

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Borkhardt

Pilz-Infektionen und pandemische Influenza bei Kindern und Jugendlichen  
mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen:  
Epidemiologie, klinische Präsentation und Verlauf

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Florian Babor

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf

Referent: Prof. Dr. R. Meisel

Korreferent: Prof. Dr. M. Uhrberg

Für Fabienne

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Babor, F., Schuster F., Mackenzie C., Meisel R., Schaper J., Sabir H., Siepermann M., Wessalowski R., Janßen G., Borkhardt A., and Laws H.-J., (2012), Invasive aspergillosis in pediatric oncology patients: a rare event with poor prognosis-case analysis to plan better targeted prophylactic or therapeutic measurement, *Klinische Pädiatrie*, 224(3):160-5

Babor, F., Grund S., Siepermann M., Oommen PT., Kuhlen M., Schuster FR., Laws H.-J., Wessalowski R., Bienemann K., Janßen G., Adams O., Borkhardt A., and Meisel R., (2012), Epidemiology and clinical characteristics of pandemic (H1N1) 2009 influenza infection in pediatric hemato-oncology and hematopoietic stem cell transplantation patients, *Transplant Infectious Diseases*, 14(6):589-94

## Zusammenfassung

Trotz der Verbesserung präventiver, diagnostischer und therapeutischer Verfahren stellen Infektionen weiterhin eine der wichtigsten therapiebedingten Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie dar. Um die erfolgreiche Durchführung der kurativen Therapie neoplastischer Erkrankungen - auch mit Hilfe hochintensiver Verfahren wie der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) - sicherzustellen, ist die Beherrschung von Infektionen eine der integralen Voraussetzungen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, anhand zweier unabhängiger Analysen von pädiatrisch onkologischen Patienten mit invasiver Aspergillose und von hämato-onkologisch erkrankten Kindern mit pandemischer Influenza A (H1N1) 2009 erregerspezifische aber auch erregereübergreifende klinische Charakteristika zur Präsentation und zum Verlauf zu beleuchten, sowie darzustellen, welche prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen getroffen wurden. Die Analysen sollen helfen, optimierte Strategien zur Vorbeugung und Behandlung der oben genannten Infektionen zu entwickeln.

In retrospektiven Analysen von pädiatrischen Patienten, die in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie aufgrund von onkologischen und hämatologischen Erkrankungen behandelt wurden, wurden in definierten Zeiträumen alle Patienten mit gesicherter/wahrscheinlicher invasiver Aspergillose bzw. mit pandemischer Influenza A H1N1 (2009) identifiziert und analysiert. Während die im Jahr 2009 neu aufgetretene Influenza A (H1N1) 2009 Pandemie lediglich eine Querschnittsanalyse der mit dem neuen Erreger infizierten Patienten erlaubte, konnten die Ergebnisse der aktuellen Studie zur invasiven Aspergillose mit Erhebungen aus unserer Klinik aus den Jahren 1980 und 2000 verglichen werden, um wichtige zeitliche Trends zu erfassen.

Die Inzidenz der invasiven Aspergillose stieg in unserer Klinik im Verlauf der letzten 30 Jahre um mehr als das Doppelte auf 3,4%. Die aktuelle Untersuchung von 24 Patienten mit invasiver Aspergillose zeigte, dass vor allem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und Patienten nach allogener hämatopoetischer HSZT ein erhöhtes Risiko tragen, an einer invasiven Aspergillose zu erkranken. Die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit invasiver Aspergillose betrug lediglich 50%. Zur Erlangung einer Remission der Aspergillose schien es vorteilhaft, im Falle einer Durchbruchinfektion das antimykotische Medikament zu wechseln bzw. die Bioverfügbarkeit zu optimieren, indem die orale durch eine intravenöse Darreichungsform ersetzt wurde. Im Gegensatz dazu beobachteten wir in der Kohorte von 21 hämato-onkologischen Patienten, die an der pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 erkrankten, einen meist milden Verlauf. Selbst Patienten, die unmittelbar vor Infektion eine intensive Chemotherapie erhielten, erholten sich zügig unter antiviraler Therapie. Anders als bei der invasiven Aspergillose musste die antivirale Therapie nur im Einzelfall umgestellt werden, und es kam zu beherrschbaren Komplikationen wie Sauerstoffbedarf und dem Erfordernis der Verabreichung von Antibiotika und Antipyretika, aber auch zu aus onkologischer Sicht unerwünschten Verzögerungen der Chemotherapie. Es wurde keine Influenza-bedingte Mortalität beobachtet.

Das wichtigste Instrument gegen Infektionen mit Erregern wie Aspergillus oder dem pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 Virus bleibt eine effiziente Infektionsverhütung. Sowohl die Prophylaxe und Therapie der invasiven Aspergillose, als auch die Wirksamkeit der saisonalen Impfung gegen das pandemische Influenza A (H1N1) 2009 sollte in prospektiven, möglichst randomisierten Multicenterstudien untersucht werden., um Kinder, die an Malignomen und hämatologischen Erkrankungen leiden, bestmöglich vor diesen Infektionen zu schützen.

## Abkürzungen

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
°C	Grad Celsius
CrP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
CWS	Cooperative Weichteilsarkom Studie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GM	Galactomannan
GvHD	Graft versus host disease (deutsch: Spender gegen Empfänger Erkrankung)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IA	Invasive Aspergillose
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
μ	micro ( $1 \times 10^{-6}$ )
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAMB	Liposomales Amphoterecin B
μl	Mikroliter
m	milli ( $1 \times 10^{-3}$ )
Mb	Morbus
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Miligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolatmofetil
MSD	matched sibling donor (deutsch: HLA-identer Geschwister Spender)

MSG	Mycoses study group of the United States
MUD	matched unrelated donor (deutsch: HLA-identer Fremdspender)
Pat.	Patienten
pH1N1	Pandemische Influenza A (H1N1) 2009
RMS	Rhabdomyosarkom
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Real time-polymerase chain reaction
s.	Siehe
SAA	Schwere aplastische Anämie
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt
spp.	Spezies
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Kinderonkologische Erkrankungen und Infektionen .....	1
1.2	Die hämatopoetische Stammzelltransplantation und infektiologische Komplikationen.....	2
1.3	Invasive Aspergillose .....	4
1.4	Pandemische Influenza A (H1N1) 2009.....	7
2	Ziele der Arbeit.....	9
3	Invasive aspergillosis in pediatric oncology patients: a rare event with poor prognosis-case analysis to plan better targeted prophylactic or therapeutic measurement, Babor, F., Schuster F, Mackenzie C, Meisel R, Schaper J, Sabir H, Siepermann M, Wessalowski R, Janßen G, Borkhardt A, and Laws HJ, Klin Padiatr., 224(3):160-5, (2012).....	10
4	Epidemiology and clinical characteristics of pandemic (H1N1) 2009 influenza infection in pediatric hemato-oncology and hematopoietic stem cell transplantation patients, Babor, F., Grund S, Siepermann M, Oommen PT, Kuhlen M, Schuster FR, Laws HJ, Wessalowski R, Bienemann K, Janßen G, Adams O, Borkhardt A, and Meisel R, Transpl Infect Dis., 14(6):589-94, (2012).....	11
5	Diskussion.....	12
5.1	Invasive Aspergillose bei Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation .....	12
5.2	Infektionen mit dem pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 Virus bei pädiatrischen hämato-onkologischen Patienten und Stammzelltransplantationsempfängern.....	15
5.3	Gemeinsamkeiten und Unterschiede von invasiver Aspergillose und pandemischer Influenza A (H1N1) 2009.....	19
6	Schlussfolgerungen.....	22
7	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	24
8	Danksagung .....	34
9	Eidesstaatliche Versicherung .....	35

# 1 Einleitung

## 1.1 Kinderonkologische Erkrankungen und Infektionen

Mit 12% aller Todesfälle stellen maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern und Jugendlichen dar. Die Krebsinzidenzrate bei Kindern im Alter unter 14 Jahren blieb von 1975 bis 2005 weitestgehend konstant. Im gleichen Zeitraum von 1975 bis 2009 verringerte sich die malignom-bedingte Todesrate jedoch erheblich von 4,9/100000 auf 2,1/100000 (Siegel et al., 2013). Dieser positive Trend zeigt sich auch im Bereich der akuten Leukämien, der häufigsten onkologischen Erkrankung im Kindesalter. So liegen die Überlebensraten für akute lymphatische Leukämien (ALL) bei Kindern inzwischen bei ca. 80-85% und für akute myeloische Leukämien (AML) bei ca. 70% (Creutzig et al., 2012, Pui and Evans, 2006, Pui et al., 2008, Tallen et al., 2010). Ein Hauptfaktor, der für die Verbesserung der Überlebensraten bei Kindern und Jugendlichen mit Malignomen in den letzten Jahrzehnten verantwortlich ist, ist die Intensivierung der Chemotherapie. Weitere Faktoren sind ein Rückgang der Rezidivrate und der Häufigkeit therapierefraktärer Erkrankungen durch Weiterentwicklung der antineoplastischen Therapie sowie Fortschritte im Bereich der Supportivtherapie, der Transfusionsmedizin, der Stammzelltransplantation und der Intensivmedizin (Pui et al., 2004).

Den Patienten, denen durch konventionelle Chemo- und Bestrahlungstherapie kein langfristiges Überleben ermöglicht werden kann, steht als weiteres Therapieelement die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zur Verfügung. Dieses therapeutische Verfahren ermöglicht durch eine Intensivierung der antineoplastischen Therapie im Sinne einer Hochdosistherapie und durch eine durch „allogene“ Spender-Zellen hervorgerufene, immunologische Anti-Leukämie-Wirkung eine weitere Senkung der Rezidivrate.

Insgesamt bringt die vorgenannte Intensivierung der antineoplastischen Therapie aber auch ein verändertes Risikoprofil mit sich: durch längere Therapien, höhere Dosisintensitäten, Kombinationen mehrerer Chemotherapeutika und intensivere Rezidivbehandlungen, die längere Phasen der Neutropenie nach sich ziehen, erleiden mehr Patienten Organtoxizitäten und andere Komorbiditäten und hierdurch steigt das Risiko infektiologischer Komplikationen (Lehrnbecher et al., 2004). Durch die therapiebedingte Beeinträchtigung des angeborenen und erworbenen Immunsystems stellen auch Erreger mit nur geringer Virulenz eine große Bedrohung für diese Patienten dar (Danai et al., 2006). Bei Kindern

mit onkologischen Erkrankungen stellen diese Infektionen eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität dar (Slats et al., 2005, Wehl et al., 1999, Freycon et al., 2008). Schwere und Häufigkeit der Infektionen hängen von zwei Faktoren ab: a) der Abwehrlage des Patienten, welche wiederum von Art und Intensität der durchgeführten Therapie bestimmt wird und b) der Pathogenität des Erregers sowie der Intensität der Exposition. In den 1960er Jahren betrug die Letalität bei bakteriellen Infektionen und Sepsis noch etwa 84%, in den 1970er Jahren noch immer 44% (Bodey et al., 1978). In jüngsten Studien zeigt sich eine infektassoziierte Mortalität bei Krebspatienten in Neutropenie von nur noch 4-7%. Diese deutliche Verbesserung konnte vor allem durch den frühen Einsatz empirischer antibiotischer Medikamente erzielt werden (Bucaneve et al., 2005, Cometta et al., 2003, Neumann et al., 2013). Vor allem Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen, und in dieser Gruppe vor allem Patienten mit AML, leiden häufiger unter Infektionen als Patienten mit soliden Tumoren (Auletta et al., 1999, Madani, 2000). Von diesen Leukämiepatienten besitzen wiederum diejenigen, bei denen eine HSZT von einem unverwandten Fremdspender (*matched unrelated donor* - MUD) oder einem haploidentischen Elternspender durchgeführt wurde, ein erhöhtes Infektionsrisiko.

## **1.2 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation und infektiologische Komplikationen**

Patienten mit hämatologisch-onkologischer Erkrankung, bei denen der Einsatz konventioneller Chemotherapie und Radiotherapie nicht zum Erreichen einer dauerhaften Remission führt, steht als weitere Therapiemöglichkeit eine autologe oder allogene HSZT zur Verfügung. Eine Transplantation von Stammzellen eines unverwandten Fremdspenders wurde erstmals 1968 durchgeführt. Mittlerweile stellt die HSZT für eine Vielzahl von Patienten die einzige kurative Therapieoption dar. Dies trifft auch für pädiatrische Patienten in zweiter kompletter Remission einer ALL und AML sowie mit Hochrisiko-Leukämien in erster Remission zu (Borgmann et al., 2003, Bader et al., 2004, Balduzzi et al., 2005, Schrauder et al., 2006, Klingebiel et al., 2010). Zunächst war man der Meinung, dass das kurative Potential der HSZT vornehmlich durch eine *Hochdosis*-Chemotherapie vermittelt wird, die eine Auslöschung der malignen Zellen zur Folge hat, von der sich das körpereigene Knochenmark jedoch auch nicht mehr erholen kann. Seit den 1990er Jahren

ist jedoch bekannt, dass vor allem der graft-versus-leukemia (GvL) Effekt eine wichtige Voraussetzung für eine Heilungschance darstellt (Horowitz et al., 1990). Hierbei richten sich die allogenen Spenderzellen gegen noch im Organismus verbliebene Leukämie- oder Tumorzellen und dadurch erleiden Patienten nach allogener HSZT seltener einen Rückfall als nach der Transplantation patienteneigener, autologer Stammzellen.

Im Jahr 1999 wurden in Europa mehr als 2500 hämatopoetische Stammzelltransplantationen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (Miano et al., 2007). Während lediglich ein kleiner Teil dieser Transplantationen bei Patienten mit soliden Hochrisikotumoren, wie dem Neuroblastom oder dem Ewing-Sarkom, unter Verwendung autologer Stammzellen erfolgte (Burdach et al., 2003, Berthold et al., 2005), werden bei einem Großteil der Stammzelltransplantationen allogene, also von einem anderen Individuum stammende, „fremde“ Stammzellen verwendet. Zu den letztlich durch eine allogene HSZT heilbaren Grunderkrankungen zählen die ALL und AML, die myelodysplastischen Syndrome (MDS), schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und hämatologische Erkrankungen wie die Thalassämie oder die Sichelzellerkrankung (Locatelli and Pagliara, 2012, Cavazzana-Calvo et al., 2013, Bierings et al., 2007, Mehta and Davies, 2008, Shenoy and Smith, 2008).

Während Rezidive der Grunderkrankung die Haupttodesursache nach allogener HSZT bei Patienten mit malignen Erkrankungen darstellen (Eapen et al., 2004), stehen neben der durch allogene Spender-Immunezellen verursachten Graft-versus-host-disease und Organtoxizitäten vor allem Infektionen im Vordergrund und sind zu einem großen Teil für Morbidität und Mortalität nach HSZT verantwortlich (Sable and Donowitz, 1994).

Ursächlich hierfür ist einerseits die vorübergehende humorale und zelluläre Immundefizienz, die durch die zeitlich begrenzte Gabe immunsuppressiver Medikamente wie Cyclosporin A (CSA) oder Mycophenolatmofetil (MMF) hervorgerufen wird und andererseits die, je nach Transplantatsart, nur langsam und schrittweise verlaufende Rekonstitution des Immunsystems durch Spenderimmunezellen (Parkman and Weinberg, 1997, Olkinuora et al., 2007, Benjamin et al., 2002). Im Falle eines stabilen Anwachsens der Spender-Stammzellen ist die Neutropenie nach Hochdosischemotherapie zumeist von absehbarer und relativ kurzer Dauer. Allerdings ist die infektassoziierte Letalität während der Neutropenie geringer als in der Zeit danach (Einsele et al., 2003). Denn je nach Art der

Transplantation ist die Zeitspanne, in der aufgrund von Konditionierung, Immunsuppression oder Transplantatmanipulation noch keine ausreichenden Werte für CD4+ T-Lymphozyten erreicht werden und die Patienten dadurch besonders anfällig für Infektionen mit Viren und Pilzen sind, sehr variabel. Neben einer CD4+ T-Lymphozytopenie sind auch verringerte Immunglobulinwerte und das Auftreten einer chronischen GvHD (cGvHD) Risikofaktoren für Infektionen nach HSZT Infektionen (Einsele et al., 2003). Eine weitere Folge der Hochdosischemotherapie ist ein Verlust des zuvor erworbenen Impfschutzes durch Zerstörung des hämatopoetischen und lymphatischen Systems (Prager et al., 1992, Ljungman et al., 1995, Parkkali et al., 1996, Meisel et al., 2007).

### **1.3 Invasive Aspergillose**

Für onkologische Patienten, vor allem auch für Kinder und Erwachsene nach allogener HSZT, stellen invasive Pilzinfektionen eine herausragende Ursache für Morbidität und Mortalität dar (Lehrnbecher et al., 2013). Beispielsweise werden etwa zwei Drittel aller therapieassoziierten Todesfälle in den ersten 6 Therapiewochen bei AML-Patienten durch Infektionen hervorgerufen und bei ca. 25% dieser Patienten handelt es sich um eine invasive Pilzinfektion (Creutzig et al., 2004, Lehrnbecher et al., 2007). Die häufigsten Erreger von oberflächlichen und invasiven Mykosen sind *Candida* spezies (spp.) und *Aspergillus* spp. Der Großteil der invasiven Pilzinfektionen wiederum wird durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufen. Weitere Erreger sind *A. niger*, *A. flavus* und *A. versicolor* (Morgan et al., 2005, Pagano et al., 2007).

Zu einem überwiegenden Teil kommt es bei der invasiven Aspergillose (IA) zu schwerwiegenden Infektionen der unteren Luftwege, aber auch der Nasennebenhöhlen. In seltenen Fällen betrifft die Infektion die Haut und andere Weichteile. Die Übertragung der Sporen erfolgt aerogen. Besonders schwerwiegende Komplikationen stellen eine Streuung der IA in das ZNS dar sowie pulmonale Blutungen durch Gefäßarrodiierungen.

Ein vorrangiges Problem ist die häufig verzögerte Diagnosestellung der IA. Diese überträgt sich unmittelbar auf den verzögerten Start einer antimykotischen Therapie, was sich wiederum negativ auf die Überlebenschancen der Patienten auswirkt (Wheat and Walsh,

2008). Dementsprechend wichtig ist es, bereits bei ersten Anzeichen einer Infektion eine frühzeitige Therapie einzuleiten (Link et al., 2003, Maschmeyer et al., 2003).

Daher ist neben der Früherkennung die effektive Prophylaxe der IA in Zielgruppen, die ein erhöhtes Risiko für IA und Inzidenzen von über 10% aufweisen, eine weitere wichtige Maßnahme. Diese Zielgruppe umfasst Patienten mit AML, Hochrisiko-ALL, Leukämieerzidiven und Patienten nach allogener HSZT (Tragiannidis et al., 2012). Bei HSZT-Patienten besteht eine Gefährdung durch *Aspergillus* spp. vor allem in der Frühphase (Transplantation bis Engraftment) und in der mittleren Phase (Engraftment bis Tag +100) nach HSZT, da es hier zunächst zu einer ausgeprägten Schleimhautschädigung und Granulozytopenie kommt und in der weiteren Folge durch die immunsuppressive Therapie, die langsame Rekonstitution des Spender-Immunsystems im Patienten sowie ggf. das Auftreten einer GvHD eine Beeinträchtigung der spezifischen Immunität hervorgerufen wird. Im Falle einer chronischen GvHD oder einer verzögerten Immunrekonstitution besteht aber auch mehr als 100 Tage nach HSZT noch ein erhöhtes Risiko an einer invasiven Aspergillose zu erkranken (Lehrnbecher et al., 1997).

Zur genauen Klassifizierung der IA bei Kindern gibt es keine spezifischen, international akzeptierten Kriterien. Daher werden auch pädiatrische Patienten mit invasiver Aspergillose anhand der MSG- (Mycoses Study Group of the United States) und EORTC-Richtlinien (European Organization for Research and Treatment of Cancer) in gesicherte, wahrscheinliche und mögliche invasive Aspergillosen eingeteilt (Ascioglu et al., 2002, Bohme et al., 2009, Wheat and Walsh, 2008, De Pauw et al., 2008). Die Klassifizierung beruht auf Patientencharakteristika bzw. daraus resultierenden Risikofaktoren, mikrobiellen und histopathologischen Untersuchungen sowie klinischen Faktoren (siehe Tabelle 1):

Eine gesicherte Aspergillose liegt vor, wenn histopathologische bzw. mikrobiologische Untersuchungen von Geweben, welche durch Biopsie oder Autopsie gewonnen wurden, den Nachweis von *Aspergillus* spp. erbringen oder der kulturelle Nachweis des Erregers aus normalerweise sterilem Untersuchungsmaterial gelingt.

Das Vorliegen einer Aspergillose gilt als wahrscheinlich, wenn bei einem Patienten nach oder während einer Neutropenie, einer Kortikosteroidtherapie oder einer immunsuppressiven Therapie, mikrobiologische oder radiologische Untersuchungen sowie klinische Symptome mit einer Aspergillose vereinbar sind. Diese mikrobiologischen Untersuchungen beinhalten den mikroskopischen Nachweis, die Kultur der *Aspergillus*

spp. oder den laborchemischen Nachweis einer Galaktomannan-Antigenämie in zwei aufeinander folgenden Blutproben. Radiologisch bedarf es des Nachweises von neuen Infiltraten, einer milchglasartigen Trübung um einen nodulären Herd (Halo-sign), eines Luftsichelzeichens oder einer Kavernenbildung in einer hochauflösenden Computertomographie des Thorax. Jede andere Art von Infiltrat stellt in Verbindung mit klinischen Zeichen einer Infektion des unteren Respirationstrakts ebenso ein erfülltes Kriterium dar.

Gesicherte IA	Histopathologie + Kultur	
Wahrscheinliche IA	1 Wirtskriterium + 1 mikrobiol. Kriterium + 1 klinisches Kriterium	<b>Wirt:</b> Neutropenie, Fieber, Immunsuppressive Therapie, Steroide, Graft-versus-host-disease <b>Mikrobiologisch:</b> Positive Kultur aus Sputum, Brocho-alveoläre Lavage. Nachweis von Galacto-mannan oder $\beta$ -D-glucan im Serum <b>Computertomographie:</b> Halo-sign, Luftsichel, Kavitation mit Konsolidierung
Mögliche IA	1 Wirtskriterium + 1 mikrobiol. Kriterium <i>ODER</i> 1 klinisches Kriterium	Weitere spezifische Zeichen und Symptome Computertomographie: Halo-sign, air-crescent, cavity Neue Infiltrate + spezifische pulmonale Zeichen (z.B. Hämoptysis)

Tabelle 1: **Kriterien für gesicherte, wahrscheinliche und mögliche invasive Aspergillusinfektionen (IA) gemäß der MSG- (Mycoses Study Group of the United States) und EORTC-Richtlinien (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Richtlinien**

Eine mögliche IA wird definiert als das Vorliegen von zumindest einem Wirtskriterium in Verbindung mit einem mikrobiologischen Kriterium oder zwei klinischen Kriterien.

Es gibt keine einzelne Behandlungsstrategie, die bei einer IA zum sicheren Therapieerfolg führt. Vielmehr ist eine Heilung meist nur durch ein Zusammenspiel von mindestens einem antimykotischem Medikament, der Rekonstitution des Immunsystems und, wenn möglich, einer operativen Sanierung möglich (Denning, 1998). Bei onkologischen Patienten wird der Einsatz von Voriconazol bzw. LAMB als *first-line* Therapie empfohlen (Maertens et al., 2011). Dieselben Medikamente gelten als Mittel der Wahl als Prophylaxe. Durch die beschriebenen diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten werden nur Therapieerfolgsraten von unter 60% erzielt (Cornet et al., 2002, Denning, 1996, Herbrecht et al., 2002, Lin et al., 2001).

#### **1.4 Pandemische Influenza A (H1N1) 2009**

Neben der Infektion mit und der Reaktivierung von potenziell lebensbedrohlichen Viren wie dem Zytomegalievirus (CMV), dem Adenovirus und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) kann die respiratorische Infektion mit Erregern wie dem Influenza-Virus für immunsupprimierte Patienten eine ebenso bedrohliche Situation darstellen. Zeitgleich mit dem Auftreten in der Normalbevölkerung in den Winter- und Frühjahrsmonaten, kommt es auch bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem zum Auftreten von respiratorischen Infektionen mit dem Influenzavirus. Allerdings sind Immungeschwächte im Vergleich zur Normalbevölkerung gefährdeter, Komplikationen einer Influenzainfektion zu erleiden. Infektionen mit diesen Virusstämmen sind nicht nur *per se* potentiell lebensbedrohlich durch das Hervorrufen schwerer Pneumonien, sondern sie können auch das Auftreten von Sekundärinfektionen mit anderen lebensbedrohlichen Erregern, wie Bakterien oder *Aspergillus* spp. begünstigen (Nichols et al., 2001, Marr et al., 2002). Bei HSZT-Patienten, die an einer durch Influenza hervorgerufenen Pneumonie leiden, beträgt das Risiko, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, 28% (Nichols et al., 2004).

Bei dem pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 (pH1N1) Virus, das im Jahr 2009 erstmals beim Menschen auftrat, handelt es sich um eine neuartige Variante aus einer nordamerikanischen und einer eurasischen Schweineinfluenza-Viruslinie (Dawood et al., 2009). Nur 3 Monate nachdem in den U.S.A. und in Kanada die ersten Fälle von pH1N1 berichtet wurden, wurde die Infektion zur Pandemie erklärt und erreichte im November

2009 ihren Höhepunkt (Bautista et al., 2010, Campbell et al., 2010). In diesen ersten Krankheitsepisoden kam es laut Weltgesundheitsorganisation WHO zu mehr als 18000 Todesfällen, die durch pH1N1 verursacht wurden (Sun et al., 2010). Serologische Untersuchungen zeigten, dass Kinder und Jugendliche vor dem Ausbruch der Pandemie keine Immunität gegen pH1N1 aufweisen konnten. Dieser fehlende Schutz könnte dafür verantwortlich sein, dass die Infektionsraten in der Gruppe der unter 25-jährigen am höchsten waren. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass antigenisch ähnliche humane Viren vor dem Jahr 1957 bereits in der Bevölkerung zirkulierten und dadurch exponierte, ältere Personen einen Antikörperschutz gegen pH1N1 aufweisen konnten (Hancock et al., 2009, Zhu et al., 2009).

Gemeinsam mit schwangeren und adipösen Menschen sind in der Kohorte der schweren Fälle von Infektionen mit pH1N1 besonders Säuglinge und Kleinkinder und Kinder mit chronischen Erkrankung überrepräsentiert (Louie et al., Webb et al., 2009, Louie et al., 2009, Jain et al., 2009, Bautista et al.). Zu letzteren zählen auch Patienten mit einem geschwächten Immunsystem, die eventuell ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweisen. Als Risikofaktoren wurden Immundefizienz, Kortikosteroidtherapie, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie HSZT während der Grippezeit postuliert (Buchbinder et al., 2011, Patel et al., 2010, Shah et al., 2012, Chemaly et al., 2012). Therapeutisch kommt bei Influenza A und somit auch bei pH1N1 der oral zu verabreichende Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir als Mittel der Wahl zum Einsatz. Verschiedene Studien beschäftigten sich in der ersten pH1N1 Saison mit der Wirksamkeit von Oseltamivir in der Normalbevölkerung und bei Kindern und konnten einen positiven Effekt nachweisen (Chien et al., 2010, Lee et al., 2010, Santa-Olalla Peralta et al., 2010, Yang et al., 2010, Fuhrman et al., 2011). Vier Monate nachdem die pH1N1-Infektionswelle zur Pandemie erklärt wurde, waren die ersten monovalenten, inaktivierten Impfstoffe wie Pandemrix® erhältlich. In der darauffolgenden Saison 2010/11 wurde der pH1N1 Impfstoff Teil des trivalenten saisonalen Grippeimpfstoffes.

Insgesamt verlief die pH1N1-Pandemie in Deutschland weniger dramatisch als befürchtet. Dennoch kam es in Deutschland zu einer erheblichen Krankheitslast und hunderten Todesfällen. Ein Großteil der Verstorbenen zeigte mindestens einen Risikofaktor wie das Vorliegen eines chronischen Grundleidens oder einer Schwangerschaft.

## 2 Ziele der Arbeit

Durch die Verbesserung der antineoplastischen Therapie und die fortschreitende Etablierung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation kommt supportiven Maßnahmen wie der Infektionsprophylaxe und –therapie eine zunehmend wichtigere Bedeutung in der Behandlung von pädiatrisch-onkologischen Patienten zu. Um potentiell gefährliche Infektionen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, ist es von großer Bedeutung, besonders gefährdete Patientengruppen zu identifizieren und für diese Patienten prophylaktische und therapeutische Behandlungsregime weiter zu entwickeln.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zunächst diejenigen pädiatrischen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen zu identifizieren, die in jeweils definierten Zeitabschnitten an einer Infektion mit dem pandemischen Influenza A H1N1 (2009) Virus bzw. an einer invasiven Aspergillose erkrankten, sowie anhand dieser beiden retrospektiven Erhebungen demographische Daten und klinische Charakteristika zur Präsentation und zum Krankheitsverlauf darzustellen und miteinander zu vergleichen. Zunächst sollte eine retrospektive Analyse der onkologischen Patienten der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Klinische Immunologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf durchgeführt werden, die von 2003 bis 2008 an einer invasiven Aspergillose erkrankten. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Identifikation derjenigen Patienten gelegt werden, die das höchste Risiko tragen, an einer invasiven Aspergillose zu erkranken. Außerdem sollte der mögliche Vorteil einer antimykotischen Prophylaxe beleuchtet werden und mit welchen Antimykotika eine bestehende Infektion bestmöglich therapiert werden kann.

Die zweite Studie untersuchte die Auswirkung der 2009/2010 aufgetretenen Pandemie des Influenza A (H1N1) 2009 Virus auf das onkologische und hämatologische Patientenkollektiv unserer pädiatrischen Klinik. Ein Schwerpunkt sollte auf eine ausführliche Charakterisierung des Patientenkollektivs und der klinischen Präsentation sowie auf die Darstellung komplizierter Krankheitsverläufe gelegt werden. Abschließend sollten Parallelen und Unterschiede dieser beiden potenziell lebensbedrohlichen Infektionen dargestellt werden. Für beide Studien liegt eine positive Bewertung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität vor (Referenznummern 3761 und 3561).

**3 Invasive aspergillosis in pediatric oncology patients: a rare event with poor prognosis-case analysis to plan better targeted prophylactic or therapeutic measurement, Babor, F., Schuster F, Mackenzie C, Meisel R, Schaper J, Sabir H, Siepermann M, Wessalowski R, Janßen G, Borkhardt A, and Laws HJ, Klin Padiatr., 224(3):160-5, (2012).**

**4 Epidemiology and clinical characteristics of pandemic (H1N1) 2009 influenza infection in pediatric hemato-oncology and hematopoietic stem cell transplantation patients, Babor, F., Grund S, Siepermann M, Oommen PT, Kuhlen M, Schuster FR, Laws HJ, Wessalowski R, Bienemann K, Janßen G, Adams O, Borkhardt A, and Meisel R, Transpl Infect Dis., 14(6):589-94, (2012)**

## 5 Diskussion

### 5.1 Invasive Aspergillose bei Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

614 Patienten (220 Pat. mit Leukämie/Lymphom, 321 Pat. mit soliden Tumoren und 73 Pat. mit anderen Malignomen) wurden aufgrund einer onkologischen Neudiagnose im Zeitraum von Juli 2003 bis Juli 2008 an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt. Im selben Zeitraum wurden insgesamt 141 Patienten aufgrund einer Rezidivdiagnose therapiert. Von diesen 755 Patienten erfüllten 24 (19 Pat. mit Neudiagnose, 5 Pat. mit Rezidiv) die EORTC/MSG Kriterien für eine gesicherte oder wahrscheinliche invasive Aspergillose und wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Patienten mit möglicher Aspergillose wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Inzidenz einer invasiven Aspergillose bei Patienten mit neu diagnostizierter onkologischer/hämatologischer Erkrankung betrug 3,1% (95% KI (Konfidenzintervall) 2,0-4,8%) und bei Patienten mit Rezidiv 3,5% (95% KI 1,3-8,3%). Im Vergleich zu ALL-Patienten (1%) oder Kindern mit soliden Tumoren (2%) zeigten Patienten mit AML ein signifikant erhöhtes Risiko (24%) an einer IA zu erkranken ( $p=0,0001$ ). Im Vergleich zu früheren Analysen zur Inzidenz der invasiven Aspergillose aus unserer Klinik aus den Jahren 1980 (Gobel et al., 1987) bzw. 2000 (Laws et al., 2007) zeigte sich zwar, dass die Inzidenz von Hochrisikoerkrankungen wie der AML oder dem AML-Rezidiv gleich blieben, allerdings die Zahl der Stammzelltransplantationen von einer HSZT im Jahr 1980 auf 10 im Jahr 2000 auf durchschnittlich 39 pro Jahr im Zeitraum von 2004 bis 2008 angestiegen ist. Obwohl jedoch die HSZT einer der unabhängigen Risikofaktoren für IA ist (Ruping et al., 2008), so hatte die steigende HSZT-Zahl keinen statistisch signifikanten Anstieg der IA Inzidenz vom Jahr 2000 (1,3%) bis zur aktuellen Studie (3,4%) zur Folge. Andere Studien zur IA bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen der letzten Jahre fanden zum Teil vergleichbare Inzidenzraten (Abbasi et al., 1999, Rubio et al., 2009), während eine andere Studie, die jedoch vergleichsweise mehr AML-Patienten beinhaltete, auch eine deutlich höhere Inzidenzrate (6,8%) hervorbrachte (Groll et al., 1999).

Der Großteil der Patienten (23 Pat.) präsentierte sich mit einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA). Von diesen zeigten 18 Patienten einen isolierten Befall der Lunge. Ähnlich hohe Anteile an IPA zeigen sich in der Literatur (Abbasi et al., 1999, Burgos et al., 2008, Groll et al., 1999). Im Gegensatz zu anderen Studien, in denen 10-18% der Patienten eine kutane Aspergillose aufwiesen (Abbasi et al., 1999, Burgos et al., 2008, Walmsley et al., 1993, Rubio et al., 2009), präsentierte sich in unserer Analyse jedoch kein Patient mit einer IA der Haut. 20 von 24 Patienten hatten ein Malignom als Grunderkrankung, mehr als die Hälfte davon litt an einer akuten Leukämie (13/20 Pat., 54%). Insgesamt 10 Pat. litten an einer AML (8 Neudiagnosen, 2 Rezidive) und jeweils ein Patient an ALL, juveniler myelomonozytäre Leukämie (JMML) und akuter biliniärer Leukämie (siehe Tabelle 2). Mit Ausnahme der Studie von Groll et al. (Groll et al., 1999), in der der Anteil an AML-Patienten deutlich höher lag, zeigt sich in der Literatur eine vergleichbare Verteilung der Grunderkrankungen.

Grunderkrankung	n	HSZT	n	Lokalisation	n
AML	8	Keine	10	Lunge	18
AML Rezidiv	2	Allogen	8	Lunge und andere	5
ALL	2	MUD	4	Andere	1
Solide Tumoren	2	MSD	4		
Andere	8	Haploident	3		
		Autolog	3		

Tabelle 2: **Klinische Charakteristika von 24 pädiatrischen Patienten mit invasiver Aspergillusinfektion, Art der HSZT und Lokalisation** AML – akute myeloische Leukämie, ALL – akute lymphatische Leukämie, HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation, MUD – *matched unrelated donor*, MSD – *matched sibling donor*

Im gesamten Studienzeitraum wurden an unserer Klinik 156 hämatologische Stammzelltransplantationen durchgeführt. Hierfür wurden in 86 Fällen allogene Stammzellen, in 58 Fällen autologe und bei 12 Patienten haploidente, von Elternspendern stammende Transplantate verwendet. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde vor IA Diagnosestellung eine HSZT durchgeführt. Hieraus ergeben sich IA-Inzidenzraten von 9,3% bei allogener HSZT, 7,2% bei HSZT von HLA-identen Fremdspendern, 12,9% bei HSZT von HLA-identen Geschwistern und 25% bei haploidenter HSZT. Frühere Studien

zeigten im Gegensatz dazu bei Patienten, die eine HSZT von HLA-identen Geschwistern erhielten, IA-Inzidenzraten von lediglich 8% bzw 3,5% (Hovi et al., 2000, Rubio et al., 2009).

Wie bereits erwähnt ist die HSZT ein unabhängiger Risikofaktor (Ruping et al., 2008), um an einer IA zu erkranken. Dennoch fanden sich in unserer Analyse 10 Patienten, bei denen vor IA Diagnose keine HSZT durchgeführt wurde. In diesem Kollektiv zeigt sich ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für IA (Ruping et al., 2008) vorherrschend, die AML. Fünf der 10 Patienten waren an einer AML erkrankt, 2 Patienten an schwerer aplastischer Anämie (SAA), sowie jeweils ein Patient an Keimzelltumor, ALL und Medulloblastom. Die Abwesenheit einer HSZT in dieser Patientengruppe könnte ein Grund dafür sein, dass lediglich in zwei Fällen eine antimykotische Prophylaxe durchgeführt worden war.

Eine pathohistologische Diagnosesicherung konnte in Operationsresektaten von 5 Patienten erfolgen. In 8 Fällen wurde eine broncho-alveoläre Lavage durchgeführt, ein Aspergillus Nachweis gelang in 50%. Ähnliche Detektions-Erfolgsraten von >40% zeigen sich bei der Detektion des Galaktomannan (GM) Antigens in der Lavage-Flüssigkeit (Brownback et al., 2013). Bei insgesamt drei Patienten konnten Aspergillus spp. im Sputum nachgewiesen werden. Im Falle der nachgewiesenen Keime handelte es sich ausschließlich um Aspergillus fumigatus. Ein weiteres Kriterium der EORTC/MSG Richtlinien ist der Nachweis des Galactomannan (GM) Antigens im Patientenserum. Obwohl diese Untersuchung in unserer Klinik z.B. bei AML Patienten oder bei Patienten nach HSZT routinemässig durchgeführt wird, gelang ein zweimaliger Nachweis nur bei der Hälfte der Patienten. Ein weiterer Punkt, der mit Erkenntnissen früherer Studien (Abbasi et al., 1999, Bochennek, 2010, Burgos et al., 2008, Cornely et al., 2009, Groll et al., 1999) übereinstimmt, ist die lange Dauer der neutropenischen Episoden im IA-Patientenkollektiv als weiterer Risikofaktor (mediane Dauer 40 Tage). Insgesamt bei 79% der Patienten war eine Neutropenie von mehr als 10 Tagen zu beobachten.

In unserer Analyse zeigte sich eine Mortalitätsrate der IA von 50%. Zwar zeigte der Vergleich mit der größten pädiatrischen IA-Analyse von Burgos et al. eine ähnliche Mortalitätsrate (52,5%) (Burgos et al., 2008), die Mortalitätsraten in den meisten anderen Studien waren mit 68-90% jedoch deutlich höher (Abbasi et al., 1999, Crassard et al., 2008, Lin et al., 2001, Rubio et al., 2009, Walmsley et al., 1993).

Bei Patienten, bei denen eine operative Sanierung der Aspergillusherde möglich war, kam es zu einer Remission der IA. Diese Ergebnisse unterstützen die Empfehlung, dass, wenn

möglich, eine Resektion der Aspergillome bzw. der Aspergillusherde durchgeführt werden soll (Denning, 1998).

Untersuchungen bezüglich der eingesetzten antimykotischen Therapie erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Remissionswahrscheinlichkeit bzw. der Gesamtüberlebensrate. Ein Grund dafür könnte sein, dass das untersuchte heterogene Patientenkollektiv verschiedene antimykotische Medikamente, häufig auch in variablen Kombinationen erhielt, so dass eine statistisch valide Analyse des Einflusses der Wahl des Antimykotikums auf der Therapieerfolg nicht möglichst war.

Insgesamt 8 Patienten wurden mit einer Kombination aus Voriconazol, Caspofungin und liposomales Amphotericin B LAMB, 6 Patienten mit Voriconazol und LAMB und 2 Patienten mit Voriconazol als Monotherapie behandelt. Weitere Therapiemöglichkeiten bestanden aus LAMB in Kombination mit Itraconazol und der Monotherapie mit LAMB. Ein einzelner Patient erhielt sogar vier verschiedene Antimykotika während der ersten drei Monate nach IA Diagnosestellung. Auch diese unterschiedlichen Therapieansätze betonen die Notwendigkeit prospektiver, randomisierter Studien.

In vier Fällen war die IA die unmittelbare Todesursache. Demgegenüber wird in der Literatur eine IA bedingte Mortalität von bis zu 55% berichtet (Rubio et al., 2009). Sieben der restlichen Patienten unserer Studie verstarben an ihrer Grunderkrankung und einer an den Folgen bzw. Komplikationen einer chronischen GvHD.

## **5.2 Infektionen mit dem pandemischen Influenza A (H1N1) 2009 Virus bei pädiatrischen hämato-onkologischen Patienten und Stammzelltransplantationsempfängern**

Im Erhebungszeitraum von Oktober 2009 bis Januar 2010 wurde bei 21 Patienten, die in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden, eine Infektion mit pH1N1 festgestellt. Der Großteil der Patienten (16 Pat., 76%) hatte ein Malignom als Grunderkrankung. Ein Drittel der Patienten litt an einer akuten Leukämie (4 Pat. mit ALL, 2 mit ALL Rezidiv und 1 Pat. mit AML Rezidiv). Die restlichen malignen Grunderkrankungen waren Lymphome (4 Pat.), Osteosarkome (2 Pat.) sowie Rhabdomyosarkom (RMS) und MDS (jeweils 1 Patient). Tabelle 3 enthält eine Auflistung der weiteren Grunderkrankungen sowie der Patientencharakteristika.

Ähnlich wie im Großteil der bisher verfügbaren Studien zur Auswirkung der pH1N1 Pandemie auf Kinder mit onkologischen Erkrankungen und Patienten nach HSZT (Launes et al., 2010, Cost et al., 2011, Amayiri and Madanat, 2011), kam es auch in unserem Patientenkollektiv zu keinen Todesfällen und meist milden Krankheitsverläufen. Dennoch gibt es auch Einzelfallberichte über pH1N1 bedingte Todesfälle bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen (Sule et al., 2011). Eine andere Studie berichtet gar von einer Mortalitätsrate von 12% (Altmann et al., 2011). Hierbei handelt es sich zwar auch um pädiatrische Patienten, der Anteil an Patienten mit einer chronischen Grunderkrankung betrug 75%, insgesamt 16% waren immunsupprimiert, allerdings war die Studienkohorte ausnahmslos kritisch krank und intensivtherapiepflichtig. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv fand sich im Gegensatz dazu jedoch kein Patient, der im Verlauf der pH1N1-Infektion intensiv- oder beatmungspflichtig wurde.

Dennoch gab es auch einzelne Patienten in unserer Studie, die nur durch hohen Therapieaufwand mit Sauerstoffbedarf und Adaption der Medikamente erfolgreich behandelt werden konnten: ein Patient mit ALL erkrankte an einer pH1N1-Infektion während der myeloablativen Hochdosischemotherapie vor einer geplanten haploidenten HSZT und war bereits zum Zeitpunkt der Infektion schwer immunsupprimiert. Bei einem anderen ALL-Patienten wurde die pH1N1-Infektion nur wenige Tage nach einem Intensivchemotherapieblock gemäß eines Rezidiv-Therapieprotokolls diagnostiziert. Beide Patienten zeigten bei Diagnosestellung eine ausgeprägte Neutropenie und Lymphopenie. Im Falle des HSZT-Patienten waren die behandelnden Ärzte aufgrund des fehlenden Ansprechens auf die Therapie mit Oseltamivir gezwungen, die Therapie umzustellen. Da ein anderer Neuraminidase-Inhibitor (Zanamivir) aufgrund einer ausgeprägten Mukositis, die Folge der Chemotherapie war, nur für wenige Tage inhalativ verabreicht werden konnte, musste auch diese Darreichungsform umgestellt werden. Man entschied sich schließlich im Rahmen eines individuellen Heilversuchs für eine intravenöse Verabreichung und innerhalb weniger Tage waren keine Anzeichen und Symptome einer pH1N1 Infektion mehr nachweisbar. Der zweite Patient konnte nach 5-tägiger stationärer Therapie mittels Oseltamivir in gutem Allgemeinzustand und mit regeneriertem Blutbild in die ambulante Betreuung entlassen werden.

<b>Grunderkrankung</b>	<b>n</b>	<b>HSZT</b>	<b>n</b>	<b>Therapiephase</b>	<b>n</b>
ALL	4	Keine	16	Hochdosischemotherapie	1
ALL Rez.	2	Allogen	4	Intensivchemotherapie	1
AML Rez.	1	MUD	3	Erhaltungstherapie	3
Lymphom	4	MSD	1	Nachsorge	10
Osteosarkom	2	Autolog	1	Ambulante Betreuung	6
Rhabdomyosarkom	1				
MDS	1				
Fanconi Anämie	2				
Sphärozytose	1				
Pyropoikilozytose	1				
Beta-Thalassämie	1				

Tabelle 3: **Klinische Charakteristika von 21 pädiatrischen Patienten mit pH1N1 Infektion, Art der HSZT und Therapiestadium** AML – Akute myeloische Leukämie, ALL – Akute lymphatische Leukämie, MDS – Myelodysplastisches Syndrom, HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation, MUD – *matched unrelated donor*, MSD – *matched sibling donor*

Insgesamt drei Patienten erhielten zum Diagnosezeitpunkt eine Erhaltungstherapie gemäß ALL- (2 Pat.) bzw. CWS-(Cooperative Weichteilsarkom-) Behandlungsprotokoll mittels Methotrexat und Purinethol (ALL) bzw. Trofosamid und Idarubicin (RMS). Aufgrund des guten Allgemeinzustands und des milden klinischen Verlaufs der Infektion, konnten diese Patienten großteils ohne antivirale Therapie ambulant geführt werden. Generell zeigte unsere Studie die Möglichkeit auf, onkologische Patienten mit pH1N1 Infektionen ambulant zu beobachten und sofern es der Allgemeinzustand zuließ auch auf eine antivirale Therapie mittels Oseltamivir zu verzichten.

Bei drei Patienten wurde vor der Infektion eine Impfung gegen pH1N1 mittels Pandemrix® durchgeführt: bei zwei Patienten wurde die pH1N1 Diagnose einen Tag nach der Impfung festgestellt, während der dritte Patient die Impfung bereits 19 Tage zuvor erhielt. In den folgenden Grippesaisonen, wenn durch eine pH1N1-Komponente des saisonalen Influenzaimpfstoffes, die Impfquote im Kollektiv der immunsupprimierten Patienten deutlich höher sein wird als im Zeitraum unserer Untersuchung, bedarf es umfassender, prospektiver Studien, um bei Kindern mit hämato-onkologischen

Erkrankungen die Immunogenität von pH1N1 Impfstoffen zu analysieren und so das Impfansprechen und dadurch den Schutz vor einer pH1N1 Infektion zu optimieren.

Bei etwa einem Viertel der Kohorte wurde vor der pH1N1 Diagnose eine HSZT durchgeführt. Bei vier Patienten handelte es sich um eine allogene HSZT (3 MUD Transplantationen und eine MSD Transplantation) und ein Patient erhielt eine autologe HSZT. Allerdings betrug der mediane Zeitraum zwischen HSZT und pH1N1 Diagnose 375 Tage, sodass das Immunsystem bereits als rekonstituiert anzusehen war.

Sowohl die klinischen Symptome als auch die radiologischen Zeichen erwiesen sich als unspezifisch: zwar wiesen alle Patienten Husten und Fieber ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) als gemeinsame Symptome auf, diese lieferten jedoch nur den klinischen Hinweis auf einen Infekt der oberen/unteren Atemwege. Aufgrund der in der Regel milden klinischen Symptome wurde nur bei zwei Patienten eine Bildgebung veranlasst. Auch hier zeigten sich keine wegweisenden Befunde: unspezifische Zeichen einer Bronchitis/Peribronchitis, sowie Infiltrate als Zeichen eines Infektes der unteren Atemwege. Eine Diagnosestellung bzw. -sicherung war somit nur durch *real time* (RT)-PCR möglich.

Nach der Bestätigung der H1N1 Diagnose wurde in 13 Fällen (62%) Oseltamivir als Virostatikum verabreicht, bei gutem Allgemeinzustand wurde in Einzelfällen auch darauf verzichtet. Im Vergleich dazu zeigten Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv eine höhere Behandlungsrate (82-93%) (Caselli et al., 2010, Cost et al., 2011). Dieser Unterschied spiegelt das Fehlen von Richtlinien zur Behandlung der pH1N1 Influenza wider. Eine Therapie mittels eines Neuraminidaseinhibitors wurde verabreicht, wenn der betreuende Arzt es für indiziert erachtete, jedoch gab es keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie durch eine höhergestellte Behörde. Insgesamt wurden fünf Patienten zur i.v. antibiotischen Therapie und klinischen Beobachtung stationär aufgenommen, um bei dem Verdacht auf eine bakterielle Infektion frühestmöglich zu behandeln. Dieser Prozentsatz von 24% an antibiotisch behandelten pH1N1 Patienten ist vergleichbar mit der Literatur (Cost et al., 2011). Im Gegensatz zu früheren Studien (Jain et al., 2009) zeigte sich jedoch keine Häufung von schwerem Erkrankungsverlauf, Intensivpflichtigkeit und Tod bei antibiotisch behandelten pH1N1 Patienten.

Obwohl es in der Literatur immer wieder Berichte über pH1N1 assoziierte Todesfälle bei Kindern gibt, zeigte unsere Studie ausnahmslos Krankheitsverläufe, die durch passende antivirale Medikamente und geeignete Supportivmassnahmen beherrschbar waren oder durch engmaschige Beobachtung kontrolliert werden konnten. Dennoch bedarf es in

Zukunft weiterer systematischer Untersuchungen, um für dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv ein bestmögliches therapeutisches Therapiekonzept zu etablieren.

### **5.3 Gemeinsamkeiten und Unterschiede von invasiver Aspergillose und pandemischer Influenza A (H1N1) 2009**

Vergleichbar zum saisonalen Influenza-Virus, so zeigten auch Infektionen mit dem pH1N1-Virus einen Häufigkeitsgipfel in den Wintermonaten bis zum Frühjahr (Bautista et al., 2010). Zum einen empfehlen nationale Einrichtungen wie das Robert-Koch Institut ab den Herbstmonaten eine Immunisation gegen die häufigsten Influenzastämme, zu denen seit 2009 das pH1N1-Virus zählt. Andererseits gelten in diesen Zeiträumen für onkologische Patienten noch strengere hygienische Vorschriften beispielsweise in Bezug auf das Meiden größerer Menschenansammlungen. Anders verhält es sich mit dem Auftreten von Fadenpilzinfektionen. *Aspergillus* spp. kommen ubiquitär vor, somit muss davon ausgegangen werden, dass auch bei diesem Erreger ein vollständiger Schutz nicht möglich ist. Neben dem endogenen Ursprung durch asymptomatische Besiedelungen des Respirationstrakts und des paranasalen Sinus, die bereits vor Therapiebeginn bestehen können, sind invasive Aspergillosen bei hämatoonkologischen Patienten zum überwiegenden Teil exogenen Ursprungs (Lass-Flörl et al., 1999, Denning, 1991). Dieser Aspekt wiederum ermöglicht beispielsweise bei HSZT-Patienten und Patienten mit langer Aplasiedauer eine Expositionsprophylaxe durch Unterbringung in Isolationszimmern mit raumlufttechnischen Filteranlagen.

Bei beiden Erregern kommt es primär zu einer Infektion des Respirationstraktes. Während das pH1N1-Virus in der Regel vornehmlich die oberen Atemwege beeinträchtigt und dadurch Symptome wie Rhinitis und Husten hervorruft, so besiedeln Fadenpilze vor allem die tieferen Atemwege. Somit gestaltet sich bei IA der Erregernachweis naturgemäß schwieriger als bei pH1N1. Aufgrund des einerseits einfach durchzuführenden Virusnachweis aus Rachenspülwasser und Sputum durch RT-PCR und der andererseits unspezifischen Zeichen in Röntgen und CT ist eine Bildgebung zur pH1N1 Diagnosesicherung meist nicht zielführend. Im Gegensatz dazu verhelfen charakteristische Befunde von computertomographischen Untersuchungen wie Luftsichelbildung, Kavitationen oder dem sogenannten Halo-sign zur weiteren differentialdiagnostischen

Eingrenzung und sind auch zur Diagnosestellung einer gesicherten oder wahrscheinlichen IA erforderlich.

Zwar steht mit dem serologischen Nachweis einer GM-Antigenämie ein zusätzliches diagnostisches Mittel zum indirekten Nachweis von Aspergillus aus einer Blutprobe zur Verfügung, allerdings zeigten unsere Untersuchungen nur bei 50% der Patienten den Nachweis bei zwei aufeinander folgenden Untersuchungen, wie es die diagnostischen Kriterien der MSG/EORTC Richtlinien fordern. In selteneren Fällen kommt es bei der IA zur Besiedelung der Nasennebenhöhlen, des ZNS oder anderer Organe wie der Augen. In diesen Fällen führt meist nur der Lokalbefund und der pathohistologische oder kulturelle Nachweis von Aspergillus spp. in Resektaten zur Diagnose.

Einige Monate nach Ausbruch der pH1N1-Pandemie wurden erste Impfstoffe gegen pH1N1 entwickelt und schließlich auch zugelassen (Fukase et al., 2012). Mittlerweile ist der pH1N1-Impfstoff Bestandteil des trivalenten saisonalen Impfstoffes und sein Einsatz bei hämatologischen Patienten empfohlen. Im Gegensatz dazu, ist als Schutz gegen das Auftreten einer IA neben einer Expositionsprophylaxe durch Isolationszimmer und raumluftechnische Anlagen lediglich eine empirische antimykotische Prophylaxe möglich, deren Einsatz nur in Hochrisikogruppen gerechtfertigt ist (Neutropenie, AML, HSZT). Dies begründet sich auch im relevanten Nebenwirkungsprofil der prophylaktischen Medikamente wie LAMB (Nebenwirkung: Nierentoxizität) oder Voriconazol (Hepatotoxizität, Inhibition von Cytochrom P-450 und Interaktion mit Chemotherapeutika). Besser verträgliche orale Medikamente wie Posaconazol besitzen hingegen bei pädiatrischen Patienten keine Zulassung. Ausserdem sind Bioverfügbarkeit und Compliance der Patienten bei oralen Medikamenten limitierende Faktoren.

Genau wie bei dem bei pH1N1 empfohlenen Oseltamivir, so gibt es bei Patienten mit grundsätzlich effektiven antimykotischen Medikamenten Therapieversager. Bei einem unserer Studienpatienten wurde auf zunächst inhalatives und in weiterer Folge intravenös verabreichtes Zanamivir gewechselt. Dieser individuelle Heilversuch führte zu einer persistierenden Viruskontrolle. Im Falle der IA konnten wir Fälle der Therapierefraktärität sowohl unter LAMB als auch unter Voriconazol identifizieren. Während eine Eskalation der LAMB Dosis zu keiner suffizienten Besserung führte, so konnte in anderen Fällen durch eine Umstellung der Applikation von Voriconazol von oral auf intravenös eine ausreichende Verbesserung des Behandlungserfolges erzielt werden. Eine Restitutio ad integrum trat bei allen Patienten nach Infektion mit pH1N1-Virus ein. Im Gegensatz dazu

können sich Aspergillusherde innerhalb des Respirationstraktes derart konsolidieren, dass auch trotz geeigneter antimykotischer Therapie keine Verbesserung der Symptomatik bzw. des Lokalbefundes mehr zu erreichen ist. Im Falle dieser Konsolidierungen ist eine operative Sanierung des Herdes indiziert. Bei denjenigen Patienten der Studienkohorte, bei denen eine Aspergillomresektion durchführbar war, führte dies gemeinsam mit der durchgeführten antimykotischen Therapie zur Remission.

Die durchgeführten, retrospektiven Analysen zeigten einen zumeist milden Verlauf der Infektion mit dem pH1N1-Virus in der Kohorte der pädiatrischen, hämato-onkologischen Patienten. Selbst Patienten unter Hochdosis- oder Intensivchemotherapie wurden nicht intensivpflichtig, entwickelten lediglich im Einzelfall transienten Sauerstoffbedarf und zeigten nach effizienter Oseltamivir- bzw. Zanamivirtherapie eine stabile Erholung des Allgemeinzustands. Als größtes Problem zeigte sich in der Folge eine Verzögerung der antineoplastischen Therapie. Demgegenüber zeigten Patienten mit IA oft schwere Krankheitsverläufe und in der Gesamtkohorte war eine Aspergillus-spezifische Mortalität von 17% und eine Gesamtmortalität von 50% zu verzeichnen.

## 6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit hat prophylaktische und therapeutische Strategien zur Optimierung der Supportivtherapie bei Infektionen mit dem pandemischen Influenza (H1N1) 2009 Virus sowie der invasiven Aspergillose bei Kindern mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen untersucht. Zudem wurden für diese seltenen Erkrankungen klinische und demographische Charakteristika analysiert und miteinander verglichen.

Durch unsere Studie konnten Erkrankungen wie die AML oder das AML Rezidiv, eine vorausgegangene allogene oder haploidente HSZT sowie eine verlängerte Neutropenie als Risikofaktoren für eine IA bestätigt werden. Sofern sich die Möglichkeit einer operativen Sanierung ergab, so konnte regelmäßig eine Remission der IA erreicht werden. Aufgrund der Limitationen dieser Studie, nämlich des retrospektiven Charakters, sowie der geringen Fallzahlen können keine Schlußfolgerungen bezüglich des optimalen prophylaktischen Vorgehens abgeleitet werden. Allerdings schien es vorteilhaft zu sein, im Falle einer Durchbruchinfektion unter antimykotischer Prophylaxe auf ein anderes Präparat umzustellen oder zumindest, im Falle von Voriconazol, die Applikationsart - von oral auf intravenös - zu wechseln, da sich nach solchen Änderungen eine Remission der IA zeigte. Jedoch auch in bezug auf die Wahl der medikamentösen Therapie können nur einzelne Fälle verglichen werden und die Notwendigkeit prospektiver Studien im Kindesalter wird dadurch nur bekräftigt.

Während bei Kindern mit pH1N1 Infektion in der Literatur in Fallserien Todesraten von bis zu 12% beschrieben sind, kam es in unserem Kollektiv zu keinem einzigen Todesfall und meist zu einem milden Krankheitsverlauf. Allerdings zeigte sich eine andere, potentiell bedrohliche Komplikation durch die pH1N1 Infektion: eine Verzögerung der antineoplastischen Therapie. Hierdurch können, auch wenn sich der Verlauf der pH1N1 Infektion schlußendlich milde darstellt, Progress oder Rezidiv der Grunderkrankung begünstigt werden. Daher ist es besonders wichtig, diesen Patienten einen geeigneten Schutz vor dieser Erkrankung zukommen zu lassen.

Zu diesem Zweck wurden seit der Zulassung des ersten Impfstoffes gegen pH1N1 unterschiedliche Impfstrategien verfolgt. Waren es in den ersten Monaten noch monovalente pandemische Impfstoffe, deren Wirkung mit einem Adjuvans verstärkt wurden, so wurde der pH1N1-Impfstoff ab der folgenden Saison 2010/11 Teil des saisonal

empfohlenen, trivalenten Grippeimpfstoffes ohne Wirkungsverstärker. Im Anschluß an die hier beschriebenen Studien führten wir eine prospektive Impfstudie an unserer Klinik durch. Zunächst wurde in der Saison 2009/10 bei 45 pädiatrischen Patienten mit onkologischen, hämatologischen und immunologischen Erkrankungen eine Impfung mit dem Adjuvans-verstärkten monovalenten Impfstoff Pandemrix® durchgeführt und das Ansprechen und die Verträglichkeit untersucht. In der darauffolgenden Saison sollte die Frage nach Antigenität und Sicherheit der pH1N1 Komponente im trivalenten Grippeimpfstoff mit und ohne vorausgegangene Impfung mittels Adjuvans-verstärktem monovalentem Impfstoff Pandemrix® untersucht werden. Hierfür wurden 89 Patienten in die Studie eingeschlossen, 32 davon erhielten ein Jahr zuvor bereits eine Impfung mittels Pandemrix®. Zwar zeigte sich hier eine überraschend niedrige Schutzrate nach einmaliger Impfung mit Pandemrix® bei immunsupprimierten Patienten, jedoch waren es genau diese bereits einmal mit Pandemrix® geimpften Patienten, die in der darauffolgenden Saison dann besser auf eine Impfung mit dem trivalenten saisonalen Grippeimpfstoff angesprochen haben.

Um die Wirkung der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen bei IA und pH1N1 Infektionen, aber auch Maßnahmen zur Verhütung dieser Infektionen wie die saisonale Influenza-Impfung mit unterschiedlichen Impfstoffen und den Einsatz prophylaktischer Antimykotika bei hämato-onkologischen Kindern weitergehend untersuchen zu können, bedarf es prospektiver Studien. Nur so wird es möglich sein, evidenz-basierte Aussagen und Therapieempfehlungen für diese seltenen Erkrankungsbildern entwickeln zu können.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABBASI, S., SHENEP, J. L., HUGHES, W. T. & FLYNN, P. M. 1999. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis*, 29, 1210-9.
- ALTMANN, M., FIEBIG, L., SOYKA, J., VON KRIES, R., DEHNERT, M. & HAAS, W. 2011. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis*, 17, 186-92.
- AMAYIRI, N. & MADANAT, F. 2011. Retrospective analysis of pediatric cancer patients diagnosed with the pandemic H1N1 influenza infection. *Pediatr Blood Cancer*, 56, 86-9.
- ASCIOGLU, S., REX, J. H., DE PAUW, B., BENNETT, J. E., BILLE, J., CROKAERT, F., DENNING, D. W., DONNELLY, J. P., EDWARDS, J. E., ERJAVEC, Z., FIERE, D., LORTHOLARY, O., MAERTENS, J., MEIS, J. F., PATTERSON, T. F., RITTER, J., SELLESLAG, D., SHAH, P. M., STEVENS, D. A. & WALSH, T. J. 2002. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*, 34, 7-14.
- AULETTA, J. J., O'RIORDAN, M. A. & NIEDER, M. L. 1999. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol*, 21, 501-8.
- BADER, P., KREYENBERG, H., HOELLE, W., DUECKERS, G., HANDGRETINGER, R., LANG, P., KREMENS, B., DILLOO, D., SYKORA, K. W., SCHRAPPE, M., NIEMEYER, C., VON STACKELBERG, A., GRUHN, B., HENZE, G., GREIL, J., NIETHAMMER, D., DIETZ, K., BECK, J. F. & KLINGEBIEL, T. 2004. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol*, 22, 1696-705.
- BALDUZZI, A., VALSECCHI, M. G., UDERZO, C., DE LORENZO, P., KLINGEBIEL, T., PETERS, C., STARY, J., FELICE, M. S., MAGYAROSY, E., CONTER, V., REITER, A., MESSINA, C., GADNER, H. & SCHRAPPE, M. 2005. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet*, 366, 635-42.
- BAUTISTA, E., CHOTPITAYASUNONDH, T., GAO, Z., HARPER, S. A., SHAW, M., UYEKI, T. M., ZAKI, S. R., HAYDEN, F. G., HUI, D. S., KETTNER, J. D., KUMAR, A., LIM, M., SHINDO, N., PENN, C. & NICHOLSON, K. G. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 362, 1708-19.
- BAUTISTA, E., CHOTPITAYASUNONDH, T., GAO, Z., HARPER, S. A., SHAW, M., UYEKI, T. M., ZAKI, S. R., HAYDEN, F. G., HUI, D. S., KETTNER, J. D., KUMAR, A., LIM, M., SHINDO, N., PENN, C. & NICHOLSON, K. G. 2010. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 362, 1708-19.
- BENJAMIN, D. K., JR., MILLER, W. C., BAYLIFF, S., MARTEL, L., ALEXANDER, K. A. & MARTIN, P. L. 2002. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*, 21, 227-34.
- BERTHOLD, F., BOOS, J., BURDACH, S., ERTTMANN, R., HENZE, G., HERMANN, J., KLINGEBIEL, T., KREMENS, B., SCHILLING, F. H., SCHRAPPE, M., SIMON, T. & HERO, B. 2005. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue

- versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 6, 649-58.
- BIERINGS, M., NACHMAN, J. B. & ZWAAN, C. M. 2007. Stem cell transplantation in pediatric leukemia and myelodysplasia: state of the art and current challenges. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2, 53-63.
- BOCHENNEK, K. T., L.; SCHEDLER, N.; BECKER, M.; LEHRNBECHER, T 2010. Alternierende Gaben von liposomalem Amphotericin B (LAmB) zur Pilzprophylaxe bei Kindern mit Hochrisiko-Leukämie. *Klin Padiatr*, 222.
- BODEY, G. P., RODRIGUEZ, V., CHANG, H. Y. & NARBONI 1978. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer*, 41, 1610-22.
- BOHME, A., RUHNKE, M., BUCHHEIDT, D., CORNELLY, O. A., EINSELE, H., ENZENSBERGER, R., HEBART, H., HEINZ, W., JUNGHANSS, C., KARTHAUS, M., KRUGER, W., KRUG, U., KUBIN, T., PENACK, O., REICHERT, D., REUTER, S., SILLING, G., SUDHOFF, T., ULLMANN, A. J. & MASCHMEYER, G. 2009. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 88, 97-110.
- BORGMANN, A., VON STACKELBERG, A., HARTMANN, R., EBELL, W., KLINGEBIEL, T., PETERS, C. & HENZE, G. 2003. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*, 101, 3835-9.
- BROWNBACH, K. R., PITTS, L. R. & SIMPSON, S. Q. 2013. Utility of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients. *Mycoses*, doi: 10.1111/myc.12074. [Epub ahead of print].
- BUCANEVE, G., MICOZZI, A., MENICETTI, F., MARTINO, P., DIONISI, M. S., MARTINELLI, G., ALLIONE, B., D'ANTONIO, D., BUELLI, M., NOSARI, A. M., CILLONI, D., ZUFFA, E., CANTAFFA, R., SPECCHIA, G., AMADORI, S., FABBIANO, F., DELILIERIS, G. L., LAURIA, F., FOA, R., DEL FAVERO, A. & GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO INFECTION, P. 2005. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*, 353, 977-87.
- BUCHBINDER, N., DUMESNIL, C., PINQUIER, D., MERLE, V., FILHON, B., SCHNEIDER, P. & VANNIER, J. P. 2011. Pandemic A/H1N1/2009 influenza in a paediatric haematology and oncology unit: successful management of a sudden outbreak. *J Hosp Infect*, 79, 155-60.
- BURDACH, S., MEYER-BAHLBURG, A., LAWS, H. J., HAASE, R., VAN KAIK, B., METZNER, B., WAWER, A., FINKE, R., GOBEL, U., HAERTING, J., PAPE, H., GADNER, H., DUNST, J. & JUERGENS, H. 2003. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol*, 21, 3072-8.
- BURGOS, A., ZAOUTIS, T. E., DVORAK, C. C., HOFFMAN, J. A., KNAPP, K. M., NANIA, J. J., PRASAD, P. & STEINBACH, W. J. 2008. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*, 121, e1286-94.
- CAMPBELL, A., RODIN, R., KROPP, R., MAO, Y., HONG, Z., VACHON, J., SPIKA, J. & PELLETIER, L. 2010. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*, 182, 349-55.
- CASELLI, D., CARRARO, F., CASTAGNOLA, E., ZIINO, O., FRENOS, S., MILANO, G. M., LIVADIOTTI, S., CESARO, S., MARRA, N., ZANAZZO, G., MEAZZA, C.,

- CELLINI, M. & ARICO, M. 2010. Morbidity of pandemic H1N1 influenza in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 55, 226-8.
- CAVAZZANA-CALVO, M., ANDRE-SCHMUTZ, I. & FISCHER, A. 2013. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol*, 160, 146-52.
- CHEMALY, R. F., VIGIL, K. J., SAAD, M., VILAR-COMPTE, D., CORNEJO-JUAREZ, P., PEREZ-JIMENEZ, C., MUBARAK, S., SALHAB, M., JIANG, Y., GRANWEHR, B., ADACHI, J. A. & RAAD, II 2012. A multicenter study of pandemic influenza a (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: Early therapy improves outcomes. *Cancer*, 118, 4627-33.
- CHIEN, Y. S., SU, C. P., TSAI, H. T., HUANG, A. S., LIEN, C. E., HUNG, M. N., CHUANG, J. H., KUO, H. S. & CHANG, S. C. 2010. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect*, 60, 168-74.
- COMETTA, A., KERN, W. V., DE BOCK, R., PAESMANS, M., VANDENBERGH, M., CROKAERT, F., ENGELHARD, D., MARCHETTI, O., AKAN, H., SKOUTELIS, A., KORTEN, V., VANDERCAM, M., GAYA, H., PADMOS, A., KLASTERSKY, J., ZINNER, S., GLAUSER, M. P., CALANDRA, T., VISCOLI, C. & INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH TREATMENT OF, C. 2003. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*, 37, 382-9.
- CORNELY, O. A., BOHME, A., BUCHHEIDT, D., EINSELE, H., HEINZ, W. J., KARTHAUS, M., KRAUSE, S. W., KRUGER, W., MASCHMEYER, G., PENACK, O., RITTER, J., RUHNKE, M., SANDHERR, M., SIENIAWSKI, M., VEHRESCHILD, J. J., WOLF, H. H. & ULLMANN, A. J. 2009. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*, 94, 113-22.
- CORNET, M., FLEURY, L., MASLO, C., BERNARD, J. F. & BRUCKER, G. 2002. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect*, 51, 288-96.
- COST, C., BROCK, E., ADAMS-HUET, B., SIEGEL, J. D. & ARDURA, M. I. 2011. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Blood Cancer*, 56, 127-33.
- CRASSARD, N., HADDEN, H., PONDARRE, C., HADDEN, R., GALAMBRUN, C., PIENS, M. A., PRACROS, J. P., SOUILLET, G., BASSET, T., BERTHIER, J. C., PHILIPPE, N. & BERTRAND, Y. 2008. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis*, 10, 177-83.
- CREUTZIG, U., VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M. M., GIBSON, B., DWORZAK, M. N., ADACHI, S., DE BONT, E., HARBOTT, J., HASLE, H., JOHNSTON, D., KINOSHITA, A., LEHRNBECHER, T., LEVERGER, G., MEJSTRIKOVA, E., MESHINCHI, S., PESSION, A., RAIMONDI, S. C., SUNG, L., STARY, J., ZWAAN, C. M., KASPERS, G. J., REINHARDT, D. & GROUP, A. M. L. C. O. T. I. B. S. 2012. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120, 3187-205.
- CREUTZIG, U., ZIMMERMANN, M., REINHARDT, D., DWORZAK, M., STARY, J. & LEHRNBECHER, T. 2004. Early deaths and treatment-related mortality in children

- undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*, 22, 4384-93.
- DANAI, P. A., MOSS, M., MANNINO, D. M. & MARTIN, G. S. 2006. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*, 129, 1432-40.
- DAWOOD, F. S., JAIN, S., FINELLI, L., SHAW, M. W., LINDSTROM, S., GARTEN, R. J., GUBAREVA, L. V., XU, X., BRIDGES, C. B. & UYEKI, T. M. 2009. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 360, 2605-15.
- DE PAUW, B., WALSH, T. J., DONNELLY, J. P., STEVENS, D. A., EDWARDS, J. E., CALANDRA, T., PAPPAS, P. G., MAERTENS, J., LORTHOLARY, O., KAUFFMAN, C. A., DENNING, D. W., PATTERSON, T. F., MASCHMEYER, G., BILLE, J., DISMUKES, W. E., HERBRECHT, R., HOPE, W. W., KIBBLER, C. C., KULLBERG, B. J., MARR, K. A., MUNOZ, P., ODDS, F. C., PERFECT, J. R., RESTREPO, A., RUHNKE, M., SEGAL, B. H., SOBEL, J. D., SORRELL, T. C., VISCOLI, C., WINGARD, J. R., ZAOUTIS, T. & BENNETT, J. E. 2008. 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*, 46, 1813-21.
- DENNING, D. W. 1991. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother*, 28 Suppl B, 1-16.
- DENNING, D. W. 1996. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 23, 608-15.
- DENNING, D. W. 1998. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 26, 781-803; quiz 804-5.
- EAPEN, M., HOROWITZ, M. M., KLEIN, J. P., CHAMPLIN, R. E., LOBERIZA, F. R., JR., RINGDEN, O. & WAGNER, J. E. 2004. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*, 22, 4872-80.
- EINSELE, H., BERTZ, H., BEYER, J., KIEHL, M. G., RUNDE, V., KOLB, H. J., HOLLER, E., BECK, R., SCHWERDFEGER, R., SCHUMACHER, U., HEBART, H., MARTIN, H., KIENAST, J., ULLMANN, A. J., MASCHMEYER, G., KRUGER, W., NIEDERWIESER, D., LINK, H., SCHMIDT, C. A., OETTLE, H. & KLINGEBIEL, T. 2003. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 82 Suppl 2, S175-85.
- FREYCON, F., TROMBERT-PAVIOT, B., CASAGRANDA, L., BERTRAND, Y., PLANTAZ, D. & MAREC-BERARD, P. 2008. Trends in treatment-related deaths (TRDs) in childhood cancer and leukemia over time: a follow-up of patients included in the childhood cancer registry of the Rhone-Alpes region in France (ARCERRA). *Pediatr Blood Cancer*, 50, 1213-20.
- FUHRMAN, C., BONMARIN, I., BITAR, D., CARDOSO, T., DUPORT, N., HERIDA, M., ISNARD, H., GUIDET, B., MIMOZ, O., RICHARD, J. C., BRUN-BUISSON, C., BROCHARD, L., MAILLES, A., PATY, A. C., SAURA, C. & LEVY-BRUHL, D. 2011. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiol Infect*, 139, 1202-9.
- FUKASE, H., FURUIE, H., YASUDA, Y., KOMATSU, R., MATSUSHITA, K., MINAMI, T., SUEHIRO, Y., YOTSUYANAGI, H., KUSADOKORO, H., SAWATA, H., NAKURA, N. & LATTANZI, M. 2012. Assessment of the immunogenicity and safety

- of varying doses of an MF59(R)-adjuvanted cell culture-derived A/H1N1 pandemic influenza vaccine in Japanese paediatric, adult and elderly subjects. *Vaccine*, 30, 5030-7.
- GOBEL, V., JURGENS, H., THOMAS, L., SCHWAMBORN, D., ROSIN, H. & GOBEL, U. 1987. Microbial spectrum of blood and body cultures in febrile episodes of children under chemotherapy for treatment of malignant diseases. *Pediatr Hematol Oncol*, 4, 7-13.
- GROLL, A. H., KURZ, M., SCHNEIDER, W., WITT, V., SCHMIDT, H., SCHNEIDER, M. & SCHWABE, D. 1999. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. *Mycoses*, 42, 431-42.
- HANCOCK, K., VEGUILLA, V., LU, X., ZHONG, W., BUTLER, E. N., SUN, H., LIU, F., DONG, L., DEVOS, J. R., GARGIULLO, P. M., BRAMMER, T. L., COX, N. J., TUMPEY, T. M. & KATZ, J. M. 2009. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*, 361, 1945-52.
- HERBRECHT, R., DENNING, D. W., PATTERSON, T. F., BENNETT, J. E., GREENE, R. E., OESTMANN, J. W., KERN, W. V., MARR, K. A., RIBAUD, P., LORTHOLARY, O., SYLVESTER, R., RUBIN, R. H., WINGARD, J. R., STARK, P., DURAND, C., CAILLOT, D., THIEL, E., CHANDRASEKAR, P. H., HODGES, M. R., SCHLAMM, H. T., TROKE, P. F. & DE PAUW, B. 2002. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 347, 408-15.
- HOROWITZ, M. M., GALE, R. P., SONDEL, P. M., GOLDMAN, J. M., KERSEY, J., KOLB, H. J., RIMM, A. A., RINGDEN, O., ROZMAN, C., SPECK, B. & ET AL. 1990. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75, 555-62.
- HOVI, L., SAARINEN-PIHKALA, U. M., VETTENRANTA, K. & SAXEN, H. 2000. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant*, 26, 999-1004.
- JAIN, S., KAMIMOTO, L., BRAMLEY, A. M., SCHMITZ, A. M., BENOIT, S. R., LOUIE, J., SUGERMAN, D. E., DRUCKENMILLER, J. K., RITGER, K. A., CHUGH, R., JASUJA, S., DEUTSCHER, M., CHEN, S., WALKER, J. D., DUCHIN, J. S., LETT, S., SOLIVA, S., WELLS, E. V., SWERDLOW, D., UYEKI, T. M., FIORE, A. E., OLSEN, S. J., FRY, A. M., BRIDGES, C. B. & FINELLI, L. 2009. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*, 361, 1935-44.
- KLINGEBIEL, T., CORNISH, J., LABOPIN, M., LOCATELLI, F., DARBYSHIRE, P., HANDGRETINGER, R., BALDUZZI, A., OWOC-LEMPACH, J., FAGIOLI, F., OR, R., PETERS, C., AVERSA, F., POLGE, E., DINI, G. & ROCHA, V. 2010. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*, 115, 3437-46.
- LASS-FLORL, C., SALZER, G. M., SCHMID, T., RABL, W., ULMER, H. & DIERICHI, M. P. 1999. Pulmonary Aspergillus colonization in humans and its impact on management of critically ill patients. *Br J Haematol*, 104, 745-7.
- LAUNES, C., RIVES, S., CATALA, A., BERRUECO, R., TOLL, T., CAMOS, M., MUNOZ-ALMAGRO, C., GARCIA-GARCIA, J. J. & ESTELLA, J. 2010. Pandemic

- influenza A (2009 H1N1) in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 149, 874-8.
- LAWS, H. J., SCHNEIDER, D. T., JANSSEN, G., WESSALOWSKI, R., DILLOO, D., MEISEL, R., ADAMS, O., MACKENZIE, C. & GOBEL, U. 2007. Trends in infections in children with malignant disease in 2000: comparison of data of 1980/81. *Pediatr Hematol Oncol*, 24, 343-54.
- LEE, E. H., WU, C., LEE, E. U., STOUTE, A., HANSON, H., COOK, H. A., NIVIN, B., FINE, A. D., KERKER, B. D., HARPER, S. A., LAYTON, M. C. & BALTER, S. 2010. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis*, 50, 1498-504.
- LEHRNBECHER, T., FOSTER, C., VAZQUEZ, N., MACKALL, C. L. & CHANOCK, S. J. 1997. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19, 399-417.
- LEHRNBECHER, T., KAISER, J., VARWIG, D., RITTER, J., GROLL, A. H., CREUTZIG, U., KLINGEBIEL, T. & SCHWABE, D. 2007. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26, 735-8.
- LEHRNBECHER, T., SCHMIDT, S., TRAMSEN, L. & KLINGEBIEL, T. 2013. Immunotherapy of invasive fungal infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Oncol*, 3, 17.
- LEHRNBECHER, T., VARWIG, D., KAISER, J., REINHARDT, D., KLINGEBIEL, T. & CREUTZIG, U. 2004. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*, 18, 72-7.
- LIN, S. J., SCHRANZ, J. & TEUTSCH, S. M. 2001. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 32, 358-66.
- LINK, H., BOHME, A., CORNELLY, O. A., HOFFKEN, K., KELLNER, O., KERN, W. V., MAHLBERG, R., MASCHMEYER, G., NOWROUSIAN, M. R., OSTERMANN, H., RUHNKE, M., SEZER, O., SCHIEL, X., WILHELM, M. & AUNER, H. W. 2003. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*, 82 Suppl 2, S105-17.
- LJUNGMAN, P., CORDONNIER, C., DE BOCK, R., EINSELE, H., ENGELHARD, D., GRUNDY, J., LINK, H., LOCASCIULLI, A., PRENTICE, G., REUSSER, P. & ET AL. 1995. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 15, 455-60.
- LOCATELLI, F. & PAGLIARA, D. 2012. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*, 59, 372-6.
- LOUIE, J. K., ACOSTA, M., JAMIESON, D. J. & HONEIN, M. A. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*, 362, 27-35.
- LOUIE, J. K., ACOSTA, M., WINTER, K., JEAN, C., GAVALI, S., SCHECHTER, R., VUGIA, D., HARRIMAN, K., MATYAS, B., GLASER, C. A., SAMUEL, M. C., ROSENBERG, J., TALARICO, J. & HATCH, D. 2009. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Jama*, 302, 1896-902.

- MADANI, T. A. 2000. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection*, 28, 367-73.
- MAERTENS, J., MARCHETTI, O., HERBRECHT, R., CORNELLY, O. A., FLUCKIGER, U., FRERE, P., GACHOT, B., HEINZ, W. J., LASS-FLORL, C., RIBAUD, P., THIEBAUT, A. & CORDONNIER, C. 2011. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*, 46, 709-18.
- MARR, K. A., CARTER, R. A., BOECKH, M., MARTIN, P. & COREY, L. 2002. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*, 100, 4358-66.
- MASCHMEYER, G., BEINERT, T., BUCHHEIDT, D., EINSELE, H., HEUSSEL, C. P., KIEHL, M. & LORENZ, J. 2003. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 82 Suppl 2, S118-26.
- MEHTA, P. A. & DAVIES, S. M. 2008. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant*, 41, 133-9.
- MEISEL, R., KUYPERS, L., DIRKSEN, U., SCHUBERT, R., GRUHN, B., STRAUSS, G., BEUTEL, K., GROLL, A. H., DUFFNER, U., BLUTTERS-SAWATZKI, R., HOLTER, W., FEUCHTINGER, T., GRUTTNER, H. P., SCHROTEN, H., ZIELEN, S., OHMANN, C., LAWS, H. J. & DILLOO, D. 2007. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 109, 2322-6.
- MIANO, M., LABOPIN, M., HARTMANN, O., ANGELUCCI, E., CORNISH, J., GLUCKMAN, E., LOCATELLI, F., FISCHER, A., EGELER, R. M., OR, R., PETERS, C., ORTEGA, J., VEYS, P., BORDIGONI, P., IORI, A. P., NIETHAMMER, D., ROCHA, V. & DINI, G. 2007. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 39, 89-99.
- MORGAN, J., WANNEMUEHLER, K. A., MARR, K. A., HADLEY, S., KONTOYIANNIS, D. P., WALSH, T. J., FRIDKIN, S. K., PAPPAS, P. G. & WARNOCK, D. W. 2005. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*, 43 Suppl 1, S49-58.
- NEUMANN, S., KRAUSE, S. W., MASCHMEYER, G., SCHIEL, X. & VON LILIENFELD-TOAL, M. 2013. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 92, 433-42.
- NICHOLS, W. G., GOOLEY, T. & BOECKH, M. 2001. Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 7 Suppl, 11S-15S.
- NICHOLS, W. G., GUTHRIE, K. A., COREY, L. & BOECKH, M. 2004. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*, 39, 1300-6.
- OLKINUORA, H., TALVENSAARI, K., KAARTINEN, T., SIITONEN, S., SAARINEN-PIHKALA, U., PARTANEN, J. & VETTENRANTA, K. 2007. T cell regeneration in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 39, 149-56.

- PAGANO, L., CAIRA, M., NOSARI, A., VAN LINT, M. T., CANDONI, A., OFFIDANI, M., ALOISI, T., IRRERA, G., BONINI, A., PICARDI, M., CARAMATTI, C., INVERNIZZI, R., MATTEI, D., MELILLO, L., DE WAURE, C., REDDICONTO, G., FIANCHI, L., VALENTINI, C. G., GIRMENIA, C., LEONE, G. & AVERSA, F. 2007. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*, 45, 1161-70.
- PARKKALI, T., RUUTU, T., STENVIK, M., KURONEN, T., KAYHTY, H., HOVI, T., OLANDER, R. M., VOLIN, L. & RUUTU, P. 1996. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and Haemophilus influenzae type b after allogeneic bone marrow transplantation. *Apmis*, 104, 383-8.
- PARKMAN, R. & WEINBERG, K. I. 1997. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev*, 157, 73-8.
- PATEL, P., SWEISS, K., SHATAVI, S., PEACE, D., CLARK, N. & RONDELLI, D. 2010. The impact of novel influenza A (H1N1) after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 45, 1756-7.
- PRAGER, J., BAUMERT, A., HERMANN, J., FUCHS, D. & ZINTL, F. 1992. [Kinetics of vaccine antibodies to tetanus toxoid, diphtheria toxoid, measles virus, poliomyelitis virus and pneumococci after allogenic and autologous bone marrow transplantation and booster immunization. 1: The kinetics of vaccine antibodies to tetanus toxoid after allogenic and autologous bone marrow transplantation]. *Kinderarztl Prax*, 60, 124-30.
- PUI, C. H. & EVANS, W. E. 2006. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 354, 166-78.
- PUI, C. H., RELING, M. V. & DOWNING, J. R. 2004. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 350, 1535-48.
- PUI, C. H., ROBISON, L. L. & LOOK, A. T. 2008. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 371, 1030-43.
- RUBIO, P. M., SEVILLA, J., GONZALEZ-VICENT, M., LASSALETTA, A., CUENCA-ESTRELLA, M., DIAZ, M. A., RIESCO, S. & MADERO, L. 2009. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 31, 642-6.
- RUPING, M. J., VEHRSCCHILD, J. J. & CORNELLY, O. A. 2008. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*, 68, 1941-62.
- SABLE, C. A. & DONOWITZ, G. R. 1994. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 18, 273-81; quiz 282-4.
- SANTA-OLALLA PERALTA, P., CORTES-GARCIA, M., VICENTE-HERRERO, M., CASTRILLO-VILLAMANDOS, C., ARIAS-BOHIGAS, P., PACHON-DEL AMO, I., SIERRA-MOROS, M. J., SURVEILLANCE GROUP FOR NEW INFLUENZA, A. V. I. & CONTROL TEAM IN, S. 2010. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April - December 2009. *Euro Surveill*, 15.
- SCHRAUDER, A., REITER, A., GADNER, H., NIETHAMMER, D., KLINGEBIEL, T., KREMENS, B., PETERS, C., EBELL, W., ZIMMERMANN, M., NIGGLI, F., LUDWIG, W. D., RIEHM, H., WELTE, K. & SCHRAPPE, M. 2006. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*, 24, 5742-9.
- SHAH, D. P., EL TAOUM, K. K., SHAH, J. N., VIGIL, K. J., ADACHI, J. A., GRANWEHR, B. P., TARRAND, J. J., RAAD, II & CHEMALY, R. F. 2012.

- Characteristics and outcomes of pandemic 2009/H1N1 versus seasonal influenza in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*, 31, 373-8.
- SHENOY, S. & SMITH, F. O. 2008. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin. *Bone Marrow Transplant*, 41, 141-8.
- SIEGEL, R., NAISHADHAM, D. & JEMAL, A. 2013. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63, 11-30.
- SLATS, A. M., EGELER, R. M., VAN DER DOES-VAN DEN BERG, A., KORBIJN, C., HAHLEN, K., KAMPS, W. A., VEERMAN, A. J. & ZWAAN, C. M. 2005. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*, 19, 537-44.
- SULE, U., MUGE, G., SELIN, A. E., MURAT, T., MUALLA, C. & FATMA, G. 2011. Mild to fatal course of pandemic influenza H1N1 in children with acute leukaemia. *Br J Haematol*, 152, 492-3.
- SUN, Y., BIAN, C., XU, K., HU, W., WANG, T., CUI, J., WU, H., LING, Z., JI, Y., LIN, G., TIAN, L., ZHOU, Y., LI, B., HU, G., YU, N., AN, W., PAN, R., ZHOU, P., LENG, Q., HUANG, Z., MA, X. & SUN, B. 2010. Immune protection induced on day 10 following administration of the 2009 A/H1N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS One*, 5, e14270.
- TALLEN, G., RATEI, R., MANN, G., KASPERS, G., NIGGLI, F., KARACHUNSKY, A., EBELL, W., ESCHERICH, G., SCHRAPPE, M., KLINGEBIEL, T., FENGLER, R., HENZE, G. & VON STACKELBERG, A. 2010. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*, 28, 2339-47.
- TRAGIANNIDIS, A., DOKOS, C., LEHRNBECHER, T. & GROLL, A. H. 2012. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs*, 72, 685-704.
- WALMSLEY, S., DEVI, S., KING, S., SCHNEIDER, R., RICHARDSON, S. & FORD-JONES, L. 1993. Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: a ten-year review. *Pediatr Infect Dis J*, 12, 673-82.
- WEBB, S. A., PETTILA, V., SEPPELT, I., BELLOMO, R., BAILEY, M., COOPER, D. J., CRETIKOS, M., DAVIES, A. R., FINFER, S., HARRIGAN, P. W., HART, G. K., HOWE, B., IREDELL, J. R., MCARTHUR, C., MITCHELL, I., MORRISON, S., NICHOL, A. D., PATERSON, D. L., PEAKE, S., RICHARDS, B., STEPHENS, D., TURNER, A. & YUNG, M. 2009. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 361, 1925-34.
- WEHL, G., ALLERBERGER, F., HEITGER, A., MEISTER, B., MAURER, K. & FINK, F. M. 1999. Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward, 1986-1995. *Med Pediatr Oncol*, 32, 336-43.
- WHEAT, L. J. & WALSH, T. J. 2008. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27, 245-51.
- YANG, P., DENG, Y., PANG, X., SHI, W., LI, X., TIAN, L., ZHANG, Y., WANG, X., HUANG, F., RAINA, M. C. & WANG, Q. 2010. Severe, critical and fatal cases of 2009 H1N1 influenza in China. *J Infect*, 61, 277-83.
- ZHU, F. C., WANG, H., FANG, H. H., YANG, J. G., LIN, X. J., LIANG, X. F., ZHANG, X. F., PAN, H. X., MENG, F. Y., HU, Y. M., LIU, W. D., LI, C. G., LI, W., ZHANG, X., HU, J. M., PENG, W. B., YANG, B. P., XI, P., WANG, H. Q. & ZHENG, J. S.

2009. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*, 361, 2414-23.

## 8 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Roland Meisel, der mir die Möglichkeit gab unter seiner Supervision diese Arbeit zu verfassen und mir mit seinem außerordentlichen Wissen unterstützend zur Seite stand.

Herrn Professor Dr. Markus Uhrberg danke ich für die Übernahme des Korreferates und vor allem für seine ganz besondere persönliche und wissenschaftliche Unterstützung. Vielen Dank!

Bedanken möchte ich mich auch insbesondere bei Herrn PD Dr. Hans Jürgen Laws und Herrn Dr. Friedhelm Schuster, sowie dem Team der KMT-Ambulanz, Kirstin Drescher, Peter Bosbach, Gabi Hänsel und Ulli Richter.

Ein grosser Dank geht an Herrn Professor Dr. Arndt Borkhardt, der mich als Assistenzarzt in seiner Klinik eingestellt hat und mich seither in meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit als Vorbild prägte.

Danken möchte ich auch meiner Mutter, meinem Papa Lothar, sowie Georgi und Tanja.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Kollegen Dr. Jan Grassmann, Dr. Hemmen Sabir, Dr. Meinolf Siepermann und Dr. Sebastian Weinspach, die mir zu jeder Tages- und Nachtzeit zur Seite standen und für mich auch und vor allem abseits des klinischen Alltags unentbehrlich geworden sind. Vielen Dank! Besonders die selbstlose Hilfe und Unterstützung von Herrn Dr. Sabir war existentiell für die Umsetzung und Finalisierung dieser Arbeit. Ich danke Dir Hemmen!

Ein großer Dank geht an Frau Mag. Ulli Buzath, die mein Leben und meinen Werdegang prägte. Auch dieses Kapitel meines Lebens wäre ohne Ulli so nicht möglich gewesen.

Mehr als ein herzliches Dankeschön gilt meinem Sohn Ferdinand, dessen Existenz mein Leben in ungeahnter Art und Weise bereichert und verschönert.

Und zuletzt gilt mein größter Dank meiner Frau Fabienne, die ich liebe und die mich glücklich macht und mich täglich unterstützt. Vielen, vielen Dank! Für so vieles hast Du mir die nötige Kraft gegeben.

## **9 Eidesstaatliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

13.03.2013, Florian Babor