidenz von 13,6%. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

Transplantierte Organ	n	„HSV+VZV-Infektion“ in %	HSV in %	VZV in %
Niere	399	21,3	10,5	10,8
Leber	116	14,7	10,4	4,3
Herz	110	16,3	<b>2,7</b>	<b>13,6</b>
Niere & Pankreas	78	15,4	11,5	3,9
Lunge	24	16,7	12,5	4,2
Herz & Lunge	5	20	20	0
Niere & Leber	5	20	20	0

Tab.1: Verteilung der Inzidenzen in Bezug auf das transplantierte Organ (n = 737)

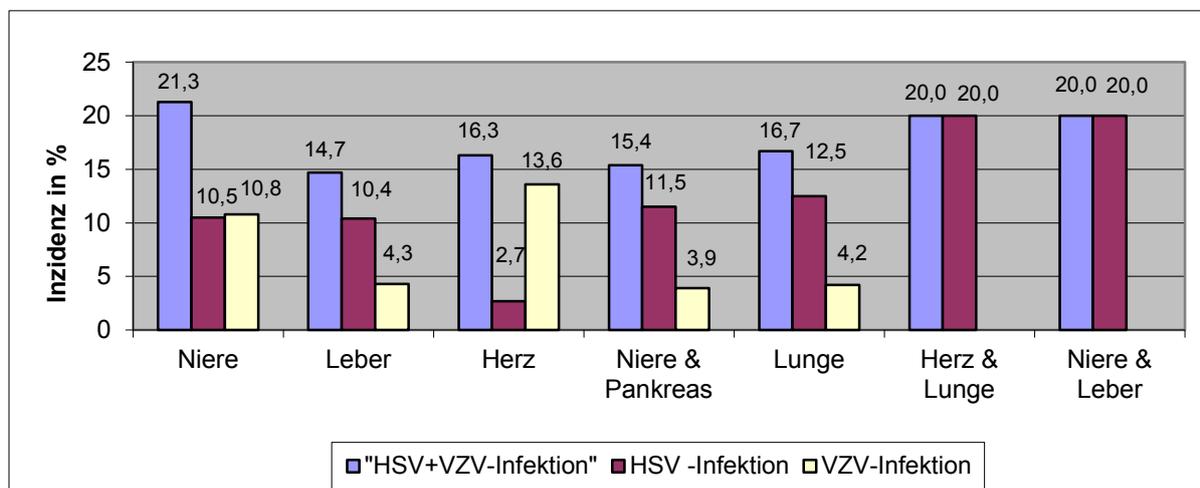


Abb. 14: Inzidenz in Bezug auf das transplantierte Organ (n = 737)

#### 4.2.2.1. Erkrankungszeitpunkt

Für die Erfassung und Normierung des Zeitpunktes der HSV- bzw. VZV-Infektion post transplantationem wurde die folgende Einteilung gewählt:

Gruppe 1 war definiert mit einem Intervall von < 1 Monat seit Transplantation, Gruppe 2 war 1 - 3 Monate, Gruppe 3 war 4 - 6 Monate, Gruppe 4 war 7 - 12 Monate, Gruppe 5 war 1 - 5 Jahre, Gruppe 6 war 5 - 10 Jahre und Gruppe 7 war länger als 10 Jahre transplantiert.

Infektionszeit	Inzidenz HSV-Infektion	Inzidenz VZV-Infektion	Inzidenz „HSV+VZV-Infektion“
Gruppe 1 <1 Monat	2,1%	0,6%	2,7%
Gruppe 2 1-3 Monate	3,0%	0,7%	3,7%
Gruppe 3 4-6 Monate	1,5%	0,9%	2,4%
Gruppe 4 7-12 Monate	1,1%	1,6%	2,7%
Gruppe 5 1-5 Jahre	1,3%	3,0%	4,3%
Gruppe 6 5-10 Jahre	0,3%	1,5%	1,8%
Gruppe 7 >10 Jahre	0,3%	0,8%	1,1%
<b>Gesamt</b>	<b>9,6%</b>	<b>9,1%</b>	<b>18,7%</b>

Tab. 2: zeitspezifische Darstellung der Inzidenzen (n = 737)

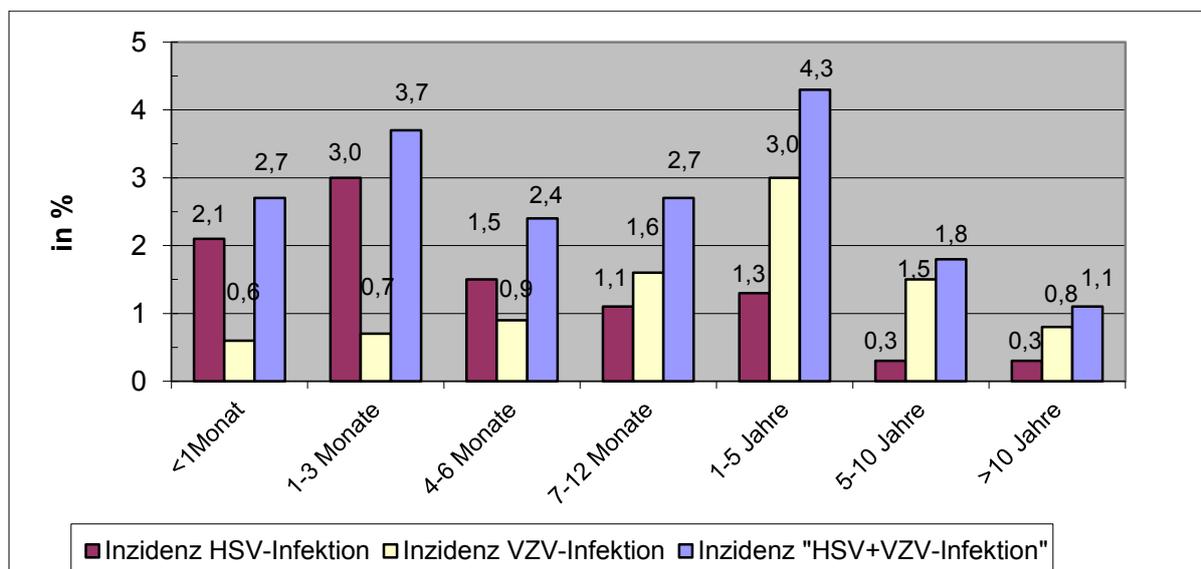


Abb.15: zeitspezifische Darstellung der Inzidenzen (n = 737)

In den oberen Darstellungen zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz für die HSV-Infektionen in den Gruppen 1 und 2, wobei das Inzidenzmaximum mit 3,0% in der Zeit von 1 - 3 Monaten nach TX lag. In den Bereichen 4 - 6 Monate, 7 - 12 Monate und 1 - 5 Jahre war das Inzidenzniveau mit 0,9 - 1,3% ähnlich. Sehr niedrig war die Inzidenz in den letzten beiden Gruppen, also in den späteren Zeitpunkten (> 5 Jahre) nach der Transplantation mit jeweils 0,3%.

Anders verhielt es sich bei den VZV-Infektionen. Die Inzidenzen in der Zeit von der TX bis zu 6 Monaten nach der TX wurden mit 0,6 - 0,9% im unteren Bereich erfasst. Ab dem 7 Monat nach TX kam es zum Ansteigen der Inzidenzen mit einem Maximum

im Zeitraum 1 - 5 Jahren von 3%. Nach mehr als 10 Jahren sank das Inzidenzniveau wieder deutlich bis auf 0,8% ab.

Während also insgesamt betrachtet die Inzidenzen für die HSV- und VZV-Infektionen mit 9,6% und 9,1% fast identisch waren, unterschieden sie sich deutlich im zeitlichen Auftreten nach Transplantation.

Zur Berechnung der mittleren Infektionszeit für die Gruppe „HSV+VZV-Infektion“ wurden für ein eindeutiges Ergebnis die 4 Fälle mit Doppelinfektion (HSV und VZV) herausgefiltert. Die Fallzahl änderte sich in dieser Berechnung damit auf 130.

Im Mittel trat eine „HSV+VZV Infektion“ nach 27,6 Monaten (Standardabweichung  $\pm$  44,01) mit einem Minimum nach 1 Monat und einem Maximum nach 216 Monaten auf.

Für die bessere Vergleichbarkeit miteinander wurden die Ereignisse abhängig von der Zeit nach der TX chronologisch erfasst.

Hierfür wurden die gleichen Intervalle wie für die Inzidenzberechnung benutzt. Die einzelnen Berechnungen wurden für die „HSV+VZV-Infektionen“ in der folgenden Tabelle dargestellt.

<b>Zeit nach TX</b>	<b>Anzahl von „HSV+VZV-Infektion“</b>	<b>Prozent</b>	<b>kumulierte Prozente</b>
<1 Monat	20	15,4	15,4
1-3 Monate	27	20,8	36,2
4-6 Monate	17	13,1	49,2
7-12 Monate	18	13,8	63,1
1-5 Jahre	28	21,5	84,6
5-10 Jahre	13	10,0	94,6
>10 Jahre	7	5,4	100
<b>Gesamt</b>	<b>130</b>	<b>100</b>	

Tab. 3: zeitliche Verteilung der „HSV+VZV-Infektionen“ (n = 130)

In den ersten 12 Monaten nach der Transplantation traten bei 63,1% der Patienten der Gruppe "HSV+VZV Infektionen" entweder eine HSV- oder VZV-Infektion auf. Ein Maximum ergab sich im Bereich von 1 - 3 Monate mit 20,8%. In den anderen 3 Bereichen (< 1 Monat, 4 - 6 Monate und 7 - 12 Monate) lagen die Häufigkeiten mit 13,1% und 15,4% im ähnlichen Bereich. Im Intervall von 1 bis 5 Jahren trat ein zweites Maximum mit 21,5 % der Infektionen auf.

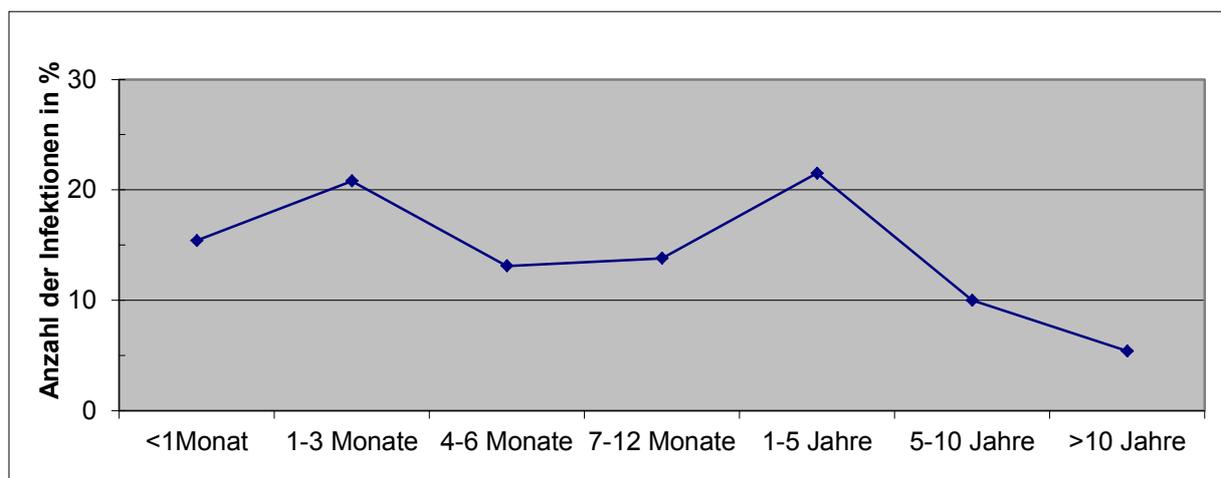


Abb.16: zeitliches Auftreten der „HSV+VZV-Infektionen“ nach TX (n = 130)

Für die Analyse der HSV-Infektionen konnten alle 134 Patienten berücksichtigt werden, da die Infektionen bei den Patienten nicht zeitlich parallel auftraten.

Zeit nach TX	Anzahl von HSV-Infektionen	Prozent	kumulierte Prozente
<1 Monat	16	22,5	22,5
1-3 Monate	22	31,0	53,5
4-6 Monate	11	15,5	69,0
7-12 Monate	8	11,3	80,3
1-5 Jahre	10	14,1	94,4
5-10 Jahre	2	2,8	97,2
>10 Jahre	2	2,8	100
<b>Gesamt</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	

Tab. 4: Zeitliche Verteilung der HSV-Infektionen (% bezogen auf Anzahl der HSV-Infektionen; n = 71)

69,0 % der HSV-Infektionen traten innerhalb der ersten 6 Monate nach TX auf. Das Maximum der HSV-Infektionen lag mit 31,0% innerhalb der Monate 1 bis 3 nach TX. In nur 5,6 % der Fälle traten Infektionen in den Zeitintervallen von 5 bis mehr als 10 Jahre nach TX auf.

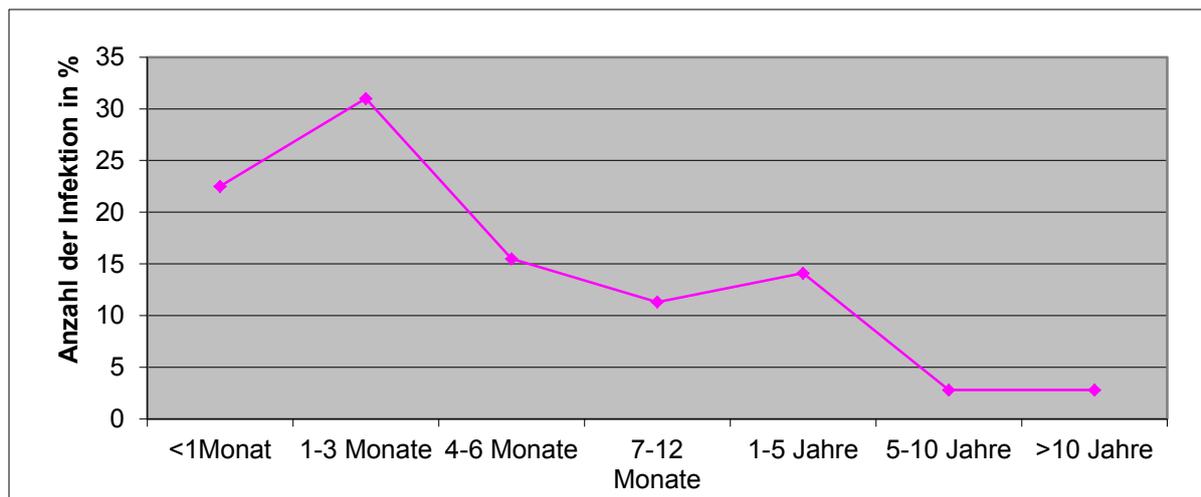


Abb. 17: zeitliches Auftreten der HSV-Infektionen nach TX (n = 71)

Analog zu den zeitlichen Berechnungen der HSV-Infektionen konnten auch für die VZV-Infektionen alle 134 Patientendaten ausgewertet werden.

Zeit nach TX	Anzahl von VZV-Infektionen	Prozent	kumulierte Prozente
<1 Monat	4	6,0	6,0
1-3 Monate	5	7,5	13,5
4-6 Monate	7	10,4	23,9
7-12 Monate	12	17,9	41,8
1-5 Jahre	22	32,8	74,6
5-10 Jahre	11	16,4	91,0
>10 Jahre	6	9,0	100
<b>Gesamt</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	

Tab. 8: Zeitliche Verteilung der VZV-Infektionen (% bezogen auf Anzahl der VZV-Infektionen, n = 67)

Auffällig war hierbei ein späterer Erkrankungsgipfel als bei den HSV-Infektionen. 67,1% der VZV-Infektionen fanden in den Bereichen von 7 Monaten bis zu 10 Jahren nach TX statt. Das Maximum wurde in der Zeit vom 1 bis 5 Jahren nach TX mit 32,8% dokumentiert. In den restlichen Zeitabschnitten verteilten sich die Infektionen relativ homogen mit 6,0 bis 10,4% (das heißt 4 bis 7 Infektionen pro Zeitintervall nach TX).

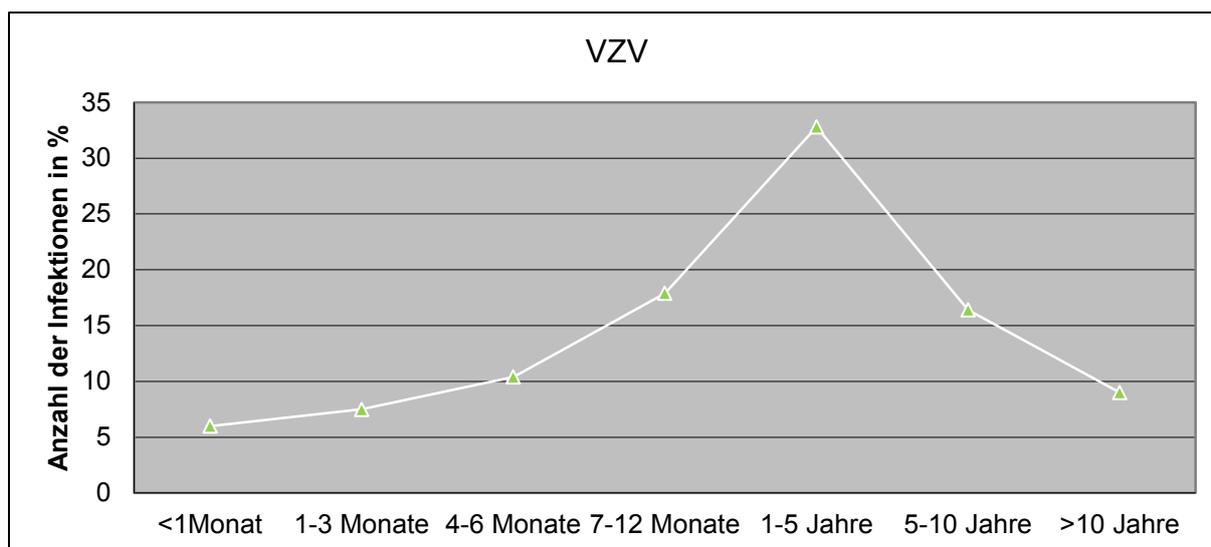


Abb. 18: zeitliches Auftreten der VZV-Infektionen nach TX (n = 67)

In der folgenden Tabelle sieht man im direkten Vergleich der HSV- und VZV-Infektionen, dass das erste halbe Jahr post transplantationem im Wesentlichen von den HSV-Infektionen dominiert wurde. Das heißt, die HSV-Infektionen traten in dieser Zeit nach TX mit 61 - 80% an der Gesamtinfektionsrate (HSV+VZV) am häufigsten auf. In den ersten 6 Monaten nach TX nahmen die VZV-Infektionen mit einem prozentualen Anteil von 19 - 39% eine untergeordnete Rolle ein. Dieses Verhältnis kehrte sich in den zeitlichen Intervallen 7 Monate bis > 10 Jahre nach TX um. In dieser Zeit nach TX dominierten prozentual gesehen die VZV-Infektionen mit 60 - 85% an der Gesamtinfektionsrate (HSV+VZV). Beeinträchtigt wurde die Interpretation von Gruppe 6 und 7 (Intervall 5 - 10 Jahre und > 10 Jahre) durch sehr niedrige Fallzahlen.

Infektionszeit	„HSV + VZV-Infektion“	HSV-Infektion	% - Anteil von „HSV + VZV-Infektion“	VZV-Infektion	% - Anteil von „HSV + VZV-Infektion“
Gruppe 1 <1 Monat	20	16	80%	4	20%
Gruppe 2 1-3 Monate	27	22	81%	5	19%
Gruppe 3 4-6 Monate	18	11	61%	7	39%
Gruppe 4 7-12 Monate	20	8	40%	12	60%
Gruppe 5 1-5 Jahre	32	10	31%	22	69%
Gruppe 6 5-10 Jahre	13	2	15%	11	85%
Gruppe 7 >10 Jahre	8	2	25%	6	75%
<b>Insgesamt</b>	<b>138</b>	<b>71</b>		<b>67</b>	

Tab. 9: Übersicht für das zeitliche Auftreten von HSV+VZV-Infektionen bzw. HSV- und VZV-Infektionen (n = 138)

In dem folgenden Diagramm wurden die 3 Infektionsgruppen („HSV+VZV-Infektion“, die HSV- und VZV- Infektionen) in Abhängigkeit des Infektionszeitpunktes abgebildet. Es stellten sich in der „HSV+VZV-Infektion“ Kurve zwei Erkrankungsgipfel zu unterschiedlichen Zeitpunkten dar. Der Erste trat im Zeitraum von 1 - 3 Monaten und der Zweite im Bereich von 1 - 5 Jahren auf. Ebenso war zu erkennen, dass der erste Erkrankungsgipfel durch die HSV-Infektionen und der zweite Erkrankungsgipfel durch die VZV-Infektionen getriggert wurden.

Für die HSV-Infektion errechnete sich ein Median von 3 Monaten, was einem Erkrankungsgipfel von 1 - 3 Monaten entsprach. Bei der VZV-Infektion ergab sich ein Median von 21 Monaten.

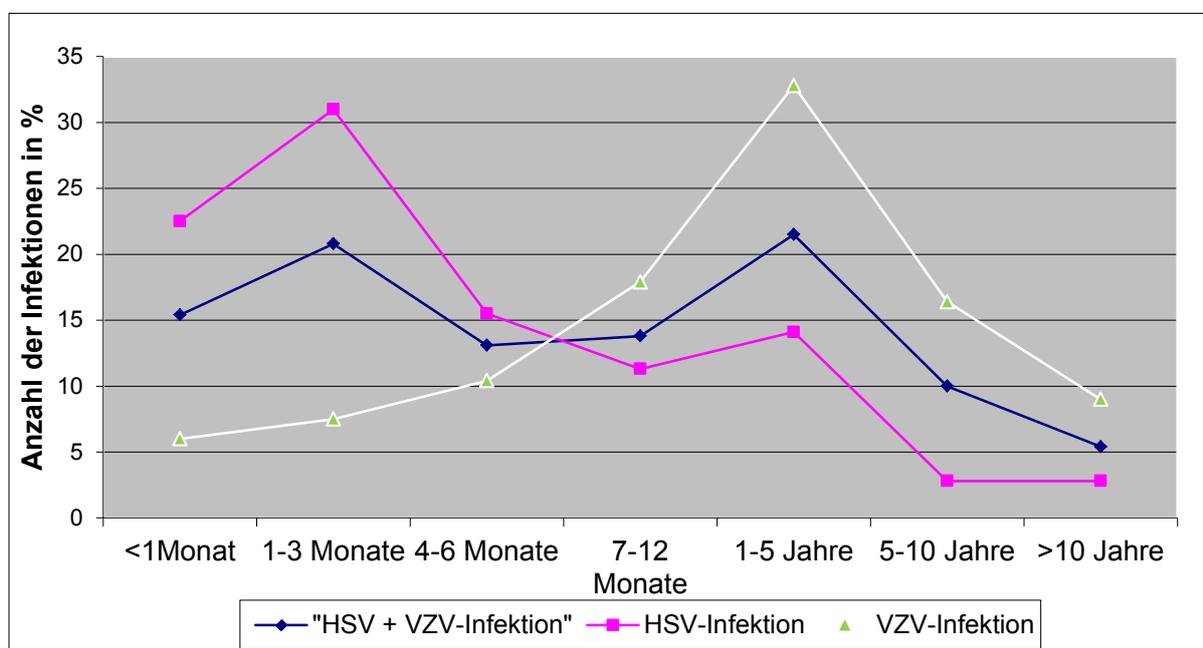


Abb. 19: zeitliches Auftreten der „HSV+VZV-Infektion“ versus HSV- und VZV-Infektion

Für die Signifikanzprüfung der unterschiedlichen Infektionszeiten zwischen HSV- und VZV-Infektionen wurde der T-Test verwendet. Hierfür war es erneut notwendig die Fälle, bei denen beide Infektionsarten auftraten (4 Fälle), auszuschließen.

	Art der Infektion	n	Mittelwert	Standardabweichung
Infektionszeit [Monate]	HSV	67	<b>14,4478</b>	30,03598
	VZV	63	<b>41,7302</b>	51,77719

		Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Signifikanz	Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz	
				Untere	Obere
Infektionszeit [Monate]	Varianzen sind gleich	,000	,000	-41,86561	-12,69919
	Varianzen sind nicht gleich	,000	,000	-42,13488	-12,42992

Tab. 10: T-Test für den Mittelwertvergleich von HSV- und VZV-Infektion

Für die HSV-Infektion errechnete sich ein Mittelwert von 14,4 Monaten (SD  $\pm$  30,03598) und für die VZV-Infektion ein Mittelwert von 41,7 Monaten (SD  $\pm$  51,77719). Somit trat für die HSV-Infektion nach 14,4 Monaten der Erkrankungsgipfel und für die VZV-Infektionen nach 41,7 Monaten auf. Hieraus errechnete sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen zeitlichen Auftreten von HSV- und VZV-Infektionen. (T-Test;  $p < 0,001$ ; Konfidenzintervall [-42,13488 – (-12,69919)])

#### 4.2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe „HSV+VZV Infektion“

Die Gruppe der „HSV+VZV-Infektion“ bestand aus 134 Patienten, bei denen 138 HSV- und/ oder VZV-Infektionen aufgetreten waren. Diese Stichprobe setzte sich aus 56 Frauen (41,8%) und 78 Männer (58,2%) zusammen. Bei den HSV-Infektionen waren 33 (46,8%) Frauen und 38 (53,2%) Männer betroffen. VZV-Infektionen fanden sich bei 43 (64,2%) Männern und 24 (35,8%) Frauen.

	„HSV+VZV-Infektion“	HSV-Infektion	VZV-Infektion
Geschlecht männlich	78	38	43
weiblich	56	33	24
<b>Gesamt</b>	<b>134</b>	<b>71</b>	<b>67</b>

Tab. 11: Geschlechterverteilung bezogen auf das Patientenkollektiv mit Infektionen

Der scheinbare geschlechtsbezogene Unterschied bei den VZV-Infektionen relativierte sich in der Betrachtung bezogen auf die Gesamtstichprobe. Von 464 Männern (100%) hatten 43 (9,3%) eine und 421 (90,7%) keine VZV-Infektion. Bei nur insgesamt 273 Frauen (100%) traten bei 24 (8,8%) eine und bei 249 (91,2%) keine VZV-Infektion auf. Prozentual gesehen ergab sich hieraus kein wesentlicher Unterschied. Dies wurde noch einmal in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

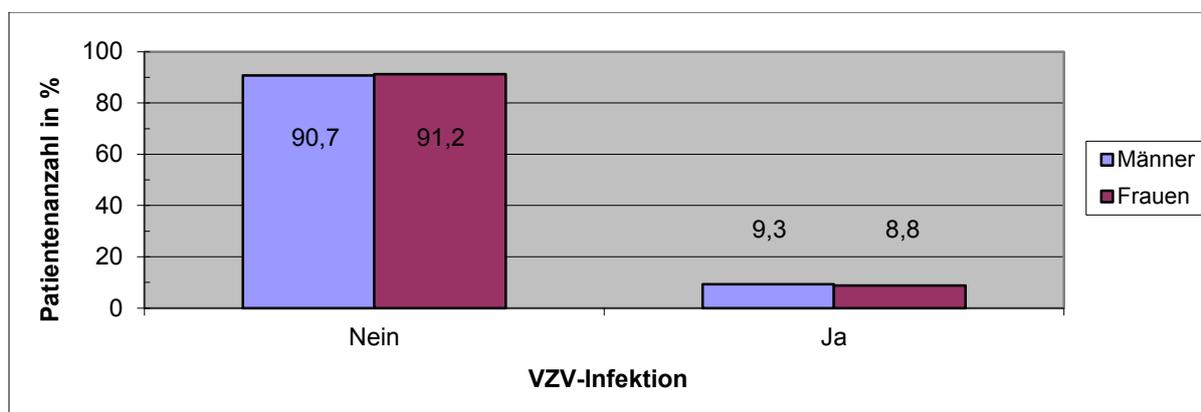


Abb. 20: prozentuale Verteilung der geschlechtsspezifischen VZV-Infektionen in Bezug auf die Gesamtstichprobe (Männer n = 464; Frauen n = 273)

Das Durchschnittsalter lag in der Gruppe "HSV+VZV-Infektion" bei 52,0 Jahren (21 - 78), in der Gruppe HSV-Infektion bei 50,6 Jahren (21 - 78) und der Gruppe VZV-Infektion bei 53,1 Jahren (23 - 74).

Alter in Jahren	Anzahl HSV-Infektion	Inzidenz HSV-Infektion	Anzahl VZV-Infektion	Inzidenz VZV-Infektion	Anzahl "HSV+VZV-Infektion"	Inzidenz "HSV+VZV-Infektion"
21 bis 30	3	2,2%	4	2,9%	7	5,1%
31 bis 40	18	13,0%	9	6,5%	27	19,5%
41 bis 50	13	9,4%	13	9,4%	26	18,8%
51 bis 60	19	13,8%	20	14,5%	39	28,3%
61 bis 70	16	11,6%	17	12,3%	33	23,9%
71 bis 80	2	1,5%	4	2,9%	6	4,4%

Tab. 13: altersbezogene Anzahl und Inzidenz der HSV- und/ oder VZV- Infektionen (n = 138)

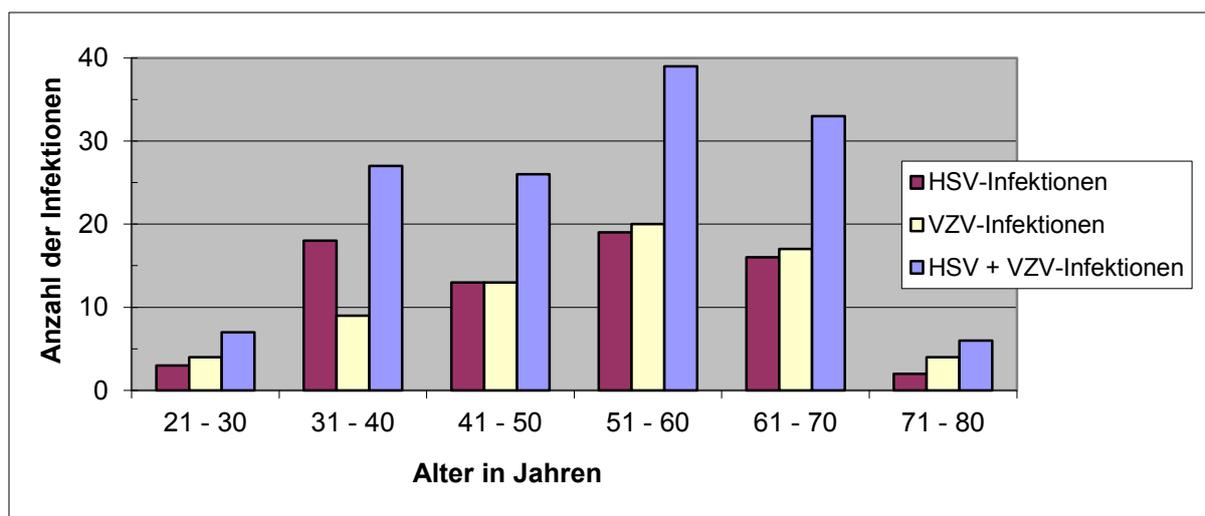


Abb. 21: Altersverteilung der Patienten mit HSV- und/ oder VZV-Infektionen (n = 138)

In den oberen Abbildungen ist zu sehen, dass sich die meisten Infektionen in der Altersgruppe von 51 - 60 Jahren (39 = 28,3%) ereigneten. Die wenigsten Infektionen dieser Stichprobe traten in den Altersbereichen von 21 - 30 (7 = 5,1%) und 71 - 80 (6 = 4,4%) Jahren auf. Mehr als die Hälfte der Patienten (insgesamt 78 (56,5%)) waren älter als 50 Jahre.

In den Infektionsgruppen fällt auf, dass es in fast allen Altersverteilungen keine wesentlichen Differenzen zwischen der Anzahl bzw. Inzidenz der HSV- und VZV-Infektionen gab. Eine Ausnahme bildet hier die Gruppe der 31 bis 40 Jährigen. In diesem Alter traten wesentlich mehr HSV- als VZV-Infektionen auf (18 versus 9). Dieses Ergebnis war signifikant ( $p < 0,001$ ).

#### 4.2.4. Verteilung der Infektionen auf die transplantierten Organe

In der Auswertung des Auftretens der Herpes simplex und Varizella zoster Infektionen in Bezug auf die transplantierten Organe konnten die nachfolgenden Ergebnisse dokumentiert werden. Von den 138 Patienten mit klinischer Manifestation von Herpesvirusinfektionen waren 85 (61,6%) Patienten nierentransplantiert, 18 (13,1%) Patienten herztransplantiert, 17 (12,3%) Patienten lebertransplantiert, 12 (8,7%) Patienten nieren- und pankreastransplantiert, 4 (2,9%) Patienten lungentransplantiert sowie je 1 (0,7%) Patient nieren- und lebertransplantiert bzw. herz- und lungentransplantiert.

	„HSV+VZV-Infektionen“	HSV-Infektionen	VZV- Infektionen
Niere	85	42	43
Leber	17	12	5
Herz	18	3	15
Niere & Pankreas	12	9	3
Lunge	4	3	1
Herz & Lunge	1	1	0
Niere & Leber	1	1	0

Tab. 14: Verteilung der Infektionen bzgl. des transplantierten Organs (n = 138)

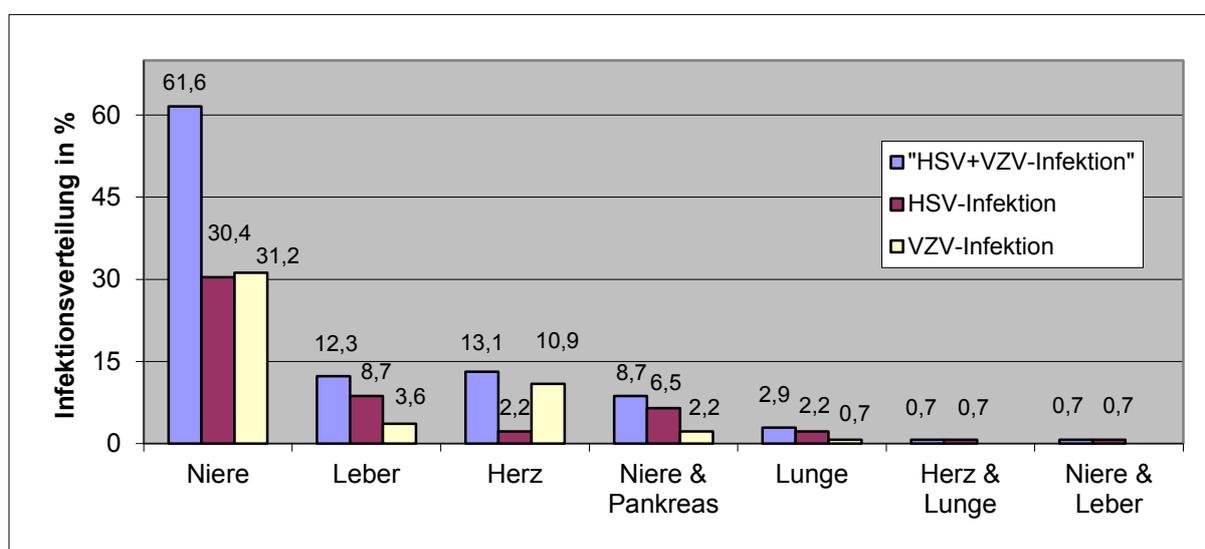


Abb. 22: prozentuale Verteilung der „HSV+VZV-Infektion“, HSV- und VZV-Infektionen auf die transplantierten Organe (n = 138)

In dieser retrospektiven Untersuchung der Patienten war eine höhere Inzidenz bei den Nieren-, Leber- und Herztransplantierten als bei den Lungen-, Herz- und Lunge-, sowie Niere- und Lebertransplantierten nachweisbar. Auffällig war eine signifikant größere Inzidenz bei den Herztransplantierten für VZV- als für HSV-Infektionen ( $p < 0,001$ ).

### 4.3. Immunsuppressive Therapie

#### 4.3.1. Patientenkollektiv<sup>5</sup>

Als Basisimmunsuppressiva fanden CyA, AZA, Kortikosteroide, MMF, Tacrolimus sowie Sirolimus Verwendung.

Für die bessere Übersicht bei niedrigen Fallzahlen wurde eine zusätzliche Gruppe „Sonstige-O“<sup>6</sup> eingeführt, in der Nieren- und Leber-, Nieren- und Pankreas-, Herz- und Lungentransplantationen zusammengefasst wurden.

Immunsuppressiva	Alle Fälle (737)	Niere (399)	Herz (110)	Lunge (24)	Leber (116)	„Sonstige-O“ (88)
Kortison	80,5 %	90,5 %	86,4 %	87,5 %	42,2 %	76,4 %
AZA	22,8 %	27,1 %	36,4 %	29,2 %	7,8 %	4,5 %
CyA	49,1 %	48,7 %	95,5 %	83,3 %	22,4 %	19,1 %
MMF	48,0 %	47,2 %	44,5 %	50,0 %	41,4 %	64,0 %
Tacrolimus	46,0 %	42,5 %	5,5 %	12,5 %	75,9 %	82,0 %
Sirolimus	7,6 %	8,0 %	0,9 %	4,2 %	4,3 %	19,1 %

Tab. 15: organspezifische Verteilung der Immunsuppressiva

Bis auf die Gruppe der Lebertransplantierten (42,2%) weisen alle anderen Gruppen einen sehr hohen Kortisonanteil (76,4% bis 90,5%) auf. Auffällig war der niedrige prozentuale AZA - Anteil bei den Lebertransplantierten und in der Gruppe „Sonstige-O“ mit 7,8% bzw. 4,5%. Ein hoher Anteil von CyA bestand bei herz- (95,5%) und lungentransplantierten Patienten. Die Applikation von Tacrolimus schwankte zwischen 5,5% (Herztransplantationen) und 82,0% („Sonstige-O“). Die häufigste Anwendung wurde bei den Lebertransplantationen (75,9%) und in der Gruppe „Sonstige-O“ (82,0%) dokumentiert. Sirolimus fand in unserem Beobachtungszeitraum zulassungsbedingt selten Anwendung.

<sup>5</sup> Die in den Abschnitten 4.3. und 4.4. beschriebenen Daten werden im Kapitel 4.5. hinsichtlich ihrer Signifikanz ausgewertet.

<sup>6</sup> „Sonstige-O“ bezieht sich immer auf die Gruppe der transplantierten Organe

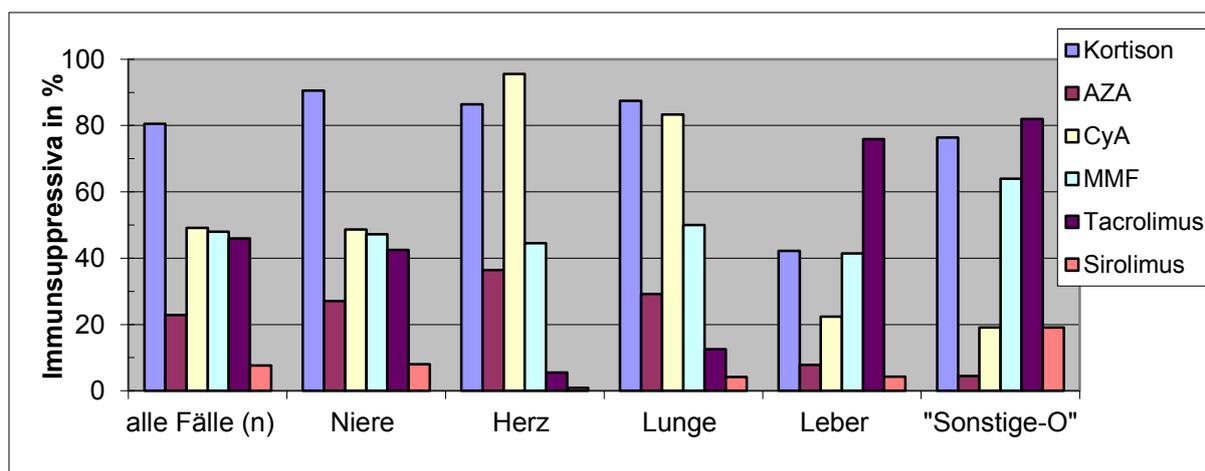


Abb. 23: organspezifische Verteilung der Immunsuppressiva (n = 737)

Die immunsuppressive Therapie beinhaltet in der Regel die Kombination aus mehreren Immunsuppressiva. Es konnten in unseren Untersuchungen die Einnahme von bis zu 5 verschiedenen Präparaten pro Patient dokumentiert werden. Der größte Anteil der Patienten (88,3%) erhielt eine Therapie mit 2 und 3 verschiedenen Immunsuppressiva nach TX. Insgesamt wurden 46 verschiedene Kombinationen der immunsuppressiven Wirkstoffe erfasst. In der Analyse beschränkten wir uns auf die Kombinationen, mit denen mehr als 20 Fälle behandelt wurden. Die anderen wurden als „Sonstige-IK“<sup>7</sup> zusammengefasst. Es ergaben sich auf diese Weise 8 relevante Kombinationen: 1. Tacrolimus + Kortison + MMF, 2. CyA + Kortison + MMF, 3. AZA + CyA + Kortison, 4. Tacrolimus + Kortison, 5. CyA + Kortison, 6. Tacrolimus + MMF, 7. AZA + Kortison und 8. Tacrolimus.

#### 4.3.2. Immunsuppressiva und Infektionen der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“

Infektion ja	Niere (85)	Herz (18)	Lunge (4)	Leber (17)	„Sonstige-O“ (14)
Kortison	87,8%	16,8 %	19,0 %	8,2 %	17,6 %
AZA	31,7%	17,5 %	28,6 %	11,1 %	25,0 %
CyA	50,0 %	17,1 %	20,0 %	15,4 %	23,5 %
MMF	54,9 %	22,4 %	8,3 %	18,8 %	17,5 %
Tacrolimus	41,5 %	33,3 %	0	14,8 %	13,7 %
Sirolimus	8,5 %	0	0	0	5,9 %

Tab. 16: organspezifische Auflistung der Immunsuppressiva von „HSV+VZV-Infektionen“ (n = 138)

<sup>7</sup> „Sonstige-IK“ bezieht sich auf die Gruppe der Immunsuppressiva-Kombinationen

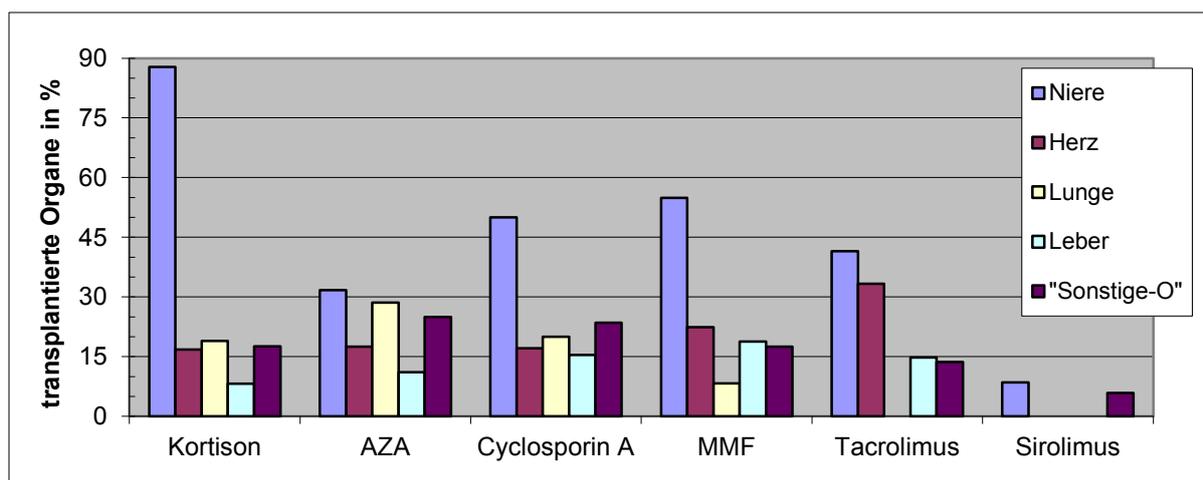


Abb. 24: organspezifische Darstellung der Immunsuppressiva von „HSV+VZV-Infektionen“ (n = 138)

In der oberen Darstellung wird ersichtlich, dass nur in der Gruppe der Nierentransplantierten und der Gruppe „Sonstige-O“ alle Immunsuppressiva vertreten waren. In der Gruppe der Nierentransplantierten findet sich der höchste Anteil der mit Kortison therapierten Patienten.

#### 4.3.2.1. HSV-Infektionen

HSV-Infektion	Niere (42)	Herz (3)	Lunge (3)	Leber (12)	„Sonstige-O“ (11)
Kortison	85,7 %	3,2 %	14,3 %	8,2 %	14,7 %
AZA	31,0 %	5,0 %	28,6 %	11,1 %	25,0 %
CyA	50,0%	2,9 %	15,0 %	7,7 %	23,5 %
MMF	50,0%	2,0 %	0	12,5 %	14,0 %
Tacrolimus	40,5 %	0	0	10,2 %	11,0 %
Sirolimus	9,5 %	0	0	0	0

Tab. 17: organspezifische Auflistung der Immunsuppressiva von HSV-Infektionen (n = 71)

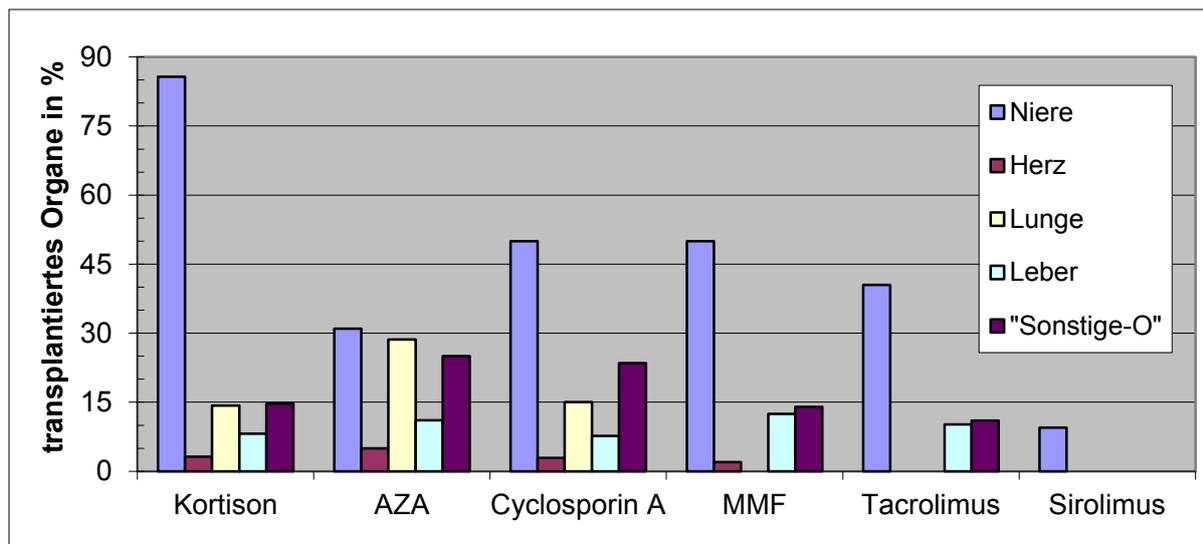


Abb. 25: organspezifische Darstellung der Immunsuppressiva von HSV-Infektionen (n = 71)

Für die HSV-Infektionen ist in Abbildung 25 ersichtlich, dass bei Nierentransplantierten alle Immunsuppressiva vertreten waren. Bei Lungentransplantierten wurden nur AZA, Kortison und CyA eingesetzt. Sirolimus wurde zulassungsbedingt nur bei Nierentransplantierten verwendet.

#### 4.3.2.2. VZV-Infektionen

In der Gruppe der VZV- Infektionen waren bei den nierentransplantierten Patienten ebenfalls alle Immunsuppressiva vertreten.

Im Gegensatz zur Gruppe der HSV-Infektionen, bei denen alle Patienten mindestens Kortison, AZA und Cyclosporin A erhielten, war bei der Gruppe der VZV-Infektionen unabhängig vom transplantierten Organ als gemeinsames Immunsuppressivum nur MMF vertreten. Die übrigen Kombinationen stellten sich wie folgt dar:

VZV-Infektion	Niere (43)	Herz (15)	Lunge (1)	Leber (5)	„Sonstige-O“ (3)
Kortison	86,0 %	13,7 %	4,8 %	0	4,4 %
AZA	32,6 %	12,5 %	0	0	0
CyA	51,2 %	14,3 %	5,0 %	7,7 %	0
MMF	60,5 %	20,4 %	8,3 %	6,3 %	5,3 %
Tacrolimus	41,9 %	33,3 %	0	4,5 %	4,1 %
Sirolimus	7,0 %	0	0	0	5,9 %

Tab. 18: organspezifische Auflistung der Immunsuppressiva von VZV-Infektionen (n = 67)

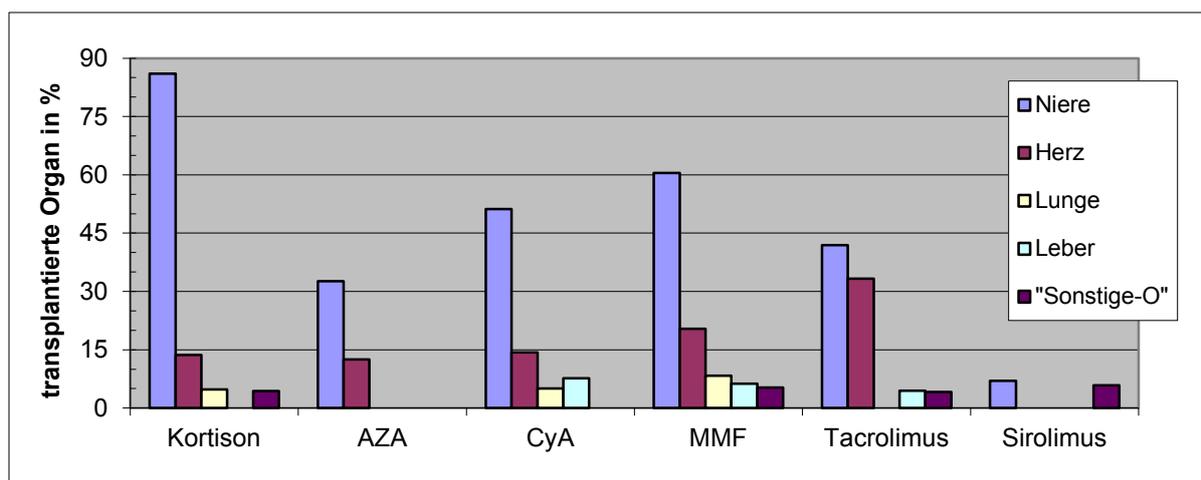


Abb. 26: organspezifische Auflistung der Immunsuppressiva von VZV-Infektionen (n = 67)

### 4.3.3. Immunsuppressiva in Bezug zur klinischen Manifestation von HSV- und VZV-Infektionen

In der folgenden Tabelle wurden die Immunsuppressiva in Bezug auf die einzelnen Infektionsgruppen und dem Gesamtkollektiv dargestellt. Es wurde analysiert, bei welchem Immunsuppressivum Abweichungen zwischen der Gesamtgruppe eines transplantierten Organes und den einzelnen Infektionsgruppen dieses transplantierten Organes auftraten.

Die unterlegten Zahlen waren zu einem späteren Zeitpunkt Grundlage für eine Signifikanzprüfung.<sup>8</sup> Die Gruppe der Nieren- und Herztransplantierten sowie der Gruppe „Sonstige-O“ (Nieren- und Leber-, Nieren- und Pankreas-, Herz- und Lungentransplantationen) wurden durch graphische Darstellungen verdeutlicht.

<sup>8</sup> siehe Kapitel 4.5.

	<b>Fallzahl</b>	<b>„HSV+ VZV-Infektion“</b>	<b>HSV-Infektion</b>	<b>VZV-Infektion</b>
<b>Niere</b>	<b>399 Fälle</b>	<b>85 Infektionen</b>	<b>42 Infektionen</b>	<b>43 Infektionen</b>
Kortison	90,5 %	87,8 %	85,7 %	86,0 %
AZA	27,1 %	<b>31,7 %</b>	31,0 %	<b>32,6 %</b>
Cyclosporin A	48,7 %	50 %	50,0 %	51,2 %
MMF	47,2 %	<b>54,9 %</b>	50,0 %	<b>60,5 %</b>
Tacrolimus	42,5 %	41,5 %	40,5 %	41,9 %
Sirolimus	8,0 %	8,5 %	9,5 %	7,0%
<b>Herz</b>	<b>110 Fälle</b>	<b>18 Infektionen</b>	<b>3 Infektionen</b>	<b>15 Infektionen</b>
Kortison	86,4 %	16,8 %	3,2 %	13,7 %
AZA	36,4 %	<b>17,5 %</b>	5,0 %	<b>12,5 %</b>
Cyclosporin A	95,5 %	17,1 %	2,9 %	14,3 %
MMF	44,5 %	<b>22,4 %</b>	2,0%	<b>20,4 %</b>
Tacrolimus	5,5 %	33,3 %	0	33,3 %
Sirolimus	0,9 %	0	0	0
<b>Lunge</b>	<b>24 Fälle</b>	<b>4 Infektionen</b>	<b>3 Infektionen</b>	<b>1 Infektion</b>
Kortison	87,5 %	19,0 %	14,3 %	4,8 %
AZA	29,2 %	28,6 %	28,6 %	0
Cyclosporin A	83,3 %	20,0 %	15,0 %	5,0 %
MMF	50 %	8,3 %	0	8,3 %
Tacrolimus	12,5 %	0	0	0
Sirolimus	4,2 %	0	0	0
<b>Leber</b>	<b>116 Fälle</b>	<b>17 Infektionen</b>	<b>12 Infektionen</b>	<b>5 Infektionen</b>
Kortison	42,2 %	8,2 %	8,2 %	0
AZA	7,8 %	11,1 %	11,1 %	0
Cyclosporin A	22,4 %	15,4 %	7,7 %	7,7 %
MMF	41,4 %	18,8 %	12,5 %	6,3 %
Tacrolimus	75,9 %	14,8 %	10,2 %	4,5 %
Sirolimus	4,3 %	0	0	0
<b>„Sonstige-O“</b>	<b>88 Fälle</b>	<b>14 Infektionen</b>	<b>11 Infektionen</b>	<b>3 Infektionen</b>
Kortison	76,4 %	17,6 %	14,7 %	4,4 %
AZA	4,5 %	<b>25,0 %</b>	25,0 %	<b>0</b>
Cyclosporin A	19,1 %	23,5 %	23,5 %	0
MMF	64,0 %	<b>17,5 %</b>	14,0 %	<b>5,3 %</b>
Tacrolimus	82,0 %	13,7 %	11,0 %	4,1 %
Sirolimus	19,1 %	5,9 %	0	5,9 %

Tab. 19: organspezifische Darstellung der Immunsuppressiva im Vergleich: „HSV+VZV-Infektion“ (n = 138), HSV-Infektionen (n = 71) und VZV-Infektionen (n = 67)

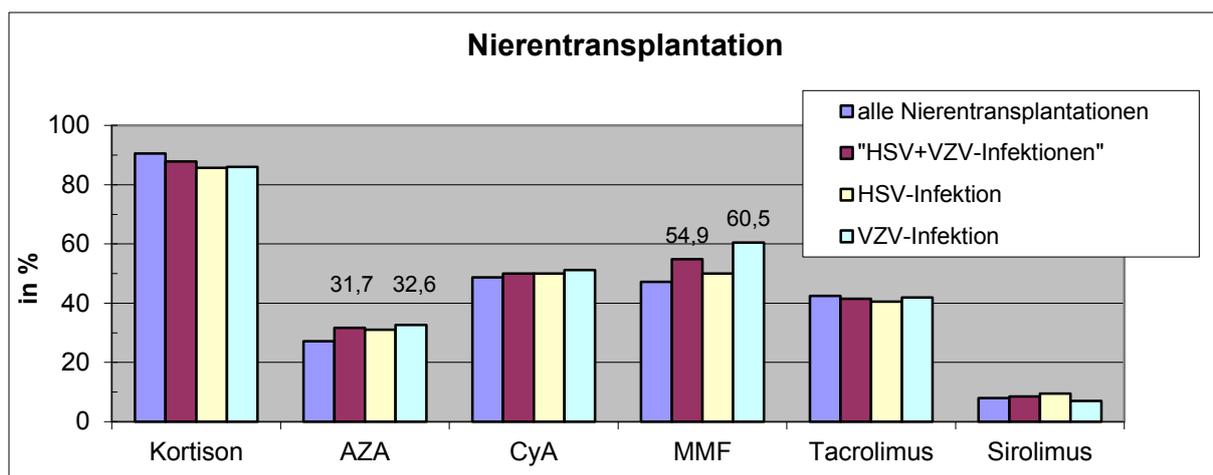


Abb. 27: Immunsuppressiva nach Nierentransplantation im Vergleich von allen Nierentransplantationen (n = 399) mit den Gruppen „HSV+VZV-Infektionen“, HSV-Infektionen und VZV-Infektionen

Wie aus der Darstellung ersichtlich, ist eine relative Gleichverteilung einmal innerhalb der Infektionsgruppen, aber auch bezogen auf die Gesamtgruppe aller Nierentransplantationen zu erkennen.

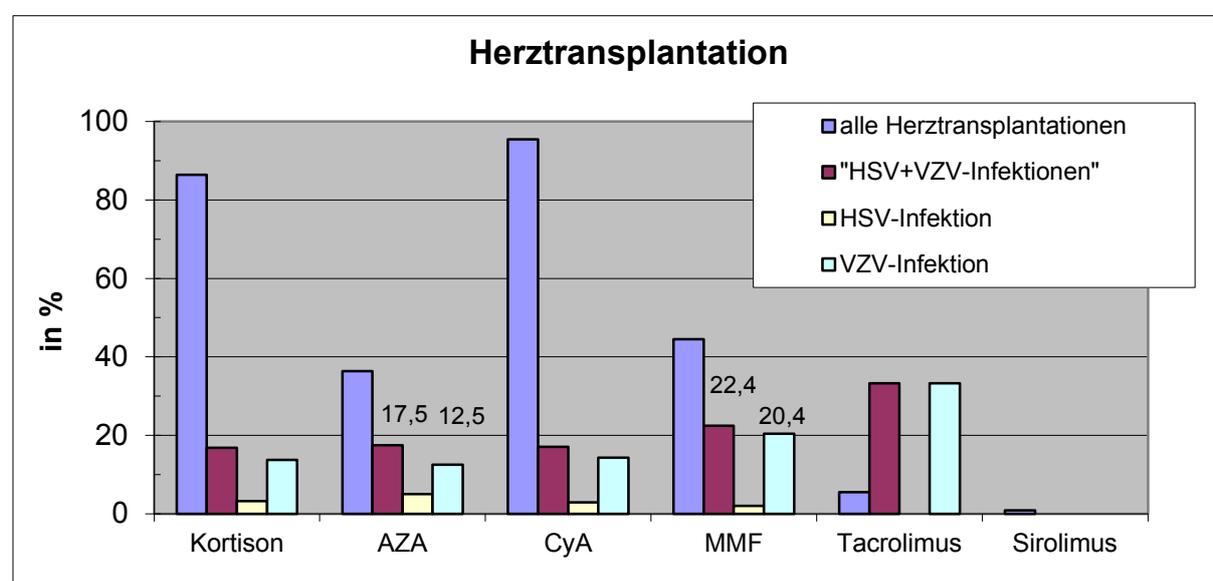


Abb. 28: Immunsuppressiva bei Herztransplantationen im Vergleich von allen Herztransplantierten (n = 110) mit den Gruppen „HSV+VZV-Infektionen“, HSV-Infektionen und VZV-Infektionen

Bei den Herztransplantierten gab es nicht die zuvor beobachtete homogene Verteilung der Immunsuppressiva zwischen den Infektionsgruppen. Die Einnahme von Kortison, AZA, CyA und MMF unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Infektionsgruppen. Auffällig waren jedoch die Differenzen zu der Gruppe „alle Herztransplantationen“.

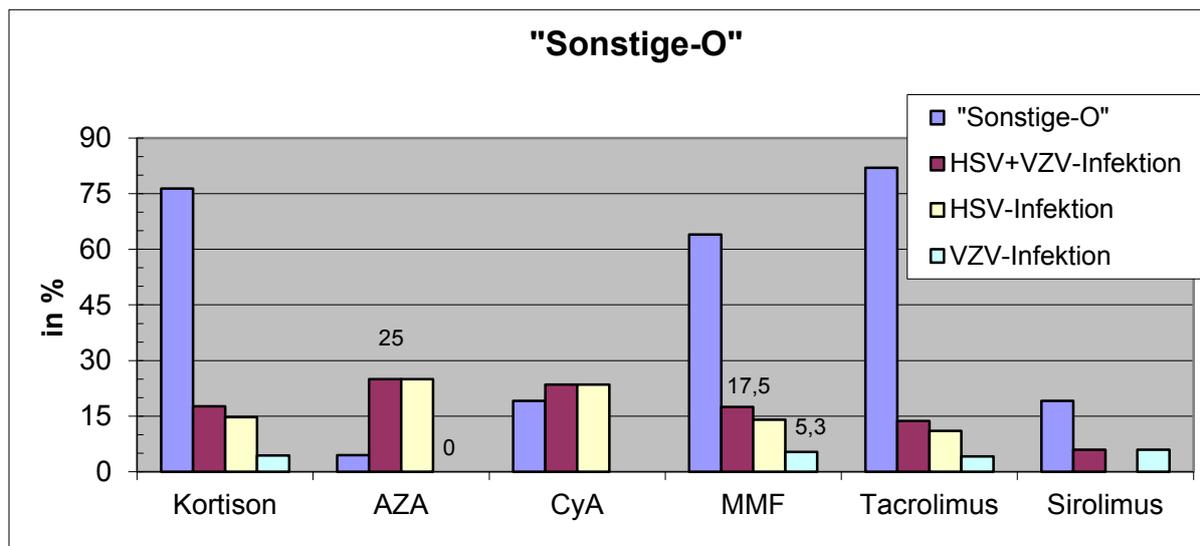


Abb. 29: Darstellung der Immunsuppressiva der Gruppe „Sonstige-O“ im Vergleich von allen zusammengefassten Fällen (n = 88) mit den Gruppen „HSV+VZV-Infektionen“, HSV-Infektionen und VZV-Infektionen

In der oberen Grafik wurde eine Ähnlichkeit für die Verteilung von Kortison und MMF sowie AZA und CyA in Zusammenhang zu den Infektionsgruppen dargestellt. Ebenfalls wurde eine Differenz (25% und 0%) zwischen der Gruppe „Sonstige-O“ und den Infektionsgruppen deutlich. Dieser Unterschied zeigte sich bei allen aufgeführten Immunsuppressiva.

#### 4.4. Häufigkeiten von Abstoßungsreaktionen

Um die Abstoßungsreaktionen besser beurteilen zu können, wurden folgende Kategorien eingeführt: keine Abstoßungsreaktion, eine Abstoßung, zwei Abstoßungen,  $\geq$  drei Abstoßungen und die chronische Abstoßung. Es erfolgte die Analyse der Abstoßungsreaktionen in Bezug auf das Patientenkollektiv (n = 737), die Patienten der „HSV+VZV-Infektionen“ (n = 138) und die Patienten mit einer HSV-Infektion (n = 71) oder VZV-Infektion (n = 67).<sup>9</sup>

Für die Kategorien „keine Abstoßung“, „ $\geq$  3 Abstoßungsreaktionen“ und „chronische Abstoßungsreaktionen“ fielen keine wesentlichen prozentualen Abweichungen zur Gruppe „keine Infektion“ auf. In der Kategorie „eine Abstoßung“ ergab sich die größte Differenz zwischen der Gruppe „keine Infektion“ und den HSV-Infektionen mit 6,3%. Für die Kategorie „zwei Abstoßungen“ konnte ebenfalls die größte Differenz zu der

<sup>9</sup> Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten werden im Kapitel 4.5. hinsichtlich ihrer Signifikanz ausgewertet.

Gruppe „keine Infektion“ und den HSV-Infektionen mit 5,3% dokumentiert werden.

	keine Abstoßung	eine Abstoßung	zwei Abstoßungen	≥ drei Abstoßungen	chronische Abstoßung
keine Infektion	44,4 %	27,5 %	19,4 %	7,3 %	1,4 %
„HSV+VZV- Infektionen“	42,5 %	30,6 %	17,9 %	6,7 %	2,3 %
HSV-Infektion	43,7 %	33,8 %	14,1 %	8,4 %	0
VZV-Infektion	41,8 %	26,9 %	20,9 %	5,9 %	4,5 %

Tab. 20: Abstoßungsreaktionen in Bezug zu den Infektionsgruppen (n = 737)

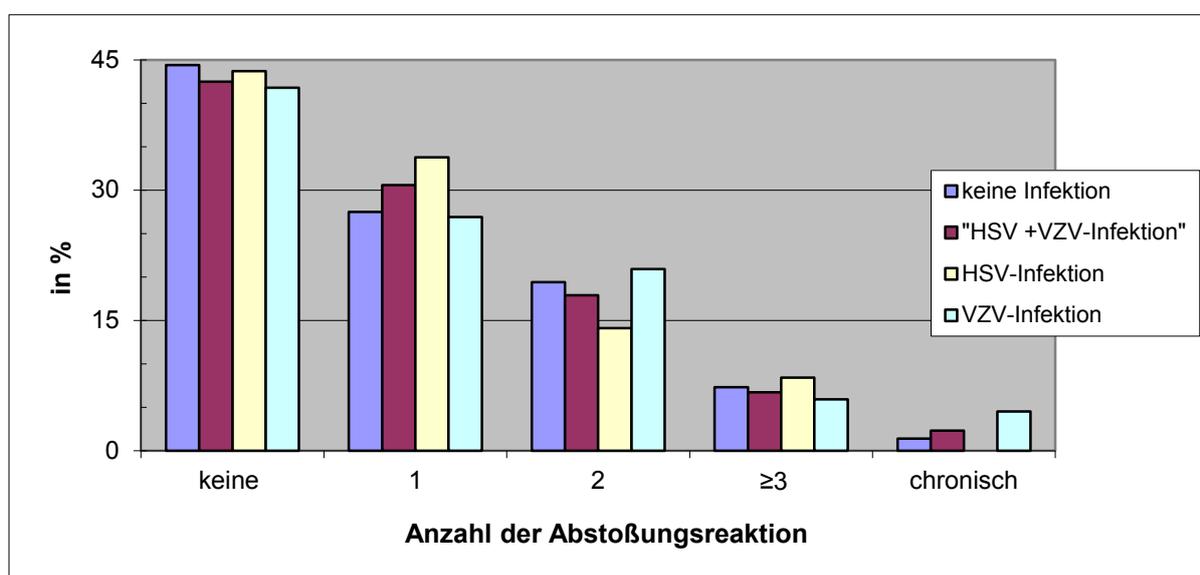


Abb. 30: Abstoßungsreaktionen in Bezug zu den Infektionsgruppen (n = 737)

#### 4.5. Bivariate Signifikanzprüfung der verschiedenen Einflussfaktoren

##### 4.5.1. „HSV+VZV-Infektionen“

In diesem Abschnitt wurden die verschiedenen Einflussgrößen einzeln auf Signifikanz geprüft. Signifikanz wurde angenommen, wenn  $p \leq 0,05$  war. Die Signifikanzanalyse in diesem Kapitel bezog sich nur auf die „HSV+VZV-Infektionen“.

##### Geschlecht

Von 737 Organtransplantierten waren 464 männlich und 273 weiblich. 134 Patienten erlitten eine „HSV+VZV- Infektion“, wovon 78 männlich und 56 weiblich waren.

			Geschlecht	
			männlich	weiblich
Infektion vorhanden	Nein	Anzahl	386	217
		% von Geschlecht	83,2%	79,5%
	Ja	Anzahl	78	56
		% von Geschlecht	16,8%	20,5%
Gesamt		Anzahl	464	273
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%

Tab. 21: „HSV+VZV-Infektion“ und Geschlecht

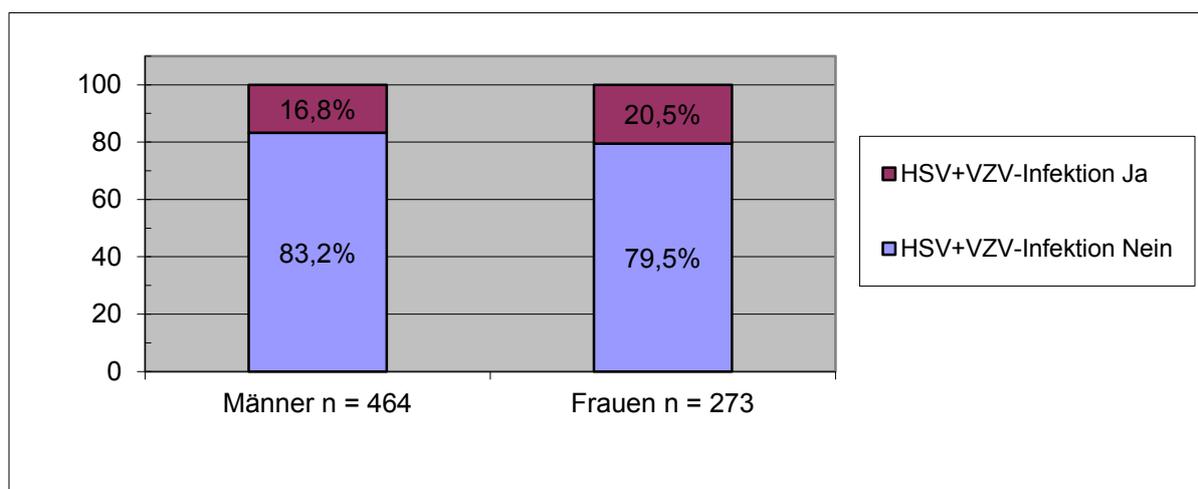


Abb. 31: „HSV+VZV-Infektion“ und Geschlecht (n = 737)

Die Inzidenz bzgl. der „HSV+VZV-Infektionen“ war in der Frauengruppe mit 20,5% höher als in der Gruppe der Männer mit 16,8%. Ein statistisch signifikanter Unterschied war mit den vorliegenden Daten aber nicht nachweisbar. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,235$ )

### Abstoßungsreaktion

Von 327 Patienten, die keine Abstoßungsreaktion hatten, wurde bei 57 Patienten entweder eine HSV- oder VZV- Infektion dokumentiert. In der Kategorie „eine Abstoßung“ (n = 203) traten 41 „HSV+VZV-Infektionen“ auf. In der Kategorie „zwei Abstoßungen“ (n = 143) fanden sich 24 „HSV+VZV-Infektionen“. In der Kategorie „≥ drei Abstoßungen“ (n = 54) wurden 9 Patienten mit HSV- oder VZV-Infektionen erfasst. Die Kategorie „chronische Abstoßungen“ (n = 10) beinhaltete 3 Patienten mit einer HSV- oder VZV- Infektion. In der Signifikanzprüfung konnte keine Korrelation zwischen Abstoßungsreaktionen und der Gruppe „HSV+VZV-Infektionen“ ermittelt werden. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,756$ )

### Immunsuppressiva

Im Folgenden wurde der Einfluss von Immunsuppressiva untersucht. AZA wurde von 168 Patienten eingenommen. Bei 37 dieser Patienten trat eine HSV- und/ oder VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,141$ )

In der CyA - Gruppe ( $n = 362$ ) trat bei 71 Patienten entweder eine HSV- und/ oder VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,340$ )

59 Patienten erkrankten an einer HSV- und/ oder VZV-Infektion, die mit Tacrolimus ( $n = 339$ ) therapiert wurden. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,633$ )

Bei 9 Patienten unter Sirolimus - Therapie ( $n = 56$ ) kam es zu einer Infektion mit HSV- und/ oder VZV. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,588$ )

Von den mit Kortison ( $n = 593$ ) behandelten Patienten, kam es in 108 Fällen zu einer HSV- und/ oder VZV-Infektion. (Chi-Quadrat Test;  $p = 1,0$ )

Unter MMF - Therapie ( $n = 354$ ) traten bei 76 Patienten eine HSV- und/ oder VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,028$ ) Hieraus resultierte ein signifikanter Zusammenhang in der Gruppe „HSV+VZV-Infektionen“ und der Einnahme von MMF.

### Kombination von Immunsuppressiva

Die Analyse der 8 häufigsten Immunsuppressivakombinationen (wie unter 4.3.1. genannt) ergab keinen signifikanten Zusammenhang zu den „HSV+VZV-Infektionen“. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,125$ )

### Transplantiertes Organ

Die Signifikanzprüfung bezogen auf die transplantierten Organe zu den „HSV+VZV-Infektion“ erfolgte mittels der Organeinteilung, die unter 4.3.1. dargestellt wurde. Es war keine Signifikanz zu einem bestimmten transplantiertem Organ nachweisbar. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,465$ )

### Alter

Die Signifikanzprüfung zwischen Infektion und Alter erfolgte mittels T-Test über die Mittelwertbestimmung der metrischen Altersangabe (in Jahren). Hierbei wurden die 134 Patienten mit einer HSV und/ oder VZV- Infektion im Vergleich zu denen ohne diese Infektion ( $n = 603$ ) zu Grunde gelegt.

Infektion vorhanden		n	Mittelwert	Standardabweichung
Alter [Jahre]	Nein	603	<b>50,61</b>	14,108
	Ja	134	<b>51,96</b>	12,417

		Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Signifikanz	Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz	
				Untere	Obere
Alter [Jahre]	Varianzen sind gleich	,061	,306	-3,943	1,238
	Varianzen sind nicht gleich		,268	-3,751	1,046

Tab. 22: T-Test; Alter und Herpesinfektion

Es ließ sich somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen metrischem Alter und der Gruppe „HSV+VZV-Infektion“ ermitteln. (T-Test;  $p = 0,306$  (Konfidenzintervall [-3,943 - 1,238]))

#### 4.5.2. HSV-Infektionen

In diesem Abschnitt wurden analog zu der Gruppe „HSV+VZV-Infektionen“ die verschiedenen Einflussgrößen auf Signifikanz bzgl. der HSV-Infektionen geprüft.

##### Geschlecht

Bei 737 Fällen des Patientenkollektives erkrankten 38 Männer und 33 Frauen an einer HSV-Infektion.

			Geschlecht	
			männlich	weiblich
HSV 1/2 Infektion	Nein	Anzahl	426	240
		% von Geschlecht	91,8%	87,9%
	Ja	Anzahl	38	33
		% von Geschlecht	8,2%	12,1%
Gesamt		Anzahl	464	273
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%

Tab. 23: HSV- Infektion und Geschlecht (n = 737)

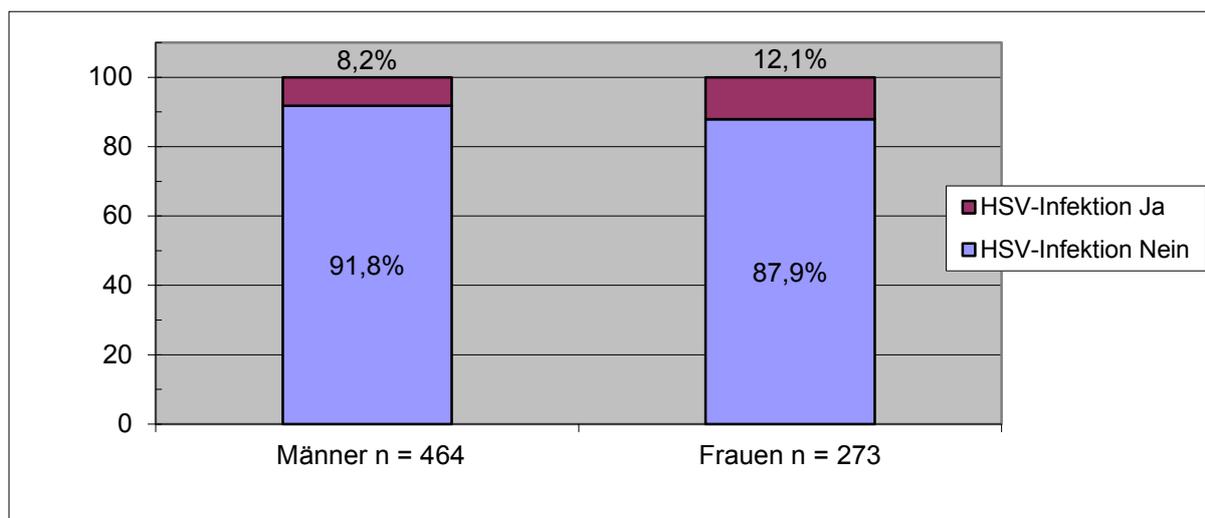


Abb. 32: HSV- Infektion und Geschlecht

Die Inzidenz der HSV-Infektion bei Frauen war mit 12,1% höher als die der Männer (8,2%). Ein statistisch signifikanter Unterschied war mit den vorliegenden Daten allerdings nicht nachweisbar. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,093$ ;  $n = 737$ )

### Abstoßungsreaktion

Bei 327 Patienten trat keine Abstoßungsreaktion auf. Von diesen 327 Patienten erkrankten 31 an einer HSV-Infektion. In der Kategorie „eine Abstoßung“ wurden 203 Fälle erfasst, wobei bei 24 auch eine HSV-Infektion bestand. In der Kategorie „zwei Abstoßungen“ wurden 143 Fälle dokumentiert. Bei 10 Patienten traten HSV-Infektionen auf. Bei Patienten mit  $\geq$  drei Abstoßungsreaktionen wurden 54 Fälle dokumentiert, von denen 6 Patienten an einer HSV-Infektion erkrankten. In der Kategorie „chronische Abstoßung“ ( $n = 10$  Patienten), trat keine HSV-Infektion auf. In der Signifikanzprüfung ergab sich kein Einfluss zwischen Abstoßungsreaktion und HSV-Infektion. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,482$ )

### Immunsuppressiva

AZA wurde von 168 Patienten eingenommen, von denen bei 19 Fällen eine HSV-Infektion auftrat. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,456$ )

In der Gruppe der Patienten mit CyA ( $n = 362$ ) trat bei 33 Patienten eine HSV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,708$ )

Es wurden insgesamt 354 Patienten mit MMF therapiert, wovon 36 Patienten an einer HSV-Infektion erkrankten. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,708$ )

Bei den 339 Patienten mit Tacrolimus, trat bei 34 eine HSV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,802$ )

Bei 56 Patienten unter Sirolimus - Therapie trat eine HSV-Infektion bei 4 Patienten auf. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,642$ )

Auch bei 593 Patienten unter Kortison konnten mit 56 HSV-Infektionen keine Signifikanz nachgewiesen werden. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,753$ )

### Kombination von Immunsuppressiva

Die Analyse der 8 häufigsten Immunsuppressivakombinationen (wie unter 4.3.1. genannt) ergab in keinem Fall einen signifikanten Nachweis mit der HSV-Infektion.

### Transplantiertes Organ

Es konnte in dieser Auswertung keine Signifikanz zwischen dem transplantierten Organ und der HSV-Infektionen nachgewiesen werden. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,113$ )

### Alter

Die Signifikanzprüfung zwischen Infektion und Alter erfolgte mittels T-Test über die Mittelwertbestimmung. Hierbei wurden die 71 Patienten mit einer HSV-Infektion im Vergleich zu denen ohne Herpesinfektion ( $n = 666$ ) zu Grunde gelegt.

HSV 1/2 Infektion		n	Mittelwert	Standardabweichung
Alter [Jahre]	Nein	666	<b>50,89</b>	13,988
	Ja	71	<b>50,58</b>	12,183

		Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Signifikanz	Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz	
				Untere	Obere
Alter [Jahre]	Varianzen sind gleich	,166	,858	-3,080	3,697
	Varianzen sind nicht gleich		,842	-2,759	3,376

Tab. 24: T-Test; Alter und HSV-Infektion ( $n = 737$ )

Mit einem Durchschnittsalter 50,89 Jahren (keine Infektion) und 50,58 Jahren (HSV-Infektionsgruppe) gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen metrischem Alter und HSV-Infektion. (T-Test;  $p = 0,858$  [Konfidenzintervall -3,080 - 3,687])

### 4.5.3. VZV-Infektionen

In diesem Abschnitt wurden die verschiedenen Einflussgrößen analog zu 4.5.1. und 4.5.2. in Bezug auf VZV-Infektionen auf Signifikanz geprüft.

#### Geschlecht

Bei 737 Fällen des Patientenkollektives erkrankten 43 Männer und 24 Frauen an einer VZV-Infektion.

			Geschlecht	
			männlich	weiblich
Zoster	Nein	Anzahl	421	249
		% von Geschlecht	90,7%	91,2%
	Ja	Anzahl	43	24
		% von Geschlecht	9,3%	8,8%
Gesamt	Anzahl	464	273	
	% von Geschlecht	100,0%	100,0%	

Tab. 25: VZV-Infektion und Geschlecht (n = 737)

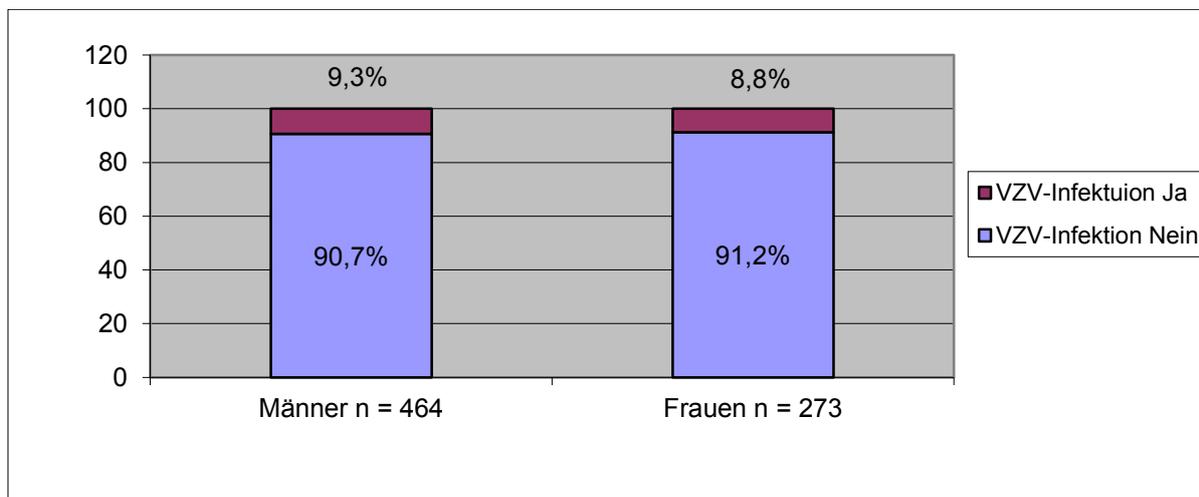


Abb. 33: VZV-Infektion und Geschlecht

Die Inzidenz von VZV-Infektionen bei Frauen war mit 8,8 % minimal kleiner als die der Männer mit 9,3%. Ein statistisch signifikanter Unterschied war mit den vorliegenden Daten nicht nachweisbar. (Chi-Quadrat Test;  $p = 0,895$ )

#### Abstoßungsreaktion

Von 327 Fällen, die keine Abstoßungsreaktionen hatten, wurde bei 28 Patienten eine VZV-Infektion dokumentiert. In der Kategorie „eine Abstoßung“ (n = 203) traten 18

VZV-Infektionen auf. In der Kategorie „zwei Abstoßungen“ (n = 143) fanden sich 14 VZV-Infektionen. In der Gruppe „≥ 3 Abstoßungsreaktionen“ (n = 54) traten 4 VZV-Infektionen auf. In der Kategorie „chronische Abstoßungen“ (n = 10) wurde bei 3 Patienten eine VZV-Infektion dokumentiert. In der Signifikanzprüfung ergab sich in Bezug auf die Abstoßungsreaktion kein signifikanter Einfluss. (Chi-Quadrat Test; p = 0,224)

### Immunsuppressiva

AZA wurde von 168 Patienten eingenommen, von denen bei 19 Fällen eine VZV-Infektion auftrat. (Chi-Quadrat Test; p = 0,284)

In der Gruppe der Patienten mit CyA (n = 362) trat bei 40 Patienten eine VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test; p = 0,074)

Bei den 339 Patienten mit Tacrolimus, traten bei 27 eine VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test; p = 0,369)

Bei 56 Patienten unter Sirolimus - Therapie trat bei 4 Patienten eine VZV-Infektion auf. (Chi-Quadrat Test; p = 0,809)

Auch bei 593 Patienten unter Kortison konnte mit 54 VZV-Infektionen keine Signifikanz nachgewiesen werden. (p = 1,0)

Von 354 mit MMF therapierten Patienten, erkrankten 43 Patienten an einer VZV-Infektion. (Chi-Quadrat Test; p = 0,007)

Hieraus resultiert ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung von VZV-Infektionen und der Einnahme von MMF.

### Kombination von Immunsuppressiva

Die Analyse der 8 häufigsten Immunsuppressivakombinationen (wie unter 4.3.1. genannt) ergab in der Gruppe CyA + Kortison + MMF ein signifikantes Ergebnis. (Chi-Quadrat Test; p = 0,015)

### Transplantiertes Organ

Die Auswertung bezogen auf die transplantierten Organe, erfolgte in der identischen Gruppierung, die unter 4.3.1. dargestellt wurde.

Die Signifikanzanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen transplantiertem Organ und der VZV-Infektion. (Chi-Quadrat Test; p = 0,021)

Um im Speziellen zu überprüfen welche transplantierten Organe mit der VZV-

Infektion korrelierten, wurden Chi-Quadrat Tests innerhalb der Gruppe durchgeführt. Die p-Werte für die signifikanten Kombinationen wurden folgend aufgeführt. Die Stärke des statistischen Zusammenhangs wurde mit Hilfe des Koeffizienten Cramer - V berechnet.

vergleichende Gruppen	p-Wert	Cramer-V-Koeffizient
Herz versus „Sonstige-O“	0,013	0,178
Herz versus Leber	0,018	0,164
Niere versus „Sonstige-O“	0,028	0,098
Niere versus Leber	0,044	0,093

Tab. 26: signifikante Kombinationen bei transplantierten Organ und VZV-Infektion

In diesen 4 Vergleichen kam es zu signifikanten Unterschieden bzgl. der VZV-Infektion. Am stärksten war dieser Zusammenhang im Vergleich der Herztransplantierten zur Gruppe der „Sonstige-O“, gefolgt von Herz versus Leber, Niere versus „Sonstige-O“ und dann Niere versus Leber.

### Alter

Die Signifikanzprüfung zwischen Infektion und Alter erfolgte analog zu den HSV-Infektionsauswertungen. Hierbei wurden die 67 Patienten mit einer VZV-Infektion im Vergleich zu denen ohne HSV- oder VZV-Infektion (n = 670) zu Grunde gelegt. Der Mittelwert für die Gruppe der VZV-Infektion betrug 53,1 (SD± 12,509) und für die Gruppe ohne VZV-Infektion 50,6 (SD ± 13,930).

	Zoster	n	Mittelwert	Standardabweichung
Alter [Jahre]	Nein	670	<b>50,63</b>	13,930
	Ja	67	<b>53,12</b>	12,509

		Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Signifikanz	Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz	
				Untere	Obere
Alter [Jahre]	Varianzen sind gleich	,176	,160	-5,963	,984
	Varianzen sind nicht gleich		,128	-5,712	,733

Tab. 27: T-Test; Alter und VZV-Infektion (n = 737)

Es ließ sich somit kein signifikanten Zusammenhang zwischen metrischem Alter und VZV-Infektion ermitteln (T-Test;  $p = 0,160$  [Konfidenzintervall  $-5,963 - 0,984$ ]).

#### 4.6. Multivarianzanalyse der verschiedenen Einflussfaktoren

##### 4.6.1. „HSV+VZV-Infektion“

In der Multivarianzanalyse wurde mit Hilfe der logistischen Regression die gemeinsame Wirkung der Einflussgrößen untersucht. Es wurden nur statistisch signifikante bzw. Einflussgrößen, die in der Kombination signifikant wurden, in das Modell mit aufgenommen. Im Folgenden wurden die Auswertungen für die „HSV+VZV-Infektion“ tabellarisch dargestellt und die wesentlichen Daten markiert.

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Sig.	OddsRatio	95,0% Konfidenzintervall für OddsRatio	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	MMF(1)	,426	,193	,027	1,532	1,050	2,234
	Konstante	-1,723	,143	,000	,178		
Schritt 2	AZA(1)	<b>,698</b>	,254	<b>,006</b>	<b>2,011</b>	1,222	3,308
	MMF(1)	<b>,708</b>	,225	<b>,002</b>	<b>2,029</b>	1,305	3,156
	Konstante	-2,042	,194	,000	,130		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: MMF.

b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: AZA.

Tab. 28: Multivarianzanalyse der „HSV+VZV-Infektion“

In der Auswertungsgruppe „HSV+VZV-Infektion“ wurden als Einflussgrößen MMF und AZA untersucht. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von MMF und der „HSV+VZV-Infektion“ ( $p_{\text{MMF}} = 0,002$ ;  $\text{OddsRatio}_{\text{MMF}} 2,029$ ). Das bedeutet, dass die hier analysierten Patienten unter MMF eine etwa 2fach höhere Erkrankungschance (Berechnung: 2,029) für eine HSV- und/ oder VZV-Infektion hatten als ohne MMF. Analog dazu ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p_{\text{AZA}} = 0,006$ ;  $p_{\text{MMF}} = 0,002$ ) auch für die Kombination von AZA + MMF. In der Kombination AZA und MMF errechnete sich ein Regressionskoeffizient von 1,406 (Addition des Regressionskoeffizienten von AZA und MMF;  $0,698 + 0,708 = 1,406$ ) und eine  $\text{OddsRatio}_{\text{AZA+MMF}}$  von 4,080 ( $e^{1,406} = 4,080$ ). Rein rechnerisch war somit die Chance an HSV- und/ oder VZV-Infektionen zu erkranken in dieser Kombination um ein 4faches gegenüber anderen Kombinationen erhöht. Da jedoch die Einnahme von AZA und MMF nur 1 Patient erhielt, war die Aussage schlecht zu verwerten.

#### 4.6.2. HSV-Infektion

Analog zu den Herpeserkrankungen wurde die Multivarianzanalyse in Bezug auf die Stichgruppe der HSV-Infektionen durchgeführt. Wie schon in der bivariaten Analyse zeigte sich auch in der Multivarianzanalyse bzgl. keiner Einflussgröße ein signifikanter Unterschied.

#### 4.6.3. VZV-Infektion

In diesem Abschnitt erfolgte analog zu 4.6.1. die Multivarianzanalyse bzgl. einer VZV-Infektion in unserer Studiengruppe. In der nachfolgenden Tabelle wurden wesentlichen Daten markiert.

	Regressions -koeffizient B	Sig.	OddsRatio	95,0% Konfidenzintervall für OddsRatio		
				Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	MMF(1)	,727	,006	2,068	1,227	3,486
	Konstante	-2,705	,000	,067		
Schritt 2	AZA(1)	,974	,006	2,650	1,331	5,276
	MMF(1)	1,154	,000	3,171	1,677	5,998
	Konstante	-3,194	,000	,041		
Schritt 3	AZA(1)	<b>,770</b>	<b>,034</b>	<b>2,159</b>	1,062	4,391
	MMF(1)	<b>1,152</b>	<b>,001</b>	<b>3,165</b>	1,650	6,070
	ORGAN01		,058			
	Niere(1)	<b>1,294</b>	<b>,036</b>	<b>3,646</b>	1,091	12,180
	Herz(2)	<b>1,529</b>	<b>,021</b>	<b>4,614</b>	1,266	16,825
	Lunge(3)	,238	,841	1,268	,125	12,893
	Leber(4)	,450	,548	1,569	,361	6,817
	Konstante	-4,252	,000	,014		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: MMF.

b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: AZA.

c. In Schritt 3 eingegebene Variablen: ORGAN01.

Tab. 29: Multivarianzanalyse der VZV-Infektion

In dem Modell für die VZV-Infektion wurden als Einflussgrößen MMF und AZA sowie die Art des transplantierten Organs mit einbezogen.

Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von MMF und VZV-Infektionen ( $p_{\text{MMF}} = 0,001$ ;  $\text{OddsRatio}_{\text{MMF}} 3,165$ ). Für Patienten unter einer MMF- haltigen Immunsuppression bedeutete dies die ca. 3fache Chance an einer VZV-Infektion zu erkranken als Patienten, die kein MMF einnahmen. Analog dazu ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für die Kombination mit AZA und MMF ( $p_{\text{AZA}} = 0,034$ ;  $p_{\text{MMF}} = 0,001$ ;  $\text{OddsRatio}_{\text{AZA+MMF}} 6,834$ ). Mit einer

OddsRatio<sub>AZA+MMF</sub> von 6,834 betrug die Chance für eine VZV-Erkrankung unter AZA + MMF – Therapie ca. das Siebenfache.

Für die VZV-Infektion konnten auch organspezifische Zusammenhänge für die Herz- und Nierentransplantationen festgestellt werden ( $p_{\text{Niere}} = 0,036$ ; OddsRatio<sub>Niere</sub> 3,646 sowie  $p_{\text{Herz}} = 0,021$ ; OddsRatio<sub>Herz</sub> 4,614). So ergaben sich unter den verschiedenen Kombinationen der signifikanten Einflussfaktoren deutliche Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit an VZV-Infektionen.

Kombination	Regressionskoeffizient (B)	OddsRatio = e <sup>B</sup>
AZA + MMF + Herz	3,215	24,913
AZA + MMF + Niere	3,451	31,533
AZA + MMF	1,922	6,834
MMF + Herz	2,681	14,599
MMF + Niere	2,446	11,542

Tab. 30: Kombination der Einflussfaktoren bei VZV-Infektionen

Statistisch betrachtet lag die Chance für eine VZV-Infektion 31fach höher, wenn Patienten nierentransplantiert wurden und die Kombination AZA+MMF einnahmen. Es folgt die Kombination AZA + MMF - Einnahme und Herztransplantation mit einer VZV- Infektionschance von ca. dem 25fachen.

## 5. Diskussion

Mit der Etablierung der Organtransplantation als medizinische Therapieoption wurde primär Hauptaugenmerk auf die Verbesserung der Transplantatüberlebenszeit mit der daraus resultierenden Lebensverlängerung des Patienten und im weiteren auf die Verbesserung der Lebensqualität gelegt. Die Erfolge wurden durch die steigenden Überlebenszahlen und das zunehmende Transplantatalter bewiesen. Durch die dauerhafte immunsuppressive Therapie entstanden jedoch neue Herausforderungen in Form von metabolischen Störungen, Vaskulopathien, Nephrotoxizität durch Medikamente der Calcineurininhibitor - Gruppe, aber auch opportunistische Infektionen und Tumorerkrankungen.

An den opportunistischen Infektionen nach Organtransplantation haben Herpesinfektionen einen wesentlichen Anteil (Ljungman et al. 2002, Peterson et al. 1980, Snyderman 2001). Dabei ist die klinische Symptomatik von Infektionen mit Viren der Herpesgruppe sehr variabel. So kann es sowohl zu einer aktiven Infektion mit oder ohne klinische Symptome kommen. Herpesviren können aber auch indirekt am Auftreten anderer krankhafter Prozesse, wie Abstoßungsreaktionen, mitwirken (Fishman & Rubin 1998, Lavie et al. 1998, Tolkoff-Rubin & Rubin 1999).

Eine führende Rolle bei den Herpesinfektionen spielt die CMV-Infektion, die insgesamt von der Anzahl der Komplikation her bei den viralen opportunistischen Infektionen an erster Stelle steht. Sie ist mit einer erhöhten Morbidität nach Organtransplantation assoziiert (Becker et al. 2002, Kaufman et al. 2001, Paya 1996, Ulrich et al. 2002). Ein weiteres Augenmerk gilt den HSV- und VZV-Infektionen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den beiden Herpesvirusinfektionen, wobei Daten von 737 organtransplantierten Patienten retrospektiv untersucht wurden. Bei dieser Untersuchung handelte es sich um ein Kohorten-Screening von Patienten, die in der Charité transplantiert bzw. in der Transplantationsambulanz behandelt wurden. Dieses Screening erfolgte unabhängig vom aktuellen oder vorangegangenen Hautstatus der Organtransplantierten. Somit spielt ein möglicher Selektionsbias, dass sich vordringlich Patienten mit Hautauffälligkeiten in der dermatologischen Fachambulanz vorstellten, keine Rolle.

Bei den 737 Fällen kam es zu 138 Infektionen mit HSV und VZV (18,7%), davon waren 71 HSV-Infektionen (9,6%) und 67 VZV-Infektionen (9,1%), wobei rezidivierende HSV-Infektionen nicht dokumentiert wurden. Diese Inzidenzen stehen

im Widerspruch zu älteren Veröffentlichungen wie der Arbeit von Dunn et al 1984, die Inzidenzen aus der Literatur für die HSV-Infektion von 14% bis 70% zitierte (z.B. von Lopez et al.1974, Naraqj et al. 1977). In den Studiendaten von Dunn et al. 1984 wurde eine Inzidenz von 32,1% erfasst. In einer retrospektiven Untersuchung (Hogewoning et al. 2001) an 134 Nierentransplantierten zeigten sich dagegen wie in der vorliegenden Analyse ebenfalls niedrige Inzidenzen für HSV-Infektionen mit 7,6%, wobei aber für die VZV-Infektionen deutlich höhere Inzidenzen (13,5%) als bei den hier untersuchten Daten zu sehen waren. Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten deutlich niedrigeren Inzidenzen lassen vermuten, dass sich die heutige erheblich verbesserte Therapie nach TX und insbesondere der Einsatz von modernen, individuell adaptierten Immunsuppressiva sowie spezifischer Prophylaxen der einzelnen Transplantationszentren positiv auswirken.

In verschiedenen statistischen Auswertungen wurden die Daten auf einen signifikanten Zusammenhang bzgl. Alter, Geschlecht, Organabstoßung, Immunsuppressiva, Kombinationen von Immunsuppressiva und Organspezifität hin untersucht. Ziel war es infektiologische Risikofaktoren zu identifizieren und damit die Grundlage für ein Früherkennungsprofil für HSV- und VZV-Risikopatienten zu legen. Für die HSV-Infektion kann bis auf eine spezielle Ausnahme kein signifikanter Zusammenhang für die untersuchten Faktoren wie Alter, Geschlecht, Organabstoßung, Immunsuppressiva, Kombinationen von Immunsuppressiva und Organspezifität gefunden werden. Als Ausnahme gilt hier die Überprüfung in der Altersgruppe 31 bis 40 Jahren, wobei in dieser Arbeit signifikant mehr HSV- als VZV-Infektionen in dieser Altersgruppe zu eruieren sind. Ähnliche Ergebnisse waren in der Literatur bisher nicht zu finden.

Die Analyse der Einnahme von Immunsuppressiva dieser Altersgruppe zeigt, dass die Patienten mit HSV-Infektionen häufiger (22,2%) eine Kombination aus AZA+CyA+Kortison einnahmen als die Patienten mit VZV-Infektionen (11,1%) und die Patienten ohne Infektion (5,6%). Eine andere Ursache könnte ein Zusammenhang zu Co-Infektionen z.B. CMV - Erkrankungen sein, wobei aber unsere Daten hier keine Auswertung in diesem Sinne zulassen.

In der Untersuchung der Immunsuppressiva zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang für MMF und VZV-Infektionen, wobei MMF als reine Monotherapie in unserem Patientenkollektiv nur 4mal appliziert wurde. Auffällig ist aber, dass MMF ebenfalls in der Medikamentengruppe (CyA+Kortison+MMF, n = 124), für die ein

signifikanter Nachweis in Bezug zu den VZV-Infektionen erbracht wurde, enthalten ist. Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse einer multizentrischen Studie des Transplantationszentrums Freiburg. Dort wurden 58 Patienten mit der Kombination aus MMF, Kortison und CyA versus 58 Patienten mit der Kombination von AZA, Kortison und CyA über 12 Monate nach Nierentransplantation verglichen (Olischläger 2000). In Bezug auf HSV+VZV-Infektionen kam es in der MMF - Gruppe ebenfalls zu mehr HSV- und VZV-Infektionen als in der AZA - Gruppe.

Auch in der Multivarianzanalyse unserer Daten ist MMF als fester Bestandteil der Immunsuppression signifikant mit der Erhöhung der VZV - Infektionschance assoziiert. In diesem multifaktoriellen Modell lässt sich eine exponentiell erhöhte Erkrankungschance durch die zusätzliche Einnahme von AZA und der Herz - oder Nierentransplantation nachweisen. So beträgt die Chance bei einem Herztransplantierten mit MMF das 14,6fache, aber mit MMF+AZA das 24,9fache an einer VZV-Infektion zu erkranken. Bei einem Nierentransplantierten mit MMF war die Chance um das 11,5fache und bei der Einnahme von MMF+AZA um das 31,5fache erhöht, eine VZV-Infektion zu erleiden.

Eine höhere Inzidenz von Erkrankungen an CMV-Infektionen und vermehrte Abstoßungsreaktionen bei NTX wurden im Zusammenhang mit der MMF - Therapie im Vergleich zur AZA - Therapie in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen (Hirsch 2003). In einer multizentrischen (28 Zentren) doppelblinden Studie an 650 Herztransplantierten konnte eine signifikant höhere Anzahl an opportunistischen Infektionen und hierbei insbesondere an HSV-Infektionen in der MMF - Gruppe versus der AZA - Gruppe in Kombination mit Cyclosporin A und Kortikosteroiden beobachtet werden (Kobashigawa et al. 1998). Auch bei Schrem et al. 2009 war ein Zusammenhang zwischen VZV-Infektionen und MMF - Einnahme beschrieben. Ein weiterer Punkt, der hierbei in der Literatur Erwähnung fand, war die Überlegung, ob ein potentiell antiviraler Effekt von MMF im Vergleich zu CNI - Präparaten schwächer ist und somit die Erklärung für die höhere Inzidenz von opportunistischen viralen Infektionen bietet (Land 2006).

Herrero et al. 2004 konnten in einer Fall-Kontroll-Studie an 209 Lebertransplantierten ein signifikant erhöhtes Auftreten von VZV-Infektionen bei der Therapie mit MMF oder AZA dokumentieren. Bezogen auf Lebertransplantationen konnten unsere Daten dies nicht bestätigen. Eine mögliche Ursache kann darin bestanden haben, dass bei den hier untersuchten Lebertransplantierten eine deutlich geringere

Inzidenz für VZV-Infektionen (4,3%) im Vergleich zu 12,0% bei Herrero et al. 2004 zu finden war. Ein Zusammenhang von Immunsuppressiva und VZV-Infektionen bei Lebertransplantierten war aber auch schon in früheren Arbeiten in Verbindung mit der OKT 3 - Therapie nachgewiesen worden (Singh et al. 1988, Götzing et al. 1996).

Zusammenfassend zeigt sich sowohl in der Literatur als auch in dieser Untersuchung unter MMF zwar einerseits eine deutlich höhere Rate an opportunistischen Infektionen wie HSV- und VZV-Infektionen. Andererseits ist MMF ein wichtiger Bestandteil moderner Immunsuppressiva - Protokolle und die MMF - Einnahme ist darüber hinaus eine wesentliche Voraussetzung für die Dosisverringerng von anderen Immunsuppressiva (Olischläger 2000, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group 1995).

Durch die Daten dieser Arbeit wird ein gezielter Einsatz von Immunsuppressiva-Kombinationen mit geringerer Assoziation zu VZV-Infektionen, auch in Abhängigkeit vom transplantierten Organ, gestützt.

Auffällig in unseren Daten ist ein inverses Verhältnis von VZV (13,6%) - zu HSV (2,7%) - Infektionen bei den herztransplantierten Patienten. Eine mögliche Ursache dafür kann in der Applikation einer Prophylaxe in den ersten Wochen nach HTX gewesen sein. Die Daten geben über die Einnahme von Prophylaxen keine Auskunft, somit kann diesbezüglich keine Bewertung vorgenommen werden. Eine prospektive Untersuchung an 620 Herztransplantierten von Montoya et al. (2001) zeigte eine signifikante Reduktion von HSV - und CMV - Infektionen nach der Einführung einer 4 bis 6 wöchigen Ganciclovir - Prophylaxe. Die Einnahme von Ganciclovir korrelierte mit dem zeitlichen Auftreten der HSV-Infektionen. Die VZV-Infektionen waren hiervon nicht beeinflusst, a. e. weil sie sich zu einem viel späteren Zeitpunkt (bei Montoya et al. 2001 nach durchschnittlich 299Tagen) manifestierten.

Das zeitliche Auftreten von HSV-und VZV- Virusinfektionen ist sehr verschieden. So findet man je nach Literatur für die HSV-Infektion bzw. Reaktivierung eine Häufung ab der Transplantation bis zum dritten Monat nach TX (Kempf et al. 2006, Lopez et al. 1974, Dunn et al. 1984, Hogewoning et al. 2001). Dies können die hier untersuchten Daten bestätigen. So traten 22,5% der HSV-Infektionen innerhalb des ersten Monats und noch einmal 33,1% der Infektionen im zweiten und dritten Monat auf. 69% der HSV-Infektionen manifestierten sich in den ersten 6 Monaten nach TX. Insgesamt betrachtet, liegt nach den aktuell untersuchten Daten also das Hauptrisiko

für die HSV-Infektion im ersten halben Jahr und insbesondere in den ersten 3 Monaten nach Organtransplantation. Dies bestätigen Untersuchungen von Pass et al. (1979), bei denen in den ersten 2 Monaten die meisten HSV-Infektionen bei Nierentransplantationen auftraten, ebenso wie Montoya et al. (2001) an 620 prospektiv untersuchten Herztransplantationen, die ein durchschnittliches Auftreten von HSV-Infektionen bei 40 Tagen nach TX nachwiesen. Die Begründung für dieses zeitliche Auftreten von HSV-Infektionen sah Pass et al. in der hohen Dosierung der Immunsuppressiva direkt nach der TX.

Die VZV-Infektion trat in anderen zeitlichen Intervallen gehäuft auf. Ein Infektionsschwerpunkt lag im Zeitbereich von 7 bis 12 Monaten, wobei bei den hier untersuchten Patienten in dieser Zeit 17,9% der Infektionen auftraten. Ein weiterer Infektionsschwerpunkt wurde im Intervall von 1 bis 5 Jahren gefunden. In dieser Zeit kam es in 32,8% der Fälle zu einer VZV-Infektion. Bei Kempf et al. (2006) wurden bis zu 30% der Infektionen im ersten Jahr nach TX angegeben, wobei in der jetzigen Analyse sogar 41,8% der VZV-Infektionen im ersten Jahr nach der Organtransplantation erfasst wurden. Bei Alexander & Tapson (2001) wurde das typische VZV - Auftreten mit 3 Monaten nach TX angegeben.

Für VZV-Infektionen kann ein Zusammenhang mit verschiedenen Immunsuppressiva (AZA, MMF, Gruppe 13) aufgezeigt werden. Die dauerhafte Applikation dieser Immunsuppressiva kann dazu beigetragen haben, dass spätes Auftreten der VZV-Infektionen zu erklären. Untermauern würde diese These, dass sich für die HSV-Infektionen keine signifikanten Zusammenhänge zu den Einflussgrößen spezifischer Immunsuppressiva oder Immunsuppressiva-Kombination aufzeigen ließ. Somit scheint für die HSV-Infektion nicht ein bestimmtes Immunsuppressivum von Bedeutung zu sein, sondern der Fakt der Immunsuppression an sich sowie die hohen Dosierungen gleich nach der Transplantation. Diese finden parallel zu dem HSV- Inzidenzmaximum (bis zu 3 Monaten nach TX) in der Regel Anwendung.

Es ergibt sich die Frage, wie solch einem hohen Risiko vorgebeugt werden kann. In den Leitlinien der KDIGO 2009 (Halloran 2009) oder aber auch in Therapierichtlinien der Transplantationsabteilung der Uni-Münster (Suwelack 2005) findet sich kein Hinweis für eine Routineprophylaxe in Bezug auf Herpesinfektionen. Dieses wird in der Literatur kontrovers diskutiert und gehandhabt.

Das Abwägen der Nebenwirkungen wie die z.B. Nephrotoxizität von Aciclovir additiv

zur Nephrotoxizität anderer Medikamente (z.B. Calcineurininhibitoren) und das Behandeln einer großen Patientenzahl, mit deutlich geringerem Erkrankungsrisiko und/ oder schon eingeschränkter Nierenfunktion, spricht bis jetzt gegen eine Routineprophylaxe.

Dieses Procedere wurde ebenfalls für die VZV-Infektionen unterstützt, da hier zusätzlich das Problem besteht, keinen einheitlichen Zeitpunkt oder ein sehr präzises Zeitintervall definieren zu können, an dem die VZV-Infektionen auftreten. Da sich divergierende zeitliche Peaks manifestieren, müsste, bei kumulativer Steigerung des Nebenwirkungsrisikos, die Prophylaxe öfter oder über einen langen Zeitraum durchgeführt werden. Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt ist die Gefahr der Resistenzentwicklung und die Klärung der Frage, ob das Auftreten einer VZV-Infektion lediglich auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Prophylaxe verschoben wird. Hierzu sind prospektive Studien erforderlich. Die retrospektiven Daten können diese Fragestellungen nicht hinreichend beantworten.

Bei vielen Autoren hingegen herrscht Konsens für die Empfehlung einer VZV - Vakzination bei seronegativen potentiellen Transplantatempfängern (Tan & Goh 2006, Schmock & Stockfleth 2010, Fachausschuss Varizellen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. 2005, Doerr et al. 2010, Avery & Ljungman 2001, Epidemiologisches Bulletin 2013).

Allerdings führen die Impfungen vor der Transplantation, aufgrund einer schon oft vorher bestehenden Immuninkompetenz, nicht immer zu einem ausreichenden Impftiter. So wurden in einer prospektiven Studie von Posfay-Barbe et al. (2012) 77 lebertransplantierte Kinder untersucht, von denen 39 VZV-seronegativ waren. Von diesen 39 Kindern waren schon 14 Kinder vor der TX mit VZV – Vakzin geimpft worden.

Im Epidemiologischen Bulletin 2013 wurde zu einer VZV-Vakzination bei immunsupprimierten Patienten nach TX unter intensiver Immunsuppression, mit dem Verweis auf das Epidemiologische Bulletin 2005, keine Empfehlung ausgesprochen. Eingeschränkt wurde dies einerseits in Bezug auf Beendigung der Immunsuppression im Rahmen einer vollständigen klinischen Remission  $\geq 12$  Monate. Andererseits könnte eine Immunisierung bei vollständiger hämatologischer Remission mit einer Gesamtlymphozytenzahl  $\geq 1,200/\text{mm}^3$  Blut erfolgen. Im ImpfDialog 2005 wurde für VZV-Vakzination nach solider Organtransplantation eine Kontraindikation gesehen. Als Ausnahme sah man hier Impfungen im Rahmen von

intensiv überwachten Studien. Eine dieser Untersuchungen ist die schon oben erwähnte Studie von Posfay-Barbe et al. (2012). In der wurden von den 39 VZV-seronegativen Kindern nach Lebertransplantation 36 mit einem lebend attenuierten VZV-Vakzin geimpft. Es traten nur leichte lokale bzw. passager systemische Reaktionen auf. Bei fast allen Kindern (97%) konnte ein seroprotektiver Impfstatus erreicht werden und in der Nachbeobachtungszeit von ca. 4 Jahren wurde keine aktive VZV-Infektion dokumentiert. Anderen Studien konnten diese Zahlen für einen positiven Impferfolg nicht untermauern. Hierbei variierten die Angaben von 64-86% (Prelog et al. 2013, Weinberg et al. 2006, Geel et al. 2006, Chaves Tdo et al. 2005). Problematisch bei der Bewertung dieser Arbeiten ist die Vergleichbarkeit. Ursächlich hierfür sind die geringen Fallzahlen, große Altersunterschiede der geimpften Personen, Titer-Kontrollen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Impfung und ob, je nach Studie, eine oder zwei Vakzinationen erfolgten. Insgesamt zeigte sich in diesen Untersuchungen aber eine gute Verträglichkeit mit geringen und wenn vorhanden, gut behandelbaren Nebenwirkungen.

In einer weiteren älteren Studie von 704 nierentransplantierten Kinder (1973-1994) zeigten sich, bei den vor TX immunisierten Kindern, signifikant weniger Varizellen-Infektionen als bei den Kindern ohne Vakzination, wobei der Antiköpertiter im Laufe der Jahre abnahm. Einen Herpes zoster bekamen nur 7% der geimpften Transplantatempfänger und 38% der Patienten, die eine Varizellen-Infektion nach der TX hatten (Broyer et al. 1997). Auch bei Prelog et al. 2013 zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase (im Mittel 4,1 Jahre) kein Anhalt für eine aktive VZV-Infektion.

Für VZV-seronegative Patienten nach TX besteht weiterhin die Möglichkeit, nach einer Exposition, innerhalb von 96 Stunden, zur Durchführung einer passiven Immunisierung (Epidemiologisches Bulletin 2013) und der prophylaktischen Gabe von Aciclovir.

Insgesamt ist die Datenlage für die VZV-Impfung vor und nach TX noch sehr schlecht und besonders gilt dies für Erwachsene mit soliden Organtransplantationen. Leider kann diese Arbeit hierfür keinen Beitrag leisten, da Daten über eine vorangegangene oder post transplantationem durchgeführte VZV-Vakzination, der transplantierten Patienten, nicht mit erfasst wurden.

Schwachpunkte dieser Arbeit bestehen darin, dass zur Datenerfassung nach den

SCOPE- Kriterien in der Regel nur eine klinische Untersuchung vorangegangen war. Somit war keine Verlaufsbeobachtung möglich. Bei der klinischen Untersuchung wurde die zu diesem Zeitpunkt bestehende Medikation leider ohne Dosisangabe erfasst. Auch konnten nur in wenigen Fällen vorangegangene Änderungen der immunsuppressiven Medikation evaluiert werden. Zu berücksichtigen war ebenso, dass die Patienten zu verschiedensten Zeitpunkten nach der TX in dieses Netzwerk aufgenommen wurden und nicht in gleichen Zeitintervallen untersucht wurden.

Basierend auf dieser Arbeit kann für HSV-Infektionen gezeigt werden, dass es wichtig ist, Patienten hinsichtlich positiven HSV - Serostatus, häufigen Reaktivierungen vor TX und entsprechend des Alters genau zu evaluieren. Dies wäre für die Entscheidung zur Durchführung einer Aciclovirprophylaxe wichtig, da die Verläufe unter laufender Immunsuppression deutlich schwerer und mit höherem Risiko für systemische Ausbreitung behaftet waren. Eine Klärung dieser Fragen könnte nur durch eine prospektive Studie erreicht werden. Auf Grund der hohen Inzidenz erscheint dies sinnvoll.

Für die VZV-Infektionen stellen die ausgewerteten Daten eine Basis für die Identifizierung von Risikopatienten nach der Transplantation dar. Eine gezielte Auswahl von Immunsuppressiva mit geringerer Assoziation zu VZV-Infektionen in Abhängigkeit vom transplantiertem Organ und ein engmaschiges Screening mit einer sehr guten Aufklärung der Patienten über die Symptome und Klinik der VZV-Infektionen, könnten dazu beitragen die VZV-Erkrankung schnellstmöglich zu erkennen, eine adäquate Therapie einzuleiten und das Risiko für eine disseminierte Ausbreitung und damit die Morbidität und Mortalität gering zu halten.

Für die Prognose der Erkrankung ist der frühzeitige Beginn der medikamentösen Therapie von Bedeutung (Wutzler et al. 2003). Es wird bei immunsupprimierten Patienten als Standardtherapie Aciclovir i.v. appliziert. Da aber auch Aciclovir resistente VZV-Stämme isoliert werden konnten, sollte bei zögerlichem Therapieansprechen auf den Alternativwirkstoff Brivudin oder Famiclovir umgestellt werden. Als weitere Alternative, die vom individuellen Krankheitsverlauf abhängig gemacht werden muss, bietet sich die Möglichkeit von Foscarnet an. Bei den sehr seltenen Fälle, bei denen durch eine Mutation im Polymerase - Gen von VZV-Stämmen auch hier eine Unwirksamkeit besteht, kann Cidofovir eine weitere

Alternative sein (Wutzler et al. 2003, Ulrich et al. 2002). Für die Entscheidung eines Wechsels der antiviralen Therapie, unter dem Verdacht einer möglichen Virusresistenz, sollte die klinische Situation und wenn vorhanden auch die regionalen Resistenzlagen starken Einfluss nehmen, da Resistenzbestimmungen lange dauern und nicht zur Routinediagnostik gehören.

Die vorgestellten Daten bilden eine Grundlage zur Identifikation von Hochrisiko-Gruppen nach Organtransplantation. Der gezielte Einsatz von Prophylaxen und die Auswahl geringerer HSV- und VZV- assoziierter Immunsuppressiva sowie das frühzeitige Erkennen dieser Infektionen könnten dazu beitragen die Morbidität und Mortalität in diesem besonderen Patientenkollektiv bedeutend zu verringern.

## 6. Zusammenfassung

Organtransplantationen etablierten sich als ein Eckpfeiler in der Therapie von irreversiblen Organversagen. Dem zu Grunde liegen eine optimierte chirurgische Intervention und ausgefeilte individuelle Therapiemöglichkeiten post transplantationem. Durch diese Errungenschaften hat sich das Überleben von transplantierten Patienten deutlich verlängert. Aufgrund der langen Immunsuppression kommt es zu vielen infektiösen (viralen, bakteriellen, mykotischen) Komplikationen.

Diese Arbeit hatte zur Aufgabe Inzidenzen von HSV- und VZV- Infektionen sowie Einflussfaktoren für diese Infektionen bei Organtransplantationen zu untersuchen. Hierfür wurden 737 Patientenbögen der Charité von Nieren-, Pankreas-, Leber-, Lungen- und Herztransplantierten der internationalen Datenbank des SCOPE Netzwerkes (Skin Care in Organ Transplant Patients Europe) ausgewertet. Zu den analysierten Einflussfaktoren gehörten Alter, Geschlecht, Art der Infektion, Immunsuppressiva und deren Kombinationen, Infektionszeitpunkt, Abstoßungsreaktion.

Bei 737 Patienten traten 1664 Dermatosen auf. Es erkrankten 134 Patienten an 138 (18,8%) HSV- und/ oder VZV-Infektionen. Insgesamt wurden 71 (9,6%) HSV-Infektionen und 67 (9,1%) VZV-Infektionen dokumentiert. 4 Patienten erlitten beide Infektionen. Das Inzidenzmaximum der HSV-Infektionen (53,5 %) bestätigte sich in den ersten 3 Monaten nach TX. Für VZV-Infektionen war das Inzidenzmaximum (32,8 %) nach 1 - 5 Jahren zu dokumentieren. Damit war das zeitliche Auftreten von HSV- versus VZV- Infektionen signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

Es manifestierte sich eine höhere Inzidenz von VZV-Infektionen versus HSV-Infektionen bei den Herztransplantierten. Des Weiteren dokumentierte sich in der Altersgruppe 31 - 40 Jahre eine signifikant höhere Inzidenz für HSV-Infektionen als für VZV-Infektionen.

In der bivariaten Analyse zeigte sich für die HSV-Infektionen kein signifikanter Zusammenhang zu den oben genannten Einflussfaktoren. Für die VZV-Infektionen konnte in der bivariaten Auswertung eine Korrelation von VZV-Infektion und MMF sowie der Immunsuppressivakombination von MMF+CyA+Kortison dargestellt werden.

In der Multivarianzanalyse, in der kombinierte Einflussfaktoren getestet wurden, konnte für die HSV-Infektionen ebenfalls keine Korrelation dokumentiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich für die VZV-Infektion ein signifikanter Zusammenhang bei parallel applizierten MMF und AZA bei Herz- und/ oder Nierentransplantationen. Traten zwei oder mehr dieser Einflussfaktoren auf, dann erhöhte sich die Chance für eine VZV-Infektion exponentiell.

Es konnten Zusammenhänge zwischen VZV-Infektionen und verwendeten Immunsuppressiva, die überdies vom transplantierten Organ abhängig sind, festgestellt werden. Damit kristallisierte sich eine Risikogruppe heraus.

Sinnvoll erscheint es, diese Ergebnisse in einer prospektiven Studie zu evaluieren. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Nachbetreuung dieser Patientengruppe gelegt werden, in der ein Zusammenspiel von Internisten und Dermatologen unabdingbar ist. In regelmäßigen Abständen, mindestens zweimal im Jahr, sollten die Patienten eine dermatologische Sprechstunde aufsuchen und gründlich untersucht werden. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung und konsequente Therapie können Komplikationen minimiert werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Aarnisalo J.**, Ilonen J., Vainionpaa R., Volanen I., Kaitosaari T., Simell O. (2003): Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scand J Infect Dis* 35(10): 750-753
2. **Abel E.** (1989): Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *Jurnal of the american academy of dermatology* Volume 21, Number 2, Part 1 August 1989: 167-179
3. **Alexander B.D.**, Tapson V.F. (2001): Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infectious Dis* 3: 128-137
4. **Arthurs S.**, Eid J., Pedersen R., Kremers W., Cosio F., Patel R. and Razonable R. (2008): Delayed Onset Primary Cytomegalovirus Disease and the Risk of Allograft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 46: 840-846
5. **Avermaete A.**, Altmeyer P., Bacharach-Buhles M. (2002): Skin Changes and Tumours after Renal Transplantation. *Nephron* 91: 188-196
6. **Avery R.** and Ljungman P. (2001): Prophylactic Measure in the solid-Organ Recipient before Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 33 (Supp. 1): 15-21
7. **Avery R.** and Snyder D. (2002): Recipient Screening Prior to Solid-Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 35: 1513-1519
8. **Barba A.**, Tessari G., Boschiero L., Chiericato G.C. (1996): Renal transplantation and skin diseases Review of the literature and results of a 5-years follow up of 285 patients. *Nephron* 73: 131-136
9. **Bassetti M.**, Righi E., Bassetti D. (2004): Antimicrobial prophylaxis in solid-organ transplantation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* Volume 2, Number 5: 761-769
10. **Becker B.N.**, Becker Y.T., Levenson G.E., Simmons W.D., Sollinger H.W., Pirsch J.D. (2002): Reassessing the impact of cytomegalovirus infection in kidney and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis* 39 (5): 1088-1095
11. **Becker S.**, Witzke O. (2009): Management der Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Nephrologe* 4: 221-229
12. **Bencini P.L.**, Montagnino G., De Vecchi A., Tarantino A., Crosti C., Caputo R., Ponticelli C. (1983): Cutaneous manifestations in renal

- transplant recipients. *Nephron* 34 (2): 79-83
- 13. Bergfelt L.,** Larko O., Blohme I. (1993): Skin disease in immunosuppressed patients in relation to epidermal Langerhans cells. *Acta Derm Venereol* 73: 330-334
- 14. Billingham, R.E.,** Krohn, P.L., Medawar, P.B. (1951): Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 4716: 1157 -1163
- 15. Bissig K.D.,** Zimmermann A., Bernasch D., Furrer H., Dufour J. (2003): Herpes simplex virus hepatitis 4 years after liver transplantation. *J Gastroenterol* 38: 1005-1008
- 16. Bonatti H.,** Berger N., Kafka R., Tabi M.G., Königsteiner A., Margreiter R., Steurer W. (2002): Experience with ATG short course high dose induction therapy in a series of 112 enteric drained pancreatic transplants. *Ann Transplant* Vol 7 Issue 3: 22-27
- 17. Brosig W.,** Nagel R. (1965): Klinische Probleme der Nierentransplantation beim Menschen. *Der Urologe* 1 (4): 1-8
- 18. Burke G.W. 3rd.,** Kaufman D.B., Millis J.M., Gaber A.O., Johnson C.P., Sutherland D.E., Punch J.D., Kahan B.D., Schweitzer E., Langnas A., Perkins J., Scandling J., Concepcion W., Stegall M.D., Schulak J.A., Gores P.F., Benedetti E., Danovitch G., Henning A.K., Bartucci M.R., Smith S., Fitzsimmons W.E. (2004): Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation* Apr 27; 77(8):1269-1275
- 19. Broyer M.,** Tete M.J., Guest G., Gagnadoux M.F., Rouzioux C. (1997): Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* Jan 99 (1): 35-39
- 20. Calne R.Y.** (1964): Renal transplantation in man: a review. *Br J Surg* 51: 282-293
- 21. Calne R.Y.,** Roller K., White D., Thiru S., Evans D., McMaster P., Dunn D., Graddock G., Pentlow G. (1978): Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* II: 1323-1327
- 22. Chaves Tdo S.,** Lopes M.H., de Souza V.A., Dos Santos Sde S., Pereira L.M., Reis A.D., David-Neto E. (2005): Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* Apr 9 (2): 192-196
- 23. Collaborative Transplant Study - Universität Heidelberg.**  
<http://www.cts.med.uniheidelberg.de> Stand 05.05.2012

24. **Deutsche Stiftung Organtransplantation**; Jahresberichte 2011.  
<http://www.dso.de/home/artikelseiten/2012-statistik-2011.html>
25. **Dickenmann M.**, Gürke L. (2005): Nierentransplantation.  
Therapeutische Umschau Band 62 Heft 7: 443-447
26. **Doerr W.**, Gerlich W. (2010): Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen, Georg Thieme Verlag, 2. überarbeitete Auflage, Kapitel 30.3.2.: 292
27. **Dreikorn K.** (2007): Geschichte und Entwicklung der klinischen Nierentransplantation in Deutschland aus urologischer Sicht.  
DGU.indd: 151-159; <http://www.nieren-transplantation.com/fileadum/dokuments/GeschichteNTX.pdf>, Stand 06.08.2007
28. **Dunn D.L.**, Matas A.J., Fryd D.S., Simmons R.L., Najarian J.S. (1984): Association of concurrent herpes simplex virus and cytomegalovirus with detrimental effects after renal transplantation. Arch Surg-Vol Jul 119 (7): 812-817
29. **European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group** (1995): Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroid for prevention or acute rejection. Lancet 345: 1321-1325
30. **Epidemiologisches Bulletin** (10.November 2005/ Sonderdruck): Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health (39): 353-364
31. **Epidemiologisches Bulletin** 29.07.2005: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut/ Stand: Juli 2007; Nr. 30: 257-272
32. **Epidemiologisches Bulletin** 26.08.2013: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut/ Stand: August 2013 Nr. 34: 313-344
33. **Fachausschuss Varizellen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.**, Ärzte-Merkblatt Varizellen/ Zoster 2005: 1-7
34. **Fishman J.A.**, Rubin R.H. (1998): Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med; 11; 338 (24): 1741-1751
35. **Francès C.**, Marcelin A.G., Legendre C., Chevret S., Dussaix E., Lejeune J., Euvrard S., Bigorie A., Schulz T.F., Agbalika F., Lebbè C. and the skin and organ transplantation group of the French Society of Dermatology (2009): The Impact of Preexisting or Acquired Kaposi Sarcoma Herpesvirus Infection in Kidney Transplant Recipients on Morbidity and Survival. American Journal of Transplantation 9: 2580-86

36. **Fricke L.**, Steinhoff J., Hartwig-Weber I., Bein G. (1997): The significance of risk-adapted antiviral prophylaxis and modern virological diagnosis for the survival of a renal transplant. *Dtsch med Wochenschr*; 122(18): 565-571
37. **Fuhr C.** (2008): Zahl der Organspender sinkt, die Ursachen sind unklar. [www.Ärztezeitung.de](http://www.Ärztezeitung.de), Stand 23.09.2008
38. **Geel A.L.**, Landman T.S., Kal J.A., van Doornum G.J., Weimar W. (2006): Varicella zoster virus serostatus before and after kidney transplantation, and vaccination of adult kidney transplant candidates. *Transplant Proc* Dec 38 (10): 3418-3419
39. **Golshayan D.**, Pascual M. (2008): Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. *Drugs*, Volume 68, Number 15: 2113-2130(18)
40. **Gomez E.**, Melón S., Ona M., Alvarez R., Laures A., Alvarez-Grande J. (1999): Disseminated Herpes simplex Virus Infection in a Renal Transplant Patient as Possible Cause of Repeated Urinary Extravasations. *Nephron* 82: 59-64
41. **Götzinger P.**, Sautner T., Wamser P., Gebhard B., Barlan M., Steininger R., Függer R., Mühlbacher F. (1996): Frühe postoperative Infektionen nach Lebertransplantation – Keimspektrum und Risikofaktoren. *Wien Klin Wochenschr* 108/ 23: 795-801
42. **Graubner U.B.** (2001): Antiviral prophylaxis. *Klin Padiatr* 213 (Suppl. 1): A 69-76
43. **Greenberg M.S.**, Friedman H., Cohen S.G., Oh S.H., Laster L., Starr S. (1987): A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. *J Infect Dis*. Aug 156(2): 280-287
44. **Guba M.**, von Breitenbuch P., Steinbauer M., Koehl G., Flegel S., Hornung M., Bruns C.J., Zuelke C., Farkas S., Anthuber M., Jauch K.W., Geissler E.K. (2002): Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Nat Med* Feb 8(2): 128-135
45. **Haberal M.**, Karakayali H., Emiroglu R., Basaran Ö., Moray G., Bilgin N. (2002): Malignant Tumors After Renal Transplantation. *Artificial Organs* 26(9): 778-781
46. **Haim S.**, Fiedman-Birnbaum R., Better O.S., Tuma S. (1973): Skin complications in immunosuppressed patients: folow-up of kidney recipients. *British Journal of Dermatology* 89: 169-173
47. **Halloran, P.F.** (2009): Clinical Practise Guideline for the Care of Kidney Tranplant Recipients (KDIGO). *American Journal of*

Transplantation 9 (Suppl. 3): 44–58

- 48. Han C.S.**, Miller W., Haake R. Weisdorf D. (1994): Varizella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant*, Mar 13 (3): 277-283
- 49. Hanson K.**, Alexander B. (2006): Strategies for the prevention of infection after solid organ transplantation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* Volume 4 Number 5: 837-852(16)
- 50. Hawksworth J.S.**, Leeser D., Jindal R.M., Falta E., Tadaki D., Elster E.A.(2009): New direction for induction immunosuppression strategy in solid organ transplantation. *The American Journal of Surgery* Volume 197, Issue 4: 515-524
- 51. Herold G.** und Mitarbeiter (2012): *Innere Medizin*. Herausgeber: Dr. med. Gerd Herold, im Eigenverlag erscheinend, Kap. XI: 826-834
- 52. Herrero J.I.**, Quiroga J., Sangro B., Pardo F., Rotellar F., Alvarez-Cienfuegos A., Prieto J. (2004): Herpes zoster after liver transplantation: Incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl* 10: 1140-1143
- 53. Hirano T.**, Oka K., Takeuchi H., Sakurai E., Kozaki K., Matsuno N., Kozaki M., Nagao T. (2000): A comparison of prednisolone and methylprednisolone for renal transplantation. *Clin Transplantation* 14: 323-328
- 54. Hirsch H.H.** (2003): Virale Infektionen nach Transplantation. *Therapeutische Umschau* Band 60 Heft 10: 641-649
- 55. Hogewoning A.**, Goettsch W., van Loveren H., de Fijter J.W., Vermeer J., Bouwes Bavinck J. (2001): Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 15: 32-38
- 56. Hoyo E.**, Kanitakis J., Euvrard S., Thivolet J. (1993): Proliferation characteristics of cutaneous squamous cell carcinomas developing in organ graft recipients: comparison with squamous cell carcinomas of non-immunosuppressed hosts using the AgNOR counting technique. *Arch Dermatol* 129: 324-327
- 57. ImpfDialog** (2005): Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. 4/2005: 158-166
- 58. Jensen P.**, Hansen S., Møller B., Leivestad T., Pfeffer P., Geiran O., Fauchald P., Simonsen S. (1999): Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* Feb 40 (2Pt 1): 177-186
- 59. Jha V.**, Chugh S., Chugh K.S. (2000): Infections in dialysis and transplant patients in tropical countries. *Kidney International* Volume 57

(Suppl. 74): 85-93

- 60. Jiang J.,** Zhu Y., Jian G., Zhu W. (1995): Randomized case-controlled trial of oral low-dose acyclovir for prevention of virus infections in recipients of renal allografts. *Chin Med J (Engl)* Jun 108(6): 459-461
- 61. Kaufman D.B.,** Leventhal J.R., Gallon L.G., Parker M.A., Koffron A.J., Fryer J.P., Abecassis M.M., Stuart F.P. (2001): Risk factors and impact of cytomegalovirus disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 72: 1940-1945
- 62. Kempf W.,** Dummer R., Hofbauer G., Binswanger U., Burg G. (2006): Hautveränderungen bei Transplantatempfängern. *Dtsch Arztebl* 103: 34-35
- 63. Kempf W.,** Hess Schmid M., Keusch G. (2007): Hautveränderungen nach Transplantation. *Schweiz Med Forum* 7: 175-181
- 64. Kleuser B.,** (2008): Individuelle Immunsuppression nach Transplantation. *Pharmazeutische Zeitung online* (46/2008): 1-8 <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=7199&type=4>, Stand 04.11.2012
- 65. Kobashigawa J.,** Miller L., Renlund D., Mentzer R., Aldermann E., Bourge R., Costanzo M., Eisen H., Dureau G., Rarkovec R., Hummel M., Ipe D., Johnson J., Keogh A., Mamelok R., Macini D., Smart F., Valentine H. (1998): A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolat Mofetil Investigators. Transplantation* Aug. 27 66 (4): 507-515
- 66. Kopsa H.,** Schmidt P., Zazgornik J., Kotzaurek R., Pils P., Thurner J. (1976): Dermatologische Komplikationen nach Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 88, Heft 12: 393-396
- 67. Kopsa H.,** Zazgornik J., Schmidt P., Pils P., Thurner J. (1977): Langzeitbeobachtung mykologischer und anderer dermatologischer Komplikationen nach Nierentransplantation. *Med Klin* 72 Nr. 36: 1447-1450
- 68. Koranda F.,** Dehmel E., Kahn G., Penn I. (1974): Cutaneous Complications in Immunosuppressed Renal Homograft Recipients. *JAMA* July 22 Vol 229 No 4: 419-424
- 69. Krech U.,** Jung M., Price P.C., Thiel G., Sege D., Reutter F. (1975): Virus infections in renal transplant recipients. *Z Immun-Forsch Exp Klin Immunol* Feb 148(4): 341-355
- 70. Kusne S.,** Dummer J. S., Singh N., Iwatsuki S., Makowka L., Esquivel C., Tzakis A.G., Starzl T.E., Ho M. (1988): Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine*

(Baltimore) 2: 132-143

- 71.Land W.G.** (2006): Immunsuppressive Therapie. Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, Kapitel 2.2: 220-222
- 72.Lavie A.,** Ostermann N., Brundiers R., Goody R.S., Reinstein J., Konrad M., Schlichting I. (1998): Structural basis for efficient phosphorylation of 3'-azidothymidine monophosphate by Escherichia coli thymidylate kinase. Proc Natl Acad Sci USA 95: 14045-14050
- 73.Lilie H.M.,** Wassilew S.W. (2004): Varicella-zoster virus infections. Der Hautarzt Sep 55(9): 831-840
- 74.Ljungman P.,** Griffiths P., Paya C. (2002): Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin Infect Dis 34: 1094-1097
- 75.Lopez C.,** Simmons R.L., Maurer S., Najarian J.S., Good R.A., Gentry S. (1974): Association of renal allograft rejection with virus infection. American Journal of Medicine 56: 280-289
- 76.Lowance D.,** Neumayer H.H., Legendre C.M., Squifflet J.P., Kovarik J., Brennan P.J., Norman D., Mendez R., Keating M.R., Coggon G.L., Crisp A., Lee I.C., for the International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group (1999): Valacyclovir for the Prevention of Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. The New England Journal of Medicine May Vol 340: 1462-1470
- 77.Lüllmann H.,** Mohr K. (1999): Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkung verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. Georg Thieme Verlag Stuttgart 14. Auflage 1999 Kapitel 18.1: 464-466
- 78.Matin R.N.,** Mesher D., Proby C., McGregor J.M., Bouwes Bavinck J.N., del. Moramol V., Euvrard S., Ferrandiz C., Geusau A., Hackethal M., Ho W.L., Hofbauer G., Imko-Walczuk B., Kanitakis J., Lally A., Lear J.T., Lebbe C., Murphy M., Piaserico S., Seckin D., Stockfleth E., Ulrich C., Wojnarowska F.T., Lin H., Balch C., Harwood C.A., on behalf of the Skin Care in Organ Transplant Patients Europe (SCOPE) group (2008): Melanoma in Organ Transplant Recipients: Clinicopathological Features and Outcome in 100 Cases. American Journal of Transplantation 8: 1891-1900
- 79.Maraha B.,** Bonten H., van Hooff H., Fiolet H., Buiting A.G. and Stobberingh E.E. (2001): Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. Clin Microbiol Infect 7: 619–625
- 80.Marty F.M.,** Rubin R.H. (2006): The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy.

Transplant International Volume 19 Issue 1: 2-11

81. **McKenna D.B.**, Murphy G.M. (1999): Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *British Journal of Dermatology* 140: 656-660
82. **Merlino, C.** (1991): Serologic follow-up of cytomegalovirus, herpes simplex and varicella-zoster infections in kidney transplant recipients. *G Bacteriol Virol Immunol Vol* 84 (1-12): 45-52
83. **Merril, J.P.**, Murray, J.E., Harrison, J.H., Guild, W.R. (1956): Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 160: 277-282
84. **Montoya J.**, Giraldo L.F., Efron B., Stinson E., Gamberg P., Hunt S., Gianneti N., Miller J., Remington J. (2001): Infection Complications among 620 Consecutive Heart Transplant Patients at Stanford University Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 33: 629-640
85. **Morosi S.**, De Socio G.V., Fiorio M., Stagni G. (2004): Late onset opportunistic infections in a renal allograft recipient: a case report. *Infez Med* 12(2): 136-138
86. **Murray, J.E.**, Merrill, J.P., Harrison, J.H. (1958): Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*, September: 343-357
87. **Mylonakis E.**, Kallas W.M., Fishman J.A. (2002): Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34: 1337-1341
88. **Naesens L.**, De Clercq (2001): Recent Developments in Herpesvirus Therapy. *HERPES* 8(1): 12-16
89. **Naraqi S.**, Jackson G.G., Jonasson O., Yamashiroya H.M. (1977): Prospective study of prevalence, incidence, and source of herpesvirus infections in patients with renal allografts. *J Infect Dis* Oct. 136(4): 531-540
90. **Nürnberg W.**, Schneeweiss B. (2006): Varicella vaccination update. *J Dtsch Dermatol Ges* Jul 4(7): 540-543
91. **Oguz Y.**, Bulucu F., Oktenli C., Doganci L., Vural A. (2002): Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. *Cent Eur J Public Health* Dec; 10(4): 153-156
92. **Olischläger A.V.** (2000): Mycophenolat Mofetil als neues Immunsuppressivum nach Nierentransplantation im Transplantationszentrum der Universität Freiburg. <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/70/>, Publikation 15.06.2000
93. **Pacini-Edelstein S.J.**, Mehra M., Ament M.E., Vargas J.H., Martin M.G., McDiarmid S.V. (2003): Varicella in pediatric liver transplant

- patients: a retrospective analysis of treatment and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Aug 37(2): 183-186
- 94. Pandya A.,** Wasfy S., Hébert D., Allen U.D. (2001): Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* Jun 5(3): 153-159
- 95. Pass R.F.,** Withley R.J., Whelchel J.D., Diethelm A.G., Reynolds D.W., Alford C.A. (1979): Identification of patients with increased risk of infection with herpes simplex virus after renal transplantation. *J Infect Dis* Oct 140(4): 487-492
- 96. Patel R.,** Paya C. (1997): Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Microbiology Reviews* Jan: 86-124
- 97. Patterson T.F.** (1999): Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis* 1: 262-272
- 98. Paya C.V.** (1996): Defining an optimal regimen for cytomegalovirus prophylaxis in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 28 (Suppl. 2): 9-11
- 99. Penn I.,** Brunson M.E. (1988): Cancer after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 20: 885-892
- 100. Peters D.H.,** Fitton A., Plosker G.L., Faulds D. (1993): Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* Oct 46 (4): 746-794
- 101. Pettersson E.,** Hovi T., Ahonen J., Fiddian A., Salmela K., Höckerstedt K., Eklund B., Willebrand E., Häyry P. (1985): Prophylactic oral Acyclovir after renal transplantation. *Transplantation* Volume 39 No 3
- 102. Pettersson E.,** Ahonen J., Salmela K., Höckerstedt K., Eklund B. (1985): Acyclovir and Renal Transplantation. *Scand J Infect Dis* (Suppl. 47): 145-148
- 103. Peterson P.K.,** Balfour H.H., Marker S.C., Fryd D.S., Howard R.J., Simmons R.L. (1980): Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)* 59: 283-300
- 104. Posfay-Barbe K.M.,** Pittet L.F., Sottas C., Grillet S., Wildhaber B.E., Rodriguez M., Kaiser L., Belli D.C., McLin V.A., Siegrist C.A. (2012): Varicella-Zoster Immunization in Pediatric Liver Transplant Recipients: Safe and Immunogenic. *Am J Transplant* 12: 2974-2985
- 105. Prelog M.,** Schönlaub J., Jeller V., Almanzar G., Höfner K., Gruber S., Eiwegger T., Würzner R. (2013): Reduced varicella-zoster-

- virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in solid organ transplant recipients. *Vaccine* May 7 31(20): 2420-2426
- 106. Psychrembel W.,** Hildebrandt H. (1994): *Psychrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Berlin New York; 257. Auflage: 617-618
- 107. Rapaport D.,** Engelhard D., Tagger G., Or R., Frenkel N. (2002): Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transpl Infec Dis* 4: 10-16
- 108. Rassner,** (2002): *Dermatologie, Lehrbuch und Atlas*. Urban & Fischer Verlag, 7 Auflage Herausgeber: Rassner G.; Kapitel 7.3.1: 62-66
- 109. Reinke P.,** Fietze E., Ode-Hakim S., Prosch S., Lippert J., Ewert R., Volk H.D. (1994): Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *The Lancet* Vol 344: 1737-1738
- 110. Rinaldo C.R. Jr.,** DeBiasio R.L., Hamoudi W.H., Rabin B., Liebert M., Hakala T.R. (1986): Effect of herpesvirus infections on T-lymphocyte subpopulations and blastogenic responses in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Clin Immunol Immunopathol* Mar 38(3): 357-366
- 111. Rubin R.H.,** Wolfson J.S., Cosimi A.B., Tolckoff-Rubin N.E. (1981): Infection in the renal transplant recipient. *The American Journal of Medicine* Vol 70 Issue 2: 405-411
- 112. Rubin R.H.** (1993): Infection disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* Jul 44 (1): 221-236
- 113. Rupprecht H.,** Burchardi C., Mistry-Burchardi N., Fischereder M., Weidner S. (2005): *Immunsuppression*. Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage 2005 Kapitel 3.1: 112-132
- 114. Sandhu K.,** Gupta S., Kumar B., Dhandha R., Udigiri N.K., Minz M. (2003): The pattern of mucocutaneous infections and infestations in renal transplant recipients. *J Dermatology* Aug 30(8): 590-595
- 115. Schmook T.,** Stockfleth E. (2010): *Transplantations-Infektiologie: Herpeserkrankungen bei Organtransplantierten*. [http://www.bdo-ev.de/front\\_content.php?idcat=740&idart=2228](http://www.bdo-ev.de/front_content.php?idcat=740&idart=2228) Stand 06.05.2010
- 116. Schott H.** (1998): *Die Chronik der Medizin*. Chronik Verlag, 1. Auflage, Kapitel: Fortschritt und Grenzen der aktuellen Medizin 1945 bis heute (Seidler E.): 475-600
- 117. Schrem H.,** Barg-Hock H., Strassburg C., Schwarz A., Klempnauer J. (2009): *Nachsorge bei Organtransplantierten*: Dtsch

Arztebl 106(9): 148–156

118. **Schwartz R.**, Dameshek W. (1959): Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959 Jun 13 183 (4676): 1682–1683
119. **Seale L.**, Jones C.J., Kathpalia S., Jackson G.G., Mozes M., Maddux M.S., Packham D. (1985): Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral acyclovir. *JAMA* Dec 27 254(24): 3435-3438
120. **Seckin D.**, Gulec T.O., Demirag A. (1998): Renal transplantation and skin diseases. *Transplant Proc* 30: 802-804
121. **Singh N.**, Dummer S., Kusne S., Breinig M.K., Armstrong J., Makowka L., Starzl T., Ho M. (1988): Infection with Cytomegalovirus and Other Herpesviruses in 121 Liver Transplant Recipients: Transmission by Donated Organ and the Effect of OKT 3 Antibodies. *The Journal of infection diseases* Volume158 No 1 July: 124-131
122. **Snydman D.R.** (1999): Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1: 21-28
123. **Snydman D.R.** (2001): Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33 (Suppl. 1): 5-8
124. **Stamminger T.**, 1997: Zytomegalievirus-Infektionen nach Transplantationen: Klinische Problematik, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 1997 94(4): A-168 / B-139 / C-135
125. **Starzl T.**, Todo S., Fung J. (1989): FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* II: 1000-1004
126. **Steer C.B.**, Szer J., Sasadeusz J., Matthews J.P., Beresford J.A., Grigg A. (2000): Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplantation* 25: 657-664
127. **Stockfleth E.**, Schmook T. (2002): Herpes simplex bezwingen, Wie riskant ist die Dauerprophylaxe? *Medical Tribune* 37 Jahrgang Nr. 42 18.Oktober 2002: 31
128. **Stockfleth E.**, Ulrich C., Meyer T., Arndt R., Christophers E. (2001): Skin diseases following organ transplantation-risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc* 33: 1848-1853
129. **Stockfleth E.**, Ulrich C., Meyer T., Christophers E. (2002): Epithelial malignancies in organ transplant patients. Clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 160: 251-258
130. **Stockfleth E.**, Nindl I., Sterry W., Ulrich C., Schmook T., Meyer

- T. (2004): Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* Apr; 30 (Pt 2): 604-609
131. **Strumia R.**, Perini L., Tarroni G., Fiocchi D., Gilli P. (1992): Skin Lesions in Kidney Transplant Recipients. *Nephron* 62: 137-141
132. **Sullivan K.**, Dykewicz C., Longworth D.L., Boeckh M., Baden L., Rubin R. and Sepkowitz K. (2001): Preventing Opportunistic Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and Beyond. *American Society of Hematology* 2001: 392-421
133. **Suwelack B.** (2005): Immunsuppression nach Nierentransplantation - Therapieleitlinien -. <http://www.medd.klinikum.uni-muenster.de> Stand 23.01.2006
134. **Tan H.**, Goh C. (2006): Viral Infections Affecting the Skin in Organ Transplant Recipients. *Am j Clin Dermatol* 7(1): 13-29
135. **Tang I.Y.**, Maddux M.S., Veremis S.A., Bauma W.D., Pollak R., Mozes M.F. (1989): Low-dose oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus infection during OKT 3 therapy. *Transplant Proc* Feb 21(2): 1758-1760
136. **Tenney F.**, Sakarcian A. (2001): Fatal cytomegalovirus disease in a high-risk renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 16: 8-10
137. **Tolkoff-Rubin N.E.**, Rubin R.H. (1999): The impact of cytomegalovirus infection on graft function and patient outcome. *Graft* 2: 101-103
138. **Ulrich C.**, Christophers E., Sterry W., Meyer T., Stockfleth E. (2002): Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten. *Hautarzt* 53: 524-533
139. **Ulrich C.**, Hackethal M., Meyer T., Geusau A., Nindl I., Ulrich M., Forschner T., Sterry W., Stockfleth E. (2008): Skin infections in organ transplant recipients. *JDDG: Volume 6 Issue 2*: 98 – 104
140. **Ulrich C.**, Kanitakis J., Stockfleth E. and Euvrard S. (2008): Skin Cancer in Organ Transplant Recipients-Where Do We Stand Today? *American Journal of Transplantation* 8: 2192-2198
141. **Ulrich C.**, Jürgensen J.S., Degen A., Hackethal M., Ulrich M., Patel M.J., Eberle J., Terhorst D., Sterry W. and Stockfleth E. (2009): Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospektive, case-control study. *British Journal of Dermatology* 161(Suppl. 3): 78-84

142. **Veremis S.A.**, Maddux M.S., Tang I.Y., Millner S.N., Prasad R., Pollak R., Mozes M.F. (1989): Comparison of cyclosporine (CSA) blood levels and RIA/HPLC ratios among renal transplant patients with normal allograft function, CSA nephrotoxicity or rejection. *Transplant Proc* 21(1 Pt 2): 1476-7
143. **Villarreal E.C.** (2003): Current and potential therapies for the treatment of herpes-virus infections. *Progress in Drug Research Vol* 60: 265-307
144. **Villacian J.S.**, Paya C.V. (1999): Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1: 50-64
145. **Virgil A.**, Zampino M.R., La Malfa V., Strumia R., Bedani P.L. (1999): Prevalence of Superficial Dermatomycoses in 73 Renal Transplant Recipients. *Dermatology* 199: 31-34
146. **Walker D.P.**, Longson M., Mallick N.P., Johnson R.W. (1982): A prospective study of cytomegalovirus and herpes simplex virus disease in renal transplant recipients. *Jclin Pathol*, Nov; 35(11): 1190-3
147. **Wali R.K.**, Weir M.R. (2008): Chronic allograft dysfunction: can we use mammalian target of rapamycin inhibitors to replace calcineurin inhibitors to preserve graft function? *Current Opinion in Organ Transplantation* Dec 13(6): 614-621
148. **Weinberg A.**, Horslen S.P., Kaufman S.S., Jesser R., Devoll-Zabrocki A., Fleckten B.L., Kochanowicz S., Seipel K.R., Levin M.J. (2006): Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* Mar 6 (3): 565-568
149. **Wertheim P.**, Slaterus K.W., Geelen J.L., van der Noordaa J., Wilmlink J.M. (1985): Cytomegalo and herpes simplex virus infections in renal transplant recipients. *Scand J Urol Nephrol (Suppl. 92)*: 5-8
150. **Wüthrich R.P.** (1995): *Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung*. 2. Auflage, Springer-Verlag, Kapitel I: 3-11
151. **Wutzler P.**, Gross G., Doerr H.W. (2003): Antivirale Therapie des Herpes zoster. *Deutsches Ärzteblatt* 100 Heft 13: A858-A860
152. **Wutzler P.**, Färber I., Wagenpfeil S., Bisanz H., Tischer A. (2002): Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German Population. *Vaccine* 20: 121-124
153. **Yakupoglu Y.K.**, Kahan B.D. (2003): Sirolimus: a current perspective. *Exp Clin Transplant* Jun 1(1): 8-18

- 154. Zylka-Menhorn V.** (2010): Infektionen durch Organspende: Ein geringes Restrisiko bleibt bestehen. <http://www.arzteblatt-studieren.de/prdoc.asp?docId=101401>, Stand 03.05.2010

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth, für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit. Meinen besonderen Dank möchte ich Dr. med. Claas Ulrich für sein immer offenes Ohr, die verlässliche Zusammenarbeit und die geduldige Korrektur der Arbeit aussprechen.

Vergessen möchte ich nicht Schwester Nicole in der Dermatologischen Fachambulanz der Charité im Virchow Klinikum, die stetig bei der Beschaffung der Patientenakten mich tatkräftig unterstützte.

Ein ganz liebes Dankeschön möchte ich meinen Eltern sagen, die immer an mich geglaubt und alles für mich getan haben, damit ich das Studium und diese Arbeit beenden konnte.

Danke auch meinem Mann Peter, der mich immer unterstützt und getritzt hat, aber auch immer für meinen Sohn und mich da war.

Lieben Dank auch meinem Sohn, Kane, der viele Stunden auf mich verzichten musste und großes kindliches Verständnis dafür aufbrachte, dass ich nicht immer da sein konnte.

Und zuletzt auch ein großes Dankeschön an meine Freundin Dr. med. Alexandra Dubbke-Laule, die mir immer mit den Erfahrungen aus Ihrer Dissertation, mit emsigen Korrekturlesen (insbesondere in den Nachtdiensten), ermahnen und aufmunternden Worten zur Seite stand.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katrin Besenbruch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: - Epidemiologische Analyse von Herpesvirus-Erkrankungen (HSV1/2 und VZV) bei Organtransplantatempfängern - selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift