

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zu nicht-bakteriellen Infektionen bei
immunsupprimierten Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Vergoulidou
aus Thessaloniki

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Schwartz
 2. Prof. Dr. O. Cornely
 3. Prof. Dr. med D. Buchheidt

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

ORIGINALARBEITEN DIE DIESER PROMOTION ZUGRUNDE LIEGEN	4
ABSTRACT	5
EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG	7
METHODEN	12
ERGEBNISSE UND DISKUSSION	14
LITERATURVERZEICHNIS	18
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	21

Originalarbeiten die dieser Promotion zugrunde liegen

Publikation 1

Maria Vergoulidou, Lothar Krause, Michael H. Foerster, Eckhard Thiel, Stefan Schwartz. Endogenous filamentous fungal endophthalmitis – single-centre survey in patients with acute leukaemia or postallogeic stem cell transplantation and review of the literature.

Mycoses 2011; 54(6):e704-711.

Impact Faktor 1.667 (2010)

Publikation 2

Westhoff T*, Vergoulidou M*, Loddenkemper C, Schwartz S, Schneider T, Zidek W, van der Giet M. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. Nephrology Dialysis and Transplantation 2009; 24(3):1051-1053. (* geteilte Erstautorenschaft)

Impact Faktor 3.306

Publikation 3

Stefan Schwartz, Maria Vergoulidou, Eckart Schreier, Christoph Loddenkemper, Mark Reinwald, Martin Schmidt-Hieber, Willy A. Flegel, Eckhard Thiel, Thomas Schneider. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2011; 117(22):5850-5856.

Impact Faktor 10.558 (2010)

Abstract

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Studie von Patienten mit endogener Fadenpilzendophthalmitis, die eine bisher nur selten beschriebene Infektion bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung darstellt. Es konnten nur 6 Patienten identifiziert werden; diese Patientenkohorte repräsentiert jedoch die zweitgrößte, bisher publizierte Fallsammlung. Die intraokuläre Pilzinfektion führte bei diesen Patienten regelhaft zu einer Minderung oder einem Verlust der Sehfähigkeit, trotz systemischer antimykotischer Therapie bei allen und trotz Vitrektomie bei 3 Patienten. Die Letalität lag bei 100% bei einer medianen Überlebenszeit von nur 25 Tagen nach Auftreten erster okulärer Symptome. Zusätzlich wurden in einer systematischen Literaturanalyse 56 Patienten in Publikationen ab 2002 analysiert. Nur bei 23% dieser 56 Patienten konnte eine Verbesserung der Sehkraft erreicht werden. Die Gesamtüberlebensrate betrug 52% und lag mit 26% bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung oder Stammzelltransplantation signifikant niedriger, wobei variable Nachbeobachtungszeiträume berichtet wurden.

Norovirusinfektionen sind hochkontagiös und weltweit die häufigste Ursache für nicht-bakterielle Gastroenteritis. Daten zu immunsupprimierten Patienten sind nur aus kasuistischen Berichten und wenigen Fallserien verfügbar. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals klinische Daten von zwei Patienten mit Norovirusgastroenteritis nach einer Nierentransplantation detailliert aufgearbeitet. Bei beiden Patienten war virale RNA im Stuhl über mehr als 3 Monate nachweisbar und bei einem dieser zwei Patienten sistierten die Diarrhoen erst nach Reduktion der immunsuppressiven Therapie.

Eine detaillierte Aufarbeitung eines Ausbruchs mit Norovirusgastroenteritis in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie an der

Charité, Campus Benjamin Franklin, erlaubte erstmals Charakteristika von gesunden Personen und immunsupprimierten Patienten, die mit einem identischen Norovirusstamm infiziert waren, miteinander zu vergleichen. Die mediane Symptombdauer war bei immunsupprimierten Patienten signifikant verlängert (7 versus 3 Tage bei erkrankten Mitarbeitern) bei einer medianen Ausscheidungsdauer viraler RNA von 30 Tagen. Etablierte klinische Ausbruchskriterien zeigten sich ungeeignet, da diese auch bei der Mehrzahl von symptomatischen Patienten ohne Norovirusgastroenteritis erfüllt waren. Drei Patienten verstarben an Komplikationen der Norovirus-gastroenteritis, sodass bei fehlenden, kausalen Therapieoptionen, Hygienemaßnahmen im Rahmen von Ausbrüchen, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, eine hohe Bedeutung zukommt.

Einleitung und Zielstellung

In den vergangenen Jahren hat die Zahl der Patienten mit immunsuppressiven Therapien deutlich zugenommen. Registerdaten der ‚European Group for Blood and Marrow Transplantation‘ zeigen eine Zunahme um etwa 1000 Knochenmarktransplantationen pro Jahr seit 2004 . Auch die Zahl der Organtransplantationen zeigt eine steigende Tendenz . Bei dieser insgesamt steigenden Zahl an Risikopatienten stellen opportunistische Infektionen eine häufig auftretende Komplikation dar, wobei das Erregerspektrum in Abhängigkeit vom Grad und Typ der Immunsuppression stark variieren kann (Tabelle 1).

Tabelle 1

Pathogen		Hochrisiko Neutropenie	Knochenmark- transplantation		Organ- transplantation
			Tag 0-100	Tag >100	
Bakterien	Gram+	+++	+++	-	++
	Gram-	+++	+++	-	++
Pilze	<i>Aspergillus</i> sp.	+++	+++	++	++
	<i>Candida</i> sp.	++	+++	+	+
Viren	CMV	(+)	++	++	+
	Enteroviren	+	+	+	+
	RSV	(+)	+	+	(+)
	HSV	+	++	+	+

CMV: Cytomegalievirus, HSV: Herpes Simplex Virus, RSV: Respiratory-Syncytial-Virus
+++ sehr häufig, ++ häufig, + selten, (+) limitierte Daten

Invasive Pilzinfektionen treten insbesondere bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nach Chemotherapie oder bei Patienten nach Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation auf. Eine lang anhaltende Neutropenie oder immunsuppressive Pharmakotherapie stellen hierfür die wichtigsten Risikofaktoren dar. Der bei diesen Patienten am häufigsten identifizierbare Fadenpilz ist *Aspergillus fumigatus*, aber auch andere, non-*Aspergillus* Fadenpilze (Mucorales,

Scedosporium spezie, *Fusarium* spezie) werden zunehmend häufiger registriert. In einer Studie eines großen US-amerikanischen Transplantationszentrums (MD Anderson Cancer Center, Houston) zeigte sich im Zeitraum von 1989 bis 2003 eine von 19% auf 25% zunehmende Prävalenz invasiver Aspergillosen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Neuere Registerdaten aus den Jahren 2004 – 2007 belegen, dass bei Patienten mit invasiver Mykose nach Blutstammzelltransplantation am häufigsten *Aspergillus* spezie (59%) gefolgt von *Candida* spezie (25%), Mucorales (7%) und anderen Fadenpilzen (7%) identifiziert werden. Erfreulicherweise zeigen Daten aus einem weiteren, großen Transplantationszentrum der USA (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle) eine kontinuierliche Verbesserung der Prognose von Patienten mit invasiver Aspergillose nach Blutstammzelltransplantation im Zeitraum 1990 bis 2004 ¹. Neben transplantationsassoziierten Faktoren und pulmonalen Vorerkrankungen war der Einsatz des Azolantimykotikums Voriconazol mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert .

Fadenpilzinfektionen werden in den allermeisten Fällen über Inhalation von Pilzsporen erworben und führen zu einer Pneumonie, seltener zu einer Sinusitis. Durch hämatogene Streuung oder destruierende Ausbreitung per continuitatem können weitere Organsysteme befallen werden. Neben einer Vielzahl möglicher sekundärer Organbeteiligungen können Fadenpilze durch hämatogene Streuung das Auge besiedeln und zu einer endogenen Endophthalmitis führen. Hiervon ist die exogene Endophthalmitis abzugrenzen, die durch penetrierende Verletzungen mit Inokulation von Pilzsporen entsteht.

Eine endogene Endophthalmitis, verursacht durch Fadenpilze, wurde erstmalig 1926 beschrieben ². Bis 1974 finden sich interessanterweise in der Literatur nur 14 publizierte Kasuistiken. In einer nachfolgend

publizierten Analyse von 3 neuen sowie 83 aus der Literatur erfassten Patienten war die prädisponierende, medizinische Ursache bei der Mehrzahl der Patienten ein intravenöser Drogenabusus (23 Patienten), eine Organtransplantation (19 Patienten) oder Lungenerkrankung (14 Patienten). Unter diesen Patienten befanden sich keine Patienten mit Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation, nur 7 Patienten litten an einer hämatologischen Neoplasie. Bei nur 10% der insgesamt 86 Patienten in dieser Studie konnte eine Verbesserung der Sehkraft erreicht werden, bei einer Letalitätsrate von 47%. In einer neueren, monozentrischen Studie des MD Anderson Cancer Center (Houston, USA) wurden im Zeitraum 1991 – 2007 15 Patienten mit hämatologischer Neoplasie oder allogener Knochenmarktransplantation und endogener Fadenpilzendophthalmitis identifiziert. Von diesen 15 Patienten verstarben 11 Patienten innerhalb eines 4-wöchigen Beobachtungszeitraums³.

In Anbetracht der begrenzten publizierten Daten, sowie der insgesamt verbesserten Therapiemöglichkeiten für Patienten mit invasiver Fadenpilzinfektion war das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand einer aktuellen, eigenen Fallserie sowie literaturbasierten Studie die klinischen Charakteristika, die durchgeführten Therapien sowie die Überlebensrate von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach Blutstammzelltransplantation und endogener Fadenpilzendophthalmitis auszuwerten und zusammenfassend darzustellen.

Norovirusinfektionen sind weltweit die häufigste Ursache für nicht-bakterielle Gastroenteritis. Die Symptome setzen typischerweise nach sehr kurzer Inkubationszeit (12 - 48 Stunden) für die Dauer von 48 - 72 Stunden ein. Dieser Symptomkomplex wurde bereits 1929 detailliert beschrieben und als ‚winter vomiting disease‘ bezeichnet, da eine

Erkrankungshäufung in den Wintermonaten beobachtet wurde. Obwohl es lange klar schien, dass dieser Form der Gastroenteritis ein infektiöses Agens zugrunde liegt, gelang es erst im Jahr 1972, den Norovirus mittels Elektronenmikroskop zu identifizieren. Die Entwicklung von Nachweismethoden, die auf Polymerasekettenreaktion (PCR) basieren, ermöglichte die rasche und präzise Identifizierung von Norovirusgastroenteritis. Die PCR stellt zur Zeit den diagnostischen ‚Goldstandard‘ dar .

Norovirusinfektionen sind äußerst kontagiös (infektiöse Dosis <100 Viruspartikel) und können durch kontaminierte Lebensmittel, auf fäkal-oralem Weg und durch Inhalation von Aerosolen, die beim Erbrechen Erkrankter entstehen, übertragen werden. In detaillierten Analysen von Ausbrüchen konnten hohe Erkrankungsraten („attack-rates“) bei exponierten Personen nachgewiesen werden, die zwischen 28 - 71% variierten. Nach einer durchgemachten Infektion entsteht keine dauerhafte Immunität, so dass Reinfektionen möglich sind .

Bisher publizierte Daten zur Norovirusgastroenteritis bei immunsupprimierten Patienten basieren auf Kasuistiken und einem Ausbruch in der Bonner Universitätskinderklinik, bei dem 11 pädiatrische Patienten, von denen die Mehrzahl an einer malignen Grunderkrankung litt, erkrankten. Bei der Mehrzahl dieser immunsupprimierten Patienten zeigten sich eine verlängerte Symptombdauer und ausgeprägte Symptomschwere sowie bei einzelnen Patienten eine Ausscheidung viraler RNA im Stuhl über einen sehr langen Zeitraum (bis 156 Tage) . Daneben wurden chronische Verlaufsformen mit teilweise ausgeprägter Symptomlast bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation, beobachtet, die klinisch nicht von einer Graft-versus-Host Erkrankung zu differenzieren sind ⁴.

Obwohl Norovirusinfektionen hochkontagiös sind und weltweit die häufigste Ursache einer nicht-bakteriellen Gastroenteritis darstellen, wurden chronische Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation bisher nicht berichtet. Desweiteren ist bisher noch kein direkter Vergleich zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Personen, die mit dem gleichen Virusstamm infiziert sind, erarbeitet und publiziert worden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Nierentransplantation und Norovirusgastroenteritis nachverfolgt, um die Erkrankungsdauer und mögliche Komplikationen zu erfassen. Ausserdem wurde ein Ausbruch mit Norovirusgastroenteritis in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, bei dem 11 Patienten und 11 Mitarbeiter mit dem gleichen Virusstamm infiziert waren, detailliert erfasst und analysiert.

Methoden

Untersuchungen zur endogenen Endophthalmitis

Patienten mit endogener Fadenpilzendophthalmitis wurden über eine Datenbank der Klinik für Augenheilkunde der Charité, in der alle Patienten mit okulären Infektionen erfasst sind, identifiziert. Die Patientendaten (Erfassungszeitraum 1999 bis 2007) wurden anhand der Krankenakten erfasst. Zusätzlich erfolgte eine systematische Suche nach allen seit 2002 und in englischer Sprache publizierten Fällen mit endogener Fadenpilzendophthalmitis via Medline. Der Grad der diagnostischen Sicherheit wurde bei allen Patienten anhand international anerkannter diagnostischer Kriterien evaluiert und in die Kategorien ‚proven‘, ‚probable‘ und ‚possible‘ eingruppiert ⁵.

Untersuchungen zur Norovirusgastroenteritis

Für die Auswertung des Ausbruchs mit Gastroenteritis wurden Daten wie folgt erhoben: das erkrankte Personal wurde mit einem Fragebogen zu Symptomen und Symptombdauer befragt; klinische Daten von Patienten wurden aus den Patientenakten erhoben; alle Daten wurden pseudonymisiert. Stuhlproben von allen symptomatischen Personen wurden mittels real-time PCR zum Nachweis Norovirus-spezifischer RNA untersucht (Prof. E. Schreier, Robert-Koch-Institut, Berlin). Um die Dauer der Ausscheidung viraler RNA zu bestimmen, wurden Verlaufspuren von allen Personen mit initial positiver Stuhlprobe in zweiwöchigen Abständen untersucht. Im Rahmen der prospektiven Untersuchung zur Bestimmung der Ausscheidungsdauer viraler RNA bei immunsupprimierten Patienten mit Norovirusgastroenteritis wurden Patientenstuhlproben in etwa 4-wöchigem Abstand untersucht. Für die Auswertungen lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor.

Datenbank und Statistik

Alle Datenerfassungen und -aufbereitungen erfolgten mittels Exceldatenbank. Zeitabhängige Variablen (Überleben, Symptombdauer) wurden in Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Kategoriale und kontinuierliche Variablen wurden mittels Fisher-Exact und Mann-Whitney-U-Test verglichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einem P-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware GraphPad Prism 5.0 vorgenommen.

Ergebnisse und Diskussion

Okuläre Fadenpilzinfektionen

Durch die vorliegende, eigene Fallserie konnte bestätigt werden, dass die endogene Fadenpilzendophtalmitis eine sehr seltene Erkrankung ist. Nur sechs Patienten konnten in einem Zeitraum von 9 Jahren identifiziert werden⁶. Eine vergleichbar niedrige Häufigkeit (weniger als 1 Patient pro Jahr) wurde in der publizierten Patientenserie aus dem MD Anderson Cancer Center beobachtet. Es fanden sich in der internationalen, englischsprachigen Literatur seit 2002 Publikationen mit nur 56 weiteren Patienten. Am häufigsten ließen sich *Aspergillus* spezie nachweisen (34 von 62 Patienten aus der eigenen Fallserie und Publikationen seit 2002), gefolgt von *Scedosporium* (15 Patienten) und *Fusarium* spezie (9 Patienten).

Bei keinem der 6 Patienten aus der eigenen Fallserie und bei nur 13 (23%) der 56 Patienten aus Publikationen seit 2002 konnte eine Verbesserung der Sehkraft erreicht werden, wobei in einer früheren Publikation, die publizierte 83 Fälle aus den Jahren 1949 – 2002 sowie 3 weitere Patienten einschloss, eine Ansprechrate von nur 10% berichtet wurde⁷. Bei den insgesamt 62 analysierten Patienten erfolgte eine Vielzahl sehr unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen (30 Patienten mit Vitrektomie; 10 Patienten mit E nukleation; 25 Patienten mit intraokulärer Instillation von Antimykotika; systemische Mono-, Kombinations- oder Sequenztherapie mit verschiedenen Antimykotika), so dass zuverlässige Aussagen, welches therapeutische Vorgehen bei welchen Patienten erfolgversprechend ist, aus der vorliegenden Analyse nicht abgeleitet werden konnten. Aufgrund der vergleichsweise guten Datenlage von Voriconazol zur Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose und Publikationen, die eine sehr gute okuläre Penetration dieses Azols belegen^{8;9}, erscheint der primäre Einsatz von Voriconazol

sinnvoll und dürfte einen pharmakologischen Effekt vergleichbar der intraokulären Gabe anderer Antimykotika haben. Entscheidungen zur operativen Therapie müssen sich weiterhin an der individuellen Situation orientieren, wobei eine Vitrektomie bei Patienten mit Sehkraftminderung aufgrund von Infiltraten bei erhaltener Netzhautfunktion sinnvoll erscheint und Eukleationen insbesondere bei Patienten mit Orbitalphlegmone und drohender Infiltration benachbarter Strukturen erwogen werden sollten.

Die Prognose der endogenen Fadenpilzendophthalmitis muss weiterhin als sehr ernst bezeichnet werden. Bei allen 6 Patienten aus der eigenen Fallserie und bei 27 (48%) der 56 Patienten aus der Literaturanalyse verlief die Infektion letal¹⁰. Alle 6 Patienten aus der eigenen Fallserie litten an einer akuten Leukämie oder hatten eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten und verstarben innerhalb von 6 – 68 Tagen (Median: 25 Tage) nach Auftreten erster okulärer Symptome. Eine Subgruppenanalyse der 56 Patienten aus der Literaturanalyse zeigte relevante Unterschiede der Überlebensraten: 26% (6 von 23 mit hämatologischer Neoplasie oder nach Blutstammzelltransplantation) versus 70% (23 von 33 übrigen Patienten (P = 0,003). Eine endogene Fadenpilzendophthalmitis scheint somit bei Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression zumeist Ausdruck einer ausgedehnt disseminierten Infektion zu sein. Bei allen Patienten aus der eigenen Fallserie lag eine pulmonale Infektion vor, bei 3 Patienten eine Sinusitis und 3 Patienten zeigten eine Disseminierung in weitere Organsysteme (Zentralnervensystem, Haut, Schilddrüse, Leber, Myokard), so dass derzeit eine erfolgreiche Behandlung dieser Patienten nur durch eine sehr frühzeitig einsetzende Therapie und Kontrolle der Primärinfektion realistisch ist.

Norovirusgastroenteritis

Ein prolongierter Verlauf von Norovirusinfektionen ist bei einzelnen immunkompromittierten Patienten beschrieben, wobei keine kausalen Therapieoptionen bestehen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte erstmals eine detaillierte Aufarbeitung des Verlaufs bei zwei Patienten mit Norovirusgastroenteritis 3 Monate bzw. 14 Jahre nach Nierentransplantation ¹¹. Beide Patienten standen zum Zeitpunkt der Norovirusinfektion unter dauerhafter, medikamentöser Immunsuppression. Einer der beiden Patienten war bereits nach 4 Tagen symptomfrei. Der andere Patient zeigte dagegen über 3 Monate intermittierend, teilweise ausgeprägte, Symptome einer Gastroenteritis mit Fieber, Gewichtsverlust und partiellem Transplantatversagen. Erst nach Reduktion der Immunsuppression (Beendigung von Tacrolimus) kam es bei diesem Patienten zur anhaltenden Symptomfreiheit bei erhaltener Transplantatfunktion. Interessanterweise war bei diesem Patienten 2 Wochen nach Reduktion der Immunsuppression virale RNA im Stuhl nicht mehr nachweisbar.

Eine detaillierte Aufarbeitung eines Ausbruchs in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie ergab weitere interessante Befunde ¹². Im Rahmen dieses Ausbruchs waren 11 immunsupprimierte Patienten und 11 Mitarbeiter mit dem gleichen Norovirusstyp infiziert. Obwohl Norovirusinfektionen hochkontagiös sind, lag die Erkrankungsrate („attack rate“) bei nur 5%, was sich am ehesten durch ein frühzeitiges Erkennen der Ausbruchssituation und konsequent umgesetzte Hygienemaßnahmen (u.a. Kohortenisolierung) erklären lässt. Obwohl bei den erkrankten Patienten eine deutlich prolongierte Ausscheidung viraler RNA nachweisbar war (Median: 30 Tage), traten keine weiteren Übertragungen, ausgehend von diesen Patienten, im Anschluss an symptomfreie Intervalle von mindestens 48 Stunden auf. Etablierte

klinische Ausbruchskriterien (Kaplan-kriterien) und falldefinierende Kriterien waren ungeeignet, da diese bei der Mehrzahl an symptomatischen Patienten ohne Norovirusgastroenteritis erfüllt waren^{13;14}.

Die mediane Symptombdauer bei immunsupprimierten Patienten zeigte sich im Vergleich zu den erkrankten Mitarbeitern signifikant verlängert (7 versus 3 Tage, $P = 0,02$). Norovirusinfektionen verursachen bei ansonsten gesunden Personen regelhaft keine gravierenden Komplikationen. Tragischerweise verstarben 3 der 11 erkrankten Patienten an einer direkten Folge der Infektion (1 Patient mit Aspiration und letaler Hypoxie) oder an wahrscheinlichen Folgekomplikationen (2 Patienten mit letaler Sepsis, am ehesten durch intestinale Translokation von Bakterien verursacht).

Norovirusinfektionen können bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zu einer anhaltenden Enteropathie führen, die klinisch von einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) nicht zu differenzieren ist¹⁵. Die Auswertung von Duodenalbiopsien von 3 Patienten mit allogener Blutstammzelltransplantation zeigte ein charakteristisches, histologisches Muster bei GvHD (Epithelverlust, Apoptosen in Krypten, Infiltration der Lamina propria mit CD8+ T-Lymphozyten) bzw. bei nachgewiesener Norovirusinfektion (verplumpte Zotten, intraepitheliale Infiltration CD8+ T-Lymphozyten), so dass hiermit eine Differenzierung bei entsprechenden Patienten möglich ist¹⁶.

Insgesamt sollten bei fehlenden, kausalen Therapieoptionen eine konsequente Expositionsprophylaxe und intensivierete Hygienemaßnahmen in Ausbruchssituationen angewendet werden, um potentiell lebensbedrohliche Norovirusinfektionen bei Hochrisikopatienten zu vermeiden.

Reference List

1. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin.Infect.Dis.* 2007;44:531-540.
2. Stock, W. Eine metastatische Ophthalmie durch Schimmelpilze. *Monatsblätter für Augenheilkunde* 76, 49-56. 1-1-1926.
Ref Type: Generic
3. Lamaris GA, Esmaeli B, Chamilos G et al. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect Dis.* 2008;27:343-347.
4. Roddie C, Paul JP, Benjamin R et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin.Infect Dis.* 2009;49:1061-1068.
5. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin.Infect.Dis.* 2008;46:1813-1821.
6. Vergoulidou M, Krause L, Foerster MH, Thiel E, Schwartz S. Endogenous filamentous fungal endophthalmitis--single-centre survey in patients with acute leukaemia or postallogeneic stem cell transplantation and review of the literature. *Mycoses* 2011;54:e704-e711.

7. Riddell IJ, McNeil SA, Johnson TM et al. Endogenous Aspergillus endophthalmitis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:311-320.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N.Engl.J Med.* 2002;347:408-415.
9. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch.Ophthalmol.* 2004;122:42-47.
10. Vergoulidou M, Krause L, Foerster MH, Thiel E, Schwartz S. Endogenous filamentous fungal endophthalmitis--single-centre survey in patients with acute leukaemia or postallogeneic stem cell transplantation and review of the literature. *Mycoses* 2011;54:e704-e711.
11. Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009;24:1051-1053.
12. Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E et al. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:5850-5856.
13. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am.J.Public Health* 1982;72:1329-1332.

14. Lopman B, Vennema H, Kohli E et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 2004;363:682-688.
15. Roddie C, Paul JP, Benjamin R et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin.Infect Dis.* 2009;49:1061-1068.
16. Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E et al. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:5850-5856.

Erklärung

„Ich, Maria Vergoulidou, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel ‚Untersuchungen zu nicht-bakteriellen Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Frau Maria Vergoulidou hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Maria Vergoulidou, Lothar Krause, Michael H. Foerster, Eckhard Thiel, Stefan Schwartz. Endogenous filamentous fungal endophthalmitis – single-centre survey in patients with acute leukaemia or postallogeic stem cell transplantation and review of the literature. *Mycoses* 2011; 54(6):e704-711.

Beitrag im Einzelnen: Patientenidentifikation, ausführliche Literaturrecherche, strukturierte Datenerfassung, statistische Auswertung, Manuskripterstellung
Insgesamte Beteiligung: 90% Prozent

Publikation 2:

Westhoff T*, Vergoulidou M*, Loddenkemper C, Schwartz S, Schneider T, Zidek W, van der Giet M. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2009; 24(3):1051-1053.

*Diese Autoren sind gleichberechtigt an der Erstellung der Arbeit beteiligt

Beitrag im Einzelnen: Patientenidentifikation, Verlaufbeobachtungen und Probensammlung, Datenerfassung, Manuskripterstellung
Insgesamte Beteiligung: 30% Prozent

Publikation 3:

Stefan Schwartz, Maria Vergoulidou, Eckart Schreier, Christoph Loddenkemper, Mark Reinwald, Martin Schmidt-Hieber, Willy A. Flegel, Eckhard Thiel, Thomas Schneider. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(22):5850-5856.

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung inklusive epidemiologische Details, statistische Auswertung, Manuskripterstellung
Insgesamte Beteiligung: 30% Prozent

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die meine Promotion ermöglichten. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. E. Thiel und Herrn PD Dr. S. Schwartz für die Bereitstellung des Themas, die enge wissenschaftliche Betreuung und die hervorragende Unterstützung bei der Erstellung der Doktorarbeit und bei den Publikationen. Ebenso möchte ich der Berliner Krebsgesellschaft danken, die mir mit der Verleihung des Ernst-von-Leydens-Stipendiums die uneingeschränkte Durchführung der wissenschaftlichen Projekte finanziell ermöglicht hat. Von Herzen danke ich auch meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung.

- 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 25.-28.10.2008, Washington/USA. Vergoulidou M, Reinwald M, Westhoff T, van der Giet M, Zidek W, Thiel E, Schwartz S. Prolonged symptoms and frequent weight loss in immunocompromised patients with norovirus gastroenteritis. Abstract book of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008: 715 (V-1661).
- 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 25.-28.10.2008, Washington/USA. Vergoulidou M, Krause L., Foerster M.H., Thiel E, Schwartz S.: Endophthalmitis caused by filamentous fungi is associated with a poor prognosis in immunocompromised Patients. Abstract book of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008: 671 (M-2155)
- 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16.-19.05.2009, Helsinki, Finland. M. Vergoulidou, A. Koch, E. Thiel, L. Uharek, S. Schwartz: Comparative evaluation of daptomycin and pharmacokinetically-guided vancomycin therapy in patients with prolonged neutropenia or haematopoietic stem cell transplantation. Abstract book of the 19th ECCMID 2009: R2275

Berlin 30.01.12

Maria Vergoulidou