

## Parainfluenza Virus Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplant: Viral Detection in the Lung Predicts Outcome

Sachiko et al; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, CID 2014:58 (15 May)

### Hintergrund

- Community-acquired respiratorische Viren (z.Bsp. Parainfluenzavirus, PIV) verursachen untere Atemwegserkrankungen (lower respiratory tract disease, LRTD) nach Stammzelltransplantation (HSZT), assoziiert mit hoher Morbidität + Mortalität
- Definition LRTD variiert in vorhergehenden Studien was zu einer grossen Variabilität des Outcome geführt hat und somit eine Interpretation schwierig macht

### Studienziel

- Definition von PIV-LRTD nach Ort des Virusnachweises, klinischen Manifestationen, sowie der Vergleich von klinischen Outcome unter den verschiedenen Gruppen (siehe Definition)
- Untersuchung von diversen Risikofaktoren für die Gesamtmortalität und Tod aufgrund von respiratorischen Versagen

### Methoden

Studiendesign:

- Retrospektive Kohortenstudie -> Einschluss von Patienten nach HSZT Dez. 1990 – Dez. 2011 am Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) mit einer dokumentierten, virologisch bestätigten PIV-Infektion
- Nur die erste Episode wurde untersucht
- Demografische Daten, Informationen zur Transplantation und klinische Daten wurden aus der Datenbank vom FHCRC, sowie aus der Krankenakte gesammelt
- PIV-Nachweis mittels Kultur, direkt-fluoreszent AK-Test und/oder PCR in respiratorischen Materialien

Definition:

- Obere Luftwegserkrankung (upper respiratory tract infection, URTI): PIV-NW in Nasopharyngealsekret (NPS) oder Sputum, mit Symptomen von URTI, aber keinen neuen pulmonalen Infiltraten

LRTD in 3 Gruppen eingeteilt:

- **possible LRTD:** PIV-NW in NPS oder Sputum mit neuen pulmonalen Infiltraten, aber ohne Konfirmation von PIV im unteren Respirationstrakt mit oder ohne Symptomen einer LRTD (Husten, Giemen, Rasselgeräusche, Tachypnoe, Dyspnoe, Hypoxämie)
- **probable LRTD:** PIV-NW in BAL/Lungenbiopsie mit LRTD Symptomen, mit oder ohne Einschränkung der Lungenfunktion und ohne neue pulmonale Infiltrate
- **proven LRTD:** PIV-NW in BAL/Lungenbiopsie mit neuen pulmonalen Infiltraten mit oder ohne Symptomen einer LRTD

### Statistik

- $\chi^2$ , Fisher exact-Test, Wilcoxon rank-sum-Test, Kruskal-Wallis-Test: Analyse von demografischen Daten
- Kaplan-Meier-Methode: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens
- Kummulative-Inzidenz-Kurven: Wahrscheinlichkeit von Mortalität durch respiratorisches Versagen und Inzidenz von mechanischer Ventilation
- Log rank Test: Vergleich der Gruppen bezüglich Outcome
- Cox proportional hazards- Modell: Evaluation von korrigierter und unkorrigierter hazard ratio für Mortalität und Mortalität assoziiert mit respiratorischen Versagen

## Resultate

- 554 Patienten, 345 (63%) mit PIV-URTI, 199 (37%) mit PIV-LRTD (Pat.-Charakteristika Tbl. 1)
- 78 (39%) possible PIV-LRTD, 19 (10%) probable PIV-LRTD, 102 (51%) proven PIV-LRTD
- Medianer Zeitraum bis zur PIV-LRTD: 71,5 Tage
- Gesamtüberleben: 91% mit PIV-URTI, 62% mit PIV-LRTD
- Mortalität assoziiert mit respiratorischen Versagen: 2,5 % mit PIV-URTI, 28% mit PIV-LRTD (Fig. 1 A,B)
- Probable und proven PIV-LRTD waren mit signifikant höherer Mortalität/respiratorischen Versagen assoziiert als PIV-URTI
- Outcome von Patienten mit PIV-URTI und possible PIV-LRTD gleich
- 90-d-Überleben: 87% possible PIV-LRTD, 58% probable PIV-LRTD, 45% proven PIV-LRTD (Fig. 1 C/D)
- Symptome einer LRTD bei possible und proven PIV-LRTD führten zu einer erhöhten Mortalität; (Mortalitätsraten Tbl. 2)
- Mechanische Ventilation 28 d nach PIV-Infektion: 10% possible PIV-LRTD, 18% probable PIV-LRTD, 41% proven PIV-LRTD (Fig. 2)
- Risikofaktoren für erhöhte Mortalität (alle Ursachen) oder Mortalität assoziiert mit respiratorischen Versagen bei proven/probable PIV-LRTD: Tage von HSZT bis PIV-Infektion, O<sub>2</sub>-Bedarf, Zellzahl (hierbei Monocytenzahl als wichtigster RF), Steroiddosis > 2 mg/kg/d (Tbl. 4, 5; Fig. 3A/B Monocytenzahl als RF in Kombination mit O<sub>2</sub>-Bedarf)
- Ribavirin-Therapie war assoziiert mit reduzierter Gesamtmortalität, nicht aber mit reduzierter Mortalität assoziiert mit respiratorischen Versagen (Tbl. 5)
- Bei proven PIV-LRTD hatten Ribavirin und intravenöse Immunglobuline (IVIg) keinen Effekt auf Gesamtmortalität/Mortalität assoziiert mit respiratorischen Versagen
- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Viruslast und Mortalität
- Symptome einer PIV-LRTD waren nicht assoziiert mit einer hohen Viruslast

## Diskussion

- Die vorliegenden Resultate bestätigen, dass die verschiedenen Definitionen der Atemwegsinfekte zu der grossen Variabilität früherer Studienresultate geführt hat, was Mortalität und Outcome betrifft
- Basierend auf Ort des Virusnachweises und klinischer Manifestation Einteilung von LRTD in 3 Gruppen -> Unterschied zwischen possible und proven/probable LRTD; in anderen Studien/Definitionen keine Unterscheidung innerhalb der LRTD
- LRTD-Definitionen wichtig für Outcome von klinischen Studien, Aufnahmekriterien in Studie
- Monocytenzahl wichtig für Überleben nach PIV-Infektion (insbesondere in Kombination mit O<sub>2</sub>-Bedarf)
- Steroidgebrauch < 2 mg/kg/d hatte keinen Einfluss auf die Mortalität (wichtig bei GvHD)

+

- Grösste Kohorte von bestätigten PIV-Infektionen in HSZT Patienten
- LRTD-Definitionen nützlich für neue Outcome- Studien über respiratorische Viren -> Ziel Konsensus-Definitionen innerhalb der Fachgesellschaften; Vergleiche somit möglich

-

- Unterschiedliche Resultate für die Therapie mit Ribavirin (off label use bei PIV-Infektion); Patientenzahl zu klein
- Patientenzahl der Verstorbenen mit probable/proven PIV-LRTD zu klein für Multivariatsanalyse bezüglich Impact der verschiedenen LRTD-Gruppen für Mortalität und den Effekt von Kombinationstherapie zu dokumentieren
- Aufgrund des retrospektiven Designs waren nur die Hälfte der BAL-Proben zugänglich für einen quantitativen Virusnachweis
- Entscheid für Bronchoskopie durch behandelnden Arzt -> einige probable und proven Fälle könnten verpasst worden sein