

Aus der Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Häussinger

**Die Wertigkeit von laborchemischen Untersuchungen zur
Beurteilung von CMVR-Aktivität bei HIV-positiven
Patienten.**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Özgür Yaldizli

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.: Universitätsprofessor Dr. med. D. Häussinger
 Dekan
Referent: Privatdozent Dr. med. H. Jablonowski
Korreferent: Universitätsprofessor Dr. med. C. Althaus

Meinen Eltern

[Abkürzungen]

AIDS	Aquiriertes Immundefizienz Syndrom
BZR	Beobachtungszeitraum
CD 4	Cluster of differentiation 4 (T-Helferzellen)
CDC	Center of disease Control
CID	Cidofovir
CMV(R), CMVRR	Cytomegalievirus (-Retinitis), CMV-Retinitis-Rezidiv
DHPG	9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)-Guanin (Ganciclovir)
DNA (RNA)	Desoxyribonukleinsäure (Ribonukleinsäure)
F	Funduskopie
gp 120 (41)	Glykoprotein 120(41)
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
i.o.	Intraokulär
i.v.	Intravenös
Ig	Immunglobulin
Keq/ml	Kilo-Äquivalente pro ml(entspricht 1000 Kopien pro ml Blut)
LA	Lebensalter
MAI	Mykobakterium avium intrazellulare
NaOH	Natriumhydroxid
NHL	Non-Hogkin-Lymphom
(N)NRTI	(Nicht) Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
npW (ppW)	Negativer (Positiver) prädiktiver Wert
p24	Protein 24
PcP	Pneumocystis carinii Pneumonie
PI	Protease-Inhibitor
pp65	Phosphoprotein 65
RFZ	Rezidivfreie Zeit
RLU	Relative light unit (Relative Lichteinheit)
RT	Reverse Transkriptase
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität

[Inhaltsverzeichnis]

1	Einleitung	3
1.1	HIV-Infektion	5
1.1.1	<i>Geschichte der HIV-Infektion</i>	6
1.1.2	<i>Das HI-Virus</i>	6
1.1.3	<i>Epidemiologie der HIV-Infektion</i>	9
1.1.4	<i>Pathogenese und natürlicher Verlauf der HIV-Infektion</i>	9
1.1.5	<i>Opportunistische Infektionen</i>	10
1.1.6	<i>Therapie der HIV-Infektion</i>	13
1.2	CMV-Infektion	14
1.2.1	<i>Geschichte der CMV-Infektion</i>	14
1.2.2	<i>Das Cytomegalievirus</i>	15
1.2.3	<i>Die Epidemiologie der CMV-Infektion</i>	16
1.2.4	<i>Pathophysiologie der CMV-Infektion</i>	18
1.2.5	<i>Klinisches Bild der CMV-Infektion</i>	19
1.2.6	<i>Diagnostik der CMV-Retinitis</i>	21
1.2.7	<i>Therapie der CMV-Retinitis</i>	24
1.3	Zielsetzung der Arbeit	30
2	Patienten, Material und Methoden	31
2.1	Patienten	31
2.2	Laborchemische Untersuchungen	31
2.2.1	<i>Grosses Blutbild und Lymphozytensubtypisierung</i>	31
2.2.2	<i>HIV-RNA</i>	31
2.2.3	<i>CMV-Serologie</i>	32
2.2.4	<i>CMV Early Antigen</i>	32
2.2.5	<i>CMV-DNA</i>	33
2.3	Ophthalmologische Untersuchung	36
2.4	Statistik	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Analyse der anamnestischen Daten	38
3.2	Darstellung der Ergebnisse aus dem Beobachtungszeitraum	40
3.3	Leukozyten, Helferzellen und HIV-RNA	46

3.3.1	<i>Korrelation der Helferzell-Konzentration mit aktiver CMV-Retinitis</i>	48
3.3.2	<i>Korrelation der mittleren HIV-RNA mit aktiver CMV-Retinitis</i>	49
3.3.3	<i>Korrelation der mittleren HIV-RNA und der mittleren Helferzell-Konzentration mit aktiver CMV-Retinitis</i>	50
3.4	Korrelation der CMV-Serologie mit aktiver CMV-Retinitis	52
3.5	Korrelation des pp65-Nachweises mit aktiver CMV-Retinitis	53
3.6	Ergebnisse des CMV-DNA-Nachweises	54
3.6.1	<i>Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit aktiver CMV-Retinitis</i>	54
3.6.2	<i>Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit rasch progredientem CMV-Retinitis-Rezidiv</i>	55
3.6.3	<i>Einfluß des Nachweises von CMV-DNA auf die Überlebenszeit</i>	56
3.7	Übereinstimmungsrate zwischen dem CMV-DNA und pp65-Nachweis	58
3.8	Ausgewählte Fallbeispiele	60
3.8.1	<i>Patientin Nummer 1</i>	60
3.8.2	<i>Patient Nummer 3</i>	61
3.8.3	<i>Patientin Nummer 11</i>	63
4	Diskussion	65
5	Zusammenfassung	77
6	Literaturliste	79

1 Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation schätzte gegen Ende 1999 die Zahl der Humanes-Immundefizienz-Virus-infizierten (HIV-infizierten) Menschen weltweit auf 34,4 Millionen. In Europa leben rund 520.000 HIV-positive Menschen^[1].

Das Endstadium dieser Infektionskrankheit wird Aquiriertes-Immundefizienz-Syndrom (AIDS) genannt und ist durch eine ausgeprägte Immunschwäche vor allem der zellulären Abwehr gekennzeichnet. Hierdurch wird der Organismus empfindlich für Krankheitserreger, die bei gesunden Menschen nicht oder nur ganz selten Infektionen hervorrufen. Diese Infektionen bezeichnet man als opportunistisch. Die HIV-Erkrankung ist eine chronische, in Stadien ablaufende Infektionskrankheit. Die international gebräuchliche Stadieneinteilung der HIV-Infektion folgt weitestgehend der Center-of-Disease-Control (CDC) Klassifikation. Das Finalstadium ist durch sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen charakterisiert. Eine dieser Erkrankungen ist die Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektion. Das CMV gehört taxonomisch in die Familie der Herpes-Viren. Eine CMV-Infektion verläuft bei immunkompetenten Patienten meist asymptomatisch oder nur mit leichten Symptomen. Das CMV persistiert aber ein Leben lang im Wirtsorganismus und kann bei einer Schwächung des Immunsystems, zum Beispiel durch eine HIV-Infektion, eine symptomatische CMV-Erkrankung in einem Organ oder generalisiert verursachen. Weit über 90% der HIV-positiven Patienten tragen das CMV^[2,3,4]. 30-40% aller HIV-Patienten erkranken statistisch gesehen im fortgeschrittenen Stadium der Immuninsuffizienz an einer CMV-Erkrankung^[5]. Die Manifestation einer CMV-Infektion ist eine gefürchtete Komplikation der HIV-Erkrankung, weil sie irreversibel Organe zerstören und lebensbedrohlich verlaufen kann. Im Vergleich zu anderen opportunistischen Infektionen geht die CMV-Infektion mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit einher^[6]. Die Reaktivierung der CMV-Infektion tritt bei HIV-Patienten meist bei einer Helferzell-Konzentration von weniger als 50 Zellen pro μl Blut auf. Bei diesen Patienten ist in 20-45% der Fälle eine CMV-Erkrankung zu erwarten ^[4,7-14].

1995 waren rund 40% der HIV-positiven Patienten weltweit von einer CMV-Retinitis (CMVR) betroffen^[15]. Der Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) führte zwar zu einer Reduktion der Inzidenz von opportunistischen Infektionen, gleichzeitig aber auch über eine Lebensverlängerung der Patienten zu einem Ansteigen der Prävalenz der CMVR^[17-23].

Ziele der Behandlung von AIDS-Patienten sind Verlängerung der Lebenserwartung, Infektionsprophylaxe, Vermeidung HIV-assoziiierter Erkrankungen, Elimination der Infektiösität und Minimierung der notwendigen Behandlungskosten. Die Erhaltung der Lebensqualität ist gerade aufgrund der aufwendigen und belastenden Therapie der CMV-Erkrankung von zentraler Bedeutung. Bei HIV-positiven Patienten ist die CMV-Retinitis (CMVR) die häufigste Manifestation einer CMV-Infektion mit einer Erkrankungshäufigkeit (Prävalenz) von 6-15 % aller HIV-positiven Patienten^[23]. Es ist unklar, warum die CMVR bei HIV-Infizierten häufiger beobachtet wird als bei Patienten mit anderen Immunschwäche-Erkrankungen oder iatrogenen Immunsuppression. Die CMVR führt unbehandelt zur Erblindung des Patienten^[25-28].

In einer Studie von Culbertson et al. wurde 1989 die Erblindung infolge CMVR als Hauptmotiv für suizidale Handlungen bei AIDS-Patienten erkannt^[28]. Eine initial durch die Erstinfektion hervorgerufene Amaurose tritt heutzutage dank verbesserter Aufklärung und ophthalmologischen Routineuntersuchungen bei gut kontrollierten Patienten sehr selten auf, aber trotz Sekundärprophylaxe kommt es bei CMVR-Patienten häufig zu Rezidiven mit progredienter Sehverschlechterung, die nicht selten, nach zahlreichen Klinikaufenthalten, ophthalmologischen Komplikationen und Eingriffen, zur Erblindung des Patienten führt. Nach der Erstdiagnose einer CMVR müssen die Patienten mit antiviralen Medikamenten hochdosiert behandelt werden. Die Behandlung folgt einem komplexen Schema. Begonnen wird mit einer Induktionstherapie über 10 bis 14 Tage, mindestens aber so lange, bis die aktive CMVR-Läsion in ein Narbenstadium überführt wird. Danach muß eine Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) eingeleitet werden, die verhindern soll, daß die CMV-Infektion im Organismus rezidiert. Obwohl die CMV-Erhaltungstherapie die kostenintensivste Prophylaxe bei HIV-positiven Patienten darstellt (im Mittel 125.000 \$ pro Patientenjahr^[29]), verlängert sie die Lebenserwartung dieser Menschen nicht oder nur wenig^[30]. CMV-wirksame antivirale Therapien müssen bis auf wenige Ausnahmen regelmäßig intravenös appliziert werden, erfordern strenge Kontrollen zur Vermeidung toxischer Nebenwirkungen, manchmal aufwendige supportive Therapie und nicht selten zusätzlich ophthalmochirurgische Eingriffe. Diese Maßnahmen schränken die Lebensqualität der Patienten stark ein^[31]. Die indirekte Ophthalmoskopie ist Diagnostikum und Screeningmethode der ersten Wahl. Der Augenarzt erkennt die Erkrankung aber erst, nachdem die Entzündung die Retina im Bereich der diagnostizierten Läsion irreversibel geschädigt hat. Die Induktionstherapie ist daher nicht in der Lage, eine

Restitutio ad integrum herbeizuführen. CMVR-Rezidive sind in den meisten Fällen asymptomatisch, weil sie in der Regel an bereits funktionell geschädigten Stellen der Retina entstehen. Aus diesem Grunde müssen CMVR-Patienten engmaschig ophthalmoskopisch auf das Vorliegen eines CMVR-Rezidivs (CMVRR) hin untersucht werden. Das Risiko, ein CMVRR zu erleiden, steigt bei abnehmender Helferzell-Konzentration. Durch den Einsatz der HAART ist aber eine gewisse Immunrekonstruktion bei Patienten mit erniedrigter Helferzell-Konzentration möglich geworden. Aktuellen Studien zufolge erscheint ein Pausieren der CMV-Sekundärprophylaxe bei höheren Helferzell-Konzentrationen möglich. Unklar ist jedoch, wie sicher dieses rekonstruierte Immunsystem Primär und Sekundärinfektionen von CMV verhindert^[32-39]. CMV-Retinitiden und vor allem CMVR-Rezidive werden heute nicht selten auch bei höheren Helferzell-Konzentrationen beobachtet werden.

Komplizierend kommt hinzu, dass CMV-Sekundärprophylaxen durch Resistenzbildung an Wirksamkeit verlieren können^[40]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit von wirksameren Kontrollmaßnahmen zur Verhinderung oder frühzeitigeren Diagnose einer fortschreitenden oder rezidivierenden CMV-Infektion. In der Transplantationsmedizin wird seit Jahren erfolgreich eine präemptive Therapie der CMV-Infektion durchgeführt. Wir unterscheiden eine präventive von einer präemptiven Therapie. Präventive Therapiemaßnahmen stellen Impfungen oder Primär- bzw. Sekundärprophylaxen dar. Eine präemptive Therapie dagegen ist eine gezielte, hochdosierte Therapie bei Verdacht auf eine bevorstehende Erkrankung. Eine präemptive Therapie erreicht die gefährdeten Patienten selektiver und vermindert die Anzahl der Patienten, die auch ohne Therapie keine Erkrankung erleiden werden. Nach einem Nachweis von CMV-Antigenen im Blut wird zum Beispiel bei Transplantatpatienten eine hochdosierte virustatische Behandlung begonnen und eine CMV-Erkrankung nachweislich verhindert^[41]. Bis heute ist eine präemptive Therapie der CMV-Retinitis oder des CMVRR bei HIV-seropositiven Patienten nicht etabliert.

1.1 HIV-Infektion

1983 identifizierten Luc Montagnier und Robert Gallo zum ersten Mal das Lymphadenopathie-Virus 1 (LAV I) als auslösendes Agens für AIDS^[42,43]. Später änderte sich die Nomenklatur, und das Virus wurde Human-T-Cell-Lymphotropic-Virus 3 (HTLV III) und schließlich HIV genannt.

1.1.1 Geschichte der HIV-Infektion

1981 wurde AIDS zum ersten Mal in den USA klinisch beschrieben. In der Bevölkerung Zentralafrikas war AIDS schon lange zuvor endemisch, ohne aber als solches erkannt worden zu sein, denn aus den gefrorenen Seren von Bewohnern Zentralafrikas, die aus dem Jahre 1972 stammen, konnten in 15% der Fälle retrospektiv HIV-Antikörper nachgewiesen werden. Auch in Europa sind in den 70er Jahren Einzelfälle beschrieben worden. Man vermutet, dass das HI-Virus mit der Verschleppung von Sklaven aus Zentralafrika nach Haiti gekommen und vor allem durch den Sextourismus von homosexuellen Amerikanern in die Großstädte der USA gelangt ist.

1.1.2 Das HI-Virus

Das HIV gehört taxonomisch zur Familie der Retroviren, genauer der Gruppe der Lentiviren. Retroviren besitzen das Enzym reverse Transkriptase. HIV kann nach unterschiedlichen Nukleotidsequenzen subtypisiert werden. HIV-Typ 1 ist weltweit verbreitet und der häufigste HIV-Typ, während der HIV-Typ 2 vor allem in Westafrika verbreitet ist. Die einzelnen HIV-Typen können nach entsprechender Nukleotidanordnung weiter in die Gruppe A-I unterteilt werden. Diese Gruppen unterscheiden sich nicht nur in der epidemiologischen Verbreitung, sondern auch hinsichtlich ihrer biologischen und pathogenetischen Eigenschaften^[44]. In Europa und Nordamerika dominiert der Subtyp B^[45]. Das reife HIV ist im wesentlichen sphärisch aufgebaut und hat einen Durchmesser von ungefähr 110 nm. In der Hülle des HIV befindet sich das Hüllprotein gp120, welches über das Glykoprotein gp41 transmembranös fixiert ist. Im Zentrum des Virus liegen neben viralen Proteinen und dem HIV-RNA-Genom noch drei Enzyme vor, die für die virale Replikation essentiell sind. Sie heißen reverse Transkriptase, Protease und Integrase^[46,47]. Das HIV-RNA-Genom ist einsträngig und umfaßt rund 9000 Basen. Die wichtigsten Gene werden gag, env und pol genannt und sind verantwortlich für die HIV-Replikation. Sechs weitere Gene erfüllen vor allem regulatorische Funktionen im Lebenszyklus von HIV^[46-48].

Die Abbildung 1 stellt das HIV schematisch dar. Das HIV infiziert bevorzugt Helferzellen und Makrophagen. Untersuchungen zeigten aber, dass auch die meisten anderen menschlichen Zellen empfänglich für HIV sind, wie zum Beispiel B-Lymphozyten, natürliche Killer-

zellen, Blutstammzellen, Thymusepithelzellen, Nervenzellen, Zellen des retikulo-endothelialen Systems und placentare Trophoblastzellen^[49]. HIV adsorbiert unter anderem mit Hilfe des Hüllenproteins gp 120 an die Zielzelle. Die erste Domäne des CD4-Rezeptors stellt für dieses Protein eine hochaffine Struktur dar. Die Frage nach Beteiligung weiterer Zelloberflächendeterminanten ist Gegenstand aktueller experimenteller Forschung. Das transmembranöse Molekül gp41 spielt eine zentrale Rolle bei dem Eintritt von HIV in die Zielzelle. In der Wirtszelle verliert das HIV seine Hülle, und die übrigen Komponenten des Virus werden freigesetzt. Die reverse Transkriptase wandelt die einsträngige RNA in eine DNA-Kopie um. Anschließend werden zweisträngige DNA-Kopien hergestellt und in das Wirtsgenom mit Hilfe der viralen Integrase eingebaut. Die reverse Transkription erfolgt, wie für viele RNA-Viren typisch, unpräzise. Dies führt zu einer hohen Mutationsrate des HIV-Genoms^[50]. Diese Mutanten von HIV sind einerseits in der Lage, die Immunität gegen das HI-Virus zu unterlaufen und andererseits Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente hervorzurufen. Nach Integration der viralen, genetischen Information kommt es in Abhängigkeit der Wirtszellaktivität zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Virusreplikation. Hierbei wird die eingebaute virale DNA von der wirtszellulären RNA-Polymerase II in die virale RNA transkribiert. Die Translation der gebildeten messenger-RNA liefert die Komponenten des HIV. Die HIV-Protease modifiziert die translatierten Proteine und nach Zusammenbau der einzelnen Komponenten wird das Produkt als neues infektiöses Viruspartikel in die Umgebung freigesetzt und kann neue Zellen infizieren. Die Abbildung 2 stellt diesen Vermehrungszyklus schematisch dar.

In ruhenden (latent infizierten) Wirtszellen kommt es nicht zur Virusvermehrung. Das Virus verbreitet sich hier mit der wirtseigenen Mitose auf die Tochterzellen. Latent infizierte Wirtszellen unterlaufen die HIV-spezifische Abwehr, weil sie keine HIV-Komponenten an der eigenen Zellmembran exprimieren. Eine latent infizierte Wirtszelle kann aber durch Antigene, Mitogene oder Zytokine aktiviert werden und in einen produktiven Zustand übergehen^[51]. Auf diese Weise können Begleitinfektionen Einfluß auf den klinischen Verlauf der HIV-Erkrankung nehmen.

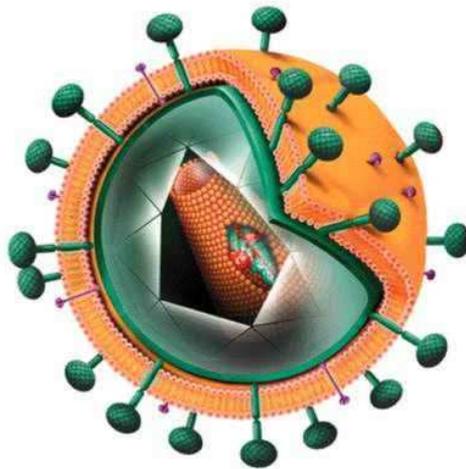


Abbildung 1: Aufbau des HI-Virus [52]

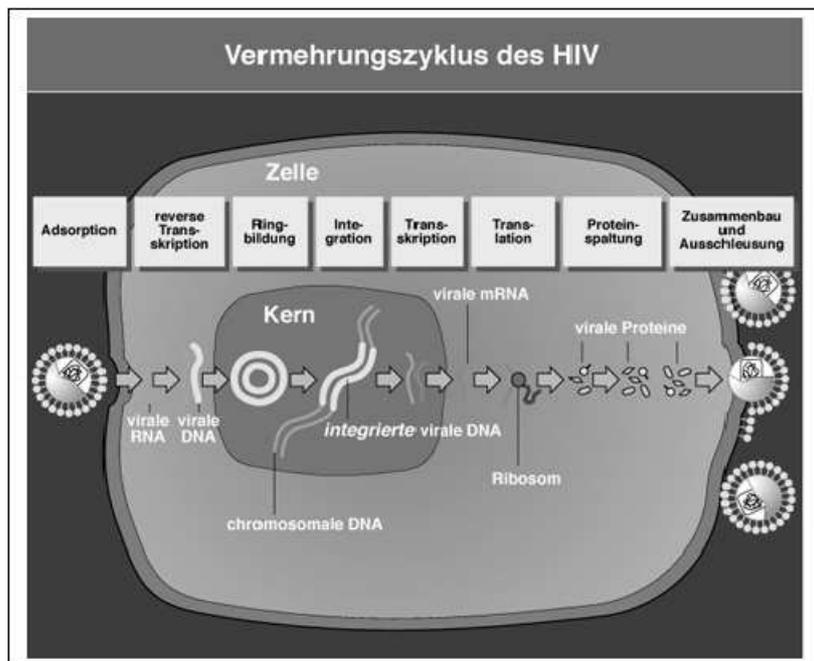


Abbildung 2: Vermehrungszyklus des HI-Virus [52]

1.1.3 Epidemiologie der HIV-Infektion

Seit Beginn der HIV-Epidemie starben 18,8 Millionen Menschen an AIDS (Stand Ende 1999), 2,8 Millionen davon im Jahre 1999. Mehr als 95% der HIV-Infizierten leben in Entwicklungsländern, und täglich infizieren sich weltweit 16000 Menschen neu. In der Bundesrepublik Deutschland lebten Ende 1999 rund 60000 HIV-positive Menschen. Jährlich werden in der BRD ungefähr 2500 Menschen als Neu-Infizierte gemeldet^[1]. Die Dunkelziffer ist hoch. Der Geschlechtsverkehr ist der weltweit wichtigste Infektionsmodus für HIV. Die Samenflüssigkeit enthält die höchste Konzentration an HI-Viren^[53]. In Tränen, Schweiß und Speichel ist die HIV-Konzentration und damit das Übertragungsrisiko gering^[54]. Die sexuellen Übertragungsraten schwanken zwischen 0,2% und 50%^[55] und sind Ausdruck unterschiedlicher Krankheitsstadien. Begleitende Geschlechtskrankheiten erhöhen das Transmissionsrisiko. Bei Defloration, Analverkehr und Geschlechtsverkehr während der Menstruation ist das Risiko am höchsten.

1.1.4 Pathogenese und natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Nach Inokulation gelangt das HIV in regionäre Lymphknoten. Dort wird es prozessiert, und Teile seiner Morphologie werden den Zellen des Immunsystems präsentiert^[55-57]. Im Rahmen der immunologischen Antwort werden auch HIV-Zielzellen gebildet. Dies führt zu einer initialen Vermehrung von HIV und einer Erhöhung der Viruskonzentration im Blutplasma (Plasmaviruslast).

Bei 40-70% der Patienten kommt es nach der Primärinfektion zu dem akuten HIV-Syndrom. Dieses individuell vielgestaltige Krankheitsbild verläuft ähnlich einer Mononukleose mit Fieber, Kopfschmerzen, Pharyngitis, Laryngitis, polymorphem Exanthem, Diarrhoe und generalisierter Lymphadenopathie. Laborchemisch können Leukozytopenie, Anämie, Lymphozytose, Transaminasenanstieg oder eine polyklonale Gamma-Globulinvermehrung auffallen. Dieses Krankheitsbild ist das symptomatologische Korrelat zur HI-Virämie. Im Zustand des akuten HIV-Syndroms lassen sich zentrale Proteine wie zum Beispiel p24 und HIV-mRNA nachweisen^[59]. Spezifische Antikörper gegen HIV-Hüllenproteine sind bei etwa 95% innerhalb von 6 Monaten nach Primärinfektion mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und Western-Blot nachweisbar. Schon im Stadium der akuten HIV-Erkrankung kommt

es zu einer Verminderung des Quotienten aus Helferzell- zu Suppressorzell-Konzentration. Die Symptome einer akuten HIV-Infektion klingen gewöhnlich innerhalb weniger Wochen spontan ab. Die HI-Virämie sinkt^[60] und pendelt sich auf einem individuellen Wert der Plasmaplastizität ein. Diese als set-point bezeichnete Größe ist ein wichtiger prognostischer Marker für den individuellen Verlauf der HIV-Erkrankung. Dem Initialstadium folgt in der Regel ein Zeitraum von rund zehn Jahren der Beschwerdefreiheit, in dem der Patient aber infektiös bleibt. Der Patient fühlt sich wohl und ist in der Regel leistungsfähig. In dieser Latenzphase bleibt die Helferzell-Konzentration lange Zeit im Normbereich, obwohl täglich durchschnittlich rund 2,6 Milliarden Helferzellen zerstört werden^[61-62]. Die hohe Virusreplikation und der tägliche Virusumsatz unterstreichen die grundsätzliche Notwendigkeit einer frühen antiretroviralen Therapie. Nach einer individuell unterschiedlich langen Zeitdauer kommt es zu einer Verschlechterung des Immunstatus mit abnehmenden Helferzell-Konzentrationen. Das klinische Bild ist dann durch die sekundären Erkrankungen individuell unterschiedlich geprägt. Die HIV-Infektion wird anhand klinischer und laborchemischer Daten in unterschiedliche Stadien eingeteilt. Die Abbildung 3 stellt die international aktuell gebräuchliche Klassifikation der HIV-Infektion gemäß des Center-of-Disease-Control (CDC) in Atlanta (USA) dar. CDC A entspricht dem asymptomatischen Stadium, CDC B umfaßt symptomatische HIV-Patienten mit Erkrankungen, die auf eine HIV-bedingte Störung der zellulären Immunität hinweisen, aber nicht AIDS-definierend sind. CDC C entspricht dem Stadium AIDS. Rückstufungen in der CDC-Klassifikation sind per definitionem nicht möglich. Die arabischen Zahlen 1 - 3 stratifizieren die Helferzell-Konzentration.

1.1.5 Opportunistische Infektionen

Viele Erreger finden im menschlichen Körper von HIV-infizierten Patienten ideale Verhältnisse zur Vermehrung und Ausbreitung. Diese Infektionen bezeichnet man aufgrund ihres speziellen Auftretens bei immungeschwächten Patienten als opportunistische Infektionen. Das Spektrum dieser Infektionen ist durch die immunpathologischen Besonderheiten des Immundefektes gegeben. Das klinische Erscheinungsbild der opportunistischen Infektionen hat sich seit Beginn der antiretroviralen Therapie deutlich gewandelt. Bereits sehr früh wurden die opportunistischen Infektionen durch wirksame Prophylaxen-Regime und die ersten antiretroviralen Kombinationsbehandlungen zahlenmäßig halbiert. Anfänglich, vor dem Einsatz von

Kombinationstherapien gegen HIV, beobachtete man, dass im Verlauf einer HIV-Erkrankung opportunistische Infektionen streng hierarchisch, einer bestimmten natürlichen Reihenfolge gehorchend, auftraten. Mit Abnahme der Helferzell-Konzentration erlitten die Patienten nicht nur regelmäßig Rezidive bereits durchgemachter opportunistischer Infektionen, sondern zu- meist die nächsten Infektionen dieser Hierarchie, bis sie an Komplikationen verstarben. Be- stimmte Helferzell-Konzentrationen konnten so Risikobereichen opportunistischer Infektio- nen zugeordnet werden.

CDC-Klassifikation – Buchstabencode

A Akutes HIV-Syndrom Lymphadenopathie	B Bazilläre Angiomatose Oropharyngeale Candidiasis Vaginale Candidiasis Zervikale Dysplasien Carcinomata in situ Listeriose Pelvitis Periphere Neuropathie Chronische Diarrhoe	C Pneumocystis- carinii- Pneumonie Toxoplasmose-Encephalitis Candida-Ösophagitis Herpes-Infektionen CMV-Infektionen Rezidivierende Salmonellen-Sepsis Rezidivierende Pneumonien Kryptokokken-Infektionen Intestinale Cryptosporidien-Infektion Tuberkulose Atypische Mykobakteriose Kaposi – Sarkom Maligne Lymphome Zervix-Carcinom HIV-Enzephalopathie Leukenzephalopathie Wasting-Syndrom Extrapulmonale Histoplasmose Intestinale Isosporea-belli-Infektion
--	--	---

CDC-Klassifikation Zahlencode

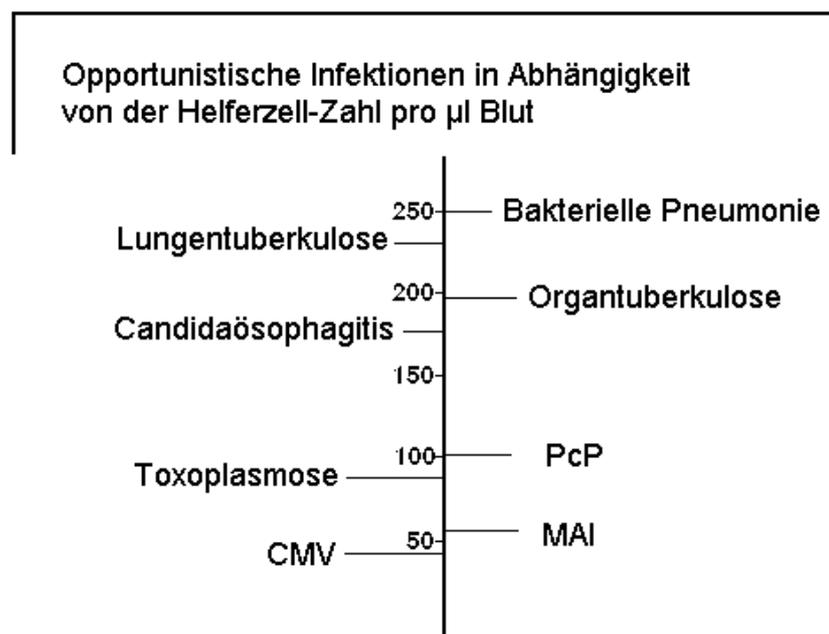
1 > 499 Helferzellen pro µl Blut	2 200 – 499 Helferzellen pro µl Blut	3 < 200 Helferzellen pro µl Blut
---	---	---

Abbildung 3: Darstellung der Center-of-disease-Control-Klassifikation der HIV-Erkrankung. **CDC A-C:** Klinische Klassifikation der Center of disease Control ; **1-3:** Stratifizierung der Immunsuppression mit Hilfe der Helferzell-Konzentration

In Abbildung 4 sind die wichtigsten opportunistischen Infektionen gegen die mittlere Helferzell-Konzentration, bei der sie am häufigsten auftreten, dargestellt. Die CMV-Infektion gehört zu den Spätmanifestationen der HIV-Erkrankung, weil sie regelmäßig erst bei sehr niedrigen Helferzell-Konzentrationen auftritt. Sie galt bis zur Einführung der HIV-Kombinationstherapien prognostisch quoad vitam als äußerst ungünstig.

Heute ist durch Kombination von Medikamenten eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) möglich. Die HAART verlängert nicht nur die Überlebenszeit der Patienten, sondern verändert auch das Spektrum der opportunistischen Infektionen. Die Kryptosporidiose zum Beispiel, die früher relativ häufig auftrat und sehr therapieresistent ist, tritt heute nur noch vereinzelt auf. Während vor der HAART-Ära die hierarchische Gliederung der opportunistischen Infektionen einer Einbahnstrasse ähnelte, in der die Patienten nach sukzessiver Manifestation der Infektionen verstarben, gelingt es heute, Patienten aus dem Risikobereich von opportunistischen Infektionen heraus zu therapieren.

Abbildung 4: Mittlere Helferzell-Konzentrationen bei unterschiedlichen opportunistischen Infektionen (Zahlen der Medizinischen Poliklinik München, Bogner-JR et al., 1996); **PcP:** Pneumocystis-Carinii-Pneumonie; **MAI:** Mykobacterium avium intracellulare Komplex;



Austran und Mitarbeiter publizierten 1997 experimentelle Untersuchungen, nach denen die HAART einen positiven Einfluß auf die Helferzell-Funktion haben soll^[63]. Inwieweit die wieder angestiegenen Helferzellen Immunfunktion besitzen und die Helferzell-Konzentration

den Immunstatus repräsentieren können, ist bis heute unklar. Tatsache ist, dass CMV-Retinitiden und vor allem die CMVR-Rezidive heute nicht selten bei höheren Helferzell-Konzentrationen beobachtet werden.

1.1.6 Therapie der HIV-Infektion

Keine andere Infektionskrankheit in der Geschichte der Medizin hat die Erforschung und Entwicklung von Medikamenten in ähnlicher Weise angetrieben wie die HIV-Infektion. Nach der Entwicklung der ersten antiretroviralen Medikamente wurde der pharmazeutische Markt natürlich auch unter dem Druck von Medien und Öffentlichkeit gleichsam überflutet. Drei Jahre nach der Erstbeschreibung des HI-Virus wurde die erste antiretroviral wirkende Substanz entwickelt, das Zidovudin.

Zidovudin ist ein Analogon des Nucleosids Thymidin. Nach dreifacher Phosphorylierung wird Zidovudin als „falscher Baustein“ in die Erbsubstanz eingebaut, was zu einem Kettenabbruch führt, weil keine Phosphodiesterbindung zum nächsten Ribosemolekül aufgebaut werden kann. Der therapeutische Erfolg dieser und auch nachfolgender nucleosidaler reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als Monotherapie war aufgrund von Resistenzentwicklungen gering. Erst 1993 belegten Studien die überlegene Wirksamkeit von Kombinationen aus verschiedenen NRT-Inhibitoren^[64]. Der Durchbruch in der Therapie der HIV-Infektion gelang aber erst 1995 mit der Zulassung des ersten Proteaseinhibitors (PI), Saquinavir. PI hemmen die HIV-Protease, welche die bereits translatierten Proteine in der Wirtszelle modifiziert. Während vor der Ära der PI nur konvergente HIV-Therapie gegen aktiv replizierende Zellen möglich war, konnten nun zum ersten Mal ruhende infizierte Zellen erreicht und eine divergierende antiretrovirale Therapie durchgeführt werden. Collier AC und Mitarbeiter wiesen 1996 zum ersten Mal die Überlegenheit der HAART nach^[65]. HAART ist definiert als die Kombination aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten. Geschickt eingesetzt ist sie in der Lage, die Virusreplikation nachweislich um 99,9% zu supprimieren. Sie senkt die Mortalität und erhöht die Überlebenszeit HIV-infizierter Patienten. HAART führte zu einem signifikanten Rückgang aller opportunistischer Infektionen^[66]. In den meisten Kliniken werden seitdem 50-70% weniger CMVR-Neuerkrankungen gesehen^[67,68,69].

Nicht-Nucleosidale reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) sind neuere antiretrovirale Medikamente. Sie komplexieren und hemmen das aktive Zentrum der RT^[70]. Einzeln einge-

setzt erzeugen NNRTI schnell die Selektion resistenter Mutanten mit hoher Kreuzresistenzneigung^[64-66,71-73]. Die Abbildung 5 stellt die gängigsten antiretroviralen Wirkstoffe zusammen.

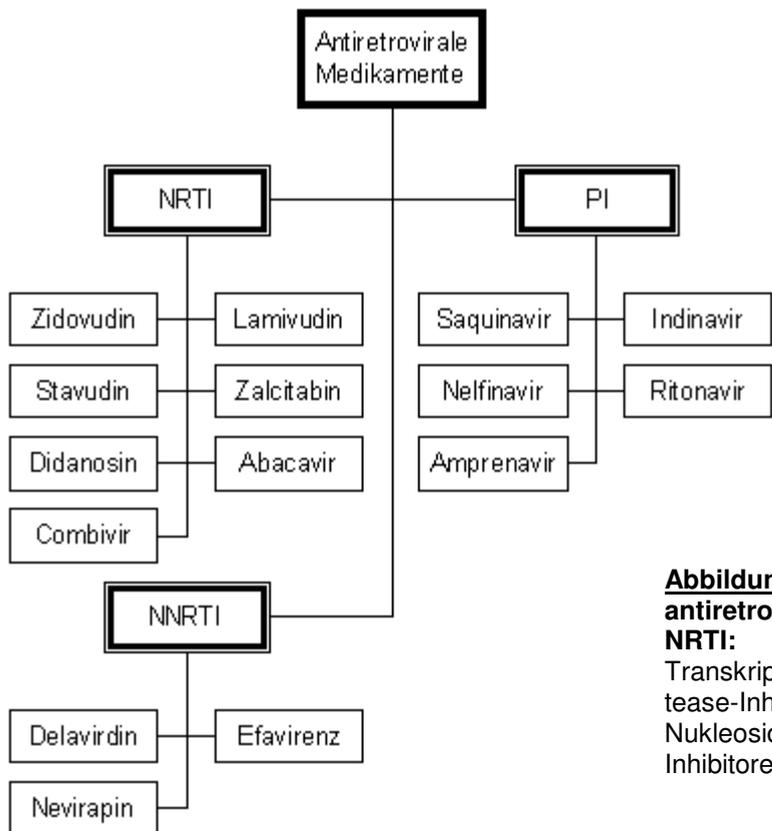


Abbildung 5: Übersicht über die antiretroviralen Medikamente.
NRTI: Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren; **PI:** Protease-Inhibitoren; **NNRTI:** Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren

1.2 CMV-Infektion

1.2.1 Geschichte der CMV-Infektion

Jesionek beschrieb 1904 zum ersten Mal ungewöhnlich große Zellen in histologischen Präparaten von Feten und Frühgeborenen mit angeborener Syphilis^[74]. Anfangs wurden diese Veränderungen für Protozoen oder zelluläre Lues-Reaktionen gehalten. Goodpasture und Talbot beschrieben 1921 ähnliche Phänomene und verwendeten zum ersten Mal den Begriff der „Cytomegalie“^[75]. Cole und Kuttner wiesen 1926 nach, dass Viren für diese Zellveränderungen verantwortlich waren^[76]. Foerster et al. veröffentlichten im Jahre 1959 den ersten Fall einer CMVR bei einem immunkompetenten Erwachsenen^[77]. 1964 stellte Smith den ersten transplantierten Patienten mit CMVR vor^[78]. Bis zum Auftreten von AIDS waren in der Lite-

ratur weniger als 50 CMVR-Fälle bekannt^[79]. Holland und Freeman berichteten 1982 erstmals über die CMVR als dominierende Ursache für Amaurosis bei AIDS-Patienten^[80,81].

1.2.2 Das Cytomegalievirus

Das CMV gehört zusammen mit dem Herpes-Simplex-Virus, dem Varizellen-Zoster-Virus und dem Epstein-Barr-Virus taxonomisch zur Beta-Gruppe der Herpes-Viren. Das CMV ist morphologisch nur schwer von diesen Viren zu unterscheiden. Es hat einen Durchmesser von 180-200nm. Das Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA mit 240.000 Basenpaaren und liegt im Viruskern (Core)^[70-73,83-86].

Mehr als 50% der Erbsubstanz bestehen aus dem Basenpaar Guanosin-Cytosin^[86]. Umschlossen wird dieser DNA-haltige Kern von 162 morphologisch gleichen Kapsomeren, die in ihrer Gesamtheit das isokaedrisch aufgebaute Kapsid bilden^[87,88]. Diese Kapsel wird von einer Lipiddoppelschicht umschlossen (envelope). Zwischen Kapsid und Lipidhülle befindet sich das sogenannte Tegument, welches Proteine (u.a. das Protein pp65) enthält. Abbildung 6 stellt den CMV-Aufbau schematisch dar.

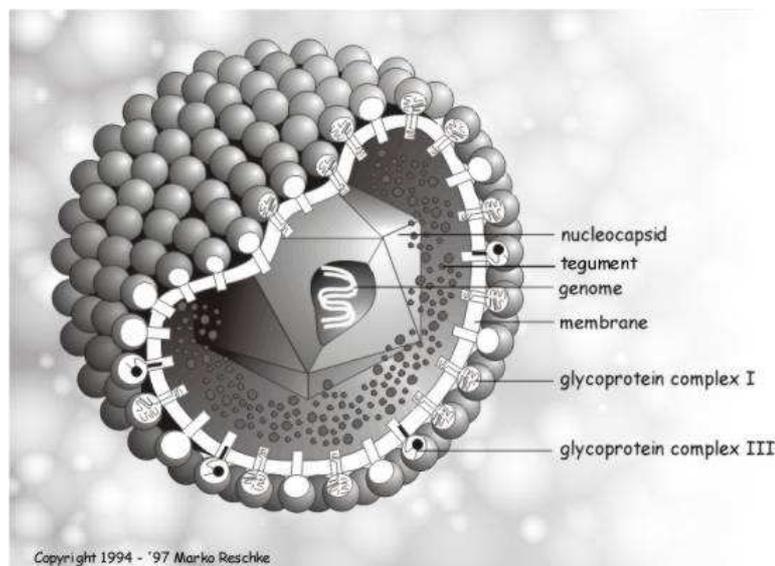


Abbildung 6: Aufbau des Cytomegalievirus ^[89]

Nach einer zellulären Infektion werden die wirtseigenen Enzyme der Proteinsynthese benutzt, um Virusproteine aufzubauen. Dabei werden die viruskodierten Proteine in einer bestimmten Reihenfolge gruppiert gebildet. Diese Proteingruppen werden Immediate Early Antigene, Early Antigene und Late Antigene genannt. Die Immediate Early Antigene sind regulatorische Proteine, die bereits zwei bis vier Stunden nach der Infektion exprimiert werden. Die Early Antigene sind an der Virusreplikation beteiligte Proteine, wie zum Beispiel die viruseigene DNA-Polymerase. Zur Eklipse (Ausschleusung) der Late Antigene kommt es etwa nach 48-72 Stunden. Sie stellen Strukturproteine dar. Neben infektiösen vollständigen Cytomegalieviren verlassen die Wirtszelle auch unvollständige Viren. Hierbei unterscheidet man densebodies, welche ausschließlich aus phosphorylierten Proteinen bestehen und non-infectious enveloped particles, die Viruspartikel ohne Kern darstellen. Das Phosphoprotein pp65 wird im klinischen Alltag auch CMV-Early-Antigen genannt, gehört aber eigentlich in die Gruppe der Late Antigene und kann in infizierten peripheren Blutleukozyten mittels Fluoreszenz nachgewiesen werden. Das pp65 wird nicht aktiv in den Granulozyten synthetisiert, sondern wahrscheinlich über Phagozytose aufgenommen^[90]. Ein Nachweis von pp65 weist auf die Synthese viraler Nukleinsäuren und Proteine, Zusammenbau und Freisetzung von infektiösen und nicht-infektiösen viralen Komponenten und damit auf eine aktive CMV-Infektion hin. Für das CMV ist eine onkogene Potenz nachgewiesen worden^[91,92].

1.2.3 Die Epidemiologie der CMV-Infektion

Die erwachsene Bevölkerung der Industriestaaten ist zu rund 60-80% durchseucht^[2,13]. Engem menschlichen Kontakt vor allem in niedrigeren sozioökonomischen Schichten scheint bei der horizontalen Transmission des Virus eine größere Bedeutung zuzukommen als hygienischen Faktoren^[93]. Das CMV wird unter Erwachsenen meist sexuell übertragen. Risikofaktoren für eine CMV-Infektion sind intravenöse Drogenabhängigkeit, Promiskuität Hämophilie, sehr früher erster Geschlechtsverkehr, AIDS und Homosexualität. In diesen Risikogruppen steigt die Durchseuchungsrate auf über 95%^[2,3,94-104].

Von einer CMV-Retinitis sind am häufigsten homosexuelle AIDS-Patienten betroffen^[104,105]. CMV wird über Muttermilch, engen Kontakt zur Mutter, Inhalation, Bluttransfusion, extrakorporale Zirkulation, Kontakt zu vaginalem Sekret oder Sperma und Organtransplantate

übertragen. Zahlreiche Studien belegen, dass immunsupprimierte Patienten signifikant mehr CM-Viren ausscheiden als immunkompetente Patienten^[103,106-111].

Im Finalstadium sezernieren aufgrund der hohen Durchseuchungsrate fast alle AIDS-Patienten mit einer Helferzell-Konzentration von weniger als 50 Zellen pro µl Blut infektiöses Virusmaterial^[9,12].

Die CMVR ist die häufigste opportunistische Infektion des Auges^[15,111]. 20-45% der HIV-Patienten werden in ihrem Leben eine CMVR erleiden^[4-6,8,10-15]. Je länger ein Patient immunsupprimiert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der CMV-Manifestation. In einer Gruppe von Patienten mit einer Helferzell-Konzentration von weniger als 100 pro µl Blut werden statistisch gesehen 10% im ersten Jahr und bis zu 45% nach 2-4 Jahren eine CMVR erleiden^[112]. 1997 lag die Inzidenz der CMVR ungefähr bei 5-10% in 6 Monaten. In 100 Patientenjahren werden im Stadium AIDS statistisch 9,4 CMV-Retinitiden diagnostiziert^[113]. In Autopsien von AIDS-Patienten findet man aber in 34-40% der Fälle eine CMVR^[114]. Nach extraokulärer CMV-Infektion beträgt das Risiko der CMVR ohne Proteaseinhibitoren 85% nach 6,4 Monaten im Median^[115]. Die häufigste okuläre Affektion bei HIV-Patienten ist aber nicht die CMV-Retinitis, sondern die HIV-Retinopathie. Diese geht signifikant häufig einer CMVR voraus. Die CMVR stellt bei organtransplantierten und iatrogen immunmodulierten Patienten eine relativ seltene Komplikation mit einer Inzidenz von 3% dar. Bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie erkranken rund 1-2% der Patienten an einer CMVR^[116]. Die CMVR unterscheidet sich hier auch klinisch-pathologisch von der CMVR bei AIDS-Patienten. Sie sind meist nur fokal, peripher, asymptomatisch, weniger progressiv und heilen oft spontan aus, wenn immunsuppressive Medikamente reduziert werden. Glaskörperinfiltrationen, die der Patient als fliegende Mücken (*mouches volantes*) erlebt, werden bei AIDS-Patienten erst in den späten Stadien einer CMVR beobachtet, während bei Nierentransplantaten bereits kleinste retinale Läsionen mit Vitritiden assoziiert sind. Von 1988 bis 1997 stieg die CMVR-Inzidenzrate stetig von 1% auf 6% an. Die Prävalenz lag nach einer Schätzung von Knospe V. 1997 bei 20-25%^[117]. Nach Einführung der HAART reduzierte sich die Neuerkrankungsrate der CMVR je nach Autor um 50-85%^[18,116]. Die Prävalenz asymptomatischer CMVR sank von 11,3%^[117] auf 0,8%^[118]. Wichtig ist aber, dass statistisch gesehen rund 55% aller AIDS-Patienten trotz chronischer Immunsuppression keine CMVR erleiden werden, weil neben erniedrigten Helferzell-Konzentrationen auch individuelle immunologische Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMVR von Bedeutung sind. Schrier R.D. und

Mitarbeiter beobachteten bereits 1995 die hochsignifikante Assoziation von CMVR bei AIDS-Patienten mit den HLA Genen der Gruppen B44, 51 und DR7 ^[13]. HIV-positive Patienten mit diesen HLA-Antigenen haben ein rund 15fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer CMVR. Die Expression dieser HLA-Antigene soll Ausdruck einer immunologischen Hyporesponsivität gegen das CMV-Antigen sein.

1.2.4 Pathophysiologie der CMV-Infektion

1.2.4.1 Allgemeines

Die CMV-Infektion verläuft meist asymptomatisch. Das Immunsystem des Menschen ist in der Lage, Symptome zu verhindern. Sowohl bei immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Patienten persistiert das Virus im Wirtsorganismus. Eine Immunschwäche kann dann auch nach Jahrzehnten einer rezidivierenden CMV-Infektion Vorschub leisten. Schwangere, Neugeborene, Tumorpatienten, alte Menschen, Patienten unter immunsuppressiver Therapie und Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immunschwächekrankheiten stellen Risikogruppen für eine symptomatische CMV-Infektion dar.

1.2.4.2 Pathophysiologie der CMV-Retinitis

Das CMV kann sowohl hämatogen als auch neurogen das Auge infizieren. Es durchbricht als freies Virus oder über infizierte Monozyten die Blut-Retina-Schranke und dringt in das retinale Gewebe ein ^[119]. Initial werden meist vaskuläre Endothelzellen infiziert. Es kommt zu einer lokalen Störung der Blut-Retina-Schranke. Das CMV infiziert vor allem perivaskuläre Gliazellen und die Müllerzellen. Die Müller-Zellen sind radiär angeordnete Gliazellen der Netzhaut, die eine wichtige Rolle in der Ernährung der Zellen spielen. Cotton-wool-Herde, die nicht selten CMVR-Läsionen am Augenhintergrund vorangehen, scheinen diese Virusdiapedese zu begünstigen. Sie sind Ausdruck einer umschriebenen HIV-Mikroangiopathie. Das CMV befällt regelmäßig das Pigmentepithel, und manchmal findet man histologisch auch in der Aderhaut eulenaugenförmige Zellveränderungen ^[120,121]. Der direkte zell- und gewebserstörende Effekt ist am ehesten auf die CMV-Replikation zurückzuführen ^[122]. Die Retina ist phylogenetisch ein ausgelagerter Teil des Zwischenhirns. Daher kann das CMV nach subklinischer Infektion des Gehirns via Nervus opticus auch die Retina befallen. In mehr als 35%

der Fälle sind bei der Diagnosestellung bereits beide Augen betroffen^[123]. An der Retina lassen sich pathologisch Ödeme, große Nekrosen, Blutungen sowie ballonierete Neurone mit intrazytoplasmatischen und intranukleären Einschlusskörperchen nachweisen. Durch Gewebsumorganisationen verliert die Retina ihren physiologischen Schichtaufbau. Eine CMV-Retinitis heilt spontan oder mit Hilfe von CMV-wirksamen Virustatika regelmäßig in Form einer Narbe ab. Das CMV verweilt aber ein Leben lang im Organismus. Experimentelle Studien von Ho und Minton zeigen, dass das CMV vor allem in Monozyten und Vorläuferzellen des Knochenmarkes persistiert^[124,125]. Es ist noch nicht definitiv geklärt, ob diese Persistenz auf einer minimalen Virusproduktion beruht, die das Immunsystem kontrolliert oder ob es zu einer echten Latenz kommt. Man nimmt wie bei den anderen Viren der Herpesgruppe am ehesten die letztere Variante an. Eine echte Latenz ist definiert als die Abwesenheit von infektiösen Viren bei gleichzeitigem Nachweis von viraler CMV-DNA im Organismus. Dennoch bleibt unklar, in wie weit systemische Erhöhungen der CMV-DNA-Konzentration, lokale Immundysregulation oder retinale Koinfektionen Einfluß auf die Entstehung von CMVR-Rezidiven nehmen. Tatsache ist, dass CMVRR meist an bereits durch CMV vorgeschädigten Arealen der Netzhaut entstehen. An der Verteilung der CMV-Viren im Organismus sind neben den Viren im Blut auch abgeschilferte Endothelien, die sich als Folge der Infektion von der Basalmembran abgelösen, beteiligt^[126,127,128]. Besonders wichtig für die CMV-Dissemination sind aber infizierte Monozyten des Blutes. Dieser Mechanismus erklärt möglicherweise auch, dass CMV-Infektionen bevorzugt Organe betreffen, in denen schon Entzündungen vorliegen wie zum Beispiel nach Transplantation solider Organe^[129]. Beim Befall präformierter Körperhöhlen, wie dem Gastrointestinaltrakt, können sich die Viren über das Lumen durch Replikation in den Epithelzellen vermehren.

1.2.5 Klinisches Bild der CMV-Infektion

1.2.5.1 Allgemeines

Der CMV-Infektion entspricht kein typisches Krankheitsbild. Die klinischen Manifestationen sind abhängig von der Ursache der Immunsuppression sowie vom Alter des Patienten. Man beobachtet bei Infektionen in der Schwangerschaft Frühaborte und intrauterinen Fruchttod und bei Neugeborenen meist zentralnervöse Symptome, Hepatosplenomegalie, Icterus neo-

natorum prolongatum et gravis, thrombozytopenische Purpura, Diarrhoen und Herdpneumonien. Die CMV-Infektionen im Erwachsenenalter sind häufig asymptomatisch oder verlaufen in Form einer leichten Hepatitis, Lymphadenitis, Parotitis oder wie eine Mononukleose. In der Regel kommt es nach spätestens drei Wochen zu einer Restitutio ad integrum. Bei Immunsupprimierten kommt es aber regelmäßig zu schwerwiegenden Verläufen. Das CMV kann unter diesen Umständen Organsysteme irreversibel schädigen und lebensbedrohliche Komplikationen hervorrufen. Bei Patienten mit iatrogenen Immunmodulation beobachtet man am häufigsten CMV-Pneumonien, Leukopenien, Fieber und Hepatitis, während bei AIDS-Patienten die CMVR dominiert. Weitere CMV-Erkrankungen, die vor allem im Rahmen der HIV-Infektion an Bedeutung zugenommen haben, sind die CMV-Colitis, -Gastroenteritis, -Ösophagitis, -Enzephalitis, -Pneumonie, -Adrenitis, -Polyradikulitis und die CMV-Mononeuritis-multiplex. Vor allem die letztgenannten CMV-Erkrankungen sind sehr selten. Der Grund hierfür liegt aber nicht in jedem Fall in der niedrigen Prävalenz. Häufig gestaltet sich die Diagnose problematisch. Untersuchungen am Sektionsgut von AIDS-Patienten haben gezeigt, dass sich, obwohl die CMV-Pneumonie oder CMV-Adrenitis intra vitam selten diagnostiziert werden, in 56% der Nebennieren und 44% der Lungen eine CMV-Infektion nachweisen lässt ^[130].

1.2.5.2 Symptome der CMV-Retinitis

Jede geringste Sehstörung bei HIV-Patienten verlangt unverzüglich ophthalmologische Diagnostik, denn die CMVR ist eine schnell fortschreitende und visusbedrohende Erkrankung. Die Symptome einer CMVR hängen stark von der Lokalisation ab. In der Peripherie, jenseits des Äquators, sind die CMVR-Läsionen in den meisten Fällen asymptomatisch. Aus diesem Grunde sind auch bei asymptomatischen HIV-Patienten regelmäßig Fundusskopien notwendig. Bei Befall des Gefäßbogenbereiches berichtet der Patient häufig über Skotome im entsprechenden Gesichtsfeld. Werden Bildverzerrungen (Metamorphopsien), wolkiges Sehen und plötzliche Visusreduktion angegeben, ist am häufigsten die Makularegion betroffen. Wichtig ist, dass äußerliche Anzeichen einer Entzündung des Auges meist fehlen. Das betroffene Auge ist nicht gerötet, nicht druckdolent und zeigt in der Regel weder konjunktivale noch ziliare Injektionen. Das CMVRR verläuft in der Regel asymptomatisch. Bei Patienten mit Symptomen eines CMVRR sind meist größere Schädigungen der Retina zu erwarten.

1.2.5.3 Komplikationen der CMV-Retinitis

Die wichtigsten Komplikationen einer CMV-Retinitis sind die medikamentös-toxische Uveitis und die Netzhautablösung. Cidofovir und Foscavir können Regenbogenhautentzündungen verursachen. Ein Therapiewechsel ist dann meist unumgänglich. Die Netzhautablösung ist sicher die klinisch wichtigste Komplikation einer CMV-Retinitis. Häufig sind hierfür kleine Netzhautlöcher am Rand der CMVR-Läsion oder eine hintere Glaskörperabhebung verantwortlich. Mit Vitrektomie und Silikonauffüllung gelingt es in 90% der Fälle, die Netzhaut wieder anatomisch anzulegen. Die Inzidenz der Ablatio retinae beträgt 6 Monate nach der CMVR-Diagnose rund 20%, nach einem Jahr circa 38%^[119]. Die Netzhautablösung verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch, weil sie an bereits geschädigten Retina-Anteilen beginnt. Die prophylaktische Abriegelung der CMVR-Narbe durch Koagulation der angrenzenden intakten Retina-Anteile mit einem dreifachen Riegel aus konfluierendem Argon-Laser reduziert die Inzidenz der Ablatio retinae signifikant. In mehr als 5% der Fälle ist der Nervus opticus in das Entzündungsgeschehen involviert^[131], und es kommt innerhalb kürzester Zeit zur Erblindung des Patienten.

1.2.6 Diagnostik der CMV-Retinitis

Die indirekte Ophthalmoskopie in medikamentöser Mydriasis erlaubt die früheste Diagnose einer CMVR bei AIDS-Patienten und ist zur Zeit einziger Screening-Test. Asymptomatische, stark immunsupprimierte (Helferzell-Konzentration kleiner als 50 Zellen pro μ l Blut) HIV-Patienten sollten alle 6 Wochen fundusskopiert werden^[132]. Die wichtigste Differentialdiagnose einer fundusskopisch diagnostizierten CMVR ist die primär nicht behandlungsbedürftige HIV-Retinopathie mit Cotton-wool-Herden. Mit Hilfe von Kontroll-Fundusskopien und Photographien kann aber die Diagnose der CMVR mit hoher Sicherheit im Verlauf gestellt werden. Die CMVR-Läsionen haben im Gegensatz zu den Cotton-wool-Herden bereits innerhalb von Tagen die Tendenz, fundusskopisch sichtbar zu wachsen^[133]. In zweifelhaften Fällen können Spaltlampenuntersuchungen CMVR-begleitende Vorderkammerreizzustände, Endophthalmitiden, Glaskörperinfiltrationen sowie pathognomonische retrokorneale Endothelpräzipitate darzustellen. Vorderkammerentzündungen gehen mit erhöhten Proteinkonzentrationen einher und sind in der Lage, das von der Spaltlampe einfallende Licht zu beugen

(Tyndall-Effekt). Das Ausmaß dieser Beugung kann mit Hilfe eines Flare-Meters gemessen werden. In Augen von HIV-Patienten mit aktiver CMVR ist der Flare-Wert signifikant erhöht ^[134]. Wegen niedrigerer Spezifität, konnte sich die Flare-Messung als Screeningmethode aber nicht etablieren.

Zur Diagnosesicherung wird manchmal auch die Fluoreszenzangiographie eingesetzt. Hier kommt es bei CMVR-Läsionen zu dezenten Kontrastmittelaustritten. Selten werden CMV-DNA-Lastbestimmungen aus dem Kammerwasser durchgeführt ^[135]. CMV-DNA-Untersuchungen aus dem peripheren venösen Blut zur Diagnose einer CMVR oder eines CMVRR sind zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht etabliert.

1.2.6.1 Fundusskopischer Befund der CMV-Retinitis

Die CMVR kann fundusskopisch vielfältig erscheinen. Zwischen zwei Maximalformen dieser Erkrankungen sind alle denkbaren Übergänge, Schweregrade und Mischbilder möglich.

Die klassische, schwere und hämorrhagische Form steht hier einer milden und granulären Form gegenüber. Die hämorrhagische Form ist gekennzeichnet durch dichte und konfluierende Areale, weißlich-gräuliche Infiltration sowie ausgeprägte intra – und präretinale Blutungen. Sie wird in ungefähr einem Drittel der Fälle beobachtet. Auch die für die Leukämie charakteristischen Roth'schen Flecken können hier vorkommen. Die unscharfe Begrenzung der Läsion wird oft mit einem Buschfeuer verglichen. Die weißlich-gräulichen Infiltrate orientieren sich an Gefäßen und entzündlichen Gefäßeinschnidungen.

Bei der milderen Form, die in circa 2/3 der Fälle vorkommt, stehen nicht Blutungen, sondern granuläre, grau-gelbe, flächige und flauschige Läsionen im Vordergrund. Sie lassen typischerweise die Aderhautgefäße durchscheinen. Die Läsionen sind scharf begrenzt. Zeichen der Aktivität sind hier kleine, weiße, granuläre, retinale Infiltrate, die zusammenwachsen und sich zentripetal oder häufig entlang der Gefäßbögen ausbreiten. Das Fortschreiten der Entzündung erfolgt typischerweise zentrifugal schneller als zentripetal ^[6,138-140]

Verschiedene Erscheinungsformen der CMVR können in einem Auge gleichzeitig vorkommen. Bei Beteiligung des Pigmentepithels entstehen Störungen in der retinalen Pigmentierung. Charakteristisch ist ihre Tendenz zur visusbedrohenden zentripetalen Ausbreitung. Eine seltene atypische Erscheinungsform der CMVR ist die Kombination mit einer ausgeprägten Periphlebitis, die durch gefäßscheidenartige, perivaskulitische Herde charakterisiert ist. Mas-

sive Gefäßeinschneidungen gaben dieser Erscheinungsform die englische Bezeichnung Frosted-Branch-Angiitis (Englisch: Gefrorene Äste). Sie entstehen vermutlich durch eine verstärkte Immunantwort gegen das CMV ^[138]. Die CMVR erfasst unbehandelt immer weitere Areale der Retina, während zentral bereits Vernarbung einsetzt. Durch diese Tendenz entsteht oft ein Bild, das mit einem Steppenbrand verglichen wird. Die Verdoppelungszeit der Entzündungsflächen beträgt ungefähr 1 Monat^[139].

1.2.6.2 Fundusskopischer Befund des CMV-Retinitis-Rezidivs

Die CMVR kann im Prinzip auf 3 verschiedene Arten rezidivieren. Eine Möglichkeit ist die Entstehung von neuen CMVR-Herden. Dies kommt selten vor. Häufiger ist das rasch-progrediente CMVRR, das am Rand einer alten CMV-Narbe entsteht (Breakthrough-Rezidiv). Zur Beurteilung der Progression wird am häufigsten die Distanz herangezogen, um welche die Retinitis an ihrem Rand voranschreitet. Signifikant im Sinne eines CMVRR ist ein Voranschreiten um einen halben Papillendurchmesser, dies entspricht etwa 750 µm. Neben diesem rasch-progredienten CMVRR gibt es aber auch weniger fulminant verlaufende Rezidive, sogenannte Smoldering-Rezidive, die lediglich durch einen unscharfen Rand der alten CMVR-Narbe und leichten Exsudationen am Narbenrand gekennzeichnet sind. Diese können über Wochen das fundusskopische Bild bestimmen und eine leichte Progredienz entwickeln. Dennoch handelt es sich um wiederkehrende Entzündungen, die gesunde Nervenzellen der Retina schädigen können und bei Persistenz oder Progredienz therapiert werden müssen.

1.2.6.3 Vorderkammeraffektionen bei CMV-Retinitis

Die CMVR geht regelmäßig mit entzündlichen Veränderungen des vorderen Augenabschnittes einher, die mit einem Spaltlampenmikroskop nachgewiesen werden können. Am Hornhautendothel treten für die CMVR pathognomonische Präzipitate auf, die aus zusammengelagerten Makrophagen bestehen^[134,143-145]. Obwohl bei CMVR-Patienten diese Präzipitate in bis zu 81% der Fälle nachgewiesen werden konnten^[142], ist die Spaltlampenmikroskopie als isolierte Screening-Methode wegen niedriger Spezifität ungeeignet^[143].

1.2.6.4 Differentialdiagnosen der CMV-Retinitis

Sehstörungen bei HIV-Patienten können verschiedenste Ursachen haben. CMV, Herpes-Simplex-Virus, Varizellen-Zoster-Virus, Toxoplasma gondii, Mykobakterium tuberculosis, Treponema pallidum und Candida sind die häufigsten Erreger-bedingten Ursachen. Konjunktivale und palpebrale Infiltrationen von Kaposi-Sarkomen oder malignen Lymphomen kommen seltener vor. Im Rahmen von Affektionen des Zentralnervensystems können die Augen aber auch neurologisch-funktionell betroffen sein, zum Beispiel im Rahmen von kortikaler Blindheit, Hirnnervenparalysen, internukleärer Ophthalmoplegie oder Retrobulbärneuritiden. Die häufigste ophthalmologische Diagnose bei AIDS-Patienten und gleichzeitig wichtigste Differentialdiagnose der CMV-Retinitis ist die HIV-Retinopathie. 40-75% der AIDS-Patienten leiden an einer HIV – Retinopathie, und in Autopsien soll die Prävalenz dieser Erkrankung nahe bei 100% liegen. Diese Erkrankung wird häufig zufällig entdeckt. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer HIV-Retinopathie zeigen sich charakteristische baumwollartige Exsudate, sogenannte Cotton-wool-Herde, mit oder ohne retinalen Blutungen und mikrovaskulären Veränderungen. Nicht selten werden auch Mikroaneurysmen, Periphlebitis, vaskuläre Obstruktionen, ödematöse oder ischämische Vaskulopathien, Telangiektasien, Pigmentepithel- oder choroidale Atrophien beobachtet. Man vermutet, dass dieses bunte Bild vorwiegend vaskulärer Veränderungen durch Ablagerungen von zirkulierenden HIV-Immunkomplexen verursacht wird. Die Befunde sind vergleichbar mit den retinalen Mikroangiopathien bei Kollagenosen oder aggressiver Hypertonie. Die Diagnose der HIV-Retinopathie hat eine klinische Bedeutung, denn die Cotton-wool-Herde sind zwar transient und verschwinden in der Regel innerhalb von vier bis acht Wochen spontan, gehen aber häufig einer CMVR voraus^[117]. Auch eine prophylaktische Laserkoagulation kann dieses Risiko nicht signifikant reduzieren.

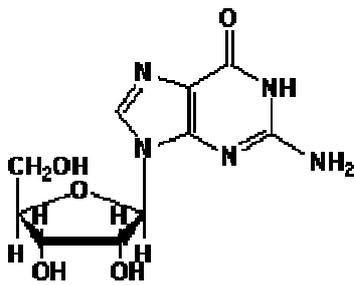
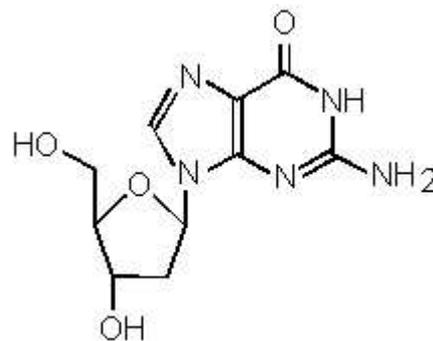
1.2.7 Therapie der CMV-Retinitis

Die Therapie der CMVR erfolgt biphasisch. Als Induktionstherapie wird zunächst eine hohe Dosis verabreicht, um die Entzündung zu stabilisieren, die Ausbreitung zu stoppen und die entzündliche Läsion in ein Narbenstadium zu überführen. In 80% der CMVR-Fälle gelingt dies innerhalb von drei Wochen^[139]. Unter Umständen hängt die rezidivfreie Zeit von der

Länge der Induktionstherapie ab^[143], und die Antwort auf die Induktionstherapie ist ein guter Prädiktor für die Prognose der CMVR und Überlebenszeit^[144]. Da die eingesetzten Medikamente lediglich virustatisch wirken, kommt es nach Absetzen der Induktionsdosis ohne anschließende Erhaltungstherapie in 100% der Fälle zu einem Rezidiv der CMVR ^[11,145-146]. Ohne Erhaltungstherapie(Sekundärprophylaxe) beträgt die rezidivfreie Zeit nach einer CMVR ungefähr 21 bis 28 Tage, mit Erhaltungstherapie ungefähr 60 (Ganciclovir) bis 80 Tage (Foscavir) ^[147]. Zur Sekundärprophylaxe werden die Medikamente in niedrigerer Dosierung lebenslang verabreicht. Neuere Studien ergeben aber vor allem vor dem Hintergrund immer wirksamerer antiretroviraler Medikamente Hinweise zur flexibleren Gestaltung dieser Regel. Nach einer langen rezidivfreien Zeit und Helferzell-Konzentrationen oberhalb von 200/ μ l werden Möglichkeiten des Pausierens der Sekundärprophylaxe eingeräumt. Nach einem CMVRR sollte man möglichst einen Therapiewechsel anstreben, um Resistenzen vorzubeugen. Als besonders wirksam hat sich nach dem ersten CMVRR die Erhaltungstherapie mit einer Kombination aus Ganciclovir und Foscavir erwiesen. Eine Erhöhung der Nebenwirkungsrate wird nicht beobachtet^[147]. Es bleibt abzuwarten, ob der weitere Fortschritt der CMV-Therapie eher von neuen CMV-spezifischen Substanzen oder einer weiteren Intensivierung der antiretroviralen Therapie zu erwarten ist.

1.2.7.1 Ganciclovir

9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)-Guanin (DHPG, Ganciclovir) steht seit 1987 als Virustatikum der 1.Wahl gegen das CMV zur Verfügung. Es ist ein Nukleosidanalogen des Guanins. DHPG wird von der Wirtszelle aufgenommen und mittels viraler Thymidinkinasen zum Ganciclovir-Monophosphat phosphoryliert. Wirtszellenzyme katalysieren zwei weitere Phosphorylierungen zum Ganciclovir-Triphosphat, welches die wirksame Form darstellt. Ganciclovir-Triphosphat persistiert für einige Tage in infizierten Zellen. Die Abbildung 7 stellt die Strukturformel sowie die wichtigsten Nebenwirkungen von Ganciclovir dar.

Guanosin**Ganciclovir****Typische NW**

- Leukozytopenie
- Thrombozytopenie
- Neurotoxisch

Abbildung 7: Vergleich der Strukturformeln von Guanosin und Ganciclovir und Darstellung der typischen Nebenwirkungen von Ganciclovir.

Nicht-infizierte Zellen weisen eine hundertfach niedrigere Konzentration des aktivierten Ganciclovir auf^[148]. Dennoch werden Zellen mit einer hohen DNA-Syntheserate, also zum Beispiel Zellen des hämatopoetischen Systems, durch Ganciclovir funktionell beeinträchtigt. Neutropenien treten in circa 40% der Fälle und relevante Thrombozytopenien in circa 10% der Fälle auf. Da Ganciclovir wie natürliche Nukleoside sowohl am 3' als auch am 5' - Ende Hydroxylgruppen aufweist, wird es in die DNA eingebaut. Es ist jedoch suboptimales Substrat und reduziert die Kettenverlängerungsrate. Darüber hinaus inhibiert Ganciclovir-Triphosphat kompetitiv die virale DNA-Polymerase. DHPG ist die einzige Therapieform, die auch oral verfügbar ist. Sie trägt daher entscheidend zur Erhöhung der Lebensqualität bei Patienten im Endstadium von AIDS bei. Orales DHPG in einer Dosierung von 3 g pro Tag stellt eine wirksame Alternative zur Sekundärprophylaxe mit intravenösem DHPG mit täglich 1 x 5 mg/kg Körpergewicht dar^[149]. Ein wichtiger Nachteil ist, dass die orale Bioverfügbarkeit von DHPG weniger als 10% und die Halbwertszeit circa drei Stunden beträgt, so dass zur Sekundärprophylaxe hohe Dosen und häufige Einnahme erforderlich sind. Dies stellt eine erhebliche Belastung dar, denn die Patienten müssen im Falle einer oralen Erhaltungstherapie täglich mindestens 12 Tabletten Ganciclovir zusätzlich zu antiretroviralen Medikamenten und anderen Sekundärprophylaxen einnehmen. Eine orale Erhaltungstherapie korreliert mit einer kürzeren CMVRR-freien Zeit als eine intravenöse Erhaltungstherapie (68 Tage versus 96 Tage)^[150].

1.2.7.2 Foscarnet

Foscarnet ist das Natrium-Salz des Phospho-Monoformats und blockiert die Pyrophosphat-Bindungsstelle in der DNA-Synthese. Dies verhindert die Abspaltung des Pyrophosphats vom Desoxynukleosid-triphosphat und die Elongation der viralen DNA. Die Abbildung 8 stellt die Strukturformel sowie die wichtigsten Nebenwirkungen von Foscarnet dar.

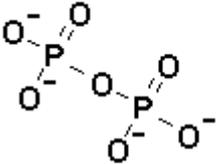
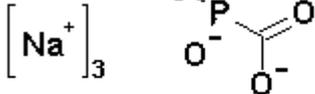
Pyrophosphat	Foscarnet	Nebenwirkungen
		<ul style="list-style-type: none">• Nephrotoxisch• Elektrolytstörungen• Anämie• Penisulzera• Neuropathie

Abbildung 8: Vergleich von Pyrophosphat und Foscarnet sowie Auflistung der wichtigsten Nebenwirkungen einer Foscarnet-Therapie.

Foscarnet hemmt zusätzlich die DNA-Polymerasen von Herpes- und Hepatitis-B Viren sowie selektiv und reversibel die reverse Transkriptase von HIV^[150]. Die eingesetzten Foscarnet-Konzentrationen reichen in der Regel nicht aus, um wirtseigene DNA-Polymerasen zu inhibieren. Wagstaff und Mitarbeiter beschrieben 1994 für Foscarnet einen in-vitro-Synergismus mit Ganciclovir und Zidovudin^[151]. Resistenzen gegenüber Foscarnet beruhen vermutlich auf einer Punktmutation der CMV-DNA-Polymerase^[5]. Wegen Nephrotoxizität darf die Applikation von Foscarnet nur unter strenger Kontrolle des Kreatinin-Wertes und zusammen mit zusätzlichen Spülinfusionen erfolgen. Hierbei kann es in 14–18% der Fälle zu Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels kommen. Foscarnet wird darüber hinaus in die Knochengrundsubstanz eingebaut. In 80% der Fälle führt Foscarnet zur Vernarbung der CMVR-Läsion, auch bei initialem Versagen einer Ganciclovirtherapie. Im direkten randomisierten

Vergleich mit Ganciclovir beobachtete man im Rahmen der SOCA-I-Studie, dass die Überlebenszeit der Patienten, die initial mit Foscarnet behandelt wurden, vermutlich wegen der gleichzeitigen Wirkung gegen das HIV länger war als die Überlebenszeit der Patienten mit Ganciclovir-Therapie. Bezüglich der Zeit bis zur Progression der CMVR war kein signifikanter Unterschied erkennbar. Luckie und Mitarbeiter bestätigten dieses Ergebnis in einer vergleichenden Studie (12,6 Monate mediane Überlebenszeit versus 8,5 Monate in der Ganciclovir-Gruppe)^[4].

1.2.7.3 Cidofovir

Cidofovir ist ein CMV-wirksames Cytidin-Analogon. Es unterdrückt die Replikation durch selektive Blockade der viralen DNA-Synthese. Durch zelluläre Enzyme wird Cidofovir in ein Diphosphonat mit langer Halbwertszeit von 24 – 65 Stunden umgewandelt. 80% der Substanz werden innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden. Cidofovir ist nephrotoxisch, und die Applikation muss nach einem strengen Algorithmus erfolgen. In etwa 10% der Fälle treten 1-3 Tage später eine Cidofovir-induzierte Iritis auf. Als Erhaltungstherapie werden Cidofovir-Infusionen alle zwei Wochen durchgeführt. Die Abbildung 9 stellt die Strukturformel sowie die wichtigsten Nebenwirkungen von Cidofovir dar.

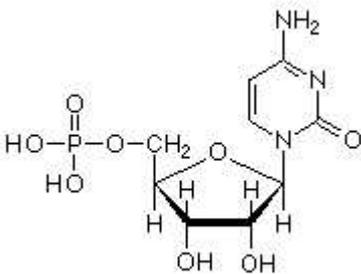
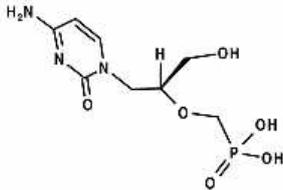
Cytidin	Cidofovir	Nebenwirkungen
		<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxisch • Elektrolytstörungen • Enanthem • Alopezie • Fieber • Dyspnoe

Abbildung 9: Vergleich der chemischen Struktur von Cytidin und Cidofovir sowie Darstellung der wichtigsten Nebenwirkungen einer systemischen Cidofovir-Therapie.

1.2.7.4 Systemische Kombinationstherapie

Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Foscarnet und Ganciclovir in einer Kombinationstherapie synergistisch wirken. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Induktionstherapie mit einer Kombination aus Ganciclovir und Foscavir eine CMVR, die auf eine initiale Monotherapie nicht angesprochen hat, günstig beeinflusst. In der SOCA-II-Studie wurde bei Versagen der Erhaltungstherapie eine Randomisierung zwischen der Kombinationstherapie und der alternativen Monotherapie durchgeführt. Dabei zeigte sich eine deutlich bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie, gemessen in einer längeren Zeit bis zur Progression der Retinitis. Hochdosierte Kombinationstherapie ist vor allem bei visusbedrohender CMVR indiziert. Ganciclovir-Foscavir-Kombinationstherapien haben sich aber auch zur Sekundärprophylaxe bewährt. Die tägliche ambulante intravenöse Therapie erfordert Compliance-fördernde Maßnahmen. Bei der Verwendung von Portsystemen, kann der Patient die Infusion zu Hause selbst anlegen. Leider stehen diesem Nutzen 1,2 Katheterkomplikationen (meist Infektionen) pro Personenjahr oder 0,33 pro 100-Katheter-Tagen ^[152] gegenüber.

1.2.7.5 Lokalthherapie

Sollte aus internistischen Gründen eine intravenöse CMV-wirksame Therapie nicht möglich sein oder ist die CMVR akut visusbedrohend, kann die CMVR auch lokal therapiert werden. Sie muss aber dann von einer oralen Ganciclovir-Therapie begleitet werden, denn ohne diese systemische Zusatztherapie kommt es in rund 30% der Fälle zu extraokulären CMV-Manifestationen^[147] und bei rund 50% der Patienten zu einer CMVR des Partnerauges. Die Vorteile einer Lokalthherapie sind vordergründig. Sie stellt eine schnell wirksame und lokal hochkonzentrierte Therapieform dar. Zur lokalen Therapie einer CMV-Retinitis stehen heute intravitreale Ganciclovir-Injektionen, intraokuläre Ganciclovir-Speicher, intravitreale Cidofovir-Injektionen und intravitreale Formivirsin-Injektionen zur Verfügung. Auch nach Vitrektomie und Silikonölauffüllung nach Amotio retinae können Glaskörperinjektionen vorgenommen werden. Hierbei werden die Medikamente unter sterilen Bedingungen im Bereich der Pars plana des Auges mit einer Kanüle in das Zentrum des Glaskörpers appliziert. Ganciclovir-Injektionen werden in der Regel wöchentlich vorgenommen. Unter intravitrealen Cidofovir-Injektionen kann es zu einer anterioren nicht granulomatösen Uveitis kommen. Das Risiko einer Cidofovir-induzierten Iritis konnte in einer Studie über 484 Patienten durch die

orale Gabe von Probenecid von 71% auf 18% gesenkt werden^[153]. Das Therapieintervall beträgt bei intravitrealem Cidofovir 6 Wochen oder bei Auftreten von CMVR-Aktivität. Intraokuläre Ganciclovir-Speicher stellen Medikamentendepots dar, die im Bereich der Pars plana des Auges implantiert werden. Von dieser Stelle aus diffundiert kontinuierlich Ganciclovir durch eine semipermeable Membran in den Glaskörper. Das betroffene Auge wird durch Ganciclovir-Speicher zuverlässiger geschützt als durch eine systemische Therapie. Besonders diese lokale Therapie kann aber zu schwerwiegenden Erkrankungen führen, wie zum Beispiel Glaskörpertrübungen, Katarakte, Glaskörperhämorrhagien, Iritiden und infektiöse Endophthalmitiden. Rhegmatogene Netzhautablösungen werden hier allerdings nicht häufiger beobachtet als bei systemischer Therapie^[154]. Intravitreal applizierbares Formivirsen ist ein relativ neues Medikament gegen die CMVR. Es ist ein sogenanntes Antisense-Medikament. Mit der Sense-Sequenz werden die Codons der messenger-RNA genannt. Antisense-Medikamente binden spezifisch an diese Sense-Sequenzen und verhindern die Translation. Die mediane rezidivfreie Zeit von Formivirsen beträgt 80 Tage. Die Indikationen sind Versagen anderer Therapieformen^[155]. Bei Patienten mit fortgeschrittener und therapierefraktärer CMVR verringert die Gabe von Formivirsen signifikant die CMVR-Progression^[156]. Die Therapie verursacht aber nicht selten intraokuläre Druckerhöhungen und Inflammationen. wird aber nicht selten intraokuläre Druckerhöhungen und Inflammationen.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die hier vorgelegte Untersuchung will den quantitativen Nachweis von CMV-DNA aus dem peripherem venösen Blut zur Früherkennung von rezidiv-gefährdeten CMVR-Patienten an der Universitätsklinik Düsseldorf etablieren und prüft prospektiv die Korrelation und die Wertigkeit laborchemischer Parameter (Helferzell-Konzentration, HIV-RNA, CMV-Serologie, pp65 und CMV-DNA) mit der CMVRR-Aktivität bei HIV-positiven Patienten.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Beobachtungszeitraum (BZR) von April 1998 bis August 1998 erfüllten 34 CMVR-Patienten in der Infektionsambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU-D) die Einschlusskriterien der hier vorgelegten Untersuchung. Die Einschlusskriterien waren positiver HIV-Antikörper-Test, CMV-Retinitis in der Anamnese und eine Einverständniserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung des Patienten. Im Rahmen der laborchemischen Routineuntersuchungen für CMVR-Patienten asservierten wir Blut für die Bestimmung des großen Blutbildes, der Lymphozytensubpopulation, der HIV-RNA, der CMV-Serologie mit CMV-IgG, CMV-IgM und CMV-KBR und für den Nachweis von pp65 sowie der CMV-DNA. War die Blutentnahme mit der Gabe von CMV-wirksamen intravenösen Virustatika kombiniert, wurde zuerst das Blut asserviert. Die Patienten wurden engmaschig von Augenärzten der Universitäts-Augenambulanz der HHU-D ophthalmoskopiert. Auswärts erhobene CMVR-verdächtige Befunde wurden in unserer Augenambulanz zur Kontrolle erneut funduskopiert und unter Umständen weiterführende diagnostische Maßnahmen wie eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Die Bestimmungen von der CMV-DNA und dem Protein pp65 erfolgten in zwei unterschiedlichen Speziallabors jeweils ohne Kenntnis des klinischen Befundes und dem Ergebnis des anderen Labors.

2.2 Laborchemische Untersuchungen

2.2.1 Grosses Blutbild und Lymphozytensubtypisierung

Die Bestimmung des großen Blutbildes und der Lymphozytensubtypisierung in CD4 positive (Helferzellen) und CD8-positive Zellen (Supressorzellen) erfolgte standardisiert mit den herkömmlichen Verfahren im Zentrallabor der HHU-D.

2.2.2 HIV-RNA

Die Bestimmung der HIV-RNA erfolgte in der Virologischen Abteilung des Instituts für Mikrobiologie und Virologie der HHU-D nach standardisierten Methoden der Nukleinsäure-

Hybridisationstechnik (Quantiplex ® HIV-RNA 2.0 Assay(bDNA), Catalog Number 6002-027, Chiron Corporation, 1996). Im zweiwöchigen Abstand wurde Blut für die HIV-RNA Bestimmung asserviert, um am Ende der Untersuchung nachträglich monatliche HIV-RNA-Bestimmungen durchzuführen. In zweifelhaften Fällen wurden Kontrollbestimmungen vorgenommen.

2.2.3 CMV-Serologie

Im Abstand von jeweils zwei Wochen wurden CMV-IgG-Antikörper-Titer, der CMV-IgM-Antikörper-Titer und der Komplementbindungsreaktionstiter bestimmt. Die Untersuchungen wurden standardisiert mit Hilfe des enzyme linked immunosorbent assay Enzygnost® der Firma Behring in der Virologischen Abteilung des Instituts für Mikrobiologie und Virologie der HHU-D durchgeführt. Grauzonenwerte oder grenzwertig signifikante Titeranstiege wurden aus asserviertem Probenmaterial zur Kontrolle wiederholt untersucht.

2.2.4 CMV Early Antigen

Das Zentrallabor der HHU-D untersuchte im Mittel alle zwei Wochen, bei klinisch auffälligen Patienten häufiger, das periphere venöse Blut zum Nachweis von CMV Early Antigen. Bei diesem Untersuchungsverfahren werden die Blutleukozyten so aufgearbeitet, dass fluoreszenzmikroskopisch die Leukozyten sichtbar gemacht werden, die das Kapselprotein pp65 enthalten. Die Fluoreszenz wurde mikroskopisch unter blauem Licht beurteilt (Leitz-Orthoplan, Nr. 047684, Objektiv 160/0,50/1,00 W, Nr. 519802, Fa. Leitz, Wetzlar, BRD). Die das Kapselprotein inkorporierten Leukozyten leuchteten hierbei perinukleär grün auf. Anhand der Anzahl der aufleuchtenden Granulozyten ist eine semiquantitative Befundung möglich. Die Abbildungen 10 und 11 zeigen Beispiele eines positiven Nachweises von pp65.



Abbildung 10: Übersichtsdarstellung einer Zentrifugenpräparation mit positivem pp65-Nachweis, Vergrößerung 1:40.

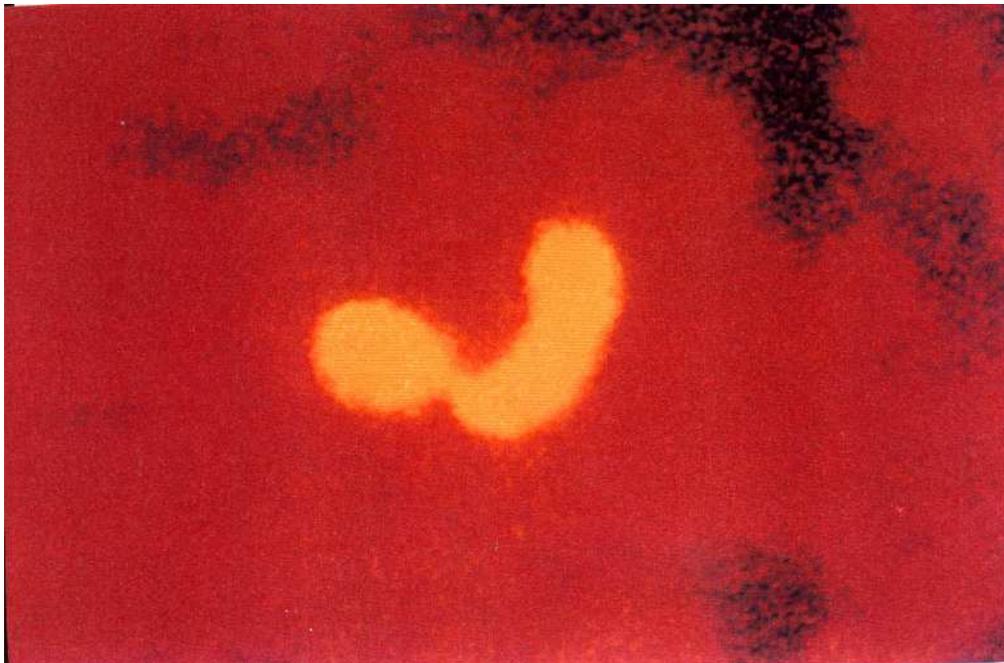


Abbildung 11: Detailbild eines fluoreszenzmikroskopischen Nachweises von pp65, Vergrößerung 1:160

2.2.5 CMV-DNA

Die CMV-DNA-Konzentration wurde mit dem Murex Hybrid Capture CMV-DNA Assay ermittelt. Die Untersuchungen wurden von der Virologischen Abteilung des Instituts für Mikrobiologie und Virologie der HHU-D durchgeführt.

Hierbei wurden die in den Patientenproben enthaltenen CMV-DNA-Zielsequenzen mit einer speziellen CMV-Sondenmischung hybridisiert. Die resultierenden RNA-DNA-Hybride wurden von spezifischen RNA-DNA-Antikörpern, die sich auf der Oberfläche eines Reaktionsröhrchens befinden, gebunden. Die so immobilisierten RNA-DNA-Hybride reagierten mit spezifischen Antikörpern, die mit alkalischer Phosphatase konjugiert waren. Gab man nun Lumiphos 530, ein Farbstoffkonjugat hinzu, konnte die Phosphatase das Farbstoffkonjugat spalten. Das Resultat war die Emission einer definierten Lichtmenge, die in einem Lumino-meter gemessen werden konnte. Die emittierte Lichtmenge ist proportional zur Menge der Ziel-DNA im Probenmaterial und wird in relativen Lichteinheiten (RLU) angegeben. Die RLU-Werte wurden mit einer Standarddeichkurve verglichen, um die Konzentration an CMV-DNA in den getesteten Proben abzuschätzen. Die benutzte CMV-Sonde war komplementär zu annähernd 40000 Basenpaaren oder 17% des CMV-Genoms. Hierdurch wurde die Risiko der Kreuzreaktion mit anderen Viren der Herpesfamilie niedrig gehalten.

2.2.5.1 Materialvorbereitung

Für die in dieser Untersuchung durchgeführten Bestimmungen wurde das EDTA-Blut wie folgt aufbereitet. Vor Testbeginn mußten Lysispuffer, Denaturierungsreagenz, CMV-Sondenmischung und Waschpuffer hergestellt werden. Um 1000ml Lysispuffer zu erhalten, gaben wir 100 ml Lysispufferkonzentrat zu 900 ml entionisiertem Wasser. Zur Herstellung des Denaturierungsreagenz wurden drei Tropfen Indikator-Farbstoff zu 1,75 normaler NaOH-Lösung gegeben. Zur Herstellung der CMV-Sondenmischung wurde das für den jeweiligen Testumfang vom Hersteller empfohlene Puffervolumen in ein Schnappdeckelröhrchen gegeben, die fertig gelieferte CMV-RNA-Sonde in einer Verdünnung von 1:50 inkubiert und gründlich gemischt. Um einsetzbaren Waschpuffer zu erhalten gaben wir vor und während der Hybridisierung den Inhalt des mitgelieferten Waschpuffers in 3 l destilliertem Wasser und mischten gründlich bis zur Lösung durch.

2.2.5.2 Testablauf

4 – 7 ml Patientenblut wurden in einem EDTA-Röhrchen gesammelt. 3,5 ml Blut wurden zusammen mit 10 ml Einmal-Lysispuffer gemischt und bei 1000 Gravitationseinheiten (G) 15 min in einem Ausschwingrotor zentrifugiert. So konnten die Leukozyten pelletieren. Wir resuspendierten das Pellet mit 1,5 ml Einmallysispuffer, führten es in ein Hybridisierungsröhrchen über und inkubierten 10 min lang bei 20-25 °C. Das Hybridisierungsröhrchen wurde anschließend bei 1000 G 15 min in einem Ausschwingrotor zentrifugiert. Nach Abpipettieren des Überstandes lösten wir durch Mischen auf dem Vortex-Mischer das Pellet vom Röhrchen und resuspendierten. Die Proben konnten entweder sofort in den CMV-DNA-Assay eingesetzt oder für spätere Nachweise bei –20 °C gelagert werden.

Die positiven Kontrollen enthielten definierte Konzentrationen an CMV-DNA. Sie wurden zusammen mit der Träger-DNA in einem Transportmedium mitgeliefert. Das Transportmedium enthielt als Puffer Natriumazid. Die negativen Kontrollen enthielten nur die Träger-DNA in einem Transportmedium. Die Standards und Kontrollen wurden im dreifachen Ansatz getestet. 100µl jeder Probe wurden in ein Hybridisierungsröhrchen pipettiert und mit 50µl Denaturierungsreagenz inkubiert. Dann erfolgte eine Anwärmung auf 20-25°C. Leerkontrollen, Negativkontrollen und positive Standards wurden zusammen mit den zu untersuchenden Proben in einem Ständer geordnet. Anschließend wurden 75µl Verdünnungspuffer (Natriumacid) und 50µl 1,75 NaOH-Lösung als Denaturierungsreagenz in die Probenröhrchen inkubiert. Wir schüttelten die Hybridisierungsröhrchen 5 min lang bei 1100 Umdrehungen pro Minute auf dem Rotationsschüttler und inkubierten anschließend 25 min bei 70°C, um das Zellpellet zu resuspendieren. Wir transferierten den gesamten Inhalt der Proben auf neue Hybridisierungsröhrchen, um durch ungelöstes oder nicht denaturiertes Probenmaterial die Zahl der falsch-positiven Proben zu minimieren. Nach erneuter 25 minütiger Inkubation bei 70 °C wurde nach Zugabe von 50 µl der Sondenmischung das Probenmaterial auf dem Vortexmischer 5 Sekunden gemischt und bei 70°C 120 min erneut inkubiert. Es erfolgte ein Farbumschlag von braun nach gelb. Der gesamte Inhalt der Hybridisierungsröhrchen wurde nun in entsprechende Capture-Röhrchen überführt. Diese speziellen Röhren sind mit Antikörpern gegen RNA-DNA-Hybride beschichtet. Sie wurden anschließend auf einem Rotationsschüttler bei 1100 Umdrehungen pro Minute, 20-25 °C 60 min geschüttelt. Zu diesem Zeitpunkt des Testablaufes stellten wir den Waschpuffer her (siehe 2.2.5.1).

Wir pipettierten in jedes Capture-Röhrchen jeweils 250 µl vom Nachweisreagenz 1 (Anti-RNA-DNA-Alkalische-Phosphatase-Konjugat mit Natriumazidpuffer) und dekantierten die Röhrchen wieder. Dieses Gemisch wurde dann nach leichtem Schütteln 30 min bei 20-25 °C inkubiert und anschließend jeweils fünf Mal mit dem Waschpuffer bis zum Überlaufen gefüllt und wieder ausgeschüttet.

2.2.5.3 Auswertung

Zum Nachweis von CMV-DNA-RNA-Hybriden im Luminometer versetzten wir jedes Röhrchen mit 250 µl LumiPhos® (Nachweisreagenz 2). Zur Herstellung eines Referenz-Röhrchens wurde ein leeres und sauberes 12 x 75 mm Polystyrolröhrchen benutzt. Die emittierte Lichtmenge wurde in einem Luminometer gemessen. Der Positive Grenzwert (PG) ergab sich aus dem doppelten RLU-Wert der Negativ-Kontrollen. Da die positiven Standards definierte Mengen an Genomen/pro Test enthalten und deren Gehalt an komplementärer DNA bei jedem Testdurchlauf mittels Luminometer in pg/ml mitbestimmt wurden, konnte die Proportionalität zwischen Genomen/Test und pg/ml verwendet werden, um den CMV-DNA-Gehalt der Probe in pg/ml zu berechnen. Ein CMV-DNA-Wert von 5 pg/ml galt als positiv (Cutt-off-Wert).

2.3 Ophthalmologische Untersuchung

Insgesamt führten die mit der Diagnostik der CMVR vertrauten Augenärzte der HHU-D und niedergelassene Ophthalmologen 139 Fundusskopien durch, im Mittel 6 (3-25) pro Patient. Die Augenärzte kannten die Ergebnisse der CMV-DNA-Last-Bestimmungen nicht und empfahlen den Patienten die Wiedervorstellung nach dem aktuellem klinischen Goldstandard, das heißt dem ophthalmologischen Befund, der Immunitätslage (Blutbild, Differentialblutbild mit Lymphozytensubtypisierung) und spezifischen und unspezifischen okulären Beschwerden des Patienten. Die Patienten wurden binokular indirekt und, wenn keine Kontraindikationen vorlagen, in medikamentöser Mydriasis ophthalmoskopiert. Bei dieser Methode entstand ein umgekehrtes, dreidimensionales virtuelles Bild der Netzhaut vor einer Lupe, die vor das Auge des Patienten gehalten wurde. Die Vergrößerung des Bildes und der Bildausschnitt konnten über die Entfernung zum Objekt und die Dioptrienzahl der Ophthalmoskopielupe variiert werden. Eine Befunddokumentation war mit Spezialkameras oder über einen Videoanschluß

der Ophthalmoskopierbrille an einen Computer möglich. In differentialdiagnostischen Zweifelsfällen wurden engmaschigere Untersuchungen und Spezialuntersuchungen, wie zum Beispiel die Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Die Augenärzte dokumentierten den ophthalmoskopischen Befund qualitativ und ordneten dem Befund eine der folgenden Diagnosen zu:

- Nicht aktive CMVR-Läsion
- Rasch-progredientes CMV-Retinitis-Rezidiv
- Unruhige Narbenverhältnisse im Sinne eines Smoldering Rezidivs
- Restaktivität nach durchgemachtem CMV-Retinitis-Rezidiv unter Therapie

Die Therapie im Falle einer entzündlichen Aktivität erfolgte in Absprache mit den behandelnden Internisten. Bei Entzündungsaktivität am Augenhintergrund wurden engmaschigere ophthalmologische und CMV-DNA-Untersuchungen durchgeführt.

2.4 Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS 8.0. Entsprechend den allgemeingültigen Regeln der medizinischen Biometrie prüften wir die Signifikanz mit dem χ^2 -Test und bestimmten die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und negativen prädiktiven Wert sowie den Cramer-Index. Hierbei definierten wir ein Signifikanzniveau von 0,05 und den kritischen Wert von 0,95. Der Freiheitsgrad errechnete sich aus der Vierfeldertafel als (Anzahl der Zeilen -1) x (Anzahl der Spalten -1). Die Sensitivität (Spezifität) der Untersuchungsmethode ist der Anteil der Patienten mit positiven (negativen) laborchemischen Befunden in der Gruppe der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität. Der positive (negative) prädiktive Wert der Untersuchungsmethode ist der Anteil der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität in der Gruppe der Patienten mit positiven (negativen) laborchemischen Untersuchungsergebnissen. Zur quantitativen Berechnung der Korrelationen diente der Cramer-Index mit $\text{Cramer-Index}^2 = \chi^2 / N$ (mit N = Anzahl der untersuchten Patienten). Als falsch-positives Ergebnis der Untersuchung bezeichnet man ein positives Testresultat bei klinisch negativem Befund (Keine CMV-Retinitis-Aktivität). Ein falsch-negatives Ergebnis ist ein negatives Testresultat bei klinisch positivem Befund (CMV-Retinitis-Aktivität).

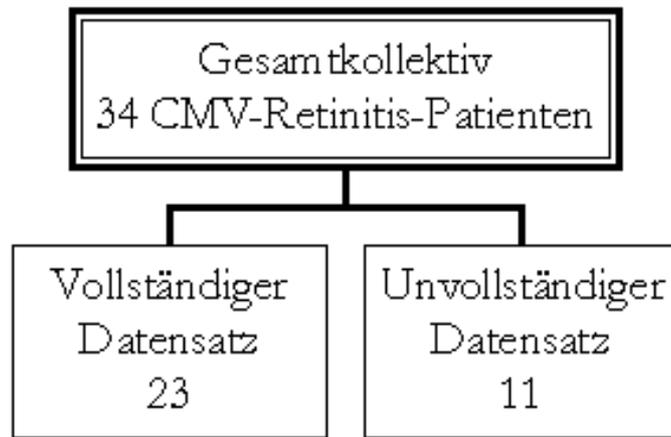
3 Ergebnisse

3.1 Analyse der anamnestischen Daten

34 CMVR-Patienten erfüllten die Einschlußkriterien (siehe Kapitel 2.1.) für die Teilnahme an der hier vorliegenden Untersuchung. Von 23 Patienten (4 Frauen und 19 Männer) lagen verwertbare Daten für den Beobachtungszeitraum (BZR) vor. Die Verlaufsdaten der verbleibenden 11 Patienten waren unvollständig. Die Gründe hierfür sind in der Abbildung 12 stichwortartig angegeben. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 43(27-58) Jahre, 44(30-58) Jahre bei den Männern und 37(27-44) Jahre bei den Frauen. Die HIV-Infektion wurde im Mittel vor 8(1-15) Jahren erstmalig festgestellt.

Bei 2 von den 23 Patienten wurde die CMVR-Erstdiagnose zu Beginn des BZR gestellt. Bei den verbleibenden 21 Patienten bestand der Z.n. CMVRR. Ein Patient (N.22) erkrankte vor der CMVR-Erstdiagnose an einer CMV-Colitis. Bei den verbleibenden 22 Patienten war die CMVR Erstmanifestation einer CMV-Erkrankung.

Im Mittel folgte die CMVR-Erstdiagnose 72 Monate (1-171) nach der HIV-Erstdiagnose. 9 von 23 Patienten (39,1%) hatten vor Beginn des BZR insgesamt 29 CMVR-Rezidive. Die mittlere rezidivfreie Zeit bei allen 29 CMVRR-Ereignissen lag bei 7,3(1-29) Monaten. Die verbleibenden 14 Patienten (60,9%) hatten bis zum Beginn des BZR kein CMVRR. Die Abbildung 12 stellt diese anamnestischen Daten in einer Übersicht zusammen.



N	G	LA	HIV.E	CFZ	CMVR.E	R	RFZ	N	Grund
1	W	44	1983	171	4/97			A1	Exitus letalis
2	M	36	1992	51	4/96	4	3,3(2-6)	A2	Exitus letalis
3	W	27	1996	21	4/98			A3	Exitus letalis
4	M	40	1996	13	6/97			A4	Persönliche Gründe
5	M	30	1990	97	5/98			A5	Persönliche Gründe
6	M	37	1986	122	12/96	3	4,7(3-7)	A6	Persönliche Gründe
7	W	38	1986	117	7/96	5	3,3(1,5-6)	A7	Persönliche Gründe
8	M	50	1994	33	3/97			A8	Persönliche Gründe
9	M	43	1985	127	7/96			A9	Ortswechsel
10	M	49	1995	13	4/96			A10	Ortswechsel
11	M	58	1990	69	9/96			A11	Ortswechsel
12	W	38	1995	21	3/97				
13	M	49	1987	106	1/96	3	6,3(1;14)		
14	M	38	1988	106	10/96				
15	M	41	1991	38	1/95	1	29(29;29)		
16	M	54	1996	7	8/96	1	10(10;10)		
17	M	30	1997	1	9/97				
18	M	36	1991	64	4/96				
19	M	47	1989	79	4/96	5	3,2(2-7)		
20	M	56	1985	120	1/95	6	5 (2-11)		
21	M	41	1995	13	7/96	1	1(3;3)		
22	M	49	1984	139	7/96				
23	M	56	1984	120	1/94				

Abbildung 12: Anamnestische Daten zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. **N:** Patientennummer; **G:** Geschlecht; (M:männlich; W:weiblich); **LA:** Lebensalter während des BZR; **HIV.E:** Jahr der HIV-Erstdiagnose; **CFZ:** Zeitspanne nach HIV-Erstdiagnose ohne CMV-Erkrankung in Monaten; **CMVR.E:** CMVR-Erstdiagnose-Datum; **R:** Anzahl der CMVRR bis zum Beginn des BZR; **RFZ:** mittlere rezidivfreie Zeit bei Patienten mit CMVRR in der Anamnese (in Monaten) **Grund:** Grund für unvollständigen Datensatz

Die untersuchten Patienten können 4 Risikogruppen zugeordnet werden. Homosexualität war der häufigste Risikofaktor (18 (78%) Patienten). 2 (9%) Patienten gaben intravenösen Drogenabusus und 2 (9%) wechselnde heterosexuelle Geschlechtspartner an. 1 (4%) Patient kam aus einem HIV-Endemiegebiet (Westafrika). Die Abbildung 13 veranschaulicht diese Verteilung dieser Risikofaktoren.

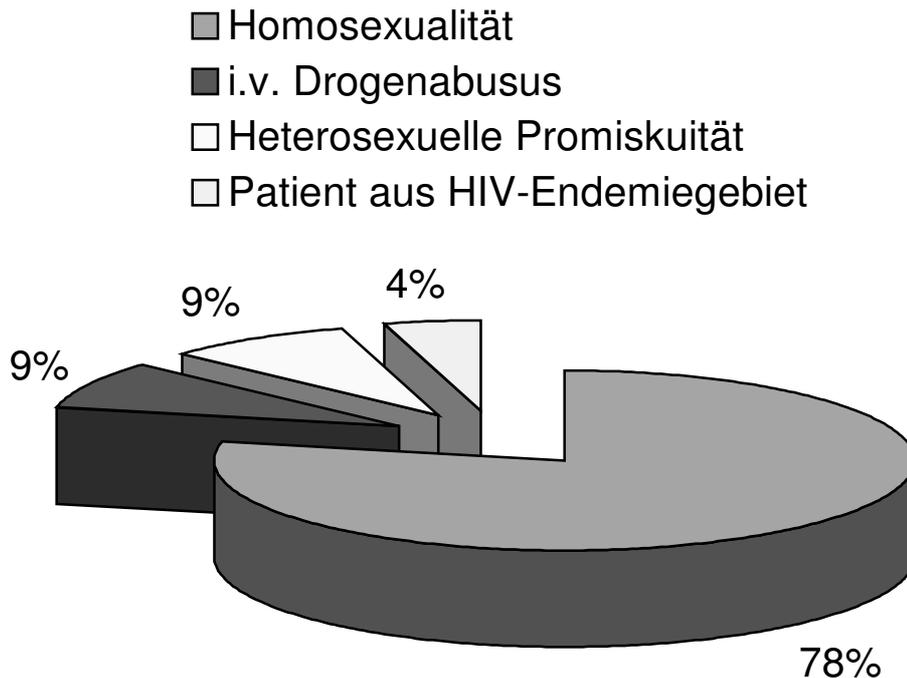


Abbildung 13: HIV – Risikofaktoren im Patientenkollektiv

3.2 Darstellung der Ergebnisse aus dem Beobachtungszeitraum

15 von den 23 untersuchten Patienten entwickelten im BZR keine CMVR-Aktivität. Die CMV-Retinitiden der verbleibenden 8 Patienten waren mindestens einmal im BZR aktiv. Analysiert man die klinischen Befunde dieser 8 Patienten, so lässt sich die CMVR-Aktivität von 5 Patienten den rasch-progredienten Rezidiven (Breakthrough-Rezidiven) und von

3 Patienten den Smoldering-Rezidiven zuordnen (Näheres zur Definition; Kapitel 1.2.6.2 Seite 23). Die CMVR-freie Zeit lag hier bei 7,0 (1-16) Monaten und unterschied sich nicht signifikant von der CMVR-freien Zeit aus der Anamnese der Patienten (7,3 Monate).

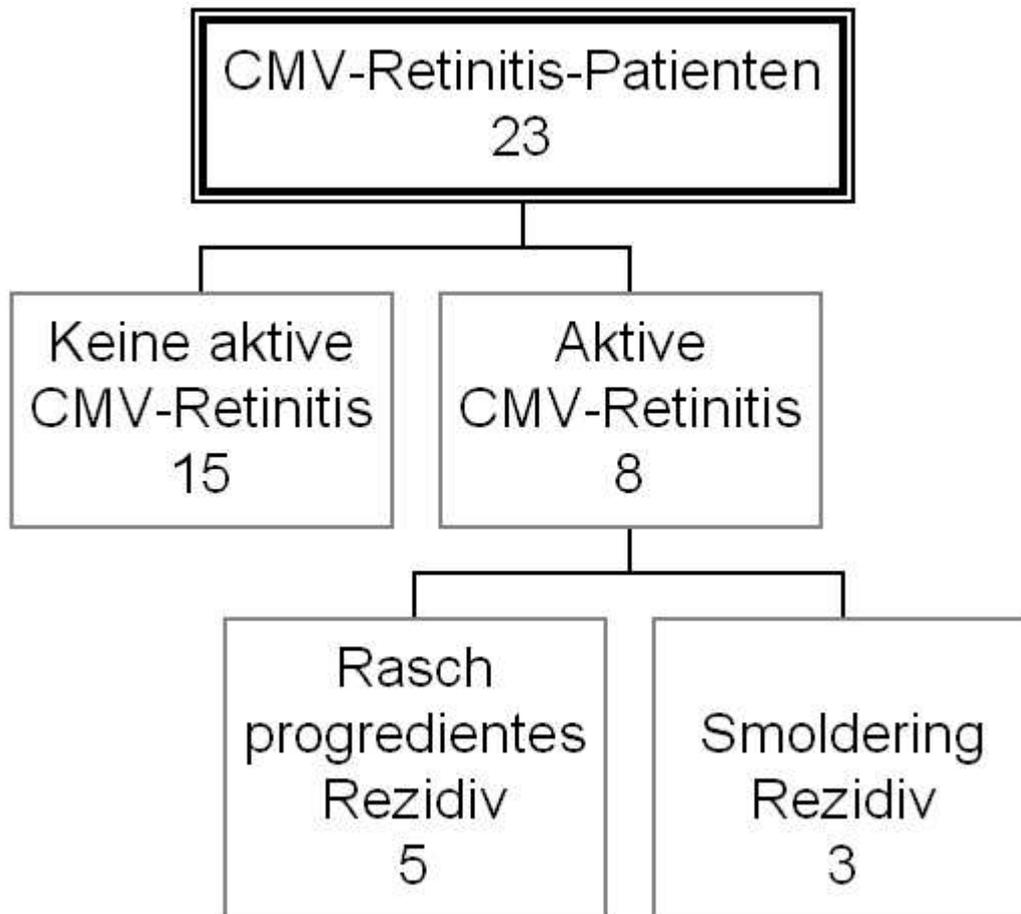


Abbildung 14: Gliederung des Patientenkollektivs

Keine Aktive CMV-Retinitis: Anzahl der Patienten ohne CMVR-Aktivität im BZR; **Aktive CMV-Retinitis:** Anzahl der Patienten mit mindestens einmalig diagnostizierter CMV-Retinitis-Aktivität im Beobachtungszeitraum; **Rasch progredientes Rezidiv:** Anzahl der Patienten mit einer schnell wiederkehrenden, progredient wachsenden, exsudativen oder hämorrhagischen Läsion im Bereich des bisher inaktiven Narbenrandes (Breakthrough-Rezidiv). **Smoldering-Rezidiv:** Anzahl der Patienten mit einer feinen, opaken Linie am bisher inaktiven Narbenrand, die persistiert, fluktuiert oder sich nur leicht vergrößert, sich aber sicher ohne Hämorrhagien oder Exsudationen darstellt.

Bei 20 von 23 Patienten (87%) wurde eine Sekundärprophylaxe mit CMV-wirksamen Virustatika durchgeführt. Wie in Abbildung 15 dargestellt wurden 13 Patienten mit Ganciclovir per os, 4 Patienten mit Ganciclovir intravenös und 2 Patienten mit Cidofovir intravenös behandelt. Ein Patient (N.7) erhielt eine kombinierte orale und intravenöse Ganciclovir-Prophylaxe. Zusätzlich wurde bei diesem Patienten regelmäßig Ganciclovir intraokulär verabreicht. 3 Patienten nahmen keine CMV-wirksamen Virustatika zur Sekundärprophylaxe ein. Ein Patient (N.2) pausierte die Einnahme wegen einer Radiochemotherapie aufgrund eines metastasierten Non-Hodgkin-Lymphoms der Lunge und zwei Patienten (N.1, N.15) lehnten aus persönlichen Gründen ab.

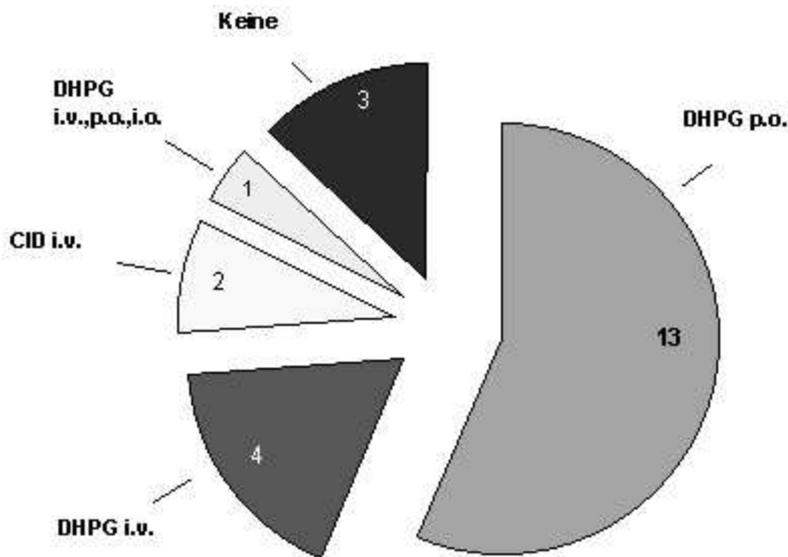


Abbildung 15:
Im BZR eingesetzte Erhaltungstherapien. Lokale Medikamente wurden lediglich bei einem Patienten verwendet. **DHPG:** Ganciclovir. **CID:** Cidofovir. **i.v.:** intravenös. **p.o.:** per os. **i.o.:** intraokulär.

Der BZR betrug im Mittel 14 (5-17) Wochen. Insgesamt wurden 717 laborchemische Untersuchungen (im Mittel 31 pro Patient (14-56) und 139 Fundusskopien (im Mittel 7(2-25) pro Patient) durchgeführt. Die Abbildung 16 stellt die Anzahl der Untersuchungen und Ergebnisse in einer Tabelle und die Abbildung 17-1 bis 17-3 in einer Verlaufsübersicht dar.

N	BZR	<u>Fundus</u>			<u>CMV-DNA</u>			<u>pp65</u>		<u>Serologie</u>			<u>HIV-RNA</u>		<u>Leukozyten</u>		<u>Helferzellen</u>	
		Az	Akt	Az	NW	Max	Az	NW	Az	Pos	Az	NW	MW	Az	MW	Az	MW	
1	5	8	B	6	5	219	2	2	3		1	1	85	4	2,4[0,7-3,3]	2	6[5-8]	
2	17	9	B	20	20	>830	13	12	15		1	1	55,6	29	2,4[<0,1-6,3]	7	4[3-5]	
3	18	14	B	17	3	13	9	2	17		3			12	1,6[0,5-5,2]	10	14[5-20]	
4	17	8	B	6			5		6		1	1	208	4	2,9[2,3-3,5]	5	30[5-53]	
5	12	7	B	3			3		3		2	2	152,5	3	2,2[1,8-2,5]	3	49[40-57]	
6	11	7	S	5			2		5		1	1	3,9	2	3,7[2,2-5,2]	5	9[6-12]	
7	15	25	S	10			7		11		1	1	14,3	11	2,2[1,3-4,4]	7	44[21-71]	
8	11	9	S	8			7		9		1	1	32,75	9	5,0[3,6-7,0]	14	67[45-93]	
9	14	3		8	1	27	8		8		2			7	6,2[6,8-7,1]	7	23[204-296]	
10	14	4		8	1	5	8		7		1			8	4,2[3,8-4,8]	8	83[68-93]	
11	17	3		10			9		10	10	2			10	2,8[1,8-3,5]	10	33[20-46]	
12	10	2		5			5		5		1	1	23,39	6	2,5[2,0-2,9]	6	42[19-95]	
13	16	3		8			7		8		2	2	185,5	7	4,4[4,1-4,7]	7	219[200-250]	
14	16	3		6			5		6		1	1	21,1	5	5,2[4,4-6,3]	5	144[124-200]	
15	14	3		8			6		7		3	3	11,6	10	9,9[7,1-12,1]	7	398[353-458]	
16	12	3		6			5		6		3	3	2,5	5	4,4[3,7-6,6]	5	211[161-309]	
17	16	3		9			8		9		2			9	4,0[2,6-5,6]	9	25[20-34]	
18	14	4		6			4		6		1			5	4,7[4,0-5,1]	5	327[287-379]	
19	17	7		10			10		10		3			10	6,7[6,3-7,1]	10	270[229-323]	
20	12	4		7			6		7		1			7	7,1[6,3-8,1]	7	253[225-306]	
21	13	4		6			6		6		1			6	7,0[5,3-10,0]	5	227[161-284]	
22	14	3		8			6		8		2			7	4,1[3,3-7,0]	7	144[126-210]	
23	16	3		9			9		9		1			9	4,6[3,8-5,2]	9	95[63-131]	

Abbildung 16: Übersichtsdarstellung der durchgeführten Untersuchungen. **N:** Patientnummer. **BZR:** Beobachtungszeitraum in Wochen. **Fundus Az:** Anzahl der Fundusskopien im BZR. **Fundus Akt:** Nachweis einer CMVR-Aktivität, B: Breakthrough-Rezidiv=rasch progredientes CMVRR mit Hä-morrhagien, Exsudationen im Bereich der alten CMVR-Narbe, S: Smoldering-Rezidiv=Nicht rasch progredientes CMVRR mit opaker, feiner Aktivitätslinie im Bereich der alten CMVR-Narbe. **CMV-DNA Az:** Anzahl der CMV-DNA-Untersuchungen im BZR. **CMV-DNA NW:** Anzahl der positiven CMV-DNA-Nachweis im BZR. **CMV-DNA Max:** Maximum der CMV-DNA im BZR in pg/ml. **pp65 Az:** Anzahl der pp65-Untersuchungen im BZR. **pp65 NW:** Anzahl der positiven pp65-Nachweise im BZR. **Serologie Az:** Anzahl der CMV-serologischen Untersuchungen im BZR. **Serologie Pos:** Anzahl der Nachweise von CMV-IgM oder signifikanten Anstiege von CMV-IgG oder CMV-KBR. **HIV-RNA Az:** Anzahl der HIV-RNA-Bestimmungen im BZR. **HIV-RNA MW:** Mittelwert der HIV-RNA im BZR; **Leukozyten Az:** Anzahl der Bestimmungen der Leukozytenkonzentration in 1000 Zellen pro µl Blut. **Leukozyten MW:** Mittelwert der Leukozytenkonzentration im BZR. **Helferzell-Konz. Az:** Anzahl der Bestimmungen der Helferzell-Konzentration. **Helferzell-Konz. MW:** Mittelwert der Helferzell-Konzentration im BZR. **Leere Felder** symbolisieren fehlenden Nachweis respektive Befunde unterhalb der Nachweisgrenze.

N	KRI	Beobachtungszeitraum in Wochen																	DNA MAX	HIV MW	CD4 MW	CMV Titer	MED
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17					
1	Akt DNA Pp65 IgM	B+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	219	85	6	n.s.	Keine
2	Akt DNA Pp65 IgM												B	+			+	>830	56	4	n.s.	Keine	
3	Akt DNA Pp65 IgM	E	+	+	+	+	+	+		B	+	+		+	+	+		13	n.n.	14	n.s.	Cid iv	
4	Akt DNA Pp65 IgM	B	+	+	+	-												n.n.	208	30	n.s.	DHPG po	
5	Akt Dna Pp65 IgM	E		+	+	-					B	+						n.n.	152	49	n.s.	DHPG po	
6	Akt DNA Pp65 IgM	S	+	-	-	S		+	+									n.n.	4	9	n.s.	DHPG iv	
7	Akt DNA Pp65 IgM	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	S	+	+	+	n.n.	14	44	n.s.	DHPG po,iv, io	
8	Akt DNA Pp65 IgM	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+							n.n.	33	67	n.s.	DHPG po	
9	Akt DNA pp65 IgM																	27	n.n.	23	n.s.	DHPG po	
10	Akt DNA pp65 IgM																	5	n.n.	83	n.s.	DHPG po	
11	Akt DNA Pp65 IgM																	n.n.	n.n.	33	n.s.	Cid iv	

Abbildung 17-1: Klinische Verlaufsübersicht. **N:** Patientenummer. **KRIT:** Beobachtungskriterium. **AKT:** + CMVR aktiv, - CMVR nicht aktiv, **B** Breakthrough-Rezidiv (rasch progredientes Rezidiv), **S** Smoldering-Rezidiv **E** Erstdiagnose CMVR **DNA:** CMV-DNA Nachweis. **pp65:** Nachweis von pp65. **IgM:** Nachweis von CMV-IgM. **DNA MAX:** Maximum der CMV-DNA-Werte in pg/ml, **n.n.** nicht nachweisbar. **HIV MW:** HIV-RNA-Mittelwert in 1000 Kopien/ml Blut. **CD4 MW:** Mittlere Helferzellkonzentration im BZR in Zellen/ μ l Blut. **CMV-Titer:** CMV-IgG und CMV-KBR-Titer, **n.s.** nicht signifikant. **MED:** Prävention, aktuelle Sekundärprophylaxe oder Sekundärprophylaxe vor beobachteter CMVR-Aktivität, **DHPG:** Ganciclovir, **CID:** Cidofovir, **po:** per os, **iv:** intravenös, **io:** intraokulär,

N	KRI	Beobachtungszeitraum in Wochen																DNA	HIV	CD4	CMV	MED		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	MAX	MW		MW	Titer
12	Akt	-								-										n.n.	23	42		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
13	Akt	-	-																	n.n.	185	219		DHPG po
	Dna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
14	Akt	-	-																	n.n.	21	144		DHPG iv
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
15	Akt	-	-																	n.n.	12	398		Keine
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
16	Akt	-	-																	n.n.	3	211		DHPG iv
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
17	Akt	-																		n.n.	n.n.	25		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
18	Akt	-																		n.n.	n.n.	327		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
19	Akt	-	-																	n.n.	n.n.	270		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	Pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
20	Akt	-	-																	n.n.	n.n.	253		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
22	Akt	-	-																	n.n.	n.s.	227		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
21	Akt	-																		n.n.	n.n.	144		DHPG po
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
23	Akt	-																		n.n.	n.s.	95		DHPG iv
	DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				n.s.	
	pp65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					

Abbildung 17-2: Klinische Verlaufsübersicht. **N:** Patientennummer. **KRI:** Beobachtungskriterium. **AKT:** - CMVR nicht aktiv **DNA MAX:** Maximum der CMV-DNA-Werte in pg/ml, **n.n.** nicht nachweisbar. **HIV MW:** HIV-RNA Mittelwert in 1000 Kopien/ml Blut. **CD4 MW:** Mittlere Helferzell-Konzentration im BZR in Zellen/ μ l Blut. **CMV-Titer:** CMV-IgG und CMV-KBR-Titer, **n.s.** nicht signifikant. **MED:** Medikament zur Sekundärprophylaxe, **DHPG:** Ganciclovir **po:** per os, **iv:** intravenös.

3.3 Leukozyten, Helferzellen und HIV-RNA

Insgesamt wurden bei 23 Patienten 185 Leukozytenbestimmungen (im Mittel 8(2-29) Untersuchungen pro Patient), 160 Lymphozytensubtypisierungen (im Mittel 7(2-14) Untersuchungen pro Patient) und 37 Bestimmungen der HIV-RNA (im Mittel 1,6(1-3) Untersuchungen pro Patient) durchgeführt. Die mittlere Leukozytenkonzentration aller Patienten betrug 4243 Leukozyten pro μl Blut, die mittlere Helferzell-Konzentration 127 (4-398) Zellen pro μl . Bei 13 Patienten war die HIV-RNA nachweisbar (oberhalb der Nachweisgrenze von 500 Kopien pro ml Blut), und die mittlere HIV-RNA betrug 66345 (2500–208000) Kopien pro ml Blut. Bei den 8 Patienten mit CMVR-Aktivität betrug die mittlere Leukozytenkonzentration 2798 Zellen pro μl und war im U-Test von Mann-Whitney signifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten ohne CMVR-Aktivität (U-Wert=13, $p=0,01$). In der Gruppe der Patienten mit aktiver CMVR betrug die mittlere Helferzell-Konzentration circa 28 Zellen pro μl Blut (4-67) und war im U-Test von Mann-Whitney signifikant niedriger (U-Wert=14, $p=0,01$) als in der Gruppe der Patienten ohne CMVR-Aktivität (180 Zellen pro μl Blut). Die HIV-RNA-Werte unterschieden sich ebenfalls signifikant ($p=0,01$, U-Wert=21). In der Gruppe der Patienten mit CMVR-Aktivität betrug die mittlere meßbare HIV-RNA 69000 Kopien pro ml Blut (Unterhalb der Nachweisgrenze – 208000 Kopien pro ml Blut), während sich in der Gruppe der Patienten ohne CMVR-Aktivität ein Mittelwert von 16300 Kopien pro ml Blut (Unterhalb der Nachweisgrenze – 185500 Kopien pro ml Blut) berechnen ließ. Abbildung 18 stellt die mittleren Helferzell-Konzentrationen und die mittleren HIV-RNA-Werte in der Gruppe der Patienten mit und ohne CMVR-Aktivität vergleichend in einer Tabelle und in einem Box-Plot Diagramm dar.

Grösse	CMV-Retinits aktiv			CMV-Retinitis inaktiv		
	Leukozyten	Helferzellen	HIV-RNA	Leukozyten	Helferzellen	HIV-RNA
Mittelwert	2,8	27,88	69,02	5,2	180,47	16,3
Median	2,4	22	44,18	4,6	211	2
1. Quartil	2,2	8,25	11,7	4,2	89	<0,5
3. Quartil	3,1	42,25	101,88	6,5	244,5	7,05
Min	1,6	4	<0,5	2,5	25	<0,5
Max	5,0	67	208	9,9	398	185,5

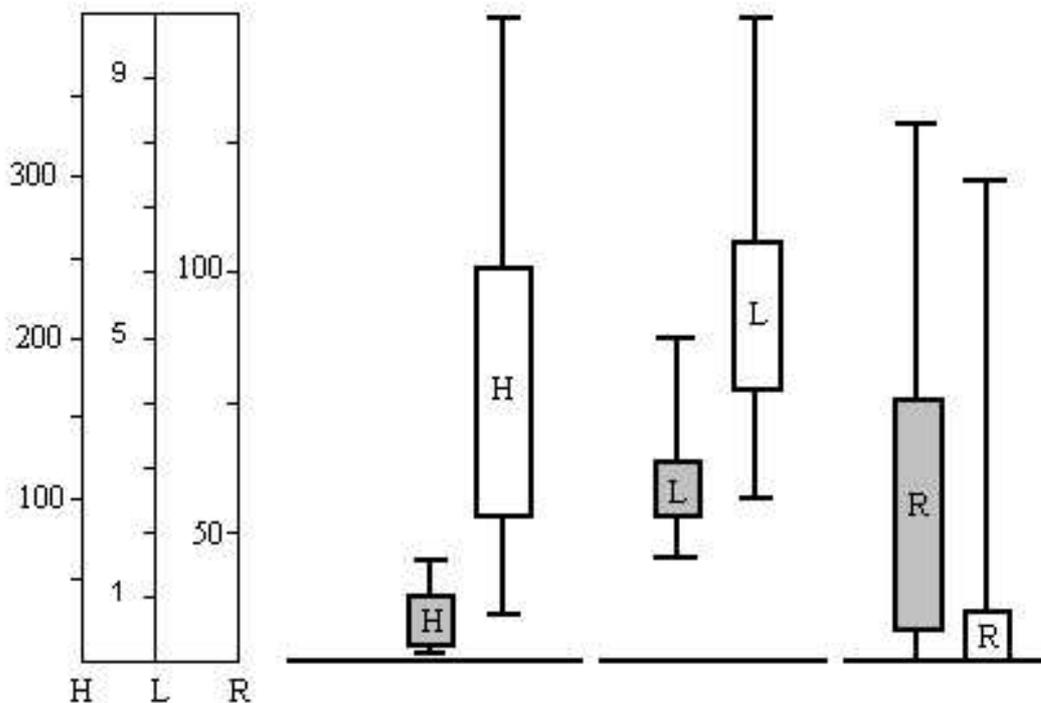


Abbildung 18: Vergleichende Tabelle und Box-plot-Diagramm der mittleren Leukozytenkonzentrationen, Helferzell-Konzentrationen und HIV-RNA-Konzentrationen bei Patienten mit und ohne CMV-Retinitis. Leukozyten (L) in 1000 Zellen pro μ l Blut, Helferzellen (H) in Zellen pro μ l Blut und HIV-RNA (R) in 1000 Kopien pro ml Blut. **Grau unterlegte (Weiße) Felder:** Gruppe der Patienten mit (ohne) CMV-Retinitis im BZR;

Im nachfolgenden werden die mittleren Helferzell-Konzentrationen und die mittleren HIV-RNA-Werten mit der CMV-Retinitis im BZR korreliert und auf statistische Signifikanz hin überprüft.

3.3.1 Korrelation der Helferzell-Konzentration mit aktiver CMV-Retinitis

7 von 8 Patienten mit aktiver CMV-Retinitis im BZR wiesen Helferzell-Konzentrationen von weniger als 50 pro μl Blut auf. Ein Patient (N.8) mit aktiver CMVR hatte eine mittlere Helferzell-Konzentration von 67 Zellen pro μl Blut. 12 von 15 Patienten ohne eine aktive CMVR-Läsion im BZR hatten mittlere Helferzell-Konzentrationen von mehr als 50 pro μl Blut. Bei 7 von 10 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von weniger als 50 pro μl diagnostizierten die Augenärzte mindestens einmal im BZR eine aktive CMVR. 12 von 13 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von mehr als 50 pro μl hatten im BZR eine konstant inaktive CMVR-Narbe. Die Abbildung 19 stellt diesen Zusammenhang in einer Vierfeldertafel dar. Die statistische Prüfung der Korrelation ergab einen χ^2 -Testwert von 9,67. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,01$) zwischen mittleren Helferzell-Konzentrationen von weniger als 50 Zellen pro μl Blut und CMVR-Aktivität im BZR. Die Sensitivität betrug 87,5%, die Spezifität 80%, der positive prädiktive Wert 70% und der negative prädiktive Wert 92,3% und der Cramer-Index 0,65.

MITTLERE HELFERZELL-KONZENTRATION VERSUS CMVR-AKTIVITÄT IM BZR			
	CMVR aktiv	CMVR nicht aktiv	Summe
Helferzellen <50 / μl	7	3	10
Helferzellen > 50 / μl	1	12	13
Summe	8	15	23

Abbildung 19: Korrelation der mittleren Helferzell-Konzentration und CMVR-Aktivität im BZR; Helferzellen <50 Zellen pro μl Blut (>50 Zellen pro μl Blut): Anzahl der Patienten mit mittlerer Helferzell-Konzentration von kleiner als 50 Zellen pro μl Blut (größer als 50 Zellen pro μl Blut); **CMVR aktiv (nicht aktiv)**: Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität im BZR

3.3.2 Korrelation der mittleren HIV-RNA mit aktiver CMV-Retinitis

Bei 7 von 8 Patienten mit aktiver CMVR im BZR war HIV-RNA nachweisbar. Ein Patient (N.11) hatte eine aktive CMVR-Läsion über den gesamten BZR, während die HIV-RNA-Werte in 3 Untersuchungen unterhalb der Nachweisgrenze lagen. 10 von 15 Patienten ohne CMVR-Aktivität im BZR wiesen HIV-RNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 500 Kopien pro ml auf.

7 von 12 Patienten mit nachweisbarer HIV-RNA entwickelten im BZR mindestens einmal CMVR-Aktivität. Bei 10 von 11 Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-RNA lieferten alle fundusskopischen Untersuchungen im BZR inaktive CMVR-Narben. Die Abbildung 20 stellt diesen Zusammenhang in einer Vierfeldertafel dar.

Die statistische Prüfung der Korrelation ergab einen χ^2 -Testwert von 6,13. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen meßbaren HIV-RNA-Werten im peripheren venösen Blut und CMVR-Aktivität im BZR ($p=0,05$). Die Sensitivität betrug hier 87,5%, die Spezifität 66,7%, der positive prädiktive Wert 58,3% und der negative prädiktive Wert 90,9% und der Cramer-Index 0,52.

MITTLERE HIV-RNA VERSUS CMVR-AKTIVITÄT IM BZR			
	CMVR aktiv	CMVR inaktiv	Summe
HIV-RNA > 0,5 Keq/ml	7	5	12
HIV-RNA < 0,5 Keq/ml	1	10	11
Summe	8	15	23

Abbildung 20: Korrelation der mittleren HIV-RNA mit CMVR-Aktivität im BZR; HIV-RNA>0,5 Keq/ml (<0,5 Keq/ml): Anzahl der Patienten mit meßbarer (nicht meßbarer) mittlerer HIV-RNA; die Nachweisgrenze lag bei 500 Kopien/ml; **CMVR aktiv(nicht aktiv):** Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität im BZR.

3.3.3 Korrelation der mittleren HIV-RNA und der mittleren Helferzell-Konzentration mit aktiver CMV-Retinitis

Fasst man den Nachweis von HIV-RNA und die Bestimmung der Helferzell-Konzentration zusammen, so diagnostizierten die Augenärzte bei 6 von 8 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von weniger als 50 pro μl Blut und einem HIV-RNA-Nachweis im BZR mindestens einmal eine aktive CMVR. Bei 14 von 15 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von mehr als 50 Zellen pro μl Blut oder fehlendem HIV-RNA-Nachweis waren die CMVR-Narben reizlos. 6 von 7 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von weniger als 50 Zellen pro μl Blut und nachgewiesener HIV-RNA hatten mindestens einmal im BZR eine aktive CMVR-Läsion. Bei 14 von 16 Patienten mit einer mittleren Helferzell-Konzentration von mehr als 50 Zellen pro μl Blut oder fehlendem HIV-RNA-Nachweis war die CMVR im gesamten BZR inaktiv. Die Abbildung 21 stellt diesen Zusammenhang in einer Vierfeldertafel dar. Statistisch ergibt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) mit einem χ^2 -Testwert von 11,5. Die Sensitivität beträgt 75%, die Spezifität 93,3%, der positive prädiktive Wert 85,7% und der negative prädiktive Wert 87,5% sowie der Cramer-Index 0,7.

**HIV-RNA-NACHWEIS UND MITTLERE HELFERZELL-KONZENTRATION
VERSUS CMVR-AKTIVITÄT IM BZR**

	CMVR aktiv	CMVR inaktiv	Summe
HIV-RNA > 0,5 Keq/ml <u>und</u> Helferzell-Konz. < 50 / μl	6	1	7
HIV-RNA < 0,5 Keq/ml <u>oder</u> Helferzell-Konz. > 50 / μl	2	14	16
Summe	8	15	23

Abbildung 21: Korrelation der mittleren HIV-RNA und der mittleren Helferzell-Konzentration mit der CMVR-Aktivität im BZR. **HIV-RNA > 0,5 Keq/ml und Helferzell-Konz. < 50 / μl** : Anzahl der Patienten mit meßbarer mittleren HIV-RNA und mittleren Helferzell-Konzentration von < 50 / μl im BZR; **HIV-RNA < 0,5 Keq/ml oder Helferzell-Konz. > 50 / μl** : Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-RNA oder mittleren Helferzell-Konzentration von > 50 / μl . **CMV-Retinitis aktiv (inaktiv)** : Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität im BZR

Die Abbildung 22 stellt diesen Zusammenhang in einem Koordinatensystem dar.

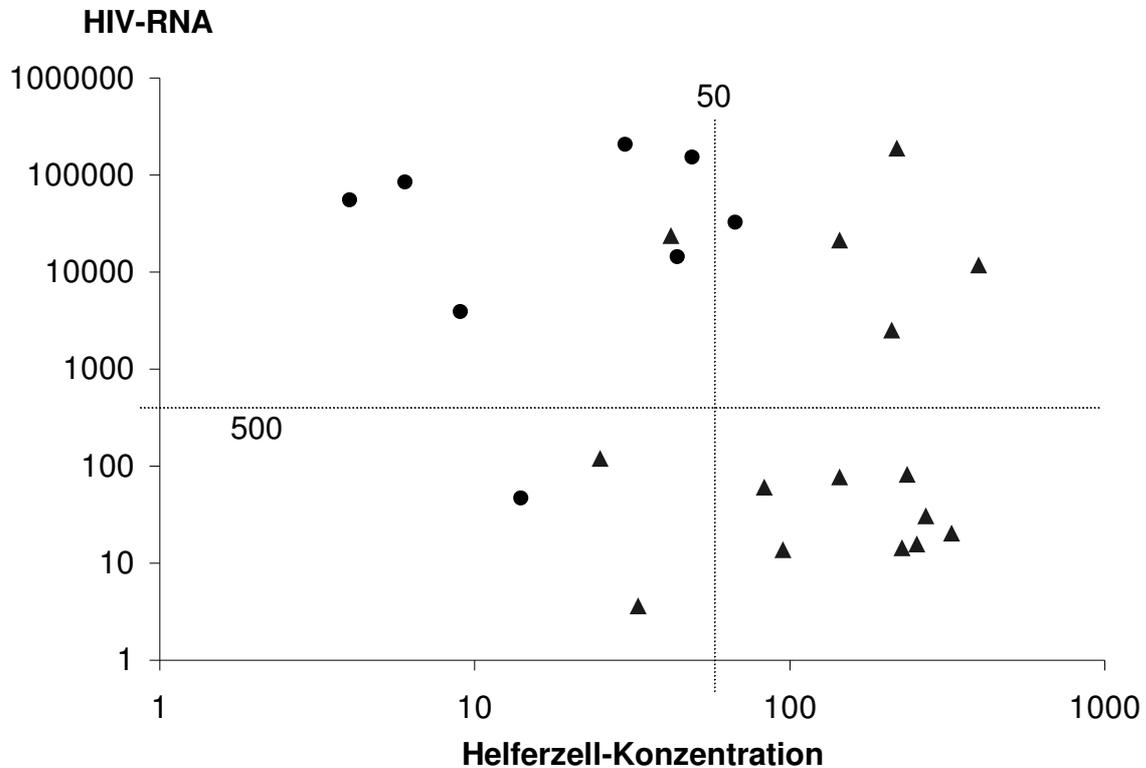


Abbildung 22: Darstellung der mittleren Helferzell-Konzentrationen gegen die mittleren HIV-RNA-Werten im Beobachtungszeitraum. **Kreise:** Patient mit CMVR-Aktivität im BZR. **Dreieck:** Patient mit inaktiver CMVR im BZR. **Ordinate:** Logarithmisch aufgetragene HIV-RNA-Werte in Kopien pro ml Blut; **Abszisse:** logarithmisch aufgetragene Helferzell-Konzentrationen. Die meisten Patienten mit aktiver CMVR im BZR liegen im linken oberen Quadranten, weisen also messbare HIV-RNA und niedrige mittlere Helferzell-Konzentrationen auf.

3.4 Korrelation der CMV-Serologie mit aktiver CMV-Retinitis

Wir führten insgesamt 181 CMV-serologische Untersuchungen (im Mittel 8(3-17) pro Patient) durch. Bei keinem der 8 Patienten mit aktiver CMVR lieferten die CMV-Antikörper-Untersuchungen im BZR positive Resultate. Bei 14 von 15 Patienten mit inaktiver CMVR fielen diese CMV-Antikörper-Untersuchungen negativ aus. Bei einem Patienten (N.8) waren CMV-IgM-Antikörper über den gesamten BZR bei inaktiver CMVR nachweisbar (siehe 3.3.1). Bei den verbleibenden 22 CMVR-Patienten waren der Nachweis von CMV-IgM und die Titeranstiege von CMV-IgG und CMV-KBR nicht hinweisend auf eine aktive CMV-Infektion. Bei 14 von diesen 22 Patienten war die CMVR-Narbe über den gesamten BZR reizlos. Die Abbildung 23 stellt diese Resultate in Form einer Vierfeldertafel dar. Statistisch ergibt sich ein χ^2 -Wert von 0,56. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,05$) zwischen CMV-serologischen Hinweisen auf eine aktive Infektion und aktiver CMVR im BZR.

CMV-SEROLOGIE VERSUS CMVR-AKTIVITÄT IM BZR			
	CMVR aktiv	CMVR inaktiv	Summe
IgG, IgM oder KBR+	7	5	12
IgG, IgM und KBR –	1	10	11
Summe	8	15	23

Abbildung 23: Korrelation des Nachweises von CMV-IgM, CMV-IgG und CMV-KBR versus CMVR-Aktivität im BZR: IgG, IgM oder KBR+: Anzahl der Patienten mit positivem Nachweis von CMV-IgM oder signifikantem Titeranstieg von CMV-IgG oder CMV-KBR im BZR; **IgG, IgM oder KBR –:** Anzahl der Patienten mit negativem Nachweis von CMV-IgM und nicht signifikanten Titeranstiegen von CMV-IgG und CMV-KBR; **CMVR aktiv:** mindestens einmalig CMVR-Aktivität im BZR; **CMVR nicht aktiv:** CMVR nicht aktiv im BZR

3.5 Korrelation des pp65-Nachweises mit aktiver CMV-Retinitis

Wir führten insgesamt 150 pp65-Untersuchungen bei 23 Patienten (im Mittel 7(2-13) pro Patient) durch. Bei 3 von 8 Patienten mit aktiver CMVR war pp65 mindestens einmal im BZR nachweisbar. Bei allen 15 Patienten mit konstant reizlosen CMVR-Narben, fielen alle pp65-Nachweisuntersuchungen negativ aus. Alle 3 Patienten mit nachgewiesenem pp65 hatten auch mindestens einmal eine aktive CMVR im BZR. Bei 15 von 20 Patienten mit konstant negativem Nachweis von pp65 war die CMVR im BZR konstant inaktiv. Die Abbildung 24 stellt diese Ergebnisse in einer Vier-Felder-Tafel zusammen. Die statistische Prüfung ergab einen χ^2 -Testwert von 6,47. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,05$) zwischen dem Nachweis von pp65 und aktiver CMVR im BZR. Die Sensitivität betrug 37,5%, die Spezifität 100%, der positive prädiktive Wert 100% und der negative prädiktive Wert 75% und der Cramer-Index 0,53.

pp65-NACHWEIS VERSUS CMVR-AKTIVITÄT IM BZR			
	CMVR aktiv	CMVR inaktiv	Summe
pp65-Nachweis +	3	0	3
pp65-Nachweis -	5	15	20
Summe	8	15	23

Abbildung 24: Korrelation des pp65-Nachweises mit aktiver CMV-Retinitis; pp65 + (-) : Anzahl der positiven (negativen) pp65-Nachweise; CMVR aktiv (nicht aktiv): Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität am Tag der pp65-Untersuchung

3.6 Ergebnisse des CMV-DNA-Nachweises

Insgesamt führten wir 189 CMV-DNA-Untersuchungen bei 23 Patienten (im Mittel 8 (3-20) pro Patient) durch.

3.6.1 Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit aktiver CMV-Retinitis

Bei 3 von 8 Patienten aktiver CMVR war CMV-DNA mindestens einmal im BZR nachweisbar. Die CMV-DNA-Untersuchungen lieferten bei 13 von 15 Patienten ohne CMVR-Aktivität im BZR konstant negative Resultate. 3 von 5 Patienten mit nachweisbarer CMV-DNA zeigten fundusskopisch mindestens einmal im BZR eine aktive CMVR. Bei 13 von 18 Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis war die CMVR-Narbe über den gesamten BZR reizlos. Die Abbildung 25 stellt diese Resultate tabellarisch dar. Die statistische Prüfung der Korrelation ergibt einen χ^2 -Testwert von 1,79. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,05$) zwischen dem Nachweis CMV-DNA und CMVR-Aktivität im BZR.

CMVR-Aktivität versus CMV-DNA-Nachweis im BZR			
	CMVR aktiv	CMVR nicht aktiv	Summe
CMV DNA +	3	2	5
CMV DNA -	5	13	18
Summe	8	15	23

Abbildung 25: Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit CMVR-Aktivität im BZR; DNA + (-): Anzahl der Patienten mit positivem (negativem) CMV-DNA-Nachweis im BZR; **CMVR aktiv (nicht aktiv):** Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität im BZR

3.6.2 Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit rasch progredientem CMV-Retinitis-Rezidiv

Bei 3 von 5 Patienten mit einem rasch progredienten CMVRR (Breakthrough-CMVRR) war der CMV-DNA-Nachweis im BZR mindestens einmal positiv. Bei 16 von 18 Patienten ohne ein Breakthrough-CMVRR konnte keine CMV-DNA im BZR nachgewiesen werden. 3 von 5 Patienten mit positivem CMV-DNA-Nachweis entwickelten im BZR ein Breakthrough-CMVRR. Bei 16 von 18 Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis konnte kein rasch progredientes CMVRR nachgewiesen werden. Die Abbildung 26 stellt diese Resultate tabellarisch zusammen. Die statistische Prüfung der Korrelation ergibt einen χ^2 -Testwert von 5,5. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,02$) zwischen dem Nachweis CMV-DNA und der Entwicklung eines Breakthrough-CMVRR im BZR. Die Sensitivität betrug 60%, die Spezifität 88,9%, der positive prädiktive Wert 60%, der negative prädiktive Wert 88,9% und der Cramer-Index 0,49.

RASCH PROGREDIENTE CMVRR VERSUS CMV-DNA-NACHWEIS IM BZR			
	Rasch-Progredientes CMVRR	Smoldering CMVRR	Summe
CMV DNA +	3	2	5
CMV DNA -	2	16	18
Summe	5	18	23

Abbildung 26: Korrelation des CMV-DNA-Nachweises mit Rasch progredienter CMVR-Aktivität im BZR; DNA + (-): Anzahl der Patienten mit positivem (negativem) CMV-DNA-Nachweis im BZR; **Smoldering-CMVRR:** Nicht rasch progredientes CMVRR mit feiner opaker Aktivitätslinie im Bereich der alten CMVR-Narbe.

3.6.3 Einfluß des Nachweises von CMV-DNA auf die Überlebenszeit

Im August 2000, 2 Jahre nach dem Ende des Beobachtungszeitraums, führten wir eine Überlebensanalyse durch. Zu diesem Zeitpunkt waren 8 von den 23 Patienten unserer Untersuchung von 1998 verstorben. Bei 2 von ihnen war die CMV-DNA im BZR 1998 nachweisbar. Bei den restlichen 6 verstorbenen Patienten gelang 1998 der CMV-DNA-Nachweis nicht. Nach 24 Monaten lebten also 66,7% der Patienten mit CMV-DNA Nachweis im BZR des Jahres 1998. In der Gruppe der Patienten mit konstant negativem Nachweis von CMV-DNA im BZR 1998 lebten nach 2 Jahren 64,7%. Die Abbildung 27 gibt den Vergleich der Sterblichkeiten in beiden Gruppen tabellarisch wider.

Laufende Nummer (Sterbemonate)	Sterbemonat	CMV-DNA positiv		CMV-DNA Negativ		Summe		Erwartungswert	Varianz
		Unter Risiko	Davon tot	Unter Risiko	Davon tot	Unter Risiko	Davon tot		
1	1	5	1	18	1	23	2	0,43	0,32
2	3	4	0	17	2	21	2	0,38	0,29
3	6	4	1	15	1	19	2	0,42	0,31
4	10	3	0	14	1	17	1	0,18	0,15
5	14	3	0	13	1	16	1	0,19	0,15

Abbildung 27: Tabelle zur 2-Jahres-Sterblichkeit von Patienten mit und ohne CMV-DNA-Nachweis im Beobachtungszeitraum. Sterbemonat: Zeitpunkt des Todes in Monaten nach dem Ende des BZR (August 1998); CMV-DNA positiv: Gruppe der Patienten mit mindestens einmaligem CMV-DNA-Nachweis im BZR; CMV-DNA negativ: Gruppe der Patienten mit konstant negativem CMV-DNA-Nachweis im BZR; unter Risiko: Anzahl der Patienten, die bis zu dem zugehörigen Sterbemonat leben; davon tot: Anzahl der Patienten, die in diesem Sterbemonat starben; Erwartungswert: Statistisch erwarteter Anteil der gestorbenen Patienten; Varianz: Maß für die dazugehörige Streuung der Werte

Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit der Patienten mit und ohne Nachweis von CMV-DNA in den darauf folgenden 24 Monaten ($p=0,05$). Nach dem Logrank-Test beträgt die Prüfgröße $T=0,131$ (Kritischer Wert=3,841). Die Abbildung 28 stellt die empirische Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom CMV-DNA-Nachweis im Beobachtungszeitraum graphisch dar.

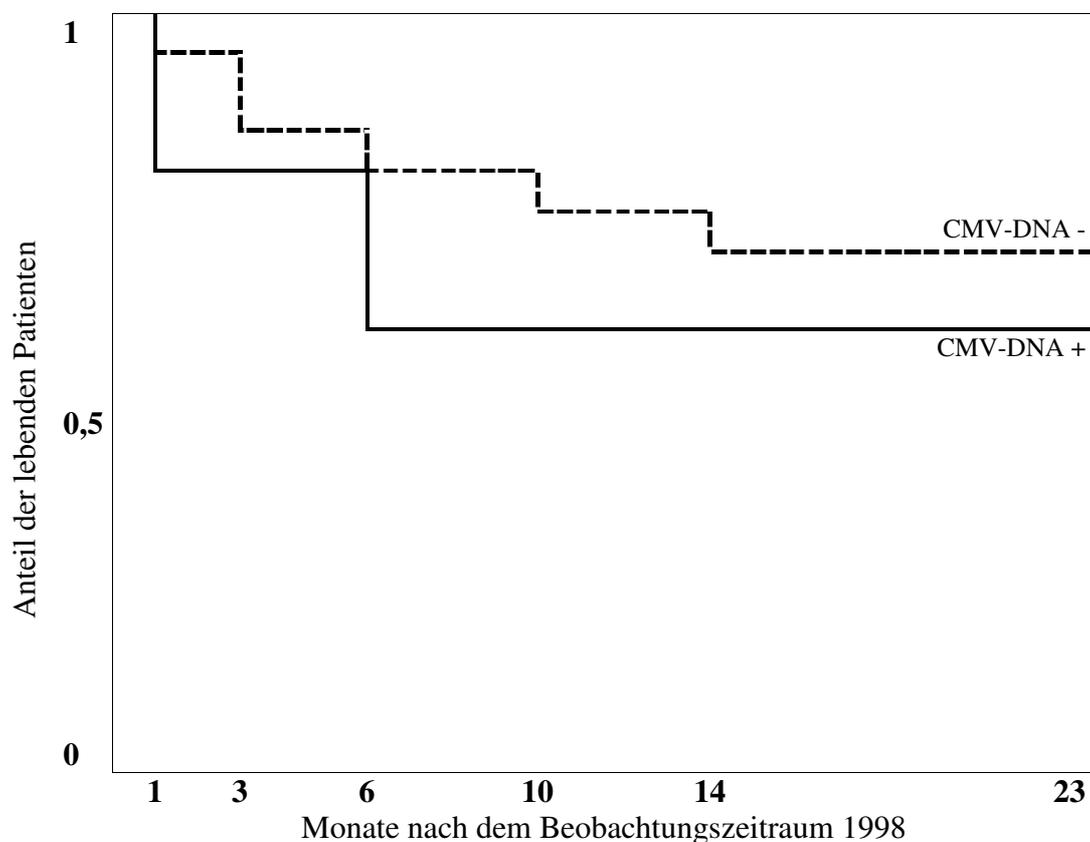


Abbildung 28: Empirische Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier der Patienten in Abhängigkeit vom CMV-DNA-Nachweis im Beobachtungszeitraum; Ordinate: Anteil der lebenden Patienten, Abszisse: Zeit in Monaten nach dem Beobachtungszeitraum.

3.7 Übereinstimmungsrate zwischen dem CMV-DNA und pp65-Nachweis

CMV-DNA und pp65 wurden an 136 Tagen zeitgleich untersucht. 13 Proben lieferten bei 3 Patienten in beiden Untersuchungen positive Ergebnisse. 11 von diesen Proben stammten von einem Patienten (N. 2) während inaktiver CMVR, während die verbleibenden 2 Untersuchungen bei 2 Patienten (N.1,3) während aktiver CMVR erfolgten. 120 Proben waren bei 21 Patienten in beiden Untersuchungen negativ. 20 von diesen Untersuchungen wurden bei 5 Patienten an Tagen mit aktiver CMVR durchgeführt, während die restlichen 100 Untersuchungen bei 16 Patienten mit inaktiver CMVR assoziiert waren. Bei 2 Patienten (Nr. 9,10) waren an drei Untersuchungstagen der CMV-DNA-Nachweis positiv und der pp65-Nachweis negativ. Sie zeigten im BZR keine CMVR-Aktivität. Die Untersuchungsergebnisse sind tabellarisch in der Abbildung 29 dargestellt.

RASCH PROGREDIENTE CMVRR VERSUS CMV-DNA-NACHWEIS IM BZR				
	PP65+ CMV DNA+	PP65- CMV DNA-	PP65+ CMV DNA-	PP65- CMV DNA+
CMVR Aktiv	2(2)	20(5)	0	0
CMVR Nicht aktiv	11(1)	100(16)	0(0)	2(2)
Summe	13(3)	120(21)	0(0)	2(2)

Abbildung 29: Korrelation von 136 zeitgleichen CMV-DNA- mit pp65-Untersuchungen; pp65+ CMV-DNA+: Anzahl der Patienten mit positivem pp65 und CMV-DNA-Nachweis am gleichen Untersuchungstag; **pp65- CMV-DNA-:** Anzahl der Patienten mit negativem Nachweis von pp65 und CMV-DNA am gleichen Tag; **pp65+ CMV-DNA-:** Anzahl der Patienten mit positivem Nachweis von pp65, und negativem pp65-Nachweis am gleichen Untersuchungstag; **pp65- CMV-DNA+:** Anzahl der Patienten mit positivem CMV-DNA- und negativem pp65-Nachweis am gleichen Tag; **CMVR aktiv (inaktiv):** Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität am Tag der laborchemischen Untersuchung. Die Summe der Patienten in Klammern ist größer als die Gesamtanzahl der Patienten, weil bestimmte Patienten im BZR mehrere verschiedene laborchemische Konstellationen zeigten.

Eine andere Darstellungsart der Daten ist in Abbildung 30 widergegeben.

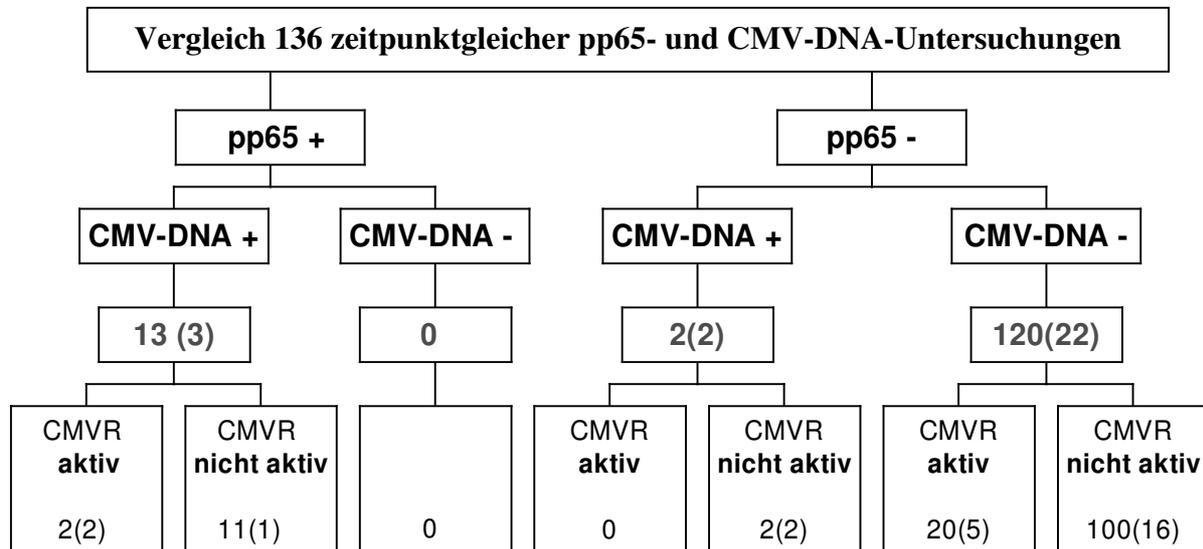


Abbildung 30: Korrelation von 136 zeitgleichen CMV-DNA- mit pp65-Nachweisen; Pp65+ CMV-DNA+: Anzahl der Patienten mit positivem pp65 und CMV-DNA-Nachweis am gleichen Untersuchungstag; **pp65- CMV-DNA-:** Anzahl der Patienten mit negativem Nachweis von pp65 und CMV-DNA am gleichen Tag; **pp65+ CMV-DNA-:** Anzahl der Patienten mit positivem Nachweis von pp65, und negativem pp65-Nachweis am gleichen Untersuchungstag; **pp65- CMV-DNA+:** Anzahl der Patienten mit positivem CMV-DNA- und negativem pp65-Nachweis am gleichen Tag; **CMVR aktiv (nicht aktiv):** Anzahl der Patienten mit (ohne) CMVR-Aktivität am Tag der laborchemischen Untersuchung. Die Summe der Patientenangaben in Klammern ist größer als die Gesamtzahl der Patienten, weil bestimmte Patienten mehrere laborchemische Konstellationen im BZR zeigten.

Die Übereinstimmungsrate zwischen dem Nachweis von CMV-DNA und dem Nachweis von pp65 lag bei 98,5%. In 1,5 % der Fälle unterschieden sich die Untersuchungsbefunde beider Nachweisverfahren.

3.8 Ausgewählte Fallbeispiele

3.8.1 Patientin Nummer 1

Die Patientin N.1 wurde wegen eines hochaktiven CMVR-Rezidivs eingewiesen. Seit 13 Monaten nahm die Patientin keine CMV-Sekundärprophylaxe ein. Der CMV-DNA-Nachweis war vor Beginn der Reinduktionstherapie positiv. Die Abbildungen 31 und 32 stellen den klinischen und laborchemischen Verlauf des stationären Aufenthaltes tabellarisch und graphisch dar. Nach 11 Tagen zeigte die CMVR-Narbe noch deutliche Entzündungszeichen, worauf hin wir die Reinduktionstherapie auf Ganciclovir und Foscarnet intravenös umstellten. Der CMV-DNA-Nachweis war einen Tag später positiv. Am Tag 15 zeigte sich fundusskopisch eine gute Vernarbung des CMV-Areals und am Tag 19 war CMV-DNA im Blut der Patientin nicht mehr nachweisbar.

Patient Nr. 1				
Tag	CMV-DNA	pp65	Ophthalmoskopie	Medikamente
0	219	Pos	Frisches CMVRR	DHPG iv
1	150			
4	103			
6	170			
11			CMVR aktiv	DHPG + Fosc iv
12	73			
15			CMVR nicht aktiv	Fosc iv
19	Neg			
20				Sek. Prophylaxe: CID iv
40		Pos		

Abbildung 31: Klinischer Verlauf und CMV-DNA-Werte der Patientin N.1 Reinduktionstherapie: die erste meist intravenös verabreichte CMV-wirksame Therapie nach einem akuten CMVRR; CMV-DNA: Ergebnisse der CMV-DNA-Untersuchung in pg/ml; pp65 positiv: positiver Nachweis von pp65

CMV-DNA in pg/ml

DHPG iv

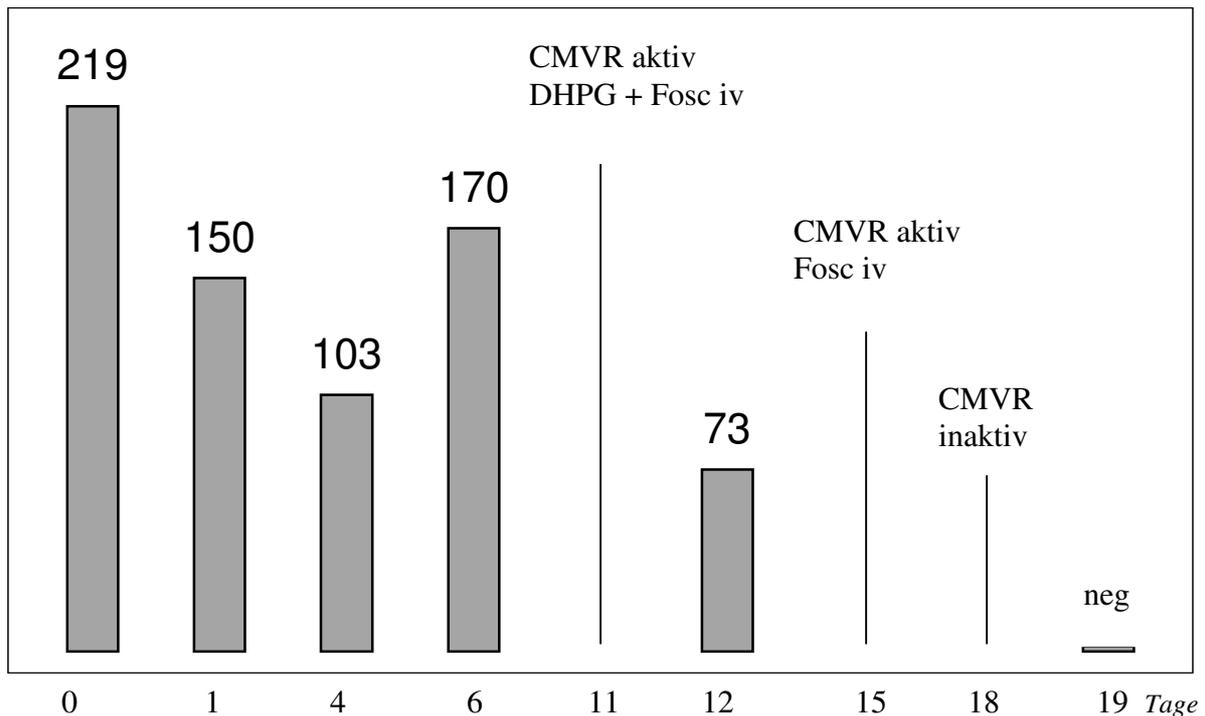


Abbildung 32: Graphische Darstellung des klinischen und laborchemischen Verlaufs der Patientin N. 1 Ordinate: CMV-DNA-Werte in pg/ml (neg: CMV-DNA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 5 pg/ml); Abszisse: Tage des BZR; **DHPG iv**: Ganciclovir intravenös; **Fosc iv**: Foscarnet intravenös

3.8.2 Patient Nummer 3

Der Patient Nummer 3 war der einzige von 5 Patienten mit einem rasch-progredienten CMVRR im BZR, bei dem ein CMV-DNA-Anstieg vor dem Rezidivereignis nachweisbar war. Vor 10 Monaten wurde bei diesem Patienten ein Non-Hodgkin-Lymphom der Lunge diagnostiziert. Im BZR wurden weitere Herde im Bereich des linken Unterschenkels gefunden und mit Radiochemotherapie behandelt. Die Abbildung 33 stellt die CMV-DNA-Werte in Bezug zu der Radiochemotherapie des Patienten. Die Leukozytenkonzentration im peripheren Blut betrug im BZR im Mittel $4 / \mu\text{l}$ (3-5). Der Verlauf der CMV-DNA-Werte stellt sich wellenförmig dar. Während oder nach dem Einsatz von Radiochemotherapie beobachtet man ein Absinken der CMV-DNA-Werte und der Leukozytenwerte.

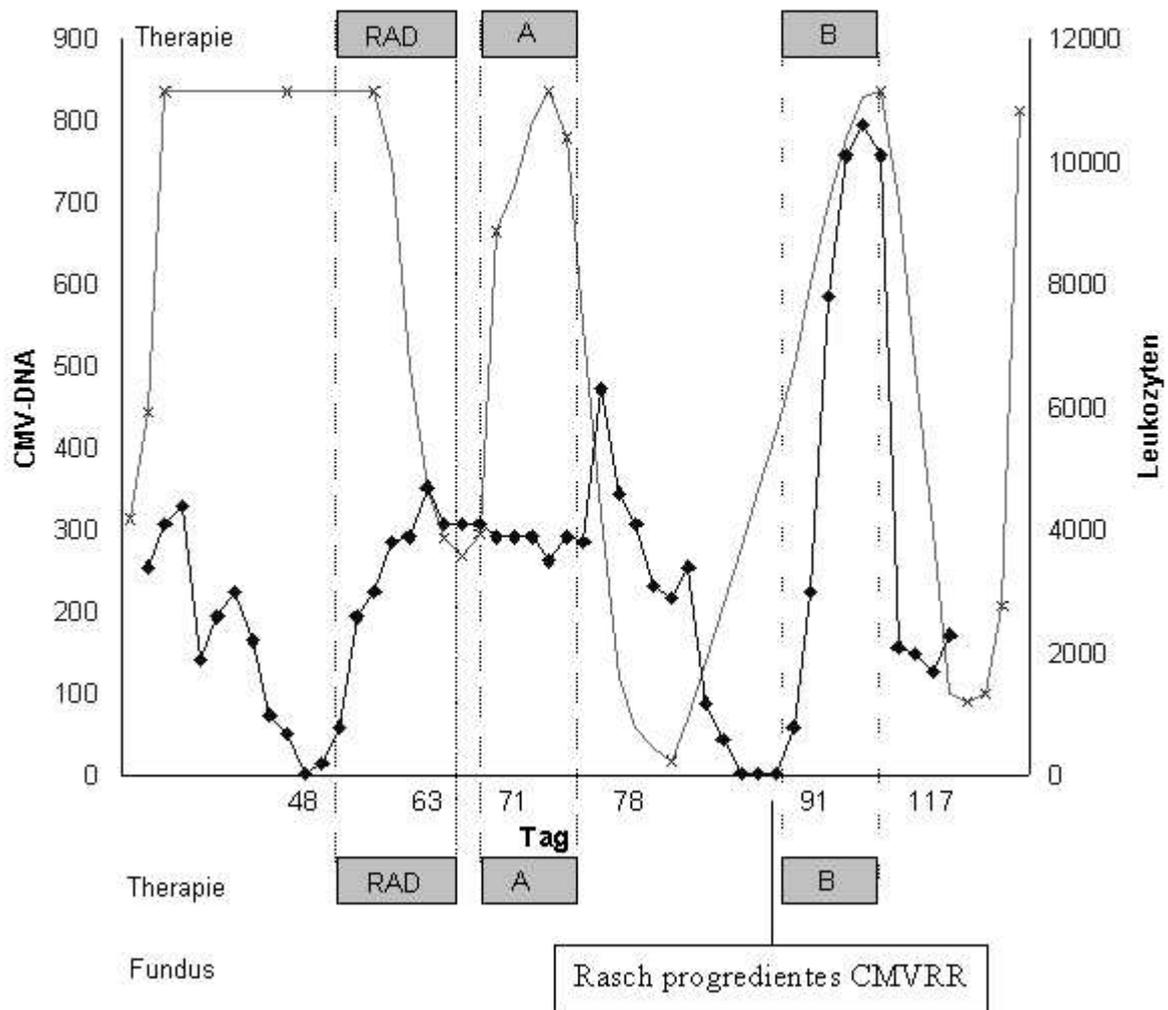


Abbildung 33: Graphische Darstellung von Non-Hodgkin-Lymphom-Therapie und CMV-DNA-Werten bei Patienten N. 3. **Abszisse:** stellt die Zeitachse mit Tag 0 bis Tag 117 dar; **Ordinate :** CMV-DNA in pg/ml dar, testspezifischer maximal meßbarer CMV DNS Wert liegt bei 830 pg/ml, 5 pg/ml ist die minimal messbare CMV-DNA-Wert; **Rad:** 30 Gy radioaktive Bestrahlung des linken Unterschenkels (Non-Hodgkin-Lymphom-Metastase); **Chemo A (B) :** Chemotherapie nach B-ALL Schema Block A (B); **CMVRR:** Zeitpunkt der Diagnose des CMV-Retinitis-Rezidivs

3.8.3 Patientin Nummer 11

Die Patientin N.11 stellte sich am Tag 0 mit seit 7 Tagen bestehenden Sehstörungen vor. Die Augenärzte stellten ophthalmoskopisch die CMVR-Erstdiagnose fest. Vor Einleitung einer Induktionstherapie konnte Blut asserviert werden. Hier war der CMV-DNA-Nachweis sicher und in mehreren Testdurchläufen negativ. Die pp65-Untersuchung war aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Unter Induktionstherapie sowie Induktionstherapiewechsel auf wöchentliche Cidofovir-Infusionen zeigte die CMVR Abheilungstendenz bei geringer Restaktivität. CMV-DNA war bis zum Tag 42 nicht nachweisbar. Am Tag 52 entwickelte die Patientin ein rasch-progredientes CMVRR und sowohl CMV-DNA als auch pp65 waren am Tag 53 nicht nachweisbar. Unter der Reinduktionstherapie zeigte die frische Läsion wieder Abheilungstendenz mit geringer Restaktivität, während die CMV-DNA und pp65-Nachweise negativ blieben. Zwischen den Tagen 60 und 79 wurde zwei Mal die intravenöse CMV-Therapie auf orale Medikamente umgestellt. Die CMVR blieb unverändert, während die CMV-DNA-Konzentration im Blut anstieg. Die Abbildung 34 stellt den klinischen und laborchemischen Verlauf tabellarisch zusammen.

Patient N.11

Tag	pp65	CMV-DNA	Klinischer Aspekt	Therapie
0		Neg	Erstdiagnose: CMVR	DHPG iv 2x250 mg/d
5				DHPG iv 2x250 mg/d
7	Neg	Neg		DHPG iv 2x250 mg/d
14			Aktive hämorrhagische Läsion	Cidofovir 1 x pro Woche
15	Neg	Neg		Cidofovir 1 x pro Woche
21	Neg	Neg	Restaktivität	Cidofovir 1 x pro Woche
42		Neg		Cidofovir 1 x pro Woche
50			Pc-Pneumonie	Cidofovir 1 x pro Woche
52		Neg	Rasch Progredientes CMVRR	Cidofovir 1 x pro Woche
53	Neg	Neg	CMVR aktiv	DHPG 2x250 mg iv / d
56		Neg		DHPG 2x250 mg iv / d
57		Neg		Keine Anti-CMV-Therapie
58				Keine Anti-CMV-Therapie
59		Neg		DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
60		Neg		DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
61	Pos	Neg		DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
62				DHPG po 3 g/d
63				DHPG po 3 g/d
64		13		DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
65			CMVR aktiv. Stationäre Aufnahme	DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
67		Neg		DHPG po 1g + DHPG 250 mg iv
68		Neg		DHPG 2x250 mg iv / d
71	Neg		CMVR-Restaktivität	DHPG 2x250 mg iv / d
77	Neg		CMVR-Restaktivität	DHPG 2x250 mg iv / d
78			Entlassung	DHPG 2x250 mg iv / d
79				DHPG po 3g/d
113	Pos	6		DHPG po 3g/d
158			Rasch Progredientes CMVRR	DHPG 2x250 mg iv / d

Abbildung 34: Klinischer Verlauf und CMV-DNA-Last Werte der Patientin N.11. **CMV-DNA:** Ergebnis der CMV DNA Untersuchung in pg/ml aus dem peripheren venösen Blut, welches stets vor der CMV-Therapie asserviert wurde; **Neg:** CMV-DNA < 5 pg/ml; **DHPG iv 2x250 mg:** Ganciclovir intravenös zweimal täglich je 250 mg; **CMVRR :** CMVR-Rezidiv

4 Diskussion

Die CMV-Infektion gehört zu den häufigsten und prognostisch ungünstigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. 1995 waren rund 40% der HIV-positiven Patienten von einer CMV-Erkrankung^[15] betroffen. In 2/3 der Fälle handelte es sich hierbei um die CMV-Retinitis (CMVR)^[41]. Die CMVR ist die häufigste Ursache für Erblindung bei HIV-positiven Patienten. Zur Verhinderung von CMVR-Rezidiven (CMVRR) und wiederkehrenden Entzündungen in anderen Organen müssen Virustatika zur Sekundärprophylaxe eingesetzt werden. Der Einsatz dieser Medikamente kann die Zahl der CMVRR signifikant reduzieren. Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel sind teuer, ihre Applikation ist aufwendig und die unerwünschten Wirkungen teilweise gravierend. Zusätzlich lässt die Wirksamkeit der Sekundärprophylaxe durch Resistenzentwicklung regelmäßig nach. Die klinischen Bemühungen sind darauf ausgerichtet, das CMVRR frühzeitig zu erkennen und so die Schäden an der Retina zu begrenzen. Goldstandard der Diagnostik ist hierbei die regelmäßige Fundusskopie. Sie erlaubt aber keine präemptive Therapie, denn fundusskopisch können nur von der Entzündung bereits geschädigte Areale erkannt werden. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines CMVRR ist die Helferzell-Konzentration im peripheren Blut. Vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) war der Verlauf einer CMVR durch rezidivierende Entzündungen und Begleitinfektionen bei immer weiter sinkenden Helferzell-Konzentrationen charakterisiert. Seit Einführung der HAART ist eine Verbesserung des Immunstatus bei HIV-Patienten möglich^[65]. Es kommt zu einem Anstieg der Helferzell-Konzentration und zu einem Abfall der HIV-RNA im Plasma bis unter die Nachweisgrenze. Es wird zunehmend deutlich, dass die HAART auch einen positiven Einfluß auf die Funktion der Helferzellen hat. Wir wissen aber nicht, wie suffizient dieses rekonstruierte Immunsystem arbeitet. Aktuelle klinische Studien untersuchen neue Therapiestrategien, die ein Pausieren der CMV-Sekundärprophylaxe bei Patienten mit stabilen Helferzell-Konzentrationen zulassen. Vor diesem Hintergrund besteht dringender Bedarf an laborchemischen Parametern, die helfen könnten, CMV-wirksame Virustatika präemptiv einzusetzen. Laborparameter in der Diagnostik der CMVR-Aktivität würden eine größere Sicherheit für eine Therapiepause gewährleisten. In vorliegender Arbeit untersuchten wir bei 23 CMVR-Patienten prospektiv den Verlauf von CMV-IgG, CMV-IgM, CMV-KBR, CMV-Early Antigen, CMV DNA, Helferzell-Konzentration sowie HIV-RNA und korrelierten die Ergebnisse mit der CMVR-Aktivität.

Hierbei unterschieden wir gemäß den internationalen Richtlinien^[117] rasch-progrediente CMVRR von sogenannten instabilen CMVR. Die rasch-progredienten CMVRR sind durch die Bildung neuer Retinitisherde oder durch rasch fortschreitende Entzündungsaktivität vom Narbenrand aus gekennzeichnet. Eine Progression der Entzündung um einen halben Papillendurchmesser (circa 750µm) galt als signifikant. Als instabile CMVR oder sogenannte smoldering-Rezidive bezeichnet man Exsudate im Randbereich einer CMV-Narbe, die über Wochen und Monate nur leichte Progredienz zeigen.

In dem viermonatigen BZR entwickelten 8 unserer 23 Patienten insgesamt 8 Episoden eines CMVRR. Die 8 CMVRR-Patienten wiesen im Durchschnitt zuletzt vor 219 Tagen eine aktive CMVR am Augenhintergrund auf. Dieses Ergebnis entspricht weitgehend den Angaben in der Literatur. In Therapiestudien aus dem Jahre 1995 werden noch mittlere CMVRR-freie Zeiträume von 52^[150] bis 96 Tagen^[152] angegeben. Labetoulle M. et al. beobachteten aber 1999 retrospektiv eine mittlere CMVRR-freie Zeit von 215 Tagen und führte dies auf den Erfolg der HAART zurück^[157].

Analysiert man die Risikofaktoren für eine HIV-Infektion in unserer Untersuchungsgruppe, so stellt man auch hier eine weitgehende Übereinstimmung mit den Aussagen in der Literatur fest. 78% unserer CMVR-Patienten gaben Homosexualität als Risikofaktor an. Aus den Untersuchungen von Rinaldo C.R. und Mitarbeitern wissen wir, dass die Homosexualität der wichtigste Risikofaktor für eine Doppelinfektion von HIV und CMV ist^[159]. Collier und Mitarbeiter stellten darüber hinaus bereits 1987 fest, dass 95% aller homosexuellen Männer CMV-IgG positiv sind und 50% der homosexuellen asymptomatischen HIV-positiven Männer das CMV im Samen und Urin ausscheiden^[97].

Betrachtet man die laborchemischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines CMVRR, so waren in unserer Untersuchung erniedrigte Helferzell-Konzentrationen ($p=0,01$) signifikant häufig mit der Entwicklung von CMVR-Rezidiven assoziiert. Die Sensitivität betrug 87,5%, die Spezifität 80%, der positive prädiktive Wert 70% und der negative prädiktive Wert 92,3%. Der Cramer-Index, der die Korrelation quantifiziert, betrug 0,65. Seit der Erstbeschreibung der CMVR bei HIV-positiven Patienten^[81,82] ist der Zusammenhang zwischen erniedrigten Helferzell-Konzentrationen und der aktiven CMVR bekannt und gut untersucht. Das Risiko, bei Helferzell-Konzentrationen von weniger als 50 Zellen pro µl Blut eine CMVR zu entwickeln, lag vor der HAART-Ära bei 40% innerhalb von 2 Jahren. Liegen die Helferzell-Konzentrationen zwischen 50 und 100 Zellen pro µl Blut, so sinkt das Risiko auf 25%^[160].

Häufig gehen erniedrigte Helferzell-Konzentrationen, die bei HIV-positiven Patienten Ausdruck einer Immunsuppression sind, mit erhöhten HIV-RNA-Werten einher. Dies ist aber keinesfalls obligat. Man beobachtet nicht selten auch Patienten mit stark erniedrigten Helferzell-Konzentrationen und nicht nachweisbarer HIV-RNA. Daher untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit auch die Beziehung zwischen dem Nachweis von HIV-RNA und dem Auftreten von CMVR-Aktivität und stellten fest, dass auch dieser Zusammenhang bei guter Sensitivität (88%) und mäßigem positivem prädiktivem Wert (58,3%) signifikant war ($p=0,05$). In der Literatur existieren hierfür keine Vergleichswerte. Spector A. und Mitarbeiter waren die ersten, die darauf hinwiesen, dass das Risiko für die Entwicklung einer aktiven CMV-Infektion auch von der HIV-RNA-Menge im Blutplasma abhängt^[161]. Wir wissen nicht, ob die signifikant häufig nachweisbare HIV-RNA bei Patienten mit CMVR den Verlust der immunologischen Kontrolle oder die positive Interaktion zwischen HIV und CMV oder beides symbolisieren. Tatsache ist, dass HIV-typische Veränderungen am Augenhintergrund ebenfalls signifikant häufig einer CMVR vorausgehen. Über die pathophysiologischen Zusammenhänge existieren bislang aber nur Vermutungen. Die Bestimmung der HIV-RNA und der Helferzell-Konzentrationen sind nach unseren Ergebnissen also nach wie vor gute Estimatoren für die Entwicklung eines CMVRR. Klinisch bedeutsam ist jedoch, dass Patienten trotz nicht nachweisbarer HIV-RNA und Helferzell-Konzentrationen oberhalb von 50 Zellen pro μl ein CMVRR entwickeln können. Darüber zeigen unsere Untersuchungen, dass der positive prädiktive Wert der zeitgleichen Bestimmung von HIV-RNA und Helferzell-Konzentration höher liegt als der positive prädiktive Wert der Einzeluntersuchungen (86% versus 70% bzw. 59%).

Neben den oben analysierten Parametern existieren heute verschiedene CMV-spezifische Laborparameter, deren Nachweis Hinweise auf eine aktive CMV-Infektion liefern können. Die wichtigsten sind die CMV-Serologie, das pp65 und der quantitative CMV-DNA-Nachweis.

Wenden wir uns zunächst der CMV-Serologie zu. In unserer Untersuchung waren bei keinem Patienten mit aktiver CMVR im BZR gemessene CMV-Antikörper-Konzentrationen hinweisend für eine aktive CMV-Infektion. Umgekehrt war der einzige Patient, bei dem CMV-IgM-Antikörper nachweisbar waren, klinisch über den gesamten BZR unauffällig. Unsere Untersuchungsergebnisse korrelierten also nicht signifikant ($p=0,05$) mit der Entwicklung eines CMVRR. Diese Untersuchungsmethode ist als Verlaufskontrolle für Patienten mit einer CMVR ungeeignet. Dies entspricht auch weitgehend den Ergebnissen aus der Literatur. Bit-

ton A. und Mitarbeiter untersuchten 1992 in der Schweiz über 1000 HIV-positive Patienten prospektiv und kontrollierten die CMV-Serologie alle 6 Monate. 37 Patienten entwickelten eine aktive CMV-Infektion (Retinitis oder Biopsie-gesicherte gastrointestinale Manifestation)^[162]. Bei allen 37 Patienten war zwar CMV-IgG, aber bei nur 10 von 37 Patienten (27%) CMV-IgM als Hinweis auf eine aktive CMV-Infektion nachweisbar. Im Vergleich hierzu waren bei 17 von 76 (22%) AIDS-Patienten ohne eine aktive CMV-Infektion ebenfalls CMV-IgM nachweisbar.

Boibieux A. et al. kamen 1992 zu ähnlichen Ergebnisse. Sie untersuchten in einer prospektiven Studie die Wertigkeit des qualitativen Nachweises von CMV-IgM mit einem neuen quantitativen CMV-IgM-Nachweisverfahren^[163]. Die Korrelation zwischen dem qualitativen Nachweis von CMV-IgM mit einer aktiven CMV-Infektion war hier nicht signifikant. Nur bei 2 von 10 Patienten (20%) mit einer aktiven CMV-Infektion (9 CMV-Retinitiden und 1 CMV-Colitis) war CMV-IgM nachweisbar, während in der Gruppe der AIDS-Patienten ohne aktive CMV-Infektion bei 5 von 24 Patienten (21%) ebenfalls CMV-IgM nachweisbar war.

Leach C.T. et al. kam in einer Untersuchung an 234 asymptomatischen homosexuellen HIV-Patienten zu ähnlichen Ergebnisse. Sie stellten fest, dass bei 52 von 234 Patienten (22%) CMV-IgM ohne begleitende klinische Manifestation einer CMV-Infektion nachweisbar war^[164].

Flo R.W. und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven Studie 1995 ebenfalls keinen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen dem Nachweis von CMV-IgM und aktiver CMV-Infektion zeigen nachweisen^[165]. Sie untersuchten 25 HIV-positive Patienten über einen Zeitraum von 56 Monaten. 7 von 22 Patienten (32%) entwickelten einen signifikanten serologischen Antikörper-Titer-Anstieg ohne klinisches Korrelat.

Schliefer K. und Mitarbeiter wiesen lediglich bei 2 von 41 (5%) asymptomatischen HIV-positiven Patienten CMV-IgM-Antikörper nach^[166]. Ursächlich für die fehlende Korrelation wird die gestörte Antikörperbildung bei HIV-positiven Patienten angesehen^[166-169].

Vermutlich ist die schwere chronische Immunsuppression für diese humorale immunologische Störung verantwortlich. Im Gegensatz hierzu ist der positive prädiktive Wert des Nachweises von CMV-IgM bei Patienten nach Organtransplantation gut^[170]. Scheinbar ist hier die Art der Immunsuppression maßgebliches pathophysiologisches Moment.

Im Gegensatz zur CMV-Serologie korrelierte in unseren Untersuchungen der Nachweis von pp65 jedoch signifikant mit dem Auftreten einer aktiven CMVR. Die Sensitivität betrug 37,5%, die Spezifität 100%, der positive prädiktive Wert 100% und der negative prädiktive Wert 75%. Eine Reihe von Studien belegen ebenfalls diesen signifikanten Zusammenhang^[165,171-191]. Die Abbildung 35 stellt eine Auswahl der Studien mit den wichtigsten Resultaten in einer Tabelle dar. In der Literatur werden Sensitivitäten von 73-100%, Spezifitäten von 62-99%, positive prädiktive Werte von 27-100% und negative prädiktive Werte von 29-100% angegeben. Unseres Erachtens liegt es am ehesten an der Zielgröße, dass in der Literatur höhere Sensitivitäten erreicht werden als in unserer Untersuchung. Schon Smith P. und Mitarbeiter wiesen in einer Untersuchung vom Jahre 1998 darauf hin, dass viszerale CMV-Manifestationen signifikant häufiger mit dem Nachweis von pp65 einhergehen würden als CMV-Retinitiden. Im folgenden werden einige Untersuchungen dargestellt, in denen die CMVR Zielgröße darstellt^[172].

Pannuti et al. beispielsweise untersuchten 24 Patienten mit einer unbehandelten CMVR-Erstdiagnose und wiesen bei Verwendung von monoklonalen Antikörpern in nur 33% der Fälle (8 Patienten) pp65 nach^[171]. Differenziert man die Zielgröße der Untersuchung weiter und betrachtet CMVRR, so findet man noch niedrigere Sensitivitäten als bei CMVR-Erstmanifestationen. Dieser Zusammenhang wurde in einer Arbeit von Bek B. und Mitarbeitern 1998 untersucht. Sie zeigten, dass CMV-Rezidiv-Erkrankungen allgemein schwächer mit pp65-Nachweisen korrelieren als CMVR-Erstmanifestationen. Bei 174 HIV-positiven Patienten war pp65 in 97% der Patienten, aber nur in 70% der Relapsen nachweisbar^[173]. In der Studie von Magno M. et al. lag die Sensitivität der pp65-Untersuchung zur Detektion eines CMVRR bei 33%. Sie untersuchten das pp65-Verhalten bei CMVR-Patienten vor Beginn einer Induktionstherapie und wiesen bei 8 von 8 Patienten pp65 während der CMVR-Erstdiagnose nach. Bei 7 von 8 Patienten war pp65 nach Einführung der Induktionstherapie nicht mehr nachweisbar. Nach 3-5 Monaten entwickelten 3 Patienten ein CMVRR, und nur bei einem (Sensitivität von 33%) war pp65 nachweisbar^[176].

Auch Abraham und Mitarbeiter differenzierten die Zielgröße und untersuchten den Nachweis von pp65 bei 8 Patienten mit CMVR-Erstdiagnose und nachfolgendem CMVRR quantitativ. Sie stellten fest, dass Patienten mit einem CMVRR unter CMV-Erhaltungstherapie signifikant ($p=0,001$) niedrigere pp65-Level aufwiesen als solche Patienten mit der Erstdiagnose einer CMV-Retinitis^[174].

Arrizabalaga und Mitarbeiter konnten ebenfalls nicht bei allen Patienten mit einem CMVRR pp65 nachweisen. Sie untersuchten 19 CMVR-Patienten unter Erhaltungstherapie. In nur 38% der Fälle gelang der Nachweis von pp65. Dieser Wert entspricht etwa den in unserer Untersuchung gefundenen 37,5%. In unserer Untersuchung sind alle CMVRR, die mit einem Nachweis von pp65 assoziiert sind, rasch fortschreitende CMVRR und alle CMVRR, die pp65 negativ sind, smoldering-Rezidive. In den oben genannten Studien werden keine klinischen Angaben zu den pp65-negativen CMVRR gemacht. Herr Arrizabalaga unterschied als erster Autor pp65-negative und pp65-positive CMVRR-Verläufe. Er definierte die pp65-positiven CMVRR als systemische Rezidive und behandelte sie systemisch, während er den pp65-negativen CMVRR-Patienten ausschließlich intravitreale Virustatika applizierte. Keiner dieser ausschließlich lokal behandelten CMVRR-Patienten entwickelte extraokuläre CMV-Manifestationen.

Unsere Vermutung ist, dass es sich bei den pp65-negativen CMVRR um smoldering-Rezidive und bei den pp65-positiven CMVRR um rasch-progrediente CMVRR handeln könnte. In der Literatur finden wir aber keine Hinweise, die diese Vermutung bestätigen könnten ^[175].

Darüber hinaus gibt es noch andere Faktoren, die zu einer Erniedrigung der Sensitivität in unserer Untersuchung beitragen könnten. Bekannt und gut dokumentiert ist die Abhängigkeit der Sensitivität der pp65-Untersuchung von der Leukozytenkonzentration. Unterhalb von 100 Leukozyten pro μ l Blutplasma ist die pp65-Untersuchung nicht reliabel. In unserer Untersuchung wies lediglich der Patient N.3 in 4 Blutuntersuchungen Leukozytenkonzentrationen von weniger als 100 pro μ l auf. Die zeitgleich durchgeführten pp65-Untersuchungen trugen aber nicht zur Sensitivitätserniedrigung bei, da bei dem Patienten in anderen Untersuchungen im BZR bereits positive pp65-Nachweise gefunden wurden. Ein anderer Störfaktor ist der subjektive Charakter der pp65-Untersuchung. Obwohl das Zentrallabor der HHU-Düsseldorf die Untersuchung standardisiert durchführte, gab es immer wieder Grenzfälle, in denen echte nukleäre Fluoreszenz hellem Zytoplasma der Leukozyten ähnelte, so falsch-negative Resultate liefern und die Sensitivität der pp65-Untersuchung erniedrigen konnte. Der positive prädiktive Wert der pp65-Nachweises ist in unserer Untersuchung sehr gut und liegt in dem in der Literatur angegebenen Bereich. Die number-needed-to-treat wird in der medizinischen Epidemiologie häufig zur Interpretation des positiven prädiktiven Wertes herangezogen. Sie gibt die Anzahl der Patienten an, die erfolgreich therapiert werden müssen, damit statistisch gesehen ein Patient von der Therapie profitiert. Die number-needed-to-treat der pp65-

Untersuchung beträgt in unserem Fall 1,5. Anders ausgedrückt bedeutet dies: Behandelt man 15 Patienten mit nachweisbarem pp65 und ohne CMVR-Aktivität erfolgreich präemptiv, so verhindert man statistisch bei 10 dieser Patienten im BZR das CMVRR.

Erstautor	Jahr	Anzahl	Zielgröße	Se	Sp	PpW	NpW
Hoshino Y. ^[181]	1998	51	Aktive CMV-Infektion	100	67	45	100
Francisci D. ^[182]	1997	49	Aktive CMV-Infektion	85	64	46	92
Torus D. ^[183]	1996	73	Aktive CMV-Infektion	73	65	27	93
Reynes J. ^[184]	1996	138	Aktive CMV-Infektion	90	94	45	94
Lipson S.M. ^[185]	1998	120	Aktive CMV-Infektion	88	99	88	99
Bouchet E. ^[186]	1996	146	Aktive CMV-Infektion	82	74	53	92
Fox E.F. ^[187]	1998	23	Aktive CMV-Infektion	88	62	43	94
Hazera P. ^[188]	1997	85	Aktive CMV-Infektion	80	65	49	89
Sprenger H.G. ^[189]	1993	30	Aktive CMV-Infektion	100	96	83	100
Stoehr A. ^[190]	1998	49	Aktive CMV-Infektion	100	72	100	29
Wetherill P. ^[191]	1993	22	Aktive CMV-Infektion	100	64	73	100

Abbildung 35: Tabelle über die pp65-Literatur. **Se:** Sensitivität, **Sp:** Spezifität; **ppW:** positiver prädiktiver Wert; **npW:** negativer prädiktiver Wert in Prozent

Moderne laborchemische Untersuchungsverfahren versuchen, eine bessere Sensitivität in der Diagnose der CMV-Erkrankung bei HIV-positiven Patienten zu erreichen. Die Forschungsbemühungen der letzten Jahre konzentrierten sich hierbei auf den Nachweis von CMV-DNA. Die PCR-Methode ist hier am besten untersucht. In der Literatur korreliert der CMV-DNA-Nachweis signifikant mit einer aktiven CMVR. Hier werden Sensitivitäten von 71-100%, Spezifitäten von 47-100%, positive prädiktive Werte von 27-100% und negative prädiktive Werte von 82-100% angegeben^[177,185,191,193-195]. Abbildung 36 fasst die wichtigsten Studien in einer Tabelle zusammen.

Unsere Untersuchung kann diese Signifikanz nicht bestätigen. Wichtig ist jedoch, dass unsere Untersuchung nur bedingt mit den Studien in der Abbildung 36 vergleichbar ist. Zum einen wurde hier die PCR-Methode zum Nachweis von CMV-DNA eingesetzt. Zum anderen unterscheidet sich unsere Zielgruppe und die Anzahl der Patienten erheblich. In der Studie von

Hansen K.K. und Mitarbeiter beispielsweise wurden CMVR-Erstmanifestationen als Zielgröße untersucht. Bei 14 von 19 Patienten, die erstmalig eine CMVR entwickelten, war der CMV-DNA mittels der PCR-Technik nachweisbar. Die Sensitivität betrug 74%, die Spezifität 88%, der positive prädiktive Wert 77% und der negative prädiktive Wert 85%^[192]. Gemäß den Ergebnissen aus den Untersuchungen zum Nachweis von pp65, vermuten wir auch hier, dass CMVRR mit einer niedrigeren CMV-DNA-Nachweisrate einhergehen als CMVR-Erstmanifestationen. Bowen E.F. und Mitarbeiter bestätigen dies These in einer Untersuchung aus dem Jahre 1998. Sie untersuchten 45 HIV-positive Patienten mit kürzlich erstdiagnostizierter CMVR. 37 von diesen 45 Patienten entwickelten ein CMVRR, und nur 14 von ihnen waren PCR-CMV-DNA positiv ($p=0,07$)^[193].

Studie	Jahr	N	Meth.	Zielgröße	Se	Sp	ppW	npW
Hansen K.K. ^[192]	1994	52	PCR	CMVR	74	88	78	86
Bush C. ^[194]	1998	100	PCR	CMVR	50	95	87	74
Stoehr A. ^[190]	1998	49	PCR	CMV-Erkrankung	80	75	27	97
Shinkai M. ^[195]	1994	85	PCR	CMV-Erkrankung	95	77	55	98
Walmsley S. ^[196]	1997	37	PCR	CMV-Erkrankung	82	92	75	92
Sprenger H.G. ^[189]	1993	30	PCR	CMV-Erkrankung	100	100	100	100
Wiselka M.J. ^[197]	1999	26	PCR	CMV-Erkrankung	71	47	33	82

Abbildung 36: Studienauswahl zur Korrelation von klinischer Manifestation einer CMV-Infektion mit CMV-DNA-Nachweis. Meth.: Nachweismethode, PCR: Polymerase-Chain-Reaction, Polymerase-Ketten-Reaktion, N: Anzahl der Studienpatienten. Se: Sensitivität, Sp: Spezifität, ppW: positiver prädiktiver Wert, npW: negativer prädiktiver Wert in %.

Wegen der besseren Vergleichbarkeit betrachten wir im folgenden Studien, die als Zielgröße das CMVRR und Methode das Hybrid Capture System (HCS) zum Nachweis der CMV-DNA verwenden. Die beiden wichtigsten Untersuchungen sind die Studie von Tufail et al. aus dem Jahre 1999^[198] und die Arbeit von Miller M.J. aus dem Jahre 1996^[199].

In der Studie von Tufail entwickelten 4 CMVR-Patienten auch neue persistierende CMVR-Herde. Bei allen 4 Patienten war CMV-DNA im BZR nachweisbar (Sensitivität 100%, positiver prädiktiver Wert 100%). In der Studie von Miller konnte CMV-DNA bei 8 von 9 Patienten mit aktiver CMVR nachgewiesen werden (Sensitivität 89%, positiver prädiktiver Wert 70%). In unserer Untersuchung erreichten wir lediglich eine Sensitivität von 60% bezüglich

der Detektion von rasch progredienter reaktivierter CMVR. Die Gründe für diese Diskrepanz liegen in

- der Zielgröße,
- der Größe des Patientenkollektivs und
- der Wahl des Cut-off-Wertes.

Streng genommen ist die Zielgröße in den Untersuchungen von Tufail und Miller nicht isoliert das CMVRR. Sowohl in der Studie von Tufail als auch von Miller erlitten die Patienten nicht nur ein Rezidiv ihrer CMVR, sondern auch extraokuläre CMV-Manifestationen. Bei Tufail entwickelten alle 4 Patienten extraokuläre CMV-Manifestationen und bei Miller starben 3 von den 8 Patienten mit aktiver CMVR an disseminierter CMV-Infektion oder CMV-Pneumonie. Wir vermuten, dass die CMV-DNA bei disseminierter CMV-Infektion im peripheren Blut eher nachweisbar ist als bei einer isolierten CMVR. Auch die Sensitivitäten und positiven prädiktiven Werte der Tabelle in der Abbildung 36 weisen darauf hin, dass CMV-Erkrankungen allgemein eher mit einem CMV-DNA-Nachweis einhergehen als CMVR isoliert. Rund 1/3 aller CMV-Manifestationen sind extraokulär^[41].

Sowohl die Tufail- als auch die Miller-Studie weisen niedrige Fallzahlen auf. Während in der Tufail-Studie 4 Patienten ein CMVRR erleiden, sind es in der Miller-Studie wie in unserer Untersuchung 8 Patienten. Eine sichere Aussage über die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert ist weder bei Tufail oder Miller, noch in unserer Untersuchung aufgrund dieser Fallzahlen möglich.

Der Cut-off-Wert ist die Konzentration an CMV-DNA, ab der man die Untersuchungsergebnis als positiv definiert. Er betrug in der Studie von Tufail circa 8 pg/ml, wohingegen wir gemäß unserer Testvorschriften einen Wert von 5 pg/ml wählten. Bei Annahme eines Cut-off-Wertes von 8 pg/ml würde sich in unseren Untersuchungen bereits ein dem positiven prädiktiven Wert von Tufail et al. annähernder Wert von 80% ergeben. Bei Miller MJ et al. betrug der positive prädiktive Wert bei einem Cut-off-Wert von 5 pg/ml 70% und kommt unserem positiven prädiktiven Wert (60%) schon recht nahe.

Wir müssen davon ausgehen, dass CMV-DNA-Nachweise im peripheren Blut von CMVR-Patienten nicht unbedingt die Entzündungsaktivität im Auge widerspiegeln. Schon Bowen EF et al. wiesen in einer Untersuchung aus dem Jahre 1998 darauf hin, dass die Gründe für den

Nachweis von CMV-DNA auch in dem Therapieversagen der Erhaltungstherapie liegen könnten. In beachtlichen 71% der Fälle mit einem Nachweis von CMV-DNA mittels PCR-Technik konnten Therapieresistenzen genetisch nachgewiesen werden^[193]. Auch in unseren Untersuchungen konnten wir CMV-DNA-Nachweise Therapieresistenzen zuordnen. Im Falle der Patientin N.1 war diese Therapieresistenz mit einer verzögerten Abheilungstendenz einer reaktivierten CMVR assoziiert, während im Falle der Patientin N. 11 eine Umstellung auf orale Medikation mit der daraus resultierenden niedrigeren Bioverfügbarkeit, eine CMV-DNA-Erhöhung über die Nachweisgrenze induzierte. Auch im Fallbeispiel des Patienten N.3 wird deutlich, dass erhebliche CMV-DNA-Schwankungen keineswegs immer ein klinisches Korrelat aufweisen müssen. Hier waren CMV-DNA-Werte eher mit der Radiochemotherapie eines metastasierten Non-Hodgkin-Lymphoms und den daraus resultierenden Leukozytenschwankungen assoziiert.

Insgesamt ist also festzustellen, dass die im peripheren venösen Blut gemessene CMV-DNA CMV-Retinitis-Rezidive nicht sicher detektieren kann. Nur wenn die reaktivierte CMVR mit einer systemischen Reaktivierung einhergeht, wird man CMV-DNA nachweisen können. Wir beobachten aber dank wirksamerer antiretroviraler Therapie immer mehr lokale und schwach progrediente Reaktivierungen der CMV-Erkrankung. Diese sind unseren Ergebnissen zufolge mit dem CMV-DNA-Nachweisverfahren kaum zu detektieren. Sie sind aber gefährlich und erfordern regelmäßige Kontrollfundusskopien. Sowohl in der Studie von Miller als auch von Tufail gibt es Hinweise auf das Vorliegen solcher schwach-fluktuierender CMVR-Aktivität. Tufail und Mitarbeiter geben, ohne genaue Zahlen zu nennen, an, dass manche solcher nicht fortschreitenden Reaktivierungen der CMVR mit CMV-DNA-Nachweisen assoziiert waren. In der Untersuchung von Miller M.J. und Mitarbeiter gibt es ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen von smoldering-Rezidiven. Sie stellten fest, dass extraokuläre und persistierende CMV-Erkrankungen mit einer höheren Sensitivität als okuläre und fluktuierende CMV-Erkrankungen einhergehen. Streng wissenschaftlich betrachtet, wissen wir aber nicht, ob es sich bei diesen Narbenrandaktivitäten tatsächlich um CMVRR handelt. Eine Biopsie ist obsolet und ein Beweis damit nicht möglich. Die Diagnose ex juvantibus ist ebenfalls streng genommen nicht wissenschaftlich, wissen wir doch, dass die CMV-wirksamen Virustatika ein breites virales Indikationsspektrum aufweisen.

Auch hinsichtlich des präemptiven Einsatzes von CMV-wirksamen Virustatika müssen wir unseren Ergebnissen zu Folge das CMV-DNA-Nachweisverfahren als Diagnostikum ablehnen. Nur in einem von 8 CMVRR ging dem CMVRR ein CMV-DNA-Anstieg voraus.

Für die Korrelation zwischen dem Nachweis von CMV-DNA oder pp65 mit aktiver CMVR ist auch die Übereinstimmungsrate zwischen CMV-DNA und pp65 von Bedeutung. Sie beträgt in unserer Untersuchung 98,5%. In der Literatur werden ebenfalls gute Übereinstimmungsraten dieser beiden Untersuchungen gefunden. In einer ähnlichen Untersuchung konnten Mazulli et al. eine Übereinstimmung von 86,6 % zwischen HCS und pp65 erzielen^[200]. Die Übereinstimmungsrate bei Patienten nach Organtransplantation liegt bei etwa 84%^[201].

Um die langfristige Bedeutung des Nachweises von CMV-DNA bei CMVR-Patienten zu beleuchten, analysierten wir 2 Jahre nach dem BZR die Patientenakten. Hinsichtlich der 2-Jahres-Überlebensrate zeigte sich lediglich ein Trend in Richtung Überlebensvorteil bei negativem CMV-DNA-Nachweis im BZR 1998. Die Korrelation erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p > 0,2$). In einer vergleichbaren Untersuchung von Bowen EF et al., wo 45 CMVR-Patienten nach der Erstdiagnose untersucht wurden, war der Nachweis von CMV-DNA signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Der Unterschied dieser Studien zu unserer Untersuchung bestand in der antiretroviralen Therapie der Patienten sowie der Anzahl der Patienten. Der BZR in der Studie von Bowen EF et al. lag im Jahre 1993^[193]. In dieser Zeit waren Proteaseinhibitoren zur antiretroviralen Therapie noch nicht zugelassen. Wir vermuten, dass unser Ergebnis am ehesten den Überlebensvorteil der HAART repräsentiert. Wir müssen aber einräumen, dass unser Patientenkollektiv zu klein ist, um sichere Aussagen über Überlebenszeiten machen zu können.

Nach unseren Ergebnissen könnte ein CMVR-Patient unter Erhaltungstherapie von regelmäßigen CMV-DNA-Untersuchungen im Sinne einer Kontrolle der Erhaltungstherapie profitieren. Bei der Patientin N.1 kam es nach einem CMVRR unter einer Reinduktionstherapie bei konstant meßbaren CMV-DNA-Werten zu Abheilungsstörungen der Läsion. Die Reinduktionstherapie war initial scheinbar nicht in der Lage, die CMV-DNA-Konzentration unter die Nachweisgrenze zu supprimieren. Denkbar wären Resistenzen gegenüber den CMV-wirksamen Medikamenten sowie eine niedrige intraokuläre Bioverfügbarkeit systemisch verabreichter Medikamente. Der Wechsel der CMV-wirksamen Virustatika war im Anschluß mit einem negativem Nachweis von CMV-DNA und einer Abheilung der CMVR vergesellschaftet. Bei der Patientin N.11 war die CMV-DNA weder bei Erstdiagnose noch bei dem CMVRR

nachweisbar. Regelmäßige Kontrollen unter der CMV-Therapie lieferten nur bei Umstellung auf orale CMV-Medikamente einen positiven Nachweis von CMV-DNA. Ursächlich für den CMV-DNA-Nachweis ist am ehesten die schlechte orale Bioverfügbarkeit von Ganciclovir. Studien in größerem Umfang sollten unserer Ansicht nach überprüfen, ob ein Patient unter oraler Ganciclovir-Therapie von regelmäßigen CMV-DNA-Untersuchungen profitieren würde. Bei positivem CMV-DNA-Nachweis könnten sich Empfehlungen zum Wechsel der Sekundärprophylaxe oder engmaschigeren ophthalmoskopischen Kontrollen ergeben. Jüngste Studien propagieren ein Pausieren der Sekundärprophylaxe bei rekonstruiertem Immunsystem unter HAART. Hier könnte der quantitative Nachweis von CMV-DNA den Zeitpunkt des Wiedereinsetzens der Sekundärprophylaxe näher bestimmen. Nach unseren Untersuchungsergebnissen besteht für den Fall einer negativen Fundusskopie und konstant nachweisbarer CMV-DNA bei Patienten mit Helferzell-Konzentrationen von weniger als 50 Helferzellen pro μl Blut und HIV-RNA von mehr als 500 Kopien pro ml Blut, eine Indikation zur präemptiven Therapie mit CMV-wirksamen Virustatika. Unsere Patientenzahlen sind aber zu gering, um eindeutige Empfehlungen geben zu können. Größere prospektiv-randomisierte Studien sind notwendig, um diese These zu überprüfen.

Zusammenfassend läßt sich zum CMV-DNA-Nachweisverfahren bei CMVR-Patienten folgendes feststellen. Neben Patienten mit einer schweren generalisierten CMV-Reaktivierung, gibt es dank verbesserter antiretroviraler Therapie immer mehr Patienten mit gutem Allgemeinzustand und lediglich fundusskopisch schwach, reaktivierten CMVR-Läsionen. Bei diesen Patienten ist der CMV-DNA-Nachweis im peripheren Blut signifikant negativ. CMV-DNA-Messungen im peripheren Blut können nur das Ausmaß der generalisierten CMV-Reaktivierung erkennen. Das Auge ist aber wie ein abgeschlossenes Kompartiment auch isoliert von Reaktivierungen betroffen. In diesen Fällen ist der periphere venöse CMV-DNA-Nachweis nicht hilfreich. Die einzig sinnvolle Diagnostik ist unseres Erachtens daher nach wie vor die Fundusskopie.

5 Zusammenfassung

Die Cytomegalievirus-Retinitis (CMVR) ist die häufigste CMV-Manifestation bei AIDS-Patienten und die häufigste Ursache für Erblindung bei HIV-positiven Patienten. Der natürliche Verlauf einer CMVR ist durch rezidivierende Entzündungsschübe gekennzeichnet. Goldstandard der Diagnostik ist die Fundusskopie. Fundusskopisch erkennt man die CMVR aber erst an der lokalen irreversiblen Schädigung der Netzhaut. Bis heute gibt es keine präemptiven Therapiestrategien. Ziel der hier vorliegenden Studie war es aus diesem Grunde, verschiedene Laborparameter bei CMVR-Patienten im Verlauf zu überwachen und die Ergebnisse mit der CMVR-Aktivität zu korrelieren, um Bedingungen für den präemptiven Einsatz von Virustatika zu schaffen.

An der prospektiven Untersuchung von April bis August 1998 nahmen 34 CMVR-Patienten teil, von denen bei 23 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums (BZR) verwertbare Daten vorlagen. Die Patienten wurde im Mittel 14 Wochen lang beobachtet. Folgende Laborparameter wurde regelmäßig bestimmt: CMV-IgG, CMV-IgM, CMV-KBR, CMV-Early-Antigen, CMV-DNA, Helferzellkonzentration und HIV-RNA. Die CMV-DNA wurde mit dem Hybrid Capture Testsystem (HCS) bestimmt. Die Patienten wurden regelmäßig von mit der Diagnostik der CMVR erfahrenen Ophthalmologen fundusskopiert.

Der wichtigste Risikofaktor für eine CMV-Infektion war die Homosexualität (78% der Patienten). Helferzell-Konzentrationen unterhalb von 50 Zellen pro μl Blut waren signifikant häufig mit CMVRR-Ereignissen assoziiert. Die Sensitivität (Se) beträgt 87,5%, die Spezifität (Sp) 80%, der positive prädiktive Wert (ppW) 70% und der negative prädiktive Wert (npW) 92,3%. HIV-RNA-Werte oberhalb von 500 Kopien pro ml Blut korrelierten ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von CMVRR-Ereignissen ($p=0,05$, Se 87,5%, Sp 66,7%, ppW 58,3%, npW 90,9%). Der Nachweis von CMV-IgM korrelierte nicht signifikant mit dem Auftreten eines CMVRR, während der Nachweis von pp65 signifikant mit dem Auftreten eines CMVRR assoziiert war ($p=0,05$, Se 38%, Sp 100%, ppW 100%, npW 75%). Der CMV-DNA-Nachweis korrelierte nicht mit dem Auftreten von CMVRR ($p>0,05$) im BZR, aber signifikant häufig mit dem Auftreten von rasch, progredienten CMVRR ($p=0,05$, Se 60%, Sp 89%, ppW 60%, npW 89%). Die Übereinstimmungsrate der Ergebnisse aus der pp65- und CMV-DNA-Untersuchung betrug bei 136 zeitgleich durchgeführten Untersuchungen 98,5%. Der

Nachweis von CMV-DNA im BZR war im Trend mit einer niedrigeren 2-Jahres-Überlebensrate vergesellschaftet ($p > 0,05$).

Die Helferzellkonzentration und die HIV-RNA-Werte sind nach wie vor gute Estimatoren für die Entwicklung eines CMV-Retinitis-Rezidivs (CMVRR). Serologische Methoden sind als Screeningmethode ungeeignet und sollten nur initial bei der Erstdiagnose HIV zur Bestimmung der Seropositivität eingesetzt werden. Der positive Nachweis von CMV-DNA oder pp65 ist bei CMVRR-Patienten signifikant häufig mit rasch-progredienten CMVRR innerhalb der nächsten Wochen assoziiert. Der CMV-DNA-Nachweis ist aber nicht in der Lage, schwach progrediente Narbenrandaktivitäten im Sinne eines smoldering-Rezidivs zu detektieren. Da aber auch diese CMVRR progredient sind und die Retina schädigen, bleibt die Fundusskopie nach wie vor Mittel der Wahl in Screening und Diagnostik der CMVRR. Dennoch besteht nach unseren Untersuchungsergebnissen für den Fall einer negativen Fundusskopie und konstant nachweisbarer CMV-DNA bei CMVRR-Patienten mit niedriger Helferzellkonzentration und hoher HIV-RNA-Konzentration eine Indikation zur präemptiven CMV-Therapie. Prospektiv-randomisierte Studien in größerem Umfang sollten diese These überprüfen. Die Messung der CMV-DNA könnte helfen, die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie oder Reinduktionstherapie zu kontrollieren.

6 Literaturliste

- ¹ **Epidemic update**, June 2000, UNAIDS, WHO Global Programme on AIDS, www.unaids.org
- ² **Ballinger R.** CMV Retinitis. *Optometry and Vision Science* 1995; Vol. 72:305-9
- ³ **MacLean H, Dhillon B.** *International Journal of STD & AIDS* 1993; Vol. 4:322-5
- ⁴ **Luckie A, FRACO, Everett Ai.** Diagnosis and management of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Current opinion in Ophthalmology* 1993, Vol. 4: 81-9
- ⁵ **Jabs-DA.** Acquired immunodeficiency syndrome and the eye 1996. (Editorial) *Arch ophthalmol* 1996; 114:863-866
- ⁶ **Holland-GN, Sison RF, Jatulis DE, Haslop MG, Sakamoto MJ, Wheeler NC,** The UCLA CMV Retinopathy Study Group. Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology* 1990; 97: 204-211
- ⁷ **Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM, Chan CC, Lane HC, Fauci AS, Masur H, Longo D, Reichert CM, Steis R.** Ophthalmic involvement in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1984. Vol. 91:1092-9
- ⁸ **Freeman WR.** New developments in the treatment of CMV retinitis (editorial). *Ophthalmology* 1996; 103:999-1000
- ⁹ **Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE.** Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis* 1992. Vol. 166:1223-7
- ¹⁰ **Gross JG, Bozzette SA, Mathews WC, Spector SA, Abramson JS, McCutchan JA, Mendez J, Munguia D, Freeman WR.** Longitudinal Study of Cytomegalovirus Retinitis in Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ophthalmology* 1990; Vol. 97:681-6.
- ¹¹ **Jabs DA, Enger C, Barlett JG.** Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:75-80
- ¹² **Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R.** Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquired Im Deficiency Syndromes* 1992; 5:1069-1074
- ¹³ **Schrier RD, Freeman WR, Clayton AW, McCutchan JA, HNRC group.** Immune Predispositions for Cytomegalovirus Retinitis in AIDS. *Journal of Clinical Investigation* 1995; Vol. 95: 1741-6.
- ¹⁴ **Heinemann MH.** Characteristics of Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal of Medicine* 1992; Vol. 92; suppl.2A.
- ¹⁵ **Jabs DA.** Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995. Vol.: 93:623-83
- ¹⁶ **Van den Horn GJ, Meenken C, Danner SA, Reiss P, de Smet MD.** Effects of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in relation to CD4+ lymphocyte response in HIV+ patients. *Br J Ophthalmol* 1998; Vol. 82: 988-90
- ¹⁷ **Labetoulle M, Goujard C, Frau E, Rogier H, Niessen F, Rudent A, Lantz O, Lecointe D, Furlan V, Delfraissy JF, Offret H.** Incidence and evaluation of viral retinitis in patients infected with the HIV virus and treated with HIV protease inhibitors. *J Fr Ophthalmol* 1998; Vol. 21:567-76
- ¹⁸ **Costagliola D, Salmon D, Michon C, Katlama C, Lang JM, Gerbe J.** *Int Conf AIDS* 1998; Vol. 12:310
- ¹⁹ **Losso M, Luppò S, Cassetti I, Lasala M, Benetucci J, Corral J, Cahn P, Massera L.** The effect of protease inhibitors concomitant therapy on the efficacy of oral ganciclovir (OGCV) for the maintenance treatment of CMV retinitis. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* 1998. Vol. 5:221
- ²⁰ **Casado JL, Perez-Elias MJ, Marti-Belda P, Antela A, Suarez M, Ciancas E, Frutos B, Perez MD, Guerrero A.** Improved outcome of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients after introduction of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998. Vol. 19 :130-4
- ²¹ **Ortega-Larrocea G, Sierra-Madero J, Carranza-Salazar D.** Nonprogression of CMV retinitis in AIDS patients on highly active antiretroviral treatment. *Int Conf AIDS* 1998. Vol. 12:316
- ²² **Teicher E, Colombero D, Lupo S, Saurez C.** Evolution of CMV retinitis in a population of AIDS patients. *Int Conf AIDS* 1998. Vol. 12:1144
- ²³ **Heise W.** Die CMV-Erkrankung bei AIDS, Klinisches Krankheitsspektrum, Diagnostik und Therapie, Kenntnisstand 1997, Media Bibliothek, Pharmacia&Upjohn, ISBN: 3-927290-54-8
- ²⁴ **Lehoang P, Girad B, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matheron S, Rozenbaum W, Katlama C, Morer I, Lernerstedt JO, Saraux H, Pouliquen Y, Gentilini M, Roussellie F.** Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989 ; 98 :865-874
- ²⁵ **Palestine AG, Plis Ma, De Smet MD, Baird BF, Falloon, Kovacs A, Davey RT, Zurlo JJ, Zunich KM, Davis M, Hubbard L, Ferris FL, Chew E, Davis JL, Rubin BI, Mellow SD, Metcalf JA, Manischewitz J, Minor JR,**

- Nussenblatt RB, Masur H, Lane C. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patient with AIDS. *Ann Intern Med.* 1991; 115(9):665-673
- ²⁶ **Freeman WR**, Quiceno JI, Crapotta JA, Listhaus A, Munguia D, Aguilar MF. Surgical repair of regmatogenous retinal detachment in immunosuppressed patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1992; 99:466-474
- ²⁷ **Kuppermann BD**, Aguilar FM, Quincero JI, Capparelli EV, Levi L, Munguia D, Freeman WR. A masked prospective evaluation of outcome parameters for cytomegalovirus-related retinal detachment surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1994;101:46-55
- ²⁸ **Culbertson WW**. Infection of the Retina in AIDS. *Int Ophthalmol Clin* 1989; 29(2): 108-118
- ²⁹ **Fisher D**, Fuhrer J, Moorman A, Pathak D. Resource utilization in HIV patients diagnosed with CMV. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* 1997. Vol.: 4th:121
- ³⁰ **Rose DN**, Sacks HS. Cost-effectiveness of cytomegalovirus (CMV) disease prevention in patients with AIDS: oral ganciclovir and CMV polymerase chain reaction testing. *AIDS* 1997. Vol.7:883-7
- ³¹ **Wu AW**, Coleson LC, Holbrook JT, Jabs DA. A questionnaire to measure visual function and quality of life in CMV retinitis. The SOCA Research Group. *Int Conf AIDS.* Vol. 9:54
- ³² **Whitcup SM**, Fortin E, Nussenblatt RB, Polis MA, Muccioli C, Belfort RJ. Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1997. Vol. 227:1519-20
- ³³ **Reed JB**, Schwab IR, Gordon J, Morse LS. Regression of cytomegalovirus retinitis associated with protease inhibitor treatment in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1997. Vol. 124: 199-205
- ³⁴ **Tural C**, Romeu J, Siera G. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 1998, 177 :1080-1083
- ³⁵ **Macdonald JC**, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Red JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevation in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Inf Dis* 1998. Vol. 177:1182-7
- ³⁶ **Vrabec TR**, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 1998. Vol. 105:1259-64.
- ³⁷ **Whitcup SM**, Cunningham ET Jr, Polis MA, Fortin E. Spontaneous and sustained resolution of CMV retinitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 1998. Vol. 82:845-6
- ³⁸ **Whitcup SM**, Fortin E, Lindblad AS et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999. Vol. 40:189
- ³⁹ **Jabs DA**, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 1998. Vol. 126:817-22
- ⁴⁰ **Jabs D**. Incidence of resistant cytomegalovirus (CMV) in patients being treated for CMV retinitis. *CRVR Study Group* 1998. Vol. 12:567
- ⁴¹ **Jäger H.**, *Behandlung der Cytomegalie – Überblick und derzeitiger Wissenstand*, 1999.
- ⁴² **Barre-Sinoussi F**, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Daugey C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;20(4599):868-71.
- ⁴³ **Gallo RC**, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-Pazner S, Leibowitch J, Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):865-7.
- ⁴⁴ **Kostrikis LG**, Cao Y, Ngai H, Moore JP, Ho DD: Quantitative analysis of serum neutralization of human immunodeficiency virus type 1 from subtypes A, B, C, D, E, F and I: lack of direct correlation between neutralization serotypes and genetic subtypes and evidence for prevalent serumdependent infectivity enhancement. *1996. J Virol* Vol 70,1: 445-58
- ⁴⁵ **Brodine SK**, Mascola JR, Weiss PJ, Ito SI, Porter KR, Artenstein AW, Garland FC, McCutchan FE, Burke DS: Detection of diverse HIV-1 genetic subtypes in the USA 1995, *Lancet* Vol 346: 1198-99
- ⁴⁶ **Ioachim HL**: *Pathology of AIDS*. Lippincott, Philadelphia, 1989.
- ⁴⁷ **Kavlick MF**, Shirasaka T, Kojima E, Pluda JM, Hui F, Yarchoan R, Mitsuya H: Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolated from patients receiving 2',3-dideoxy-3-thiacytidine 1995. *Antiviral Res* 28, Vol 2: 133-46
- ⁴⁸ **Green WC**: *The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection* 1991. *New Engl J Med* Vol. 324: 308-17.
- ⁴⁹ **Lewy JA**: *HIV and the pathogenesis of AIDS* 1994. ASM Press, Washington DC.
- ⁵⁰ **Pantealo G**, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 28: 327-335
- ⁵¹ **Fauci AS**: Host factors in the pathogenesis of HIV disease 1996. 36th ICAAC. Abstract S1.

-
- ⁵² **Graphik aus www.hiv-info.de**
- ⁵³ **Brodt HR**, Helm EB, Kamps BS. AIDS 1996, Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter Erkrankungen. Steinhäuser Verlag. 6. Auflage.
- ⁵⁴ **Wormser GP**, Bittker S, Forseter G, Hewlett I, Argani I, Joshi B, Epstein J, Bucher D. Failure to demonstrate HIV-1 in "natural" eccrine sweat by culture and PCR. Int Conf AIDS. 1991 Jun 16-21;7(1):311 (abstract no. M.C.3055).
- ⁵⁵ **European Study Group** on Heterosexual Transmission of HIV 1992. British Medical Journal , Vol.304:809-13
- ⁵⁶ **Chakrabarti L**, Isola P, Cumoni MC, Claessens-Maire MA, Hurtrei M, Mantagnier L, Hurtrell B 1994, Early stages of simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes. Am J Pathol, Vol.144:1226-37
- ⁵⁷ **Ruppert A**, 1996: Neue Ergebnisse zu virologischen und immunologischen Entstehungsmechanismen. Münchner AIDS-Tage.
- ⁵⁸ **Van Lunzen J**: Neue Aspekte zur Pathogenese zur HIV-Infektion – Klinische Implikationen, 1996. Münchner AIDS-Tage.
- ⁵⁹ **Schedel I**, 1993: Die aktue HIV-Erkrankung. Zeitschrift für Allgemeinmedizin.
- ⁶⁰ **Pantealo G**, Demarest JF, Soudeyns H, Grazioso C, Denis F, Adelsberger JW, Borrow P, Saag MS, Shaw GM, Sekaly RP, Fauci AS 1994: Major expansion of CD8+ T cells with ap redominant V usage during the primary immune response to HIV. Nature Vol.370:463-67
- ⁶¹ **Ho DD**, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M 1995: Rapid turnover of plasma virions and CD4+ lymphocytes in HIV-1 infection. Nature Vol.373:123-26
- ⁶² **Wie X**, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, Saag MS, Shaw GM 1995: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. Nature Vol. 373:117-12
- ⁶³ **Austran B**, Carcelain G, Li S et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4 T cell hemostasis and function in advanced HIV disease. Science 1997. Vol. 277:112-6
- ⁶⁴ **de Saint Martin L**; Pialoux G; Tuppin P; Gonzalez-Canali G; Feuillie V; Dupont B. Effects of combined treatment with zidovudine and dideoxyinosine in 104 HIV+ patients with prior zidovudine therapy. Int Conf AIDS. 1994 Aug 7-12;10(1):207 (abstract no. PB0258).
- ⁶⁵ **Collier AC**; Coombs RW; Schoenfeld DA; Bassett RL; Timpone J; Baruch A; Jones M; Facey K; Whitacre C; McAuliffe VJ; Friedman HM; Merigan TC; Reichman RC; Hooper C; Corey L. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med. 1996 Apr 18;334(16):1011-7.
- ⁶⁶ **Sepkowitz KA**. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet. 1998 Jan 24;351(9098):228-30.
- ⁶⁷ **Varani S**, Spezzacatena P, Manfredi R, Chiodo F, Mastroianni A, Ballarini P, Boschini A, Lazzarotto T, Landini MP. The incidence of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and CMV disease is reduced by highly active antiretroviral therapy. Eur J Epidemiol. 2000 May;16(5):433-7.
- ⁶⁸ **Jalali S**, Reed JB, Mizoguchi M, Flynn N, Gordon J, Morse LS. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-related cytomegalovirus retinitis and retinal detachment. Aids Patient Care STDS. 2000 Jul;14(7):343-6.
- ⁶⁹ **Deayton JR**, Wilson P, Sabin CA, Davey CC, Johnson MA, Emery VC, Griffiths PD. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2000 Jun 16;14(9):1163-70.
- ⁷⁰ **Kohlstaedt LA**, Wang J, Friedman JM et al. Crystal structure at 3.5 A resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. Science 1992.Vol.256:1783-90
- ⁷¹ **Davey RT**, Dewar RL, Reed GF et al.: Plasma viremia as a sensitive indicator of the antiretroviral activity of L-697,661. Proc Natl Acad Sci USA 1993. Vol.90:5608-12
- ⁷² **Saag MS**, Emini EA, Laskin OL et al. A short clinical trial of L-697,661, a non-nucleoside inhibiotr of HIV-1 reverse transcriptase. N Engl J Med 1993; Vol.329:1065-72
- ⁷³ **Richman DD**, Havlir D, Corbeil J et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. J Virol 1994; Vol.68:1660-66
- ⁷⁴ **Jesionek A**, Kiolemenoglou B. Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditärluetischen Fötus. Munch Med Wochenschrift 1904. Vol.51:1905-07
- ⁷⁵ **Goodpasture EW**, Talbot FB. Concerning the nature of "protozoen-like" cells in certain lesions of infancy. Am J Dis Child 1921.Vol.21:415-21
- ⁷⁶ **Cole R**, Kuttner AG. A filterable virus present in the submaxillary glands of guinea pigs. J Exp Med 1926. Vol. 44:8855-8873.

-
- ⁷⁷ **Foerster HW**. Pathology of granulomatous uveitis. *Surv Ophthalmol* 1959; 4:283
- ⁷⁸ **Smith ME**. Retinal involvement in adult cytomegalic inclusion disease. *Arch. Ophthalmol.* 1964;72:44.
- ⁷⁹ **Moeller MB**, Gutman RA, Hamilton JD. Acquired cytomegalovirus retinitis. Four new cases and a review of the literature with implications for management. *Am J Nephrol.* 1982;2(5):251-5.
- ⁸⁰ **Holland GN**, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1982 Apr;93(4):393-402.
- ⁸¹ **Friedman AH**, Freeman WR, Orellana J, Kraushar MF, Starr MB, Luntz MH. Cytomegalovirus retinitis and immunodeficiency in homosexual males. *Lancet.* 1982 Apr 24;1(8278):958.
- ⁸² **Chee MS**, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, Horsnell T, Hutchinson CA, Kouzarides T, Martignetti JA. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD 169. *Curr Top Microbiol Immunol* 190. Vol. 154:125-169
- ⁸³ **Bankier AT**, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, Chee MS, Hutchinson CA, Kouzarides T, Martignetti JA, Preddie EA. The DNA sequence of the human cytomegalovirus genome. *DNA Seq* 1991. Vol 2:1-12
- ⁸⁴ **Geelen JLMC**, Walig C, Wertheim P, Vander NJ. Human cytomegalovirus DNA. Molecular weight and infectivity. *J Virol* 1978. Vol.26:813-16
- ⁸⁵ **Demarchi JM**, Blankenship ML, Brown GD, Kaplan AS. Size and complexity of human cytomegalovirus DNA. *Virology* 1978. Vol.89:643-46
- ⁸⁶ **Huang ES**, Chen ST, Pagano JS. Human Cytomegalovirus. Purification and characterisation of viral DNA. *J Virolog* 1973. Vol. 12:1473-81.
- ⁸⁷ **Smith JD**, De Harven E. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus replication in WI-38 cells. *J Virol* 1973. Vol.12:912-30
- ⁸⁸ **Wright HT**, Goodheart CR, Lielausis A. Human cytomegalovirus. Morphology by negativ staining. *Virology* 1964. Vol.23:412-24
- ⁸⁹ **Mit freundlicher Genehmigung** von Markus Reschke, www.biographix.de
- ⁹⁰ **Grefte A**, Harmsen MC, van der Giessen M, Knollema S, van-Son WJ, The TH. Presence of human cytomegalovirus immediate early mRNA but not ppUL83 (lower matrix protein pp65) mRNA in polymorphonuclear and mononuclear leukocytes during active HCMV-Infection. *J Gen Virol* 1994. Vol. 75 :19891998.
- ⁹¹ **Rapp F**, Li JL. Demonstration of the oncogenic potential of herpes simplex viruses and human cytomegalovirus. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1975;39 Pt 2:747-63. Review.
- ⁹² **Spector DH**, Spector SA. The oncogenic potential of human cytomegalovirus. *Prog Med Virol.* 1984;29:45-89. Review.
- ⁹³ **Stagno S**, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh T. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *J Pediatr.* 1982 Dec;101(6):897-900.
- ⁹⁴ **Boyle B**, Merrick S, Jacobs J, Septkowitz, K. Cytomegalovirus screening in HIV-infected patients. *Int Conf AIDS* 1998. Vol. 12 :858.
- ⁹⁵ **Handsfield HH**, Chandler SH, Caine VA, Meyers JD, Corey L, Medeiros E, McDougall JK. Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. *J Infect Dis.* 1985 Feb;151(2):344-8.
- ⁹⁶ **Collier AC**, Meyers JD, Corey L, Murphy VL, Roberts PL, Handsfield HH. Cytomegalovirus infection in homosexual men. Relationship to sexual practices, antibody to human immunodeficiency virus, and cell-mediated immunity. *Am J Med.* 1987 Mar 23;82(3 Spec No):593-601.
- ⁹⁷ **Fowler KB**, Pass RF. Sexually transmitted diseases in mothers of neonates with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 1991 Aug;164(2):259-64.
- ⁹⁸ **Sohn YM**, Oh MK, Balcarek KB, Cloud GA, Pass RF. Cytomegalovirus infection in sexually active cents. *J Infect Dis.* 1991 Mar;163(3):460-3.
- ⁹⁹ **Robain M**, Carre N, Dussaix E, Salmon-Ceron D, Meyer L. Incidence and sexual risk factors of cytomegalovirus seroconversion in HIV-infected subjects. The SEROCO Study Group. *Sex Transm Dis.* 1998 Oct;25(9):476-80.
- ¹⁰⁰ **Levy E**, Margalith M, Sarov B, Sarov I, Rinaldo CR, Detels R, Phair J, Kaslow R, Ginzburg H, Saah AJ. Cytomegalovirus IgG and IgA serum antibodies in a study of HIV infection and HIV related diseases in homosexual men. *J Med Virol.* 1991 Nov;35(3):174-9.
- ¹⁰¹ **Jackson JB**, Erice A, Englund JA, Edson JR, Balfour HH Jr. Prevalence of cytomegalovirus antibody in hemophiliacs and homosexuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion.* 1988 Mar-Apr;28(2):187-9.
- ¹⁰² **Ho M**. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1990 Sep-Oct;12 Suppl 7:S701-10. Review.
- ¹⁰³ **Drew WL**, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J Infect Dis.* 1981 Feb;143(2):188-92

- ¹⁰⁴ **Yust I**, Burke M, Katlama C, Vardinon N, Clumeck N, Pinching AJ, Ledergerber B, Gatell JM, Chieso A, Barton SE, Lundgren JD, Pedersen C. Incidence and survival of patients with AIDS and CMV retinitis. *Int Conf AIDS* 1996. Vol. 11:134
- ¹⁰⁵ **Carre N**, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Persoz A, Jadand C, Rouzioux C, Delfraissy JF, Bucquet D. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS*. 1994 Jun;8(6):797-802.
- ¹⁰⁶ **Spector SA**, Rua JA, Spector DH, McMillan R. Detection of human cytomegalovirus in clinical specimens by DNA-DNA hybridization. *J Infect Dis*. 1984 Jul;150(1):121-6.
- ¹⁰⁷ **Ho M**. Immunology of cytomegalovirus: immunosuppressive effects during infections. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1984;20(1):131-47. Review.
- ¹⁰⁸ **Pass RF**, Long WK, Whitley RJ, Soong SJ, Diethelm AG, Reynolds DW, Alford CA Jr. Productive infection with cytomegalovirus and herpes simplex virus in renal transplant recipients: role of source of kidney. *J Infect Dis*. 1978 May;137(5):556-63.
- ¹⁰⁹ **Dummer JS**. Infectious complications of transplantation. *Cardiovasc Clin*. 1990;20(2):163-78. Review.
- ¹¹⁰ Hutter JA, Scott J, Wreghitt T, Higenbottam T, Wallwork J. The importance of cytomegalovirus in heart-lung transplant recipients. *Chest*. 1989 Mar;95(3):627-31.
- ¹¹¹ **Holland GN**. Acquired immunodeficiency syndrome and ophthalmology: the first decade. *Am J Ophthalmol*. 1992 Jul 15;114(1):86-95. Review.
- ¹¹² **Hoover DR**, Peng Y, Saah AJ, Detels RR, Day RS, Phair JP. Using multiple decrement models to estimate risk and morbidity from specific AIDS illnesses. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Stat Med*. 1996 Nov 15-30;15(21-22):2307-21; discussion 2337-40.
- ¹¹³ **Burke M**, Yust I, Katlama C, Vardinon N, Clumeck N, Pinching AJ, Ledergerber B, Gatell JM, Chiesi A, Barton SE, Lundgren JD, Pedersen C. Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in Europe. AIDS in Europe Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Dec;16(12):876-82.
- ¹¹⁴ **Menezo JL**, Llopis MD. Causes, treatment and prevention of blindness in AIDS : Cytomegalovirus retinitis. Multicentre group for the Study of Uveitis and Infectious Disease (G.E.M.U.) Spanish Society of Ophthalmology. ISBN:84-89063-00-1; 1994
- ¹¹⁵ **Verbraak FD**, van den Horn GJ, van der Meer JT, Paydafar D, ten Kate FJ, Wertheim-van Dillen PM, Kijlstra A. Risk of developing CMV retinitis following non-ocular CMV end organ disease in AIDS patients. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul;82(7):748-50.
- ¹¹⁶ **Knospe V**. Monitoring der CMV-Erkrankung in der Praxis – Klinisches Bild der Retinitis. Behandlung der Cytomegalie, Überblick und derzeitiger Wissensstand. Thieme-Verlag 1999.
- ¹¹⁷ **Baldassano V**, Dunn JP, Feinberg J, Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and low CD4+ T-lymphocyte counts. *N Engl J Med*. 1995 Sep 7;333(10):670.
- ¹¹⁸ **Brogart CL**, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, Abrams DI, Luskin-Hawk, RL, Sampson JH, Ward DJ, Thompson MA, Torres RA. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 1998 Feb 12;12(3):269-77.
- ¹¹⁹ **Fabricius EM**, Moller AA, Prantl F. Disorders of the afferent visual pathway in HIV infection. 1. Optic nerve and 2. Visual pathways/visual cortex. *Fortschr Ophthalmol* 1991. Vol. 88:721-30
- ¹²⁰ **Rao NA**, Zhang J, Ishimoto S. Role of retinal vascular endothelial cells in development of CMV retinitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998. Vol.: 96:111-23, discussion 124-6
- ¹²¹ **Heinemann M**, Williams R, Wise-Campbell S. CMV-associated retinal detachment in patients with AIDS. *Int Conf AIDS* 1992. Vol. 9:430
- ¹²² **Miceli MV**, Newsome DA, Novak LC, Beuerman RW. Cytomegalovirus replication in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Curr Eye Res* 1989. Vol. 8:835-9
- ¹²³ **Heinemann MH**. Characteristics of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992. Vol.92 (suppl. 2A)
- ¹²⁴ **Ho M**. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990. 12 Suppl. 7:701-10
- ¹²⁵ **Minton EJ**, Tysoe C, Sinclair JH and Sissons JG. Human cytomegalovirus infection of the monocyte/macrophage lineage in bone marrow. *J Virol* 1994, Vol. 68:4017-21
- ¹²⁶ **Spector SA**, Merrill R, Wolf D, Dankner WM. Detection of human cytomegalovirus in plasma of AIDS patients during acute visceral disease by DNA amplification. *J Clin Microbiol*. 1992 Sep;30(9):2359-65.
- ¹²⁷ **Grefte JM**, van-der-Gun BT, Schmolke S, van-der-Giessen M, van-Son WJ, Plachter B, Jahn G, The TH. The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J Gen Virol* 1992b, Vol. 73:2923-32

- ¹²⁸ **Grefte A**, van-der-Giessen M, van-Son W, The TH. Circulating cytomegalovirus infected endothelial cells in patients with an active CMV infection. *J Infect Dis* 1993b. Vol. 167 :270-7
- ¹²⁹ **Dummer JS**, White LT, Ho M, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnsen HT. Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplants who received cyclosporine. *J Infect Dis*. 1985 Dec;152(6):1182-91.
- ¹³⁰ **Crawford SW**, Bowden RA, Hackman RC, Gleaves CA, Meyers JD, Clark JG. Rapid detection of cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. *Ann Intern Med*. 1988 Feb;108(2):180-5.
- ¹³¹ **Cunningham, E. T., Jr.** New therapies for cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *West J Med* 1997. Vol. 166-2:138-9
- ¹³² **Gellrich, M. M.**; Lagreze, W. D.; Rump, J. A.; Hansen, L. L. Indications for eye examination of HIV patients--screening parameters for cytomegalovirus retinitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996. 209:72-8
- ¹³³ **Migdal C**. Funduscopy versus photographic assessment of cytomegalovirus retinitis progression: a clinician's perspective. *AIDS*. 1996 Dec;10 Suppl 4:S19-23. Review.
- ¹³⁴ **Nussenblatt RB**, De Smet M, Podgor M, Lane C, Polis M, Pizzo P, Perry C, Belfort Jr B. The use of the flarephotometry in the detection of cytomegalic virus retinitis in AIDS patients. *AIDS* 1994; 8(1):135-6
- ¹³⁵ **Danise A**, Cinque P, Vergani S. Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 1100-6
- ¹³⁶ **Heinemann MH**. Characteristics of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992. Vol 92 (suppl. 2A)
- ¹³⁷ **Hansen LL**. Retinale Erkrankungen bei AIDS. *Ophthalmologe* 1993. 90:239-49
- ¹³⁸ **Rabb MF**, Jampol LM, Fish RH, Campo RV, Sobol WM, Becker NM. Retinal periphlebitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with cytomegalovirus retinitis mimics acute frosted retinal periphlebitis. *Arch Ophthalmol*. 1992 Sep;110(9):1257-60.
- ¹³⁹ **Freeman, W. R.**; Henderly, D. E.; Wan, W. L.; Causey, D.; Trousdale, M.; Green, R. L.; Rao, N. A. Prevalence, pathophysiology, and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1987.103:527-36
- ¹⁴⁰ **Brody JM**, Butrus SI, Laby DM, Ashraf MF, Rabinowitz AI, Parenti DM. Anterior segment findings in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:374-6
- ¹⁴¹ **Mitchell SM**, Barton K, Lightman S. Corneal endothelial changes in cytomegalovirus retinitis. *Eye* 1994;8:41-3
- ¹⁴² **Severin M**, Hartmann C. Endothelial alterations in AIDS with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmologica* 1988; 196:7-10
- ¹⁴³ **Moses, A.**; Mortimer, C.; Salit, I.; Fletcher, D.; Gold, W.; Conly, J.; Vellend, H.; Walmsley, S. L. Cytomegalovirus (CMV) retinitis in an HIV clinical setting: tolerance and responses to systemic and local antiviral therapies. *Int Conf AIDS* 1996.11:284
- ¹⁴⁴ **Bertoni, G.**; Blini, M.; Perez, A.; Bracchino, M.; D'Arminio, A.; Valsecchi, L.; Coen, M. Survival of patients with AIDS after development of cytomegalovirus retinitis. *Int Conf AIDS* 1991.7:278
- ¹⁴⁵ **Maclean H**, Dhillon B. Cytomegalovirus retinitis: diagnosis and treatment. *International Journal of STD & AIDS* 1993; 4:322-5
- ¹⁴⁶ **Kaulen P**. CMV-Retinitis: Stand der Diagnostik und Therapie. *Buch: Die CMV-Erkrankung bei AIDS. Klinisches Krankheitsspektrum, Diagnostik und Therapie*. Herausgeber: Heise W. ISBN: 3-927290-54-8
- ¹⁴⁷ **Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group**: Combination Foscarnet and Ganciclovir Therapy vs Monotherapy for the Treatment of Relapsed Cytomegalovirus Retinitis in Patients with AIDS. *Arch. Ophthalmol.* 114 (1996) 23-32
- ¹⁴⁸ **Nevins TE**, Dunn DL. Use of Ganciclovir for Cytomegalovirus Infection. *J Am Soc Nephrol*. 1992. Vol. 2:270-3
- ¹⁴⁹ **Drew WL**, Ives D, Lalezari JP. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 333:615-20
- ¹⁵⁰ **Sandstrom EG**, Kaplan JC, Byington RE, Hirsch MS. Inhibition of human T-cell lymphotropic virus type III in vitro by phosphonoformate. *Lancet* 1985; 1:1480-2
- ¹⁵¹ **Wagstaff AJ**, Bryson HM. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patient: with viral infections. *Drugs* 1994; 48:199-226
- ¹⁵² **Thorne, J. E.**; Jabs, D. A.; Vitale, S.; Miller, T.; Dunn, J. P.; Semba, R. D. Catheter complications in AIDS patients treated for cytomegalovirus retinitis. *Aids* 1998. 12:2321-7

- ¹⁵³ **De La Paz EC**, Arevalo JF, Kirsch LS, Munguia D, Rahdal FM, De Clercq E, Freeman WR. Anterior non-granulomatous Uveitis after intravitreal HPMPC(cidofovir) for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology* 1995.104:539-44
- ¹⁵⁴ **Guembel, H.**; Krieglsteiner, S.; Rosenkranz, C.; Koch, F. H.; Ohrloff, C. Rhegmatogenous retinal detachment associated with the ganciclovir implant in patients with AIDS and CMV retinitis. *Int Conf AIDS* 1998. 12:567
- ¹⁵⁵ **Muccioli, C.**; Goldstein, D. A.; Johnson, D. W.; Perez, J. E.; Mora-Duarte, J. F.; Sheppard, J. D.; Mansour, S. E.; Chan, C. K.; Palestine, A. G.; Grillone, L. R.; Chandler, J. W. 1998 Fomivirsen safety and efficacy in the treatment of CMV retinitis: a phase 3, controlled, multicenter study comparing immediate versus delayed treatment. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* 1998. 5th. Page 224
- ¹⁵⁶ **Perry, C. M.**; Balfour, J. A. Fomivirsen. *Drugs* 1999. Vol. 57-3: 375-80
- ¹⁵⁷ **Labetoulle, M.**; Goujard, C.; Frau, E.; Rogier, H.; Niessen, F.; Furlan, V.; Lantz, O.; Lecointe, D.; Delfraissy, J. F.; Offret, H. Cytomegalovirus retinitis in advanced HIV-infected patients treated with protease inhibitors: incidence and outcome over 2 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. Vol. 22: 228-34
- ¹⁵⁸ **Labetoulle, M.**; Goujard, C.; Frau, E.; Rogier, H.; Niessen, F.; Furlan, V.; Lantz, O.; Lecointe, D.; Delfraissy, J. F.; Offret, H. Cytomegalovirus retinitis in advanced HIV-infected patients treated with protease inhibitors: incidence and outcome over 2 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. Vol. 22: 228-34
- ¹⁵⁹ **Rinaldo CR Jr**; Kingsley LA; Ho M; Armstrong JA; Zhou SY. Enhanced shedding of cytomegalovirus in semen of human immunodeficiency virus-seropositive homosexual men. *J Clin Microbiol.* 1992 May; 30(5):1148-55.
- ¹⁶⁰ **Pertel P** ; Hirschtick R, Phair J . Risks of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with human immunodeficiency virus. *J AIDS* 1992; Vol. 5:1069-74.
- ¹⁶¹ **Spector A.** et al. CMV viral load predicts CMV disease, survival in advanced AIDS. *J Virol* 1999; 73:6265-70
- ¹⁶² **Bitton A**; Perrin L; Schroeder G; Hirschel B. Antibodies to CMV in patients with retinitis and colitis: a case-control study. *Int Conf AIDS.* 1992 Jul 19-24;8(3):56 (abstract no. PuB 7044).
- ¹⁶³ **Boibieux A**; Tardy JC; Simplot A; Peyramond D; Aymard M. Amplified ELISA anti-CMV IgM antibodies for early diagnosis of cytomegalovirus disease in AIDS patients. *Int Conf AIDS.* 1992 Jul 19-24;8(3):57 (abstract no. PuB 7049).
- ¹⁶⁴ **Leach CT**; Cherry JD; English PA; Hennessey K; Giorgi JV; Visscher BR; Dudley JP; Detels R. The relationship between T-cell levels and CMV infection in asymptomatic HIV-1 antibody-positive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993 Apr;6(4):407-13.
- ¹⁶⁵ **Flo RW**; Haukenes G; Nilsen A; Skjaerven R; Forsgren M; Fehniger TE. Longitudinal study of cytomegalovirus antibodies in individuals infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 Jun;14(6):504-11.
- ¹⁶⁶ **Schliefer K**; Kupfer B; Rockstroh JK; Kaiser R; Addo M; Matz B; Spengler U. Importance of CMV load as a risk factor for CMV disease. *Int Conf AIDS.* 1998;12:772 (abstract no. 41149).
- ¹⁶⁷ **Doornenbal P**, Baarsma GS, Quint WGV et al. Diagnostic assays in cytomegalovirus retinitis: detection herpesvirus by simultaneous applications of the polymerase chain reaction and local antibodies analysis on ocular fluid. *Br J Ophthalmol* 1996; Vol.80:235-40
- ¹⁶⁸ **De Boer JH**, Verhagen C, Bruinenberg M et al. Serological and polymerase chain reaction of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1989; Vol.107:613-23
- ¹⁶⁹ **Rasmussen L**, Kelsall D, Nelson R et al. Virus-specific IgG and IgM antibodies in normal and immunocompromised subjects infected with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1982; 191-9
- ¹⁷⁰ **Nielsen SL**; Sorensen I; Andersen HK. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1988 Apr;26(4):654-61.
- ¹⁷¹ **Pannuti CS**; Kallas EG; Muccioli C; Roland RK; Ferreira EC; Bueno SM; Do Canto CL; Villas Boas LS; Belfort Junior R. Cytomegalovirus antigenemia in acquired immunodeficiency syndrome patients with untreated cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1996 Dec;122(6):847-52.
- ¹⁷² **Smith P**; Landry ML; Cooney EL. Predictive value of CMV antigenemia for retinitis versus visceral disease in patients with active CMV disease. *Int Conf AIDS.* 1998;12:1034 (abstract no. 60191).
- ¹⁷³ **Bek B**; Boeckh M; Lepenies J; Bieniek B; Arasteh K, Heise W; Deppermann KM; Bornhoft G; Stoffler-Meilicke M, Schuller I; Hoffken G. High-level sensitivity of quantitative pp65 cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for diagnosis of CMV disease in AIDS patients and follow-up. *J Clin Microbiol.* 1996 Feb;34(2):457-9.

- ¹⁷⁴ **Abraham B**; Reynes J; Segondy M; CMV-pp65 antigenemia in AIDS patients with CMV retinitis relapse during maintenance therapy. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect.* 1997 Jan 22-26;4th:123 (abstract no. 323).
- ¹⁷⁵ **Arrizabalaga J**; Blanco A; Iribarren JA; Camino X; Rodriguez F; von Wichmann MA. Local and systemic relapses in patients with CMV retinitis value of pp65 antigen. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect.* 1998 Feb 1-5;5th:220 (abstract no. 754).
- ¹⁷⁶ **Magno M**; Sebastiani G; Folgori F; Mastroianni CM; Vullo V; Volpi A. CMV antigenemia in AIDS patients receiving ganciclovir for CMV retinitis. *Int Conf AIDS.* 1994 Aug 7-12;10(2):126 (abstract no. PB0516).
- ¹⁷⁷ **Riss JM**; Zandotti C; Petit N; Moreau J; Dhiver C; Gastaut JA; Bourgeade A. Early detection of CMV retinitis relapse in HIV patients and antiviral monitoring by CMV antigenemia, DNA hybridization and DNA PCR on sera. *Int Conf AIDS.* 1996 Jul 7-12;11(1):92 (abstract no. Mo.B.1219).
- ¹⁷⁸ **Dotd KK**; Jacobsen PH; Hofmann B; Meyer C; Kolmos HJ; Skinhoj P; Norrild B; Mathiesen L. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS.* 1997 Mar;11(3):F21-8.
- ¹⁷⁹ **Carton JA**; Maradona JA; Ona M; Asensi V; Melon S; Rodriguez-Guardado A. Value of Cytomegalovirus detection by antigenemia assay on disease development and survival in AIDS patients. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Sep 24-27;38:321 (abstract no. H-21).
- ¹⁸⁰ **Chevret S**; Scieux C; Garrat V; Dahel L; Modai J; Morinet F; Decazes JM; Molina JM. Predictive value of pp65 cytomegalovirus (CMV) antigenemia for the occurrence of CMV disease in patients with HIV-infection. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect.* 1998 Feb 1-5;5th:220 (abstract no. 753).
- ¹⁸¹ **Hoshino Y**; Nakamura T; Nagata Y; Fujino Y; Mochizuki M; Iwamoto A. The role of cytomegalovirus (CMV)-antigenemia as predictive and follow-up marker of CMV retinitis in AIDS patients. *Int Conf AIDS.* 1998;12:312 (abstract no. 22251).
- ¹⁸² **Francisci D**; Tosti A; Baldelli F; Stagni G; Pauluzzi S. The pp65 antigenaemia test as a predictor of cytomegalovirus-induced end-organ disease in patients with AIDS. *AIDS.* 1997 Sep;11(11):1341-5.
- ¹⁸³ **Torrus D**; Portilla J; Hernandez Aguado I; Sanchez-Paya J; Boix V; Llopis C; Gineno A; Plazas J. Prognostic value of cytomegalovirus pp65 antigenemia (CMV-Ag) in patients with advanced HIV infection. *Program Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Sep 15-18;:202 (abstract no. I85).
- ¹⁸⁴ **Reynes J**; Montes B; Atoui N; Segondy M. Predictive values of CMV-pp65 antigenemia for the diagnosis of CMV disease in HIV-infected adults. *Int Conf AIDS.* 1996 Jul 7-12;11(1):93 (abstract no. Mo.B.1226).
- ¹⁸⁵ **Lipson SM**; Ciamician Z; Falk L; Shepp DH; Kaplan MH. The quantitative cytomegalovirus (CMV) antigenemia (CMV-Ag) assay: a marker for CMV organ specific disease and antiviral drug efficacy. *Abstr Gen Meet Am Soc Microbiol.* 1996 May 19-23;:16 (abstract no. C-88).
- ¹⁸⁶ **Bouchet E**; Rabian C; Memain N; Ngo N; Viard JP; Rouzioux C. Cytomegalovirus antigenemia predictive value for CMV disease in a cohort of HIV-positive patients. *Int Conf AIDS.* 1996 Jul 7-12;11(2):285 (abstract no. Th.B.4197).
- ¹⁸⁷ **Fox EF**; Smith NA; Rice P; Dunn H; Peters BS. Cytomegalovirus pp65 antigenaemia as an indicator of end-organ disease in AIDS. *Int J STD AIDS.* 1998 Sep;9(9):545-7.
- ¹⁸⁸ **Hazera P**; Morello R; Vabret A; Verdon R; Freymuth F; Six M; Bazin C. Prognosis value of quantitative of human cytomegalovirus (HCMV) leucocytic pp65 antigenemia of HCMV visceral diseases in HIV infected patients. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect.* 1997 Jan 22-26;4th:122 (abstract no. 317).
- ¹⁸⁹ **Sprenger HG**; Schirm J; Law G; van der Giessen M; The TH; Weits J. Detection of cytomegalovirus (CMV) in blood by monitoring of antigenemia and PCR in late symptomatic HIV disease (< 100 CD4+ cells). *Int Conf AIDS.* 1993 Jun 6-11;9(1):360 (abstract no. PO-B08-1348).
- ¹⁹⁰ **Stoehr A**; Fenner T; Mocklinghoff C; Lorenzen T; Plettenberg A. Predictive value of cytomegalovirus (CMV)-PCR and pp-65 for the detection of CMV-disease in AIDS-patients in the era of HAART. *Int Conf AIDS.* 1998;12:310 (abstract no. 22241).
- ¹⁹¹ **Wetherill P**; Landry M; Ferguson D; Alcabes P; Friedland G. Use of a quantitative CMV antigen test (Ag) in patients with and without CMV disease (dz). *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect (1st).* 1993 Dec 12-16;:155.
- ¹⁹² **Hansen KK**; Richsten A; Hofmann B. Correlation between detection of CMV DNA in serum by PCR and onset of clinical symptoms. *Int Conf AIDS.* 1994 Aug 7-12;10(2):129 (abstract no. PB0528).
- ¹⁹³ **Bowen EF**; Emery VC; Wilson P; Johnson MA; Davey CC; Sabin CA; Farmer D; Griffiths PD; Cytomegalovirus polymerase chain reactions viraemia in patients receiving ganciclovir maintenance therapy for retinitis. *AIDS* 1998, Vol.12: 605-11

-
- ¹⁹⁴ **Bush C**; Donovan R; Carlsen J; Mateo NB; Markowitz NP; Donovan RM; Relationship between the detection of plasma cytomegalovirus (CMV) DNA and CMV retinitis in AIDS patients. *Int Conf AIDS*. 1998;12:315 (abstract no. 22265).
- ¹⁹⁵ **Shinkai M**; Spector SA. Quantitation of human cytomegalovirus (CMV) DNA in plasma by a competitive PCR assay identifies AIDS patients at highest risk for CMV disease. *Program Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Oct 4-7;:136.
- ¹⁹⁶ **Walmsley S**; Mazzulli T; Shankaran P; Krajden M. Predictive value of a single CMV PCR and subsequent development of end organ disease. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect*. 1997 Jan 22-26;4th:123 (abstract no. 321).
- ¹⁹⁷ **Wiselka MJ**; Nicholson KG; Rowley S; Bibby K. Cytomegalovirus viraemia has poor predictive value for the development of cytomegalovirus disease in patients with advanced HIV-infection. *J Infect*. 1999 Nov;39(3):187-92.
- ¹⁹⁸ **Tufail A**; Moe AA; Miller MJ; Wagar EA; Bruckner DA; Holland GN. Quantitative cytomegalovirus DNA level in the blood and its relationship to cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1999 Jan;106(1):133-41.
- ¹⁹⁹ **Miller MJ**; Lazar J; Moe AA; Tufail A; Evaluation of Hybrid Capture System for the Detection of CMV Viremia; *Clinical Virology Symposium and Annual Meeting Pan American Society for Clinical Virology*; April 1996
- ²⁰⁰ **Mazulli T**; Wood S; Chua R; Walmsley S. Evaluation of the Digene Hybrid Capture System for Detection and Quantitation of Human Cytomegalovirus Viremia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Micro*. 1996. Vol. 12: 2959-62.
- ²⁰¹ **Bossart W.**; Bienz K.; Wunderli W. Surveillance of Cytomegalovirus after Solid-Organ Transplantation: Comparison of pp65 Antigenemia Assay with a Quantitative DNA Hybridization Assay.

[Danksagung]

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei **meinen Eltern**, die mir mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben

Herrn Privatdozent Dr. med. Helmut Jablonowski, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Klinikum Salzgitter danke ich für die Überlassung des Themas, für die gute Betreuung der Arbeit trotz räumlicher Distanz sowie die Übernahme des Hauptreferats.

Herrn Professor Dr. med. Althaus, Oberarzt der Augenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf, danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Frau Dr. med. Catharina Krempe, Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Ärztin der Virologischen Abteilung der Klinik für Medizinische Mikrobiologie und Virologie danke ich herzlich für die Betreuung.

Frau Anja Voges, Medizinisch-technische Assistentin der Virologischen Abteilung der Klinik für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, danke ich für die CMV-DNA-Untersuchungen.

Herrn Dr. med. Orthwin Adams, Oberarzt der Virologischen Abteilung der Klinik für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, danke ich für wertvolle Ratschläge und Diskussionsbereitschaft.

Herrn Lasse Kajala, Frau Hilltrud Beusch und Barbara Hering, Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der MX-Ambulanz, danke ich für die freundliche Aufnahme und Unterstützung in der HIV-Ambulanz.

Fr. Dr. med. Stefanie Boms danke ich herzlich für das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik.

Meinen Patienten der MX-Ambulanz danke ich herzlich für das Interesse und die Mitarbeit an der Untersuchung.

[Lebenslauf]

Persönliche Daten

Name	Özgür Yaldizli
Anschrift	Theodor-Heuss-Strasse 352 D - 47179 Duisburg
Geburtsdatum	14. 06. 1975
Geburtsort	Duisburg
Familienstand	Ledig
Staatsangehörigkeit	Türkisch
Eltern	Frau Fikriye Yaldizli, geborene Özen, Hausfrau Herr Kemal Yaldizli, Stahlwerk-Arbeiter
Geschwister	Bruder, Herr Ogün Yaldizli, Kaufmann Schwester, Frau Feride Yaldizli, Studentin

Schulbildung

1981 – 1994	Gemeinschaftsgrundschule Duisburg-Hamborn Clauberg-Gymnasium, Duisburg, Mittlere Reife Elly-Heuss-Knapp-Gymnasium, Duisburg, Abitur
-------------	---

Akademische Ausbildung

10/1994 – 3/1995	Studium der Physik, Mercator-Universität GH Duisburg
4/1995	Immatrikulation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Fachbereich Humanmedizin
3/1997	Ärztliche Vorprüfung, Düsseldorf
3/1998	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Düsseldorf
3/2000	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Düsseldorf
4/2000 – 3/2001	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Düsseldorf Wahlfach: Neurologie
6/2001	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Düsseldorf, Teilapprobation
7/2001	Arzt im Praktikum der Neurochirurgische Klinik des Klinikums Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Düsseldorf im Juli 2001

(Özgür Yaldizli)

Die Wertigkeit von laborchemischen Untersuchungen zur Beurteilung von CMVR-Aktivität bei HIV-positiven Patienten.

Özgür Yaldizli (2001)

Die Cytomegalievirus-Retinitis (CMVR) ist die häufigste CMV-Manifestation bei AIDS-Patienten und die häufigste Ursache für Erblindung bei HIV-positiven Patienten. Der natürliche Verlauf einer CMVR ist durch rezidivierende Entzündungsschübe gekennzeichnet. Goldstandard der Diagnostik ist die Fundusskopie. Fundusskopisch erkennt man die CMVR aber erst an der lokalen irreversiblen Schädigung der Netzhaut. Bis heute gibt es keine präemptiven Therapiestrategien. Ziel der hier vorliegenden Studie war es aus diesem Grunde, verschiedene Laborparameter bei CMVR-Patienten im Verlauf zu überwachen und die Ergebnisse mit der CMVR-Aktivität zu korrelieren, um Bedingungen für den präemptiven Einsatz von Virustatika zu schaffen. An der prospektiven Untersuchung von April bis August 1998 nahmen 34 CMVR-Patienten teil, von denen bei 23 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums (BZR) verwertbare Daten vorlagen. Die Patienten wurde im Mittel 14 Wochen lang beobachtet. Folgende Laborparameter wurde regelmäßig bestimmt: CMV-IgG, CMV-IgM, CMV-KBR, CMV-Early-Antigen, CMV-DNA, Helferzellkonzentration und HIV-RNA. Die CMV-DNA wurde mit dem Hybrid Capture Testsystem (HCS) bestimmt. Die Patienten wurden regelmäßig von mit der Diagnostik der CMVR erfahrenen Ophthalmologen fundusskopiert. Der wichtigste Risikofaktor für eine CMV-Infektion war die Homosexualität (78% der Patienten). Helferzell-Konzentrationen unterhalb von 50 Zellen pro μ l Blut waren signifikant häufig mit CMVRR-Ereignissen assoziiert. Die Sensitivität (Se) beträgt 87,5%, die Spezifität (Sp) 80%, der positive prädiktive Wert (ppW) 70% und der negative prädiktive Wert (npW) 92,3%. HIV-RNA-Werte oberhalb von 500 Kopien pro ml Blut korrelierten ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von CMVRR-Ereignissen ($p=0,05$, Se 87,5%, Sp 66,7%, ppW 58,3%, npW 90,9%). Der Nachweis von CMV-IgM korrelierte nicht signifikant mit dem Auftreten eines CMVRR, während der Nachweis von pp65 signifikant mit dem Auftreten eines CMVRR assoziiert war ($p=0,05$, Se 38%, Sp 100%, ppW 100%, npW 75%). Der CMV-DNA-Nachweis korrelierte nicht mit dem Auftreten von CMVRR ($p>0,05$) im BZR, aber signifikant häufig mit dem Auftreten von rasch, progredienten CMVRR ($p=0,05$, Se 60%, Sp 89%, ppW 60%, npW 89%). Die Übereinstimmungsrate der Ergebnisse aus der pp65- und CMV-DNA-Untersuchung betrug bei 136 zeitgleich durchgeführten Untersuchungen 98,5%. Der Nachweis von CMV-DNA im BZR war im Trend mit einer niedrigeren 2-Jahres-Überlebensrate vergesellschaftet ($p>0,05$). Die Helferzellkonzentration und die HIV-RNA-Werte sind nach wie vor gute Estimatoren für die Entwicklung eines CMV-Retinitis-Rezidivs (CMVRR). Serologische Methoden sind als Screeningmethode ungeeignet und sollten nur initial bei der Erstdiagnose HIV zur Bestimmung der Seropositivität eingesetzt werden. Der positive Nachweis von CMV-DNA oder pp65 ist bei CMVR-Patienten signifikant häufig mit rasch-progredienten CMVRR innerhalb der nächsten Wochen assoziiert. Der CMV-DNA-Nachweis ist aber nicht in der Lage, schwach progrediente Narbenrandaktivitäten im Sinne eines smoldering-Rezidivs zu detektieren. Da aber auch diese CMVRR progredient sind und die Retina schädigen, bleibt die Fundusskopie nach wie vor Mittel der Wahl in Screening und Diagnostik der CMVR. Dennoch besteht nach unseren Untersuchungsergebnissen für den Fall einer negativen Fundusskopie und konstant nachweisbarer CMV-DNA bei CMVR-Patienten mit niedriger Helferzell-Konzentration und hoher HIV-RNA-Konzentration eine Indikation zur präemptiven CMV-Therapie. Prospektiv-randomisierte Studien in größerem Umfang sollten diese These überprüfen. Die Messung der CMV-DNA könnte helfen, die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie oder Reinduktionstherapie zu kontrollieren.