

Aus der  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
des Zentrums für Innere Medizin der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Häussinger

Verlaufsbeobachtung von Port-Implantaten bei HIV-  
seropositiven Patienten mit Cytomegalievirus-  
erkrankung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Helmut Niepmann

2003

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

gez. Univ.-Professor Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M. A. (Dekan)

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Jablonowski

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Schrotten

# 1 Abkürzungsverzeichnis

ACTG	AIDS Clinical Trial Group
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARC	AIDS related complex
ART	Antiretrovirale Therapie
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CFV	Cidofovir
CMV	Cytomegalievirus
Da	Dalton
DNA	Desoxyribonucleic acid
E	Expression
EBV	Epstein-Barr-Virus
EM	Elektronenmikroskop bzw. elektronenmikroskopisch
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GCV	Ganciclovir
gp	Glykoprotein
HAART	Hoch aktive antiretrovirale Therapie
HHUD	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
HHV8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes simplex Virus
IE	Immunexpression
KI	Kontraindikation
MAC	Mycobakterium avium complex

MCMV	Murines CMV
MCP	main capsid protein
mRNA	messenger RNA
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
OI	Opportunistische Infektionen
p	Protein
PCP	Pneumocystis carinii Pneumonie
PCR	Polymerase chain reaction
PI	Proteaseinhibitoren
pp	Phosphoprotein
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
RTI	Reverse Transkriptase Inhibitoren
SD	Standard Deviation (= Standardabweichung)
spp.	Spezies
T4	CD4
T8	CD8
TBC	Tuberkulose
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UL	unique long
WW	Wechselwirkung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

## 2 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
3.1	<i>Intravenöse Portsysteme</i>	10
3.1.1	Historie	10
3.1.2	Systeme	11
3.1.3	Implantationstechnik	13
3.1.4	Handhabung	14
3.1.5	Komplikationen der intravenösen Portsysteme	15
3.2	<i>HIV-Infektion</i>	16
3.2.1	Natürlicher Verlauf	19
3.2.2	Antiretrovirale Therapie	21
3.3	<i>CMV- Infektion</i>	27
3.3.1	CMV- Inzidenz	30
3.3.2	Form der CMV-Erkrankung bei HIV <sup>+</sup> Patienten	32
3.3.2.1	CMV-Retinitis	32
3.3.2.2	CMV-Manifestationen des Gastrointestinaltraktes	33
3.3.2.3	CMV-Infektion des Zentralen und Peripheren Nervensystems	33
3.3.2.4	CMV-Infektion der Lunge	35
3.3.3	Medikamentöse Therapie der CMV- Infektion	35
<b>4</b>	<b>Patienten, Material und Methodik</b>	<b>43</b>
4.1	<i>Patientenkollektiv</i>	43
4.2	<i>Material</i>	43
4.3	<i>Studiendesign und Datenerfassung</i>	44
4.4	<i>Statistische Methoden</i>	44
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
5.1	<i>Anzahl der erfassten und ausgewerteten Patienten</i>	45
5.2	<i>Allgemeine Patientendaten</i>	45

5.3	<i>HIV-Infektionsstadium</i>	45
5.4	<i>CMV-Manifestation</i>	46
5.5	<i>Morbidität einer Port-Implantation</i>	46
5.6	<i>Verweildauer</i>	47
5.7	<i>Überlebenszeiten</i>	52
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>84</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>88</b>

### 3 Einleitung

Die Infektion mit dem human immunodeficiency virus (HIV) führt zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems. Das Stadium des acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) wird definiert durch das Auftreten bestimmter opportunistischer Infektionen (OI), auf dem Boden einer fortgeschrittenen Immunschwächung. Besonders in diesem Stadium treten gehäuft Infektionen mit Erregern auf, die bei Immunkompetenten nicht primär zu klinischen Infektionen führen, bzw. werden bis dato immunologisch kontrollierte Infektionen apparent. Eine der wichtigen, weil lebensbedrohlichen Infektionen der fortgeschrittenen HIV-Erkrankung ist, neben der Infektion mit *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* sowie dem Mykobakterium-avium Komplex (MAC), die Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion.

Die HIV-Erkrankung selbst war, bis zum Einsatz einer effektiven antiretroviralen Therapie (ART) mit einer hohen Mortalität assoziiert bzw. mit einem häufigem Auftreten von opportunistischen Infektionen (1). Für die HIV-assoziierte CMV-Infektion galt vor der ART-Ära, dass bei über 50% der HIV-Patienten autoptisch der Organbefall einer disseminierten CMV-Infektion nachgewiesen wurde (2). Mittlere Überlebensraten von HIV-Patienten mit diagnostizierter CMV-Infektion von 5-12,5 Monaten dokumentierten die prognostische Bedeutung der CMV-Manifestation als Ausdruck der fortgeschrittenen Immunsuppression (3,4).

Die Standardtherapie der CMV-Infektion ist die intravenöse Gabe von CMV-virostatischen Medikamenten, u.a. Nukleosidanaloga. Die orale Verabreichung dieser Medikamente ist, begründet durch ihre schlechte Bioverfügbarkeit, zumindest in der akuten Infektion unangemessen, weil in ihrer Wirksamkeit nicht gleichwertig. Eine Alternative zu der intravenösen Medikation stellt die Implantation von intraokulären Ganciclovirimplantaten dar. Diese Therapie beschränkt sich auf die lokale Behandlung des jeweiligen Auges.

Die intravenöse Gabe der Medikamente muss in zeitaufwendigen und komplizierten Infusionsregimen erfolgen, so dass die Implantation eines zentralvenösen Zugangs nötig ist. Ein System der zur Verfügung stehenden intravenösen Zugangssysteme ist das Port-System (Port). Ein Port ist ein subkutan zu implantierendes System mit einem Flüssigkeitsreservoir und einem angeschlossenen zentralvenös positioniertem Katheter.

Der Port und seine Anwendung könnte eine eigenständige Morbidität bedeuten. Folgerichtig wäre ein Port mit einem eigenen Risiko assoziiert. Diese mögliche vorbenannte Morbidität könnte sich zu der einer HIV- bzw. CMV-Infektion addieren. Daher untersucht diese hier vorgelegte Arbeit den Krankheitsverlauf aller HIV<sup>+</sup> Patienten mit gleichzeitiger CMV-Infektion, die in der Zeit von 1990 bis 1996 in der infektiologischen Abteilung der HHUD mit einem Port versorgt wurden.

Aus der Annahme eines eigenen Risikos ergeben sich für diese hier vorgelegte Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Wann war der HIV-Infektionszeitpunkt bzw. in welchem Stadium der HIV-Erkrankung befand sich der Patient zum Zeitpunkt der Port-Implantation?
2. Welche Manifestationsorte einer CMV-Infektion in welcher Häufigkeit veranlassten eine Port-Implantation zur systemischen CMV-Therapie?
3. Welche Morbiditäten und Mortalitäten treten in Zusammenhang mit einer Port-Implantation bei HIV<sup>+</sup> Patienten mit CMV-Infektion in welcher Häufigkeit auf? Wie beeinflussen diese die Verweildauer des Ports?
4. Existieren Zusammenhänge zwischen dem immunologischen Status bei Implantation und nachfolgend auftretender Morbidität und Mortalität sowie Verweildauer des Ports?
5. Welchen Einfluss hatten eine antiretrovirale Therapie sowie die bei Implantation gegebene Konstellation der Laborparameter auf die Überlebenszeiten bzw. Verweildauer des Ports?
6. Bestehen Zusammenhänge zwischen antiretroviraler Therapie der HIV-Infektion und dem Auftreten von Port-bedingter Morbidität und Mortalität oder Verweildauer des Ports?
7. Finden sich Zusammenhänge zwischen antiviraler CMV-Therapie und dem Auftreten von Port-bedingten Morbiditäten und Mortalitäten sowie Verweildauer des Ports?
8. Beeinflussen supportive Medikationen (Antibiotika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren) die Morbidität und Mortalität in Verbindung mit einer Port-Implantation inklusive dessen Verweildauer?

HIV- und CMV-Infektion stehen in direktem kausalem Zusammenhang mit der Portimplantation. Dementsprechend wird einleitend in der hier vorgelegten Arbeit neben der Darstellung von Port-Systemen auch ausführlich auf die HIV- und CMV-Erkrankung, ihren jeweiligen Verlauf und Therapie eingegangen.

### **3.1 Intravenöse Portsysteme**

Portsysteme sind unter der Haut liegende Kapseln oder Kammern, welche durch die Haut zu punktieren sind. So ist jederzeit eine Injektion oder Infusion von unterschiedlichen, insbesondere auch peripher nicht applizierbaren Medikamenten in diese Kammer möglich. Ein mit der Kammer verbundener Katheter leitet die applizierte Flüssigkeit zu dem jeweiligen Bestimmungsort weiter. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen venösen Portsystemen ist der Bestimmungsort die V. cava superior (Abb.4), in der die Katheterspitze entsprechend platziert wird. Die häufig verwendete Kurzform „Port“ leitet sich aus dem englischen Wort für Hafen oder Anlegestelle ab und steht als Synonym für die Kapsel des Systems.

#### **3.1.1 Historie**

Die Entwicklung des implantierbaren Portsystems resultiert aus der Anwendung implantierbarer Pumpensysteme. Diese Systeme wurden Anfang der 70er Jahre gedanklich und technisch vorbereitet durch kontinuierlich arbeitende Pumpensysteme, insbesondere Pumpensysteme in der Weltraumfahrt, so dass man Portsysteme als Abfallprodukt der Weltraumfahrt ansehen kann (5,6). Erste Prototypen zur intravasalen Langzeitapplikation von Heparin wurden 1977 beim Menschen implantiert (7). 1982 erfolgten die ersten Pumpenimplantate primär für onkologische Indikationen wie z. B. bei Lebertastasen oder zur periduralen Opiatapplikation (8,9,10). Das zu dieser Zeit übliche Pumpenmodell der Firma Infusaid, das Modell 100, war nur durch die Haut zu befüllen. Es bestanden somit keinerlei Möglichkeiten, nach Implantation, Medikamente, z.B. als Bolus direkt zu injizieren und/oder Maßnahmen zur Lagekontrolle (Röntgen, Aspiration) durchzuführen. Dementsprechend wurde das Modell 400 der Infusaid-Pumpe mit einem so genannten „Sideport“ ausgestattet. Hierbei wurde eine der Punktion zugängige Kammer in den Weg des Katheters eingebaut. Über verschiedene Zwischenstufen entwickelte sich aus der Vereinfachung dieses Systems die Idee des ersten Port, wie in Abb. 1 dargestellt.

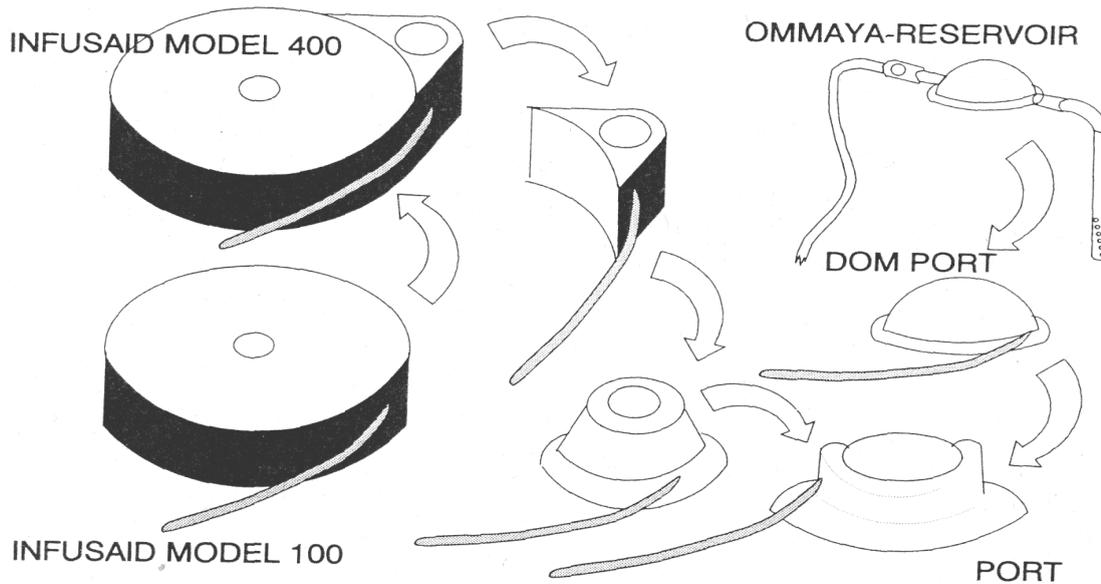


Abbildung 1: Entstehung des heutigen Ports aus dem Sideport

Es wurden Ports aus verschiedenen Materialien entwickelt: rostfreier Stahl, Titan, Silikon („medical grade“ oder „non medical grade“), Polyamid, Polysulfon und Keramik. Die Punktionsmembran besteht bis heute in der Regel aus Silikonkautschuk. Um diese Kautschukmembrane nicht zu zerstören mussten besondere nicht-stanzende Nadeln entwickelt werden. Die erste Punktionsnadel, die Huber-Nadel, die bereits in den 50er Jahren in Form einer nicht-stanzenden Kanüle entwickelt worden war, konnte erfolgreich zur Portpunktion übernommen werden. Es stellte sich jedoch in der täglichen Anwendung heraus, dass auch die traditionelle Huber Kanüle stanzte, was der Dichtigkeit und der Überlebenszeit des Portes abträglich war. Heute gibt es eine Vielzahl echter nicht-stanzender Spezialkanülen mit z.B. Haftflächen, Grip-Einrichtungen oder sogar zum Katheterisieren des Portes, die trotz eines optimierten nicht stanzenden Schliffs, der Tradition folgend, immer noch nach Huber benannt sind.

### 3.1.2 Systeme

Das Prinzip der verschiedenen Portsysteme basiert auf einer gleichen, wie oben beschriebenen Funktionsweise. Unterschiede bestehen bezüglich des Materials, Form und Größe der Kammer, bzw. des Katheters, sowie der Anschlussart des Katheters an die Kammer. Titan und Polysulfon sind die am häufigsten verwendeten Materialien für die Kammer, wobei Titankammern z.B. in der röntgenologischen Untersuchung deutlicher darstellbar sind. Die Membran kann in der Form flach oder kuppel-

förmig angelegt sein; hierbei lassen sich Letztere perkutan besser palpieren. Die Form der Bodenplatte der Kammer kann hinsichtlich ihrer Fixierungsmöglichkeiten differieren und z.B. mit Perforationen, zur besseren Fixation versehen sein. Katheter und Kammer können dauerhaft oder durch spezielle Steckverbindungen miteinander verbunden sein. Der Katheter kann bezüglich des Kalibers und der vorgegebenen Länge differieren, sowie mit speziellen Beschichtungen im Bereich des Lumens versehen sein. Weiterhin zu erwähnen sind Mehrkammerports mit unterschiedlichen, z.B. zweilumigen Katheterableitungen.

Explizit soll hier beispielsweise auf den „Intraport“ der Firma Fresenius eingegangen werden. Der Intraport (Abb. 2) ist ein vollständig implantierbares Kathetersystem. Es besteht aus einer Infusionskammer (Port), aus Polysulfon mit einer selbstschliessenden Silikonmembran und einem Katheter aus Silikonkautschuk. Die ursprüngliche Länge von 50 cm des kontrastgebenden Katheters kann beliebig gekürzt werden. Die Bodenplatte des Ports besitzt 4 Nahtlöcher zum Fixieren des Systems an der Muskelfaszie. Durch die feste Verbindung von Port und Katheter wird eine Diskonnektion ausgeschlossen. Die Membran ermöglicht mindestens 2000 Punktionen mit einer 22 G Spezialnadel (siehe Abb.3). Die maximale Flussrate beträgt bei Benutzung dieser Nadel und einem Infusionsdruck von 0,25 bar 1000 ml/h.

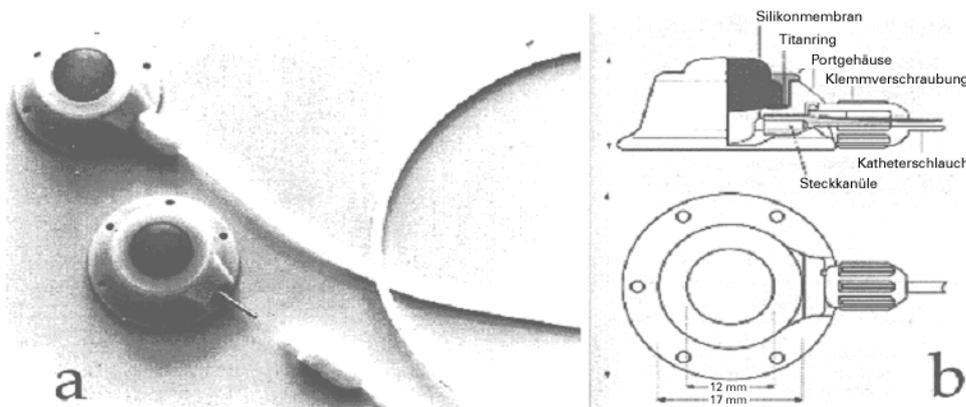


Abbildung 2a: "Intraport II" implantierbares Langzeitkathetersystem. Abbildung 2b: Schematische Zeichnung

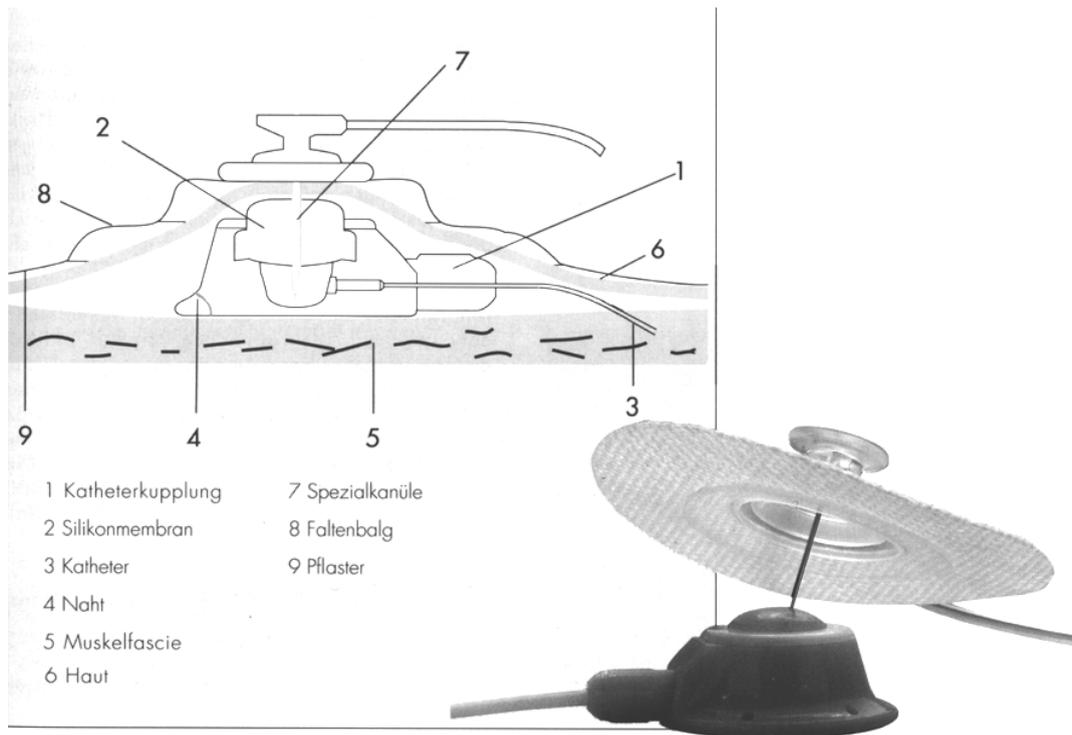


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines implantierten Ports mit Spezialkanüle

### 3.1.3 Implantationstechnik

Die Implantation kann in Lokalanästhesie nach Hautschnitt im Sulcus deltoideus pectoralis erfolgen. Zu 85% ist die V. cephalica dort zu finden (siehe Abb.4). Nach Abmessung der erforderlichen Katheterlänge (in der Regel 15-18 cm) wird die Vene eröffnet und der Katheter dort dauerhaft eingebunden, nachdem er unter Bildwandlerkontrolle in der V. cava superior platziert wurde. In einer sparsam präparierten epifaszialen Tasche wird der Port so auf dem M. pectoralis major fixiert, dass die zu punktierende Membran sicher außerhalb der Schnittstelle liegt (11). Ein Heparin-Kochsalz-Block sollte initial gesetzt werden.

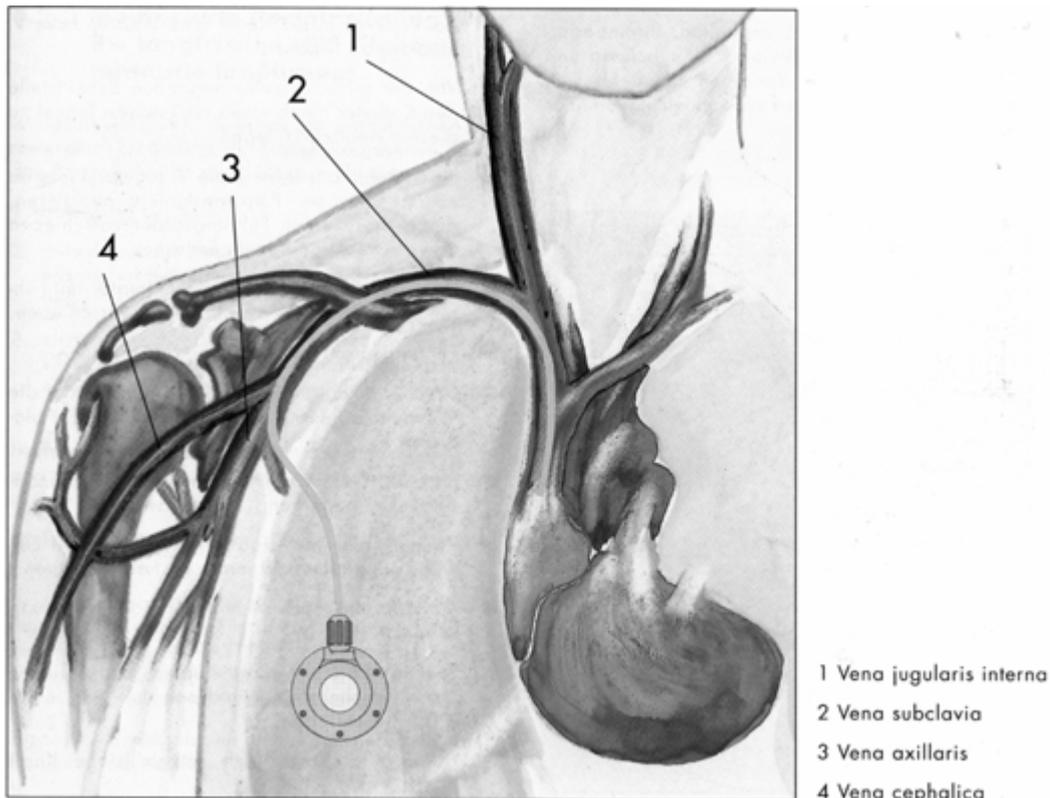


Abbildung 4: Darstellung des Gefäßsystems mit Port in situ

Kontraindikation für die Implantation eines Portsystems sind prinzipiell die gleichen wie für herkömmliche zentrale Zugänge: Disseminierte intravasale Gerinnung, Bakteriämie und Septikämie.

### 3.1.4 Handhabung

Der Port kann prinzipiell unmittelbar nach Anlage punktiert werden. Unter aseptischen Kautelen wird der Port palpirt und die Nadel senkrecht in das Membranzentrum eingestochen, bis sie deutlich fühlbar aufsitzt (Nadelstop). Die regelrechte Lage der Nadel sollte durch Blutaspiration, bzw. die Durchgängigkeit des Kathetersystems durch Instillation geprüft werden. Ein Heparin-Kochsalzblock (mind. 3ml mit 100 IE Heparin/ml NaCl) ist nach jeder Blutaspiration und/oder Medikamentengabe obligat. Zur Okklusionsprävention bei Nichtbenutzung des Port, ist der Block alle 4 Wochen zu erneuern. Bei entsprechender Handhabung und fehlenden Komplikationen kann das System mindestens für 5 Jahre belassen werden. Danach ist mit einer Abnahme der Silikonelastizität zu rechnen.

### ***3.1.5 Komplikationen der intravenösen Portsysteme***

Die wesentlichen Komplikationen sind wie folgt:

- Infektionen des Portsystems, insbesondere des Katheters, der Einstichstelle und der epifaszialen Tasche mit permanenter oder intermittierender (z.B. während der Infusion) systemischer Streuung
- Materialdefekte, im Sinne einer Diskonnektion von Kapsel und Katheter, z.B. systembedingt bei Stecksystemen oder im Sinne eines peripheren Abrisses oder Bruches des Katheters sowie Membrandefekte
- Thrombosen, z.B. im Sinne eines Paget-Schroetter-Syndroms bei Verschluss der V. subclavia, z.B. bedingt durch den eingebrachten Katheter
- Verschluss des Katheters oder des Ansatzstückes im Bereich der Kapsel, z.B. bei fehlender Blockung im Sinne einer fehlerhaften Anwendung

Die häufigsten Indikationen, die in der Regel zu einer Explantation des Systems führt, ergeben sich aus dem oben als ersten aufgeführten Punkt.

Indikationen zur Explantation sind:

- Fieber, verbunden mit einer Bakteriämie ohne offensichtliche Ursache, welches sich nach einer über den Katheter gegebenen Antibiotika-Therapie nicht zurückbildet oder ein Verdacht auf Sepsis
- Progressive Entzündung der Einstichstelle in Membranmitte
- Regelmäßig der Infusion über den Port folgende Symptomatik wie Hypertonie oder Schüttelfrost, nach Ausschluss einer Heparinallergie
- Dringender Endokarditisverdacht
- Dringender Verdacht auf eine septische Lungenembolie
- Therapieende

### 3.2 HIV-Infektion

Das aus der Familie der Lentiviren stammende HIV ist ein Retrovirus mit der Form eines Eikosaders, dessen äußere Hülle eine Doppellipid-Membran bildet. Zwei Hüllproteine gp120 und gp41 bilden kugelförmige Fusionsproteine, die aus der Membran herausragen und von dem env-Gen des Virus kodiert werden. Nach proteolytischer Spaltung eines Vorläuferproteins p53 durch die HIV-Protease entstehen die Proteine p24, p17, p9 und p7, welche das so genannte „Nukleokapsid“ (Viruskernmembran) bilden. Zwei für die Replikation des Virus wichtige Enzyme, die Reverse Transkriptase (RT) sowie die Protease befinden sich, neben zwei Kopien eines einsträngigen Virus-RNA-Genoms, im Viruskern (siehe Abb.5).

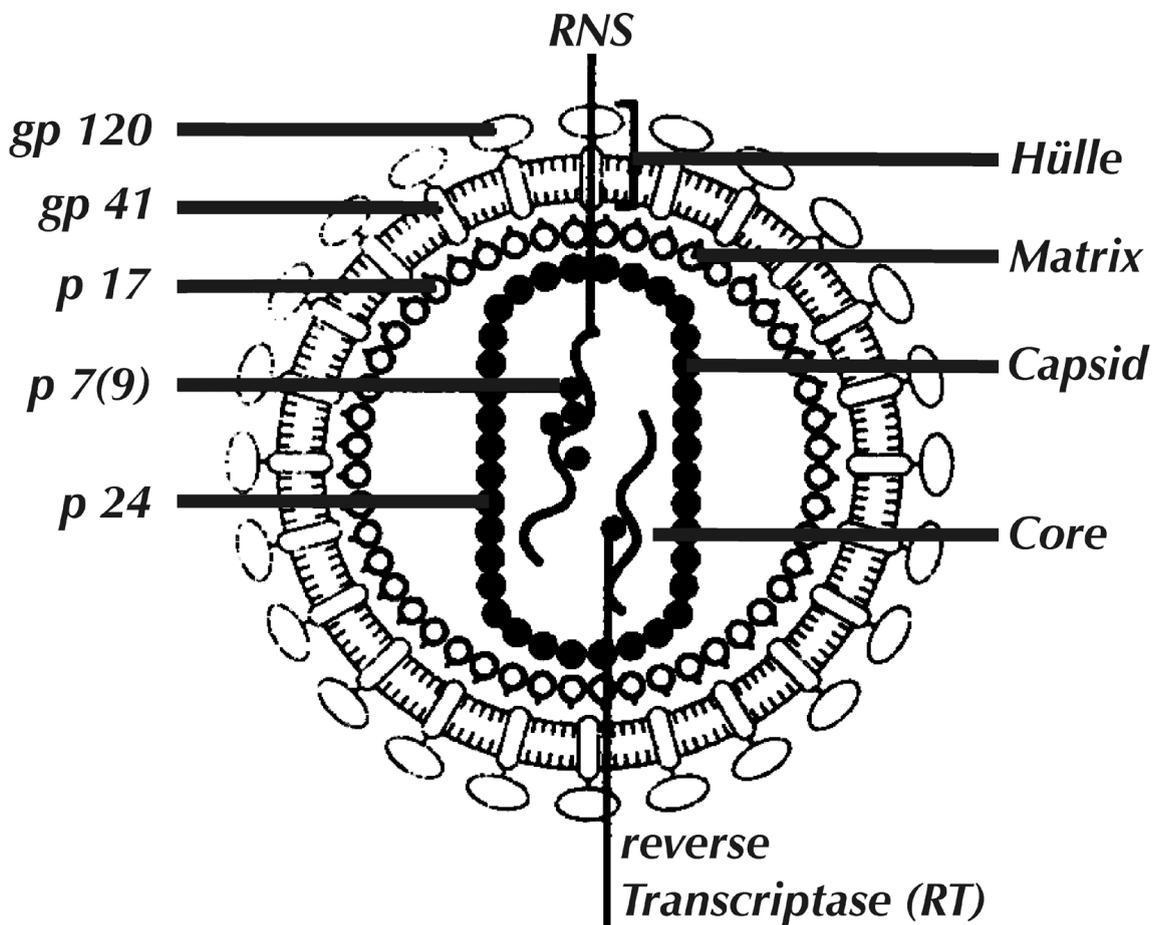


Abbildung 5: Schematische Darstellung des HIV. Auf der linken Seite sind die am Aufbau des Viruspartikels beteiligten Moleküle und auf der rechten Seite die daraus resultierenden Viruskomponenten aufgeführt.

Zielzellen für die Virushüllproteine sind die CD4<sup>+</sup>-rezeptortragenden Zellen, wie z. B. die T- Lymphozyten, die Monozyten und die Makrophagen sowie antigenpräsentierende, dendritische und Langerhans-Zellen der Epidermis, CD4<sup>+</sup>-Zellen des Darms und Mikroglia. Nach der Fusion verliert es seine Hülle. Mit Hilfe seiner RT wird die virale RNA in eine doppelsträngige DNA umcodiert und nach der Auflösung des Viruskapsids („uncoating“), durch eine virale Integrase in das humane Wirtsgenom integriert. Der durch das HIV aktivierte Zellstoffwechsel produziert mit Hilfe zelleigener RNA-Polymerase II durch Transkription und Replikation Virusbestandteile (Glykoproteine). Diese finden sich als unreife Kapside an der Wirtszellmembran zusammen („virus assembly“), bzw. werden durch die, mittels viraler Protease bedingter Spaltung von Polypeptiden, zu reifen Kapsiden zusammengebaut und durch die Zellmembran als Viruspartikel ausgeschleust („budding“) (12).

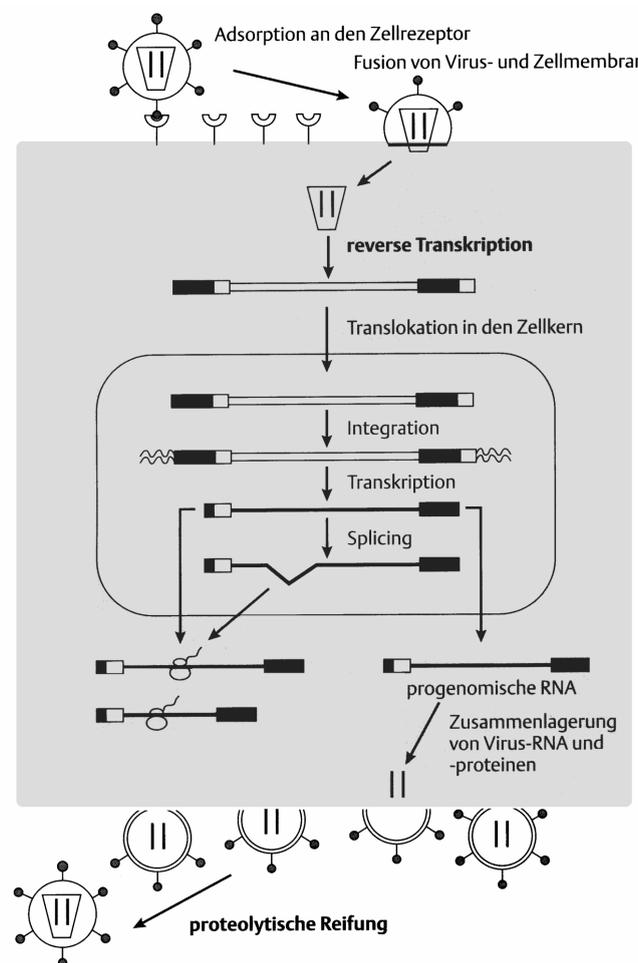


Abbildung 6: Replikationszyklus des HIV. Hervorgehoben sind die Phasen der Replikation, bei denen eine pharmakologische Intervention bereits zum Bestandteil der klinischen Anwendung gehört (12).

Die höchste Konzentration an HI-Viren findet sich in Blut und Samenflüssigkeit. Dementsprechend ist der häufigste Transmissionsweg der ungeschützte Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Menschen. Weitere Infektionen erfolgen über den Austausch von Körperflüssigkeiten wie bei Injektionen bzw. der Übertragung von Blut oder nicht sterilisierten Blutderivaten, der perinatalen Infektion des Neugeborenen und bei Transplantationen. Die Höhe des HIV- Infektionsrisikos ist von einer Vielzahl von Variablen abhängig, daher können die Übertragungswahrscheinlichkeiten nur als Durchschnittswerte mit hoher Streubreite wiedergegeben werden. Zum Beispiel liegt das Risiko bei einem aufnehmendem Vaginalverkehr bei 0,40% (13), der einer akzidentiellen Infektion, wie aus der Analyse umfangreicher Beobachtungsstudien hervorgeht, zwischen 0,3-0,5 % (14,15,16).

Die ersten Fälle des später als AIDS bezeichneten neuen Krankheitsbildes wurden 1981 in Kalifornien und New York beschrieben. Phylogenetische Analysen legen nahe, dass HIV schon seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (1920-1930) Eingang in menschliche Populationen gefunden hat. Nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) lebten Ende 1999 über 34 Millionen Menschen weltweit mit einer HIV-Infektion oder AIDS. Insgesamt leben nach Einschätzung des Robert Koch Instituts Ende 1999 etwa 37000 mit HIV infizierte Menschen in Deutschland, davon sind etwa 29000 Männer und 8000 Frauen (17).

### *3.2.1 Natürlicher Verlauf*

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion bis zum Vollbild des AIDS kann in drei klinisch und laborchemisch eingrenzbar Stadien unterteilt werden. Der Verlauf variiert stark („long term progressors“ versus „fast progressors“) durch verschiedene, oft noch unbekannt aber auch bekannte individuelle Einflüsse, wie z.B. Alter, HIV-Typ, Vorerkrankungen, Rezeptorstatus, Compliance und nicht zuletzt durch eine antiretrovirale Therapie. Das erste oder akute Stadium beginnt mit der Primärinfektion, indem sich das Virus durch die Eintrittspforte, entlang der Lymph- und Blutbahnen, in das lymphatische Gewebe ausbreitet. Es beginnt eine massive Virusreplikation. Innerhalb von Tagen können mehr als 1.000.000 Viruskopien im Plasma nachweisbar sein. Durch eine nach einer bis drei Wochen einsetzende, zelluläre wie humorale Immunantwort, wie z. B. die Bildung von nachweisbaren Antikörpern, reduziert sich in der Regel die Virämie deutlich. Hierbei kann das Virus nicht vollständig eliminiert werden. Die Zahl der CD4<sup>+</sup> Lymphozyten fällt in dieser Zeit kurzfristig ab und kehrt dann wieder auf höhere Werte zurück. Bei etwa der Hälfte der Infizierten verläuft dieses Stadium, welches zwei Wochen und länger andauern kann, mit unspezifischen, zum Teil grippeähnlichen Symptomen, wie z. B. Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Lymphknotenschwellungen, Pharyngitis und Hautausschlag.

Danach beginnt das zweite Stadium oder die klinische Latenzphase der Infektion. Virus und abwehrender Wirtsorganismus (pro Tag können bis zu mehr als eine Milliarde CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten umgesetzt werden) stellen sich auf einen individuellen Wert ein. Diese Reaktion wird als „Setpoint“ bezeichnet. Er findet in der Höhe der Virämie seinen Ausdruck und gilt als prognostische Größe für den zeitlichen Ablauf der HIV-Erkrankung.

Eine Untersuchung an 363 Patienten mit bekanntem Serokonversionsdatum ergab, dass 6 Jahre nach der Infektion in drei Patientengruppen mit unterschiedlichem Setpoint (<10.000; 10.000 bis 30.000; >30.000 RNA-Kopien/ml Plasma) 10%, 22% bzw. 47% eine AIDS-definierende Erkrankung entwickelten (18).

50% der Infizierten erkranken nach ca. 10 Jahren, 69% nach ca. 14 Jahren mit dem Vollbild AIDS. Dieser Phase geht meist ein Abfall der CD4<sup>+</sup> Lymphozyten auf unter 200/μl voraus.

Die gebräuchlichste Einteilung der HIV Erkrankung ist die Klassifikation des Center for Disease Control (CDC), die in eine klinische Achse mit den drei Kategorien A bis C und in eine immunologische Achse, bestehend aus drei CD4<sup>+</sup>-Zellzahlbereichen, unterteilt ist (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Laborkategorie	Klinische Kategorie		
	A (asymptomatisch)	B (Symptome, kein AIDS)	C (Symptome, AIDS)
CD4+Zellen/µl			
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200- 499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Tabelle 1: Die CDC-Klassifikation: Subgruppen A1-C3 (19)

<p><b>Kategorie A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatische HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)</li> </ul> <p><b>Kategorie B</b></p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-Definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Oropharyngeale Candida-Infektionen</li> <li>• Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine länger als 4 Wochen bestehende Diarrhö</li> <li>• orale Haarleukoplakie</li> <li>• Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenische Purpura</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabzesses</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>	<p><b>Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP)</li> <li>• Toxoplasma-Encephalitis</li> <li>• Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis</li> <li>• CMV-Retinitis</li> <li>• generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)</li> <li>• Rezidivierende Salmonellen-Septikämien</li> <li>• Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres</li> <li>• Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen</li> <li>• Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion</li> <li>• Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli</li> <li>• Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Infektionen mit Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Maligne Lymphome (Burkitt, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)</li> <li>• Invasives Zervix-Karzinom</li> <li>• HIV-Enzephalopathie</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>• Wasting Syndrom</li> </ul>
--	--

Tabelle 2: Die klinischen Kategorien A bis C der CDC-Klassifikation (19)

### 3.2.2 Antiretrovirale Therapie

Um den unter 3.2.1 beschriebenen natürlichen Verlauf der HIV-Infektion mit seinen lebensbedrohlichen Komplikationen herauszuzögern bzw. abzuschwächen, war und ist es nötig potente virustatische Medikamente zu entwickeln. Bis 1987 war es praktisch nur möglich die opportunistischen Infektionen zu therapieren, was zu einer begrenzten Lebensverlängerung führte.

Ansatzpunkte der heute möglichen ART sind Blockade oder Hemmung zweier virusspezifischer Enzyme, zum einen die reverse Transkriptase und zum anderen die Protease (s. Abb. 6).

Als Inhibitoren der reversen Transkriptase können zwei Medikamentengruppen eingesetzt werden: Die Nukleosid-Analoga und die Nicht-Nukleosid-Analoga.

Die Nukleosid-Analoga müssen nach Aufnahme in die Wirtszelle zu Triphosphaten phosphoryliert werden. Hiernach treten sie in Konkurrenz zu den Triphosphaten der Wirtszelle. Nach ihrer Bindung an die RT wird nun ein falsches Nukleosidanalogen (modifiziert am Pentosering), bzw. ein Metabolit (z. B.: Thymidin, Cytidin oder Guanodin) in die durch die RT gebildete DNA, eingebaut. Dieser Vorgang provoziert einen Kettenabbruch. Vertreter dieser Medikamentengruppe sind: Zidovudin (Retrovir®), Lamivudin (Epivir®), Didanosin (Videx®), Zalcitabin (Hivid®), Stavudin (Zerit®), Abacavir (Ziagen®).

Die nicht Nukleosid-Analoga bzw. Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) hemmen die Aktivität der RT durch eine nichtkompetitive Bindung, was zu einer Konformitätsänderung am Nukleosid führt. Vertreter dieser Medikamentengruppe sind: Nevirapin (Viramune®), Delavirdin (Rescriptor®) und Efavirenz (Sustiva®).

Die HIV-Protease-Inhibitoren führen über eine Hemmung der HIV-Protease zu einer Reifungsstörung in bereits infizierten Zellen und zu einer Exprimierung von nicht funktionsfähigen, nicht infektiösen Viruspartikeln. Vertreter dieser Medikamentengruppe sind: Indinavir (Crixivan®), Ritonavir (Norvir®), Saquinavir (Invirase®), Nelfinavir (Viracept®) und Amprenavir (Agenerase®).

Ab 1985 war es für etwa 10 Jahre durch die Einführung von Zidovudin (Retrovir®) und weiteren RT-Inhibitoren (RTI), wie Didanosin und Zalcitabin möglich, im Rahmen einer Monotherapie die HIV-Erkrankung kausal zu therapieren. Der Erfolg zeigte sich klinisch (Rückgang der opportunisti-

schen Infektionen, Verlängerung der Überlebenszeit) und laborchemisch (Anstieg der T-Helferzellen, Rückgang der Viruslast im Plasma). Innerhalb von Monaten zeigten sich Resistenzentwicklungen. Dementsprechend gingen die therapeutischen Überlegungen in Richtung einer Kombinationstherapie der RTI, ähnlich der Vermeidung von Resistenzen bei der Therapie der Tuberkulose.

Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus zwei RTI gegenüber einer Monotherapie zeigte sich ab 1996 nach Veröffentlichung der Studien ACTG 175 und Delta, was die ART der HIV-Infektion grundlegend beeinflusste (20,21).

Eine wesentliche Veränderung brachte die seit 1994 begonnene klinische Prüfung der Proteaseinhibitoren (PI). Nachdem diese 1996 allgemein verfügbar waren, führten sie einen Durchbruch in der Therapie herbei. Eine Kombinationstherapie zweier RTI mit einem PI bewirkte eine wesentliche Verbesserung der Laborparameter, Klinik und nicht zuletzt eine Anhebung der Lebensqualität und -dauer der Patienten, belegt durch klinische Endpunkt-Studien (22,23,24).

Eine durch die beschriebenen Therapieerfolge bedingte Euphorie musste relativiert werden. Es gelang nicht das Virus vollständig aus dem Organismus zu eliminieren und eine Heilung im Sinne des Wortes zu erzielen. In Patientenkollektiven außerhalb von Studien war, trotz Kombinationstherapie und des Einsatzes von PI, eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze (20-50 Kopien pro Milliliter Plasma) nur bei etwa der Hälfte der Patienten zu erreichen (25,26). Desgleichen stellen erhebliche unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen der Medikamente (s. Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5), die lebenslange und häufige Einnahme nicht unerheblicher Medikamentenmengen, der damit verbundenen hohen Compliance und eine, immer noch wesentliche Resistenzentstehung gegen die und Kreuzresistenzen innerhalb der antiviralen Substanzen, hohe Anforderungen an Patient, behandelnden Arzt und Pharmaindustrie.

Freiname Handelsname	unerwünschte Wirkung (UAW)	Kontraindikationen (KI)	Wechselwirkungen (WW)	Applikation/die
Zidovudin (AZT) Retrovir®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie</li> <li>Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwere Anämie</li> <li>Neutropenie (&lt;750/µl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GCV, Doxorubicin: verstärkt die myelotoxische UAW von AZT. GCV: Hemmung der Phosphorylierung von AZT durch Ganciclovir</li> </ul>	2x1 Kapsel à 250-300 mg
Zalcitabin (DDC) Hivid®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Periphere Neuropathie (20-30%)</li> <li>Stomatitis, Hautausschlag, Kopfschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>periphere Neuropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kann Neurotoxizität von Vincristin, Isoniazid, Dapson, Didanosin, Stavudin erhöhen</li> </ul>	3x1 Tbl. à 0,75 mg
Didanosin (DDI) Videx®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Periphere Neuropathie (20%)</li> <li>Pankreatitis (6%)</li> <li>Transaminasenerhöhung (13%)</li> <li>Diarrhöe (30%)</li> <li>Kopfschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pankreatitis in der Anamnese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei chron. Äthanol-Abusus oder gleichzeitiger Pentamidintherapie</li> <li>Wg. beigefügtem Antazidums nicht zusammen mit anderen Medikamenten einnehmen</li> <li>GCV erhöht DDI-Spiegel um 70%, Methadon erniedrigt DDI-Spiegel um 60%</li> </ul>	1x4 Kautbl. à 100 mg 1x2 Kautbl. à 150 mg Nüchtern oder 1 Std. vor bzw. 2 Std. nach den Mahlzeiten
Stavudin (D4T) Zerit®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Periphere Neuropathie (20% bei Patienten in späten Phasen der Erkrankung)</li> <li>Pankreatitis</li> <li>Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen</li> <li>Schlafstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorsicht bei Patienten mit peripherer Neuropathie in der Anamnese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kann die Neurotoxizität von Vincristin, Isoniazid, DDC u. DDI erhöhen</li> </ul>	2x1 Kapsel < 60 kg: à 30 mg > 60 kg: à 40 mg
Lamivudin (3TC) Epivir®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selten: Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhöe</li> <li>abdominelle Schmerzen</li> <li>Anämie, Leukopenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine relevanten KI bekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine relevanten WW bekannt</li> </ul>	2x1 Tbl. à 150 mg
Zidovudin + Lamivudin (AZT + 3TC) Combivir®	siehe AZT	siehe AZT	siehe AZT	2x1 Tabl. à 300 mg AZT + 150 mg 3TC
Abacavir (ABC) Ziagen®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Überempfindlichkeitssyndrom (5%)</li> <li>in Kombinationsstudien: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Diarrhö</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bekannte Überempfindlichkeit gegen ABC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disulfiram und Ethanol erhöhen die Plasmaspiegel von ABC</li> <li>ABC erhöht die Plasmaspiegel von Methadon um 15%</li> </ul>	2 x 1 Kapsel à 300 mg

Tabelle 3: RTI: Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen

Freiname Handelsname	Unerwünschte Wirkung (UAW)	Kontraindikationen (KI)	Wechselwirkungen (WW)	Applikation/die
Nevirapin (NVP) Viramune®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthem (bis 40%),</li> <li>• Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen</li> <li>• Transaminasenanstieg</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP senkt die Serumplasmaspiegel von SQV und IDV um etwa 30 %, Ketocozazol (63%), Rifabutin (16%), Rifampicin (37%), Methadon</li> <li>• NVP-Plasmaspiegel wird gesenkt durch Cimetidin (21%), Makrolide (12%)</li> </ul>	1x1 Tabl. In den ersten 14 Tagen danach: 2x1 Kps. à 200 mg
Delavirdin (DLV) Rescriptor®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthem, Übelkeit</li> <li>• Transaminasenanstieg</li> </ul>	wegen möglicher toxischer Spiegelerhöhung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiarrhythmika: Amiodaron</li> <li>• Antihistaminika: Terfenadin, Astemizol</li> <li>• Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin</li> <li>• Tranquilizer: Alprazolam, Midazolam, Triazolam</li> <li>• Tuberkulostatika: Rifabutin, Rifampicin</li> <li>• Amphetamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikonvulsiva, H2- Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenblocker, Rifampicin um 96%, Rifabutin um 80%, Ketoconazol und DDI senken die Serumspiegel von DLV</li> <li>• DLV senkt die Serumspiegel von SQV, IDV und NFV</li> <li>• DLV hebt die Plasmaspiegel von Chinidin, Clarithromycin (+100%), Dapson, Marcumar, Warfarin, Methadon, (Sildenafil?)</li> </ul>	3x4 Kps. à 100 mg
Efavirenz (EFV) Sustiva®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dizziness, Kopfschmerzen, Vertigo, Diarrhöe, Exanthem</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senkt die Serumspiegel von IDV, APV, Methadon und Clarithromycin um 35-40%,</li> <li>• wird gesenkt um 26% durch Rifampicin</li> <li>• hebt den Serumspiegel von NFV um 20%,</li> </ul>	1x3 Kps. à 200 mg

Tabelle 4: NNRTI: unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen

Freiname Handelsname	Unerwünschte Wirkung (UAW)	Kontraindikationen (KI)	Wechselwirkungen (WW)	Applikation/die
Saquinavir (SQV) Fortovase®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhö, Übelkeit</li> <li>• Kopfschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit einer Rifampicin-Therapie</li> <li>• Antihistaminika: Astemizol, Terfenadin, Ergotamin-derivate</li> <li>• Midazolam, Triazolam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SQV-Plasmaspiegel gesenkt durch: Antikonvulsiva, Dexamethason, Rifampicin, Rifabutin.</li> <li>• SQV-Plasmaspiegel gehoben durch: RTV (120%), IDV und NFV (4-6fach), DLV (5fach), Clarithromycin (177%), Grapefruitsaft (50-100%), Ketoconazol (130%)</li> <li>• SQV hebt Plasmaspiegel von Clarithromycin, Sildenafil, Terfenadin, Antiarrhythmika, Ca-Kanalblocker, <math>\beta</math>-Blocker, Clindamycin, Dapson</li> </ul>	<p>3 x 6 Soft gel Kps. oder 2 x 9 Kps. à 200 mg</p> <p>Hard gel Kps. 2 x 2-3 Kps. à 200 mg</p> <p>nur mit 2 x 200-600 mg RTV</p> <p>Im Kühlschrank aufbewahren! Mit protein- und fettreicher Mahlzeit einnehmen</p>
Indinavir (IDV) Crixivan®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierensteine</li> <li>• Hyperbilirubinämie</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Exanthem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsicht bei Patienten mit Neigung zu Nephrolithiasis, Hämophilie in der Anamnese.</li> <li>• Antihistaminika, Rifampicin, Midazolam, Triazolam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDV-Plasmaspiegel gesenkt durch: Rifabutin, Dexamethason, Fluconazol, Antikonvulsiva, Grapefruitsaft.</li> <li>• IDV-Plasmaspiegel erhöht durch: Beta-Blocker, Ca-Antagonisten, Clarithromycin, Clindamycin, Itraconazol, Ketoconazol</li> <li>• IDV erhöht Serumspiegel von Rifabutin.</li> </ul>	<p>3 x 2 Kps. à 200 mg</p> <p>Auf nüchternen Magen oder mindestens 30 min vor oder 2 h nach einer fett- &amp; proteinreichen Mahlzeit (gilt nicht für Komb. mit RTV)</p>
Ritonavir (RTV) Norvir®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhö</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• periorale Parästhesien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pethidin, Piroxicam</li> <li>• Amiodaron, Chinidin, Encainid, Flecainid, Propafenon</li> <li>• Bupropion</li> <li>• Bepridil, Propoxyphen</li> <li>• Astemizol, Terfenadin, Ecstasy (Todesfälle)</li> <li>• Ergotamin-derivate</li> <li>• Clozapin, Pimozid</li> <li>• Chlorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam, Zolpidem</li> <li>• Rifabutin</li> <li>• Nicht mit Disulfiram (enthält 43% Äthanol) oder Äthanol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTV-Plasmaspiegel gehoben durch: Fluconazol (15%), Fluoxetin (19%)</li> <li>• RTV-Plasmaspiegel gesenkt durch: Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin (25%).</li> <li>• RTV erhöht u. a. Serumspiegel von Rifabutin (300%), Sedativa, Antiarrhythmika, Analgetika, Beta-Blockern, Antikonvulsiva wie Carbamazepin (200%), Ca-Antagonisten, Neuroleptika, Phenobarbital, Amphetamine und Ecstasy (200-300%), Mefloquin (300%), Corticosteroide, Phenprocoumon, Warfarin, Ondansetron, Sildenafil (100%)</li> <li>• RTV senkt Plasmaspiegel von Morphinabkömmlingen (50%), Heroin (50%)</li> </ul>	<p>2 x 7,5 ml Lösung (8 mg/ml) enthält 43% Äthanol</p> <p>2 x 6 Kaps. à 100 mg</p>

(Fortsetzung nächste Seite)

Freiname Handelsname	Unerwünschte Wirkung (UAW)	Wir-	Kontraindikationen (KI)	Wechselwirkungen (WW)	Applikation/die
NFV Nelfinavir Viracept®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhöe</li> <li>• Exanthem</li> <li>• Übelkeit,</li> <li>• Kopfschmerzen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicin</li> <li>• Astemizol, Terfenadin</li> <li>• Midazolam, Triazolam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFV hebt Plasmaspiegel von: SQV (392%), IDV (51%), Methadon, Rifabutin (207%), Rifampicin (82%),</li> <li>• NFV senkt Plasmaspiegel von Kontrazeptiva (49%).</li> <li>• NFV-Serumspiegel verändert durch: Rifampicin (-82%), Rifabutin (-32%), Ketoconazol (+35%), SQV (+18%), IDV (+18%), RTV (+152%), Antikonvulsiva (↓).</li> </ul>	3 x 3 Kps. à 250 mg oder 2 x 5 Kps. à 250 mg
APV Amprenavir Agenerase®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• Exantheme</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicin, Midazolam, Triazolam, Astemizol, Terfenadin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APV-Serumspiegel gesenkt durch: DDI, NVP, EFV, Antazida und Rifampicin (80%)</li> <li>• APV-Serumspiegel erhöht durch: RTV, DLV, Rifabutin, Cimetidin, Itraconazol und Erythromycin.</li> </ul>	2 x 8 Kps. à 150 mg möglichst nicht zu den Mahlzeiten

Tabelle 5: PI : Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen

Keines der beschriebenen Medikamente dieser Gruppen ist alleine eingenommen in der Lage das HIV dauerhaft in seiner Replikation zu hemmen. Nur eine Kombination dieser Medikamente, welche eine Zweifach- bis zu einer Sechsfachkombination sein kann, führt durch gegenseitige Verstärkung der Wirkungen zu einer Senkung der Virämie und einem meist deutlichen Anstieg der CD4<sup>+</sup>-Helferzellen. Unter Berücksichtigung der möglichen Verstärkung von unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen (vgl. Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5), sowie der möglichen Entstehung von Resistenzen bildet sie die Grundlage der heutigen Therapie.

### 3.3 CMV- Infektion

Das humane Cytomegalievirus (CMV) ist ein aus der Familie der Herpesviren stammendes und neben den Humanen Herpesviren HHV6 und HHV7 zu der Gruppe der Betaherpesviren gehörendes DNA-Virus (siehe Abb.7).

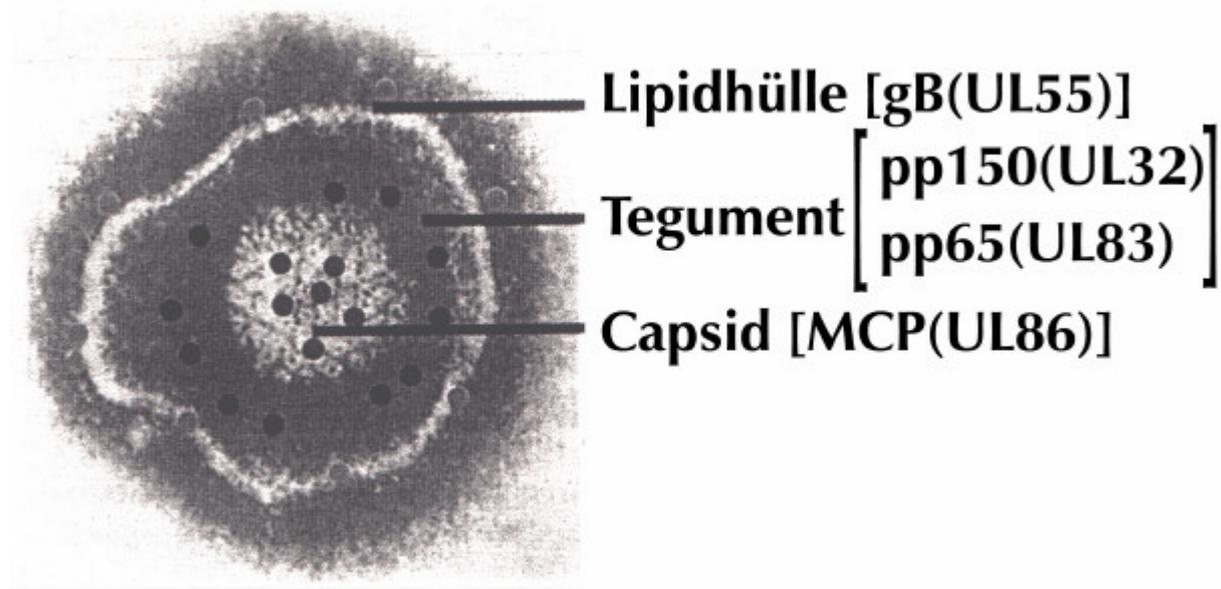


Abbildung 7: Viruspartikel und wichtige Strukturproteine bzw. Substrukturen in der EM-Aufnahme (27).

Die virale DNA ist von einer eikosaedrisch angeordneten Proteinhülle umgeben, dem Kapsid. Dieses ist wiederum von einer Lipidhülle umgeben, in die viral-kodierte Glykoproteinkomplexe eingelagert sind, insbesondere das als Hauptziel der Antikörperantwort anzusehende Glykoprotein gB. Das Tegument, eine zwischen Lipidhülle und Kapsid befindliche Struktur, enthält die Phosphoproteine pp150 und pp65. Gegen das Phosphoprotein pp150 findet annähernd bei jedem CMV-Infiziertem eine Antikörperbildung statt, so dass es gut als „marker“ für eine stattgehabte Infektion mit dem CMV geeignet ist (28). Dominantes Zielantigen der zytotoxischen T-Zellantwort gegen das CMV ist das Phosphoprotein pp65 („early-Antigen“) (29). Dieses pp65-Protein kann durch den sog. Antigennämietest in Leukozytenkernen bei aktiver CMV-Infektion als Replikationsmarker nachgewiesen werden und ist somit von diagnostische Bedeutung (30). Eine diagnostische Bedeutung wird darüber hinaus in Zukunft sicher dem qualitativem und quantitativem Nachweis der CMV-DNA im Serum und anderen Körperflüssigkeiten mittels polymerase chain reaction (PCR) zukommen (31).

Das CMV ist durch Tränenflüssigkeit, Sperma, Urin, Blut und andere Körpersekrete übertragbar. Es wird durch ein enges Wirtsspektrum charakterisiert. Neben einer in vitro gelungenen Anzüchtung in Fibroblasten aus Schimpansen, ist ausschließlich der Mensch Wirt des CMV. Des Weiteren ist es durch eine langsame Vermehrung (ein Replikationszyklus braucht nach der Infektion einer Zelle mindestens 72 Stunden bis reife Nachkommenviren gebildet werden) gekennzeichnet (32). Serologische Untersuchungen zeigten, dass das CMV ein ubiquitär vorhandenes Pathogen ist, mit einer Prävalenz der CMV-Infektion in der Gesamtbevölkerung von 40-100% (im Mittel 85%).

Es führt meistens diaplazentar (ca. 1-2 % der Neugeborenen sind infiziert) im ersten Trimenon (Fetopathien können zum Abort oder zu schweren cerebralen Schädigungen führen), perinatal (Kontakt zu einer subklinisch infiziertem Cervix), postnatal (z.B. Muttermilch) oder durch oben bezeichnete Übertragungswege in der ersten Lebensdekade zu einer Primärinfektion. Bei immunkompetenten Menschen verläuft diese in den allermeisten Fällen inapparent (27,33).

Der dann beginnende, so genannte „lytische Replikationszyklus“ des CMV wird schematisch in Abbildung 8 gezeigt.

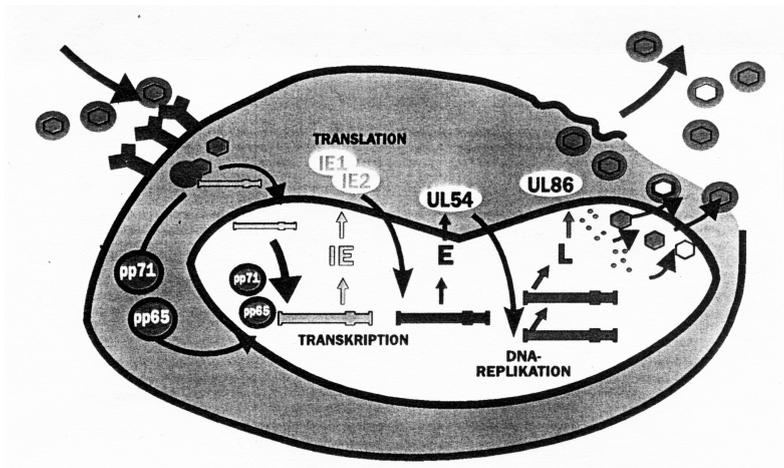


Abbildung 8: Schematische Darstellung des lytischen Replikationszyklus von CMV. Nach Anheftung (Adsorption) von Viruspartikeln an die Zielzelle. Über eine Interaktion mit spezifischen Rezeptormolekülen, wird die DNA zusammen mit den Strukturproteinen pp65 und pp71 in den Zellkern transportiert. Innerhalb des Zellkerns werden zunächst Gene der IE-Phase transkribiert und in Protein translatiert. Die beiden wichtigsten IE-Proteine, IE1 und IE2, haben regulatorische Funktionen, die zu einem Anschalten der frühen Genexpression führen. Nach Synthese von Protein mit enzymatischen Funktionen wie der DNA-Polymerase UL54 setzt die DNA-Replikation ein. Ab diesem Zeitpunkt werden späte Gene des Virus exprimiert, die vor allem für Strukturproteine kodieren (z. B. Hauptkapsidprotein UL86). Nach Zusammenbau der Viruspartikel werden neue Viren freigesetzt; dies geht mit einer Lyse der infizierten Zelle einher.

Durch immunohistochemische Doppelmarkierung konnten die infizierten Zelltypen (Zielzellen) eindeutig benannt werden. Das CMV-Antigen lies sich dabei in einem breitem Spektrum von Zellen wie epithelialen Zellen, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Hepatozyten, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie Gewebsmakrophagen, nachweisen (34,35,36).

In der folgenden „Latenzphase“ persistiert das CMV nach der Primärinfektion im Wirtsorganismus, wobei eine Reaktivierung mit einer Entwicklung von Krankheitssymptomen häufig an den Zustand der Immundefizienz gebunden ist. Die Art und Weise bzw. der Ort der Persistenz ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass das CMV, ähnlich wie das Herpes-Simplex-Virus echte Latenz etablieren kann (37). Bezüglich des Ortes der Persistenz führten Untersuchungen an mit Maus-CMV (MCMV) infizierten Mäusen durch Balthesen und Reddehase zu dem Modell der Multiorganlatenz (38,39): Das MCMV ist in unterschiedlichen Organen latent vorhanden. Demgemäss kann die Reaktivierung aus der Latenz heraus von verschiedenen Organen ausgehen, wobei die virale DNA-Belastung der entsprechenden Gewebe die Wahrscheinlichkeit des Reaktivierungsereignisses beeinflusst. Dieses Modell erklärt möglicherweise auch die verschiedenen klinischen Aspekte der Infektion mit CMV (27).

Die CMV-Infektion gilt als eine der wichtigsten opportunistischen Infektionen im Rahmen der HIV-Infektion. Sie kommt fast ausschließlich bei  $CD4^+$ -Zellzahlen von weniger als  $100/\mu\text{l}$  vor. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass  $CD4^+$ -Zellzahlen und Viruslast unabhängig voneinander das Auftreten verschiedener opportunistischer Infektionen vorhersagen (40,41,42,43). Jeder Anstieg der HIV-RNA um eine log Stufe erhöht das relative Risiko für das Auftreten von CMV um das 3,03 fache ( $p=0,001$ ). Bei Patienten mit einer  $CD4^+$ -Zellzahl von  $<75/\mu\text{l}$  war die HIV-Viruslast ein wesentlich besserer prognostischer Marker für die Vorhersage des Auftretens von CMV (44).

### 3.3.1 CMV- Inzidenz

Die Inzidenz der CMV-Erkrankungen können den folgenden Tabellen entnommen werden. Tab.6 setzt die opportunistischen Infektionen (OI) in Relation zu anderen Erstmanifestationen von AIDS. Tab.7 schlüsselt die opportunistischen Infektionen in die häufigsten Untergruppen bis 31.12.1996 entsprechend des Erfassungszeitraums dieser Arbeit auf. Hinzuzufügen ist, dass aufgrund der angesprochenen, neuen Therapieoptionen der HIV-Erkrankung das Auftreten der Opportunistischen Infektionen insbesondere der CMV-Infektionen deutlich seltener geworden ist. Abb.9 zeigt dieses für die opportunistischen Infektionen mit CMV, MAC und P. carinii Pneumonie (45).

Klinische Erstmanifestation	Jahr der Diagnose										Gesamt
	<1988	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
Opportunistische Infektion (OI)	1327	883	1092	1018	1186	1237	1277	1310	1058	579	10967
	66,8%	69,9%	69,8%	68,6%	71,8%	70,6%	70,4%	73,3%	72,3%	72,8%	70,5%
OI und KS	136	71	91	72	57	75	80	70	68	36	756
	6,8%	5,6%	5,8%	4,9%	3,5%	4,3%	4,4%	3,9%	4,6%	4,5%	4,9%
Kaposi – Sarkom (KS)	387	173	213	193	245	228	181	155	148	57	1980
	19,5%	13,7%	13,6%	13,0%	14,8%	13,0%	10,0%	8,7%	10,1%	7,2%	12,7%
Lymphome	66	53	58	63	59	75	88	87	82	44	675
	3,3%	4,3%	3,7%	4,2%	3,6%	4,3%	4,8%	4,9%	5,6%	5,5%	4,3%
Wasting-Syndrom	24	36	48	65	56	82	96	91	55	38	591
	1,2%	2,9%	3,1%	4,4%	3,4%	4,7%	5,3%	5,1%	3,8%	4,8%	3,8%
HIV-Enzephalopathie	48	47	62	72	48	56	91	72	51	38	585
	2,4%	3,7%	4,0%	4,9%	2,9%	2,3%	5,0%	4,0%	3,5%	4,8%	3,8%
Zervixkarzinom	-	-	-	-	-	-	2	2	2	3	9
	-	-	-	-	-	-	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Gesamt	1997	1263	1564	1483	1651	1753	1815	1787	1464	795	15563
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabelle 6: Klinische Erstmanifestation von AIDS bei Jugendlichen und Erwachsenen (>12 Jahre) nach Jahr der Diagnose (46)

Opportunistische Infektion	Jahr der Diagnose										Gesamt
	<1988	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
Pneumocystis carinii Pneumonie	865 59,0%	555 58,2%	694 58,7%	507 46,5%	539 43,4%	543 41,4%	550 40,5%	525 38,0%	425 37,7%	231 37,6%	5434 46,4%
Toxoplasmose	137 9,3%	96 10,1%	140 11,8%	151 13,9%	203 16,3%	212 16,2%	185 13,6%	177 12,8%	120 10,7%	89 14,5%	1510 12,9%
Candidiasis	234 16,1%	165 17,3%	174 14,7%	226 20,7%	243 19,5%	251 19,1%	256 18,9%	240 17,4%	217 19,3%	99 16,1%	2105 18,0%
CMV	57 3,9%	30 3,1%	43 3,6%	63 5,8%	77 6,2%	103 7,9%	114 8,4%	100 7,2%	90 8,0%	53 8,6%	730 6,2%
HSV	56 3,8%	16 1,7%	27 2,3%	32 2,9%	28 2,3%	26 2,0%	25 1,8%	38 2,8%	15 1,3%	14 2,3%	277 2,4%
TBC/MAI	60 4,1%	57 6,0%	69 5,8%	74 6,8%	81 6,5%	96 7,3%	135 9,9%	185 13,4%	160 14,2%	81 13,2%	998 8,5%
Übrige	54 3,7%	35 3,7%	36 3,0%	37 3,4%	72 5,8%	81 6,2%	92 6,8%	115 8,3%	99 8,8%	48 7,8%	669 5,7%
Gesamt	1463 100%	954 100%	1183 100%	1090 100%	1243 100%	1312 100%	1357 100%	1380 100%	1126 100%	615 100%	11723 100%

Tabelle 7: Opportunistische Infektionen als Erstmanifestation (Diagnosen sind in der angegebenen Reihenfolge hierarchisiert. Jeder Patient ist in der Tabelle nur mit einer Erkrankung vertreten) von AIDS (einschließlich 756 Patienten, bei denen Erstmanifestation gleichzeitig eine opportunistische Infektion und ein Kaposi-Sarkom diagnostiziert wurde) bei Jugendlichen und Erwachsenen (>12 Jahre) nach Jahr der Diagnose (46).

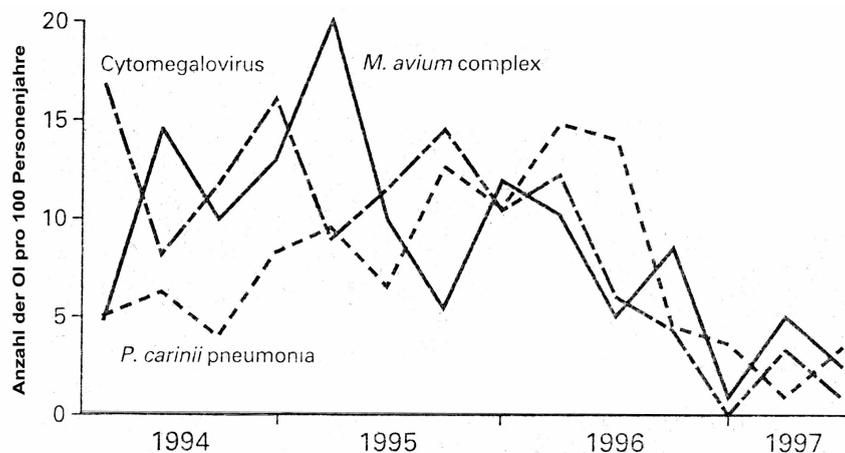


Abbildung 9: Häufigkeit der CMV-, PCP und MAC-Infektionen pro Quartal von Januar 1994 bis Juni 1997 unter HIV-Erkrankten mit  $<100/\text{mm}^3$   $\text{CD4}^+$  Zellen (1).

### **3.3.2 Form der CMV-Erkrankung bei HIV<sup>+</sup> Patienten**

Neben der Retinitis als wichtigster Manifestation (6-15% aller HIV-Patienten) können gastrointestinale CMV-Veränderungen bei 5-10% intra vitam diagnostiziert werden, während der Befall der Lunge und des ZNS beziehungsweise des peripheren Nervensystems seltener vorkommen (47,48,49).

#### **3.3.2.1 CMV-Retinitis**

Die CMV-Retinitis beginnt häufig einseitig und wird im Frühstadium wegen einer fehlenden Symptomatik vom Patienten oft nicht wahrgenommen. Bei fortschreitender Erkrankung werden Skotome als Schatten bzw. Flecken, Glaskörperinfiltrate als „fliegende Mücken“ und Glaskörpertrübungen bzw. Iritiden als verschwommenes Sehen geäußert.

Spaltlampenmikroskopisch sind feinste Endothelbeschläge, eine Endothelitis sowie eine geringe zelluläre Infiltration des Glaskörpers zu erkennen. Glaskörpertrübungen sind sehr selten, können aber in begleitender Form bei einer Iritis vorkommen.

Ophthalmoskopisch zeigt sich in zwei Drittel der Fälle eine meist peripher gelegene granuläre Läsion mit weichen, kontrastarmen Exsudaten in den Randzonen zur intakten Netzhaut. Blutungen werden kaum oder gar nicht beobachtet. Die Läsionen sind häufig zwischen größeren Gefäßen lokalisiert. Im Gegensatz dazu zeigt nur etwa ein Drittel der betroffenen Patienten das meist als typisch dargestellte Bild der CMV-Retinitis mit massiven Exsudaten und Blutungen. Hierbei befindet sich die Läsion häufig parallel zu oder im Bereich großer Gefäßarkaden und bezieht nicht selten die Pupille mit ein (50). Es werden die so genannten „Müller-Zellen“ der Netzhaut, welche eine große architektonische und nutritive Bedeutung für das Auge haben, infiziert. Die Zerstörung dieser Zellen führt zu dem Zerfall der Netzhaut in ihrer ganzen Dicke in dem betroffenen Bereich im Sinne einer Kolliquationsnekrose. Am hinteren Pol der Netzhaut verläuft sie häufig schnell fortschreitend, während sie in der peripheren Netzhaut eher schleichend verläuft. Sie führt unbehandelt in der Regel zur Erblindung des betroffenen Auges.

### ***3.3.2.2 CMV-Manifestationen des Gastrointestinaltraktes***

Ähnlich der anderen CMV-Manifestationen tritt die klinisch relevante CMV-Erkrankung des Verdauungstraktes fast nur bei fortgeschrittener Immunsuppression ( $CD4^+$ -Zellen  $<150/\mu l$ ) auf.

Eine spezifische Symptomatik bei CMV-Manifestationen im Gastrointestinaltrakt bei HIV-Patienten kann zur Zeit, im Vergleich zu anderen opportunistischen Infektionen, nicht angegeben werden, da bei bis zu 50% der Fälle weitere Enteropathogene gefunden werden, die eine gleiche Symptomatik ursächlich bedingen können. Dies trifft insbesondere bei einer CMV-Infektion des Colon zu (48,51). Bei CMV-Colitiden werden gehäuft abdominelle Schmerzen gefunden (52,53,54). Dysphagie bei Ösophagitis, Gewichtsabnahme, abdominelle Schmerzen und Diarrhöe bei Kolitis werden signifikant häufiger bei einem CMV-Befall des Gastrointestinaltraktes gefunden, als bei HIV-Patienten ohne Enteropathogene (51).

CMV-bedingte Läsionen können überall im Gastrointestinaltrakt, vom Oropharynx bis zur Analregion auftreten. Ösophagus (12-15%), Magen/Duodenum (8-10%), Ileozäkalregion (5-15%), Rektosigmoid (5-10%) und Kolon (25-30%) sind als Prädilektionsstellen der Läsionen in der Literatur am häufigsten genannt (48,55,56).

Die Diagnose wird endoskopisch durch den histopathologischen CMV-Nachweis gestellt. Bei entsprechender Symptomatik und makroskopischen Schleimheitleäsionen gilt als Goldstandard der histopathologische Befund von intranukleären oder intrazytoplasmatischen Einschlusskörpern bzw. der immunhistochemische Nachweis CMV-infizierter Zellen (2,55,57,58,59).

Obwohl die Mehrzahl der gastrointestinalen Manifestationen unter Therapie unkompliziert verläuft, kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Perforation, Blutung und Obstruktion kommen. Ausgedehnte Vaskulitiden mit dem Befall endothelialer Zellen von Kapillaren und Venen scheinen der pathophysiologische Hintergrund der tiefen ulzerösen Schleimhautdefekte zu sein, die zu sekundären Blutungen oder Perforationen führen können (49,57,60).

### ***3.3.2.3 CMV-Infektion des Zentralen und Peripheren Nervensystems***

Neurologische Manifestationen der CMV-Infektion bei AIDS wie Enzephalitis, lumbosakrale Polyradikulitis und Mononeuritis multiplex treten bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten erst ab einer

T4-Helferzahl  $<50/\mu\text{l}$  auf. Eine T4-Helferzahl von  $>100/\mu\text{l}$  ist bei dieser Erkrankung äußerst selten (61,62,63,64,65). Bei circa 50-80% der Patienten besteht mindestens noch eine andere Organmanifestation der CMV-Infektion (64,66,67,68). Die CMV-Enzephalitis verläuft häufig klinisch stumm. Bei weniger als 50% der post mortem histopathologisch gestellten Diagnosen wiesen die Patienten zu Lebzeiten zentralnervöse Störungen auf (68). Symptomatische Patienten leiden häufig unter einer, meist rasch progredienten, diffusen ZNS-Symptomatik wie Apathie, Antriebsminderung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Sie sind oft verwirrt, desorientiert und psychomotorisch verlangsamt. Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und epileptische Anfälle sind eher selten zu beobachten. Hilfreich bei der Diagnosestellung kann hier der Nachweis von CMV-DNA durch PCR im Liquor sein, der zu über 80% möglich und von hoher Spezifität ist (62,63,69,70).

Die Krankheitsbilder der CMV-Polyradikulitis und der CMV-bedingten Mononeuritis multiplex sind selten und führen im Falle der Polyradikulitis zu rasch fortschreitenden schlaffen Paresen und Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet der lumbosakralen Nervenwurzeln und selten des kaudalen Myelons. Die Mononeuritis multiplex zeigt sich meist durch eine, sich innerhalb eines Tages entwickelnde Sensibilitätsstörung oder Parese an einem Arm oder einem Bein. Bei der neurologischen Untersuchung können Zeichen der Schädigung verschiedener peripherer Nerven gefunden werden.

Die mediane Überlebenszeit betroffener Patienten ist signifikant kürzer als bei AIDS-Patienten mit vergleichbarem Immunstatus ohne neurologische CMV-Manifestation (61,71). So betrug sie bei HIV-Patienten mit positivem CMV-DNA Liquorbefund 50 Tage, bei Patienten mit negativem Liquorbefund 205 Tage (63).

#### **3.3.2.4 CMV-Infektion der Lunge**

Die CMV-Infektion der Lunge ist eine häufige Komplikation bei der HIV-Infektion. Sie tritt klinisch oft asymptomatisch oder in Begleitung anderer Lungeninfektionen auf. Obwohl sie, aufgrund unspezifischer Klinik und schwieriger diagnostischer Sicherung *intra vitam* selten diagnostiziert wird, ist sie in 44% des Sektionsgutes der Lunge nachzuweisen (72,73). Der derzeitige „Goldstandard“ der Diagnose einer CMV-Pneumonie ist der histologische Nachweis von CMV-Riesenzellen, gewonnen durch eine bronchoskopisch durchgeführte transbronchiale Lungenbiopsie. Die Rolle der CMV-Pneumonie bei der HIV-Infektion ist unklar. Bei 441 Patienten mit symptomatischer Lungenerkrankung wurde CMV in 17% der Fälle bronchoskopisch nachgewiesen, wobei in 4% der Fälle das CMV alleinige Ursache der Pneumonie war (74). Bei Patienten, bei denen simultan eine *Pneumocystis carinii* Infektion nachgewiesen worden war, bestimmte nur die Therapie derselben den klinischen Verlauf der Pneumonie (73). Das Missverhältnis der *intra vitam* und *post mortem* erhobenen Befunde deutet jedoch im Gegensatz zu der zuvor gemachten Aussage an, dass relevante CMV-Befunde der Diagnostik häufig entgehen und ihre Prävalenz sowie ihre klinische Bedeutung unterschätzt werden (75).

#### **3.3.3 Medikamentöse Therapie der CMV- Infektion**

Die Therapie der CMV-Infektion kann in eine systemische (oral oder intravenös) und eine lokale Therapie unterteilt werden. Die lokale Therapie findet ausschließlich Anwendung in der Therapie der CMV-Retinitis. Die zurzeit verfügbaren „CMV-Substanzen“ sind virustatisch wirksam. Es sind mit einer Ausnahme (Foscarnet) Nukleosidanaloga, die die virale DNA-Polymerase hemmen und so zu einem Kettenabbruch der DNA führen.

Ganciclovir (GCV) war das erste, seit 1989 in Deutschland zugelassene CMV-wirksame Virustatikum. Es ist ein synthetisches Analogon des natürlichen DNA-Bausteins 2'-Desoxy-guanosin. GCV wird intrazellulär durch eine virale Thymidinkinase zu GCV-Monophosphat phosphoryliert. Anschließend wird es durch zelluläre Kinasen zum Di- und Triphosphat, welches, kompetitiv in Konkurrenz um die Bindungsstelle mit dem Desoxyguanosintriphosphat, die virale Polymerase hemmt. Die Darreichungsformen sind intravenös oder oral als bzw. wegen der besseren Bioverfügbarkeit, Einnahmehäufigkeit und Wirkung als „Prodrug“ Valganciclovir verfügbar (76,77).

Die wichtigste unerwünschte Wirkung des GCV ist die Knochenmarktoxizität insbesondere die Neutropenie, die Anämie und die Thrombozytopenie, welche nach Absetzen der Medikation reversibel sind. Des Weiteren haben sie durch die Einführung der substituierenden Therapie mittels rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ihre therapielimitierende Bedeutung weitgehend verloren. Seltener unerwünschte Wirkungen sind Fieber, Hautausschlag und Leberenzym erhöhungen (78). Die Inzidenz dieser unerwünschte Wirkungen ist, bis auf die signifikanten Diarrhöen, unter oralem Ganciclovir geringer (79). Bei Valganciclovir scheinen die unerwünschten Wirkungen mit denen von GCV i.v. vergleichbar zu sein (80).

Für die lokale Therapie der CMV-Retinitis kann GCV intravitreal mit 200 µg 2 bis 3-mal pro Woche als Initialtherapie und dann, wegen der kurzen Halbwertszeit, 1-mal pro Woche als Erhaltungstherapie injiziert werden. Die Häufigkeit der Anwendung ist dann auch der Grund für die zurzeit seltene Anwendung dieser Applikationsart und die Entwicklung eines intraokulären Medikamententrägers (Pellets). Die so genannten Implantate werden in den Glaskörper des Auges eingesetzt und enthalten 4,5 mg GCV, welches mit 0,5-2,88 µg/h über eine semipermeable Membran abgegeben wird. Die Wirkdauer wird mit bis zu 8 Monaten angegeben. Unerwünschte Wirkungen dieser Therapie sind in der Hauptsache durch den operativen Eingriff bedingt und bestehen in Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen und Linsentrübungen. Da die CMV-Erkrankung eine systemische Erkrankung ist, sollte das intraokulare Implantat, nicht zuletzt zur Vermeidung des Auftretens einer kontralateralen Retinitis, von einer systemischen Therapie begleitet werden.

Foscarnet wurde als Trisodium-Phosphonoformat 1924 erstmals synthetisiert. Es inhibiert die DNA-Polymerasen von Herpesviren, Hepatitis-B-Viren und die RT des HIV selektiv und reversibel (81,82). Im Gegensatz zu GCV ist eine Aktivierung durch die Thymidinkinase nicht erforderlich. Durch die Bindung des Foscarnets an die virale DNA-Polymerase in der unmittelbaren Nähe der Pyrophosphat-Bindungsstelle wird die Abspaltung des Pyrophosphats der Triphosphatdesoxynukleotide verhindert. Eine Elongation der viralen DNA wird damit blockiert. Foscarnet wird kaum (<30%) oral resorbiert und daher i. v. appliziert. Die Therapie mit Foscarnet erfordert wegen ihrer Gefäßtoxizität die Anlage eines zentralvenösen Zuganges. An erster Stelle der unerwünschten Wirkungen steht die Nephrotoxizität mit 25%, die, wie auch die anderen unerwünschten Wirkungen, durch ausreichende Hydratation mit Glucose 5% gemindert werden kann und nach rechtzeitigem Absetzen meist reversibel ist (83,84,85). Weitere Unerwünschte Wirkungen sind: Parästhesien,

Schwindel, Übelkeit (meist im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion), Laborwertveränderungen (Ca, P, K sowie leichter Hb-Abfall), genitale Schleimhautulzerationen (wahrscheinlich verursacht durch eine oxidative Reaktion an der Luft, die das Foscarnet durchläuft und die zu diesem toxischem Effekt führt) und neurologische Veränderungen (einschließlich zerebraler Anfälle). Eine intravitreale Therapie der CMV-Retinitis mit Foscarnet-Injektionen ist möglich (86). Dazu werden initial dreimal wöchentlich 1,2 bis 2,4 mg intravitreal injiziert.

Cidofovir (CFV) hat eine potente in vitro Aktivität gegen ein breites Spektrum der Herpesviren einschließlich des CMV, der HSV-Typen 1 und 2, des Varizella-Zoster-Virus, des HHV6, des HHV8 und des Epstein-Barr-Virus (87). Der aktive intrazelluläre Metabolit des CFV ist Cidofovir-Diphosphat. Einerseits kann es als Inhibitor der DNA-Polymerase wirken. Andererseits wird es als falsches Substrat durch die DNA-Polymerase aufgenommen und in die virale DNA integriert und führt folgerichtig zum Kettenabbruch (88). Cidofovir wird in der Regel systemisch und i.v. appliziert. Die häufigste und wesentlichste unerwünschte Wirkung ist seine Nephrotoxizität, die zu einer Nekrose der proximalen Tubuluszellen der Nieren führen kann (89). Daher ist, neben einer ausreichenden Vorabhydratation mit NaCl 0,9%, die Gabe von Probenecid, das den tubulären Transport durch Inhibition eines Ionenkanals vermindert, obligat. Probenecid hat ein eigenes zu berücksichtigendes unerwünschtes Wirkungsprofil, bestehend aus Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber und Exanthem, welches bei bis zu 47% der Patienten auftritt (90). Gegebenenfalls kann dann die Gabe von Korticosteroiden indiziert sein.

Eine weitere unerwünschte Wirkung der intravenösen Gabe von CFV sind okuläre Komplikationen wie die Uveitis anterior bzw. die okuläre Hypotonie, die zu einer visusbedrohenden Maculopathie führen kann. Führen topische Kortikosteroide und Mydriatica nicht zu einer Befundbesserung sollte die Therapie mit Cidofovir beendet werden und eine alternative Medikation gewählt werden (91,92).

Formiviren, das erste seit dem 1.12.1999 zur Verfügung stehende Antisense-Arzneimittel, ist zurzeit auf die Behandlung der CMV-Retinitis beschränkt. Es ist ein Phosphorothioat-Antisense-Oligonukleotid, dessen Nukleotidsequenz komplementär zu einer Region der mRNA des CMV ist. Nach Bindung an derselben wird die Produktion von Virusproteinen verhindert und so die Virusreplikation gehemmt. Auf diese Weise wird das Fortschreiten der Retinitis gestoppt, unabhängig vom Stadium der Krankheit zu Beginn der Therapie. Formiviren wird Intravitreal injiziert. In der Initi-

alphase wird eine Dosierung mit 165 µg/Auge/Woche für 3 Wochen und in der Erhaltungsbehandlung mit 165 µg/Auge/alle 2 Wochen empfohlen. Bei vorbehandelter Erkrankung sollte initial 330 µg/Auge/zweimal im Abstand von zwei Wochen und in der Erhaltungsdosierung 330 µg/Auge/einmal alle 4 Wochen appliziert werden. Unerwünschte Wirkungen werden mit Augenentzündungen, Netzhautödemen, vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks, zystoiden Makulaödemen sowie Minderung der Sehschärfe und des Farbsehens angegeben. In vitro zeigte sich ein additiv antiviraler Effekt mit Ganciclovir und Foscarnet (93).

Grundsätzlich kann die systemische Therapie in eine zwei- bis dreiwöchige Induktions- oder Initialtherapie und in eine, falls durch die ART kein ausreichender Immunstatus erreicht werden kann, langfristige Suppressionstherapie unterteilt werden. Eine Suppressionstherapie wäre dann notwendig, da die eingesetzten Substanzen nur virusstatisch wirken und es ohne sie in der Regel innerhalb von 20-30 Tagen zu einem Rezidiv kommt. Die Ansprechrate der drei vorgestellten Substanzen innerhalb der Induktionstherapie liegt bei > 80%.

Da die CMV-Retinitis des HIV<sup>+</sup> Patienten die häufigste opportunistische Infektion darstellt, über die es die meisten Studien gibt, sei ihre Therapie hier als erstes vorgestellt. Nach der ophthalmologisch gestellten Diagnose der CMV-Retinitis wird die Induktions- oder Initialtherapie eingeleitet (siehe Tab. 8).

Indikation	Medikament	Dosis/die Rezeptur	Intravitreale Dosis/Woche	Dauer in Wochen	Häufigste Nebenwirkung
1. nicht visusbedrohend	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg 2 x 300 mg in je 250 ml NaCl 0,9%		2 bis 3 zur Vernar- bung	Leukopenie, kann eine G-CSF Substitu- tion mit 300 µg s.c. alle 1-3 Tage erforder- lich machen bis Leu- kozyten ↓ 2.000/µl
	bei Versagen oder Unverträg- lichkeit				
	Foscarnet	2 x 90 mg/kg 2 x 6g je 250 ml mit 1000 ml G 5% oder NaCl 0,9% in 2 Std.		2-3 bis zur Vernar- bung	nephrotoxisch
2. visusbedrohend oder Versagen von 1	Ganciclovir Plus Foscarnet	2 x 5 mg/kg s.o. plus 2 x 90 mg/kg s.o.		2-3 bis zur Vernar- bung	Leukopenie Diarrhö Nephrotoxisch
3. Versagen von 2	Ganciclovir Plus Foscarnet	2 x 5 mg/kg s.o. plus 2 x 90 mg/kg s.o.	plus 2 x 200 µg GCV oder 2 x 1,2 mg Foscarnet oder GCV-Implantat	bis zur Vernar- bung	wie oben Cataracta complicata okuläre Hypotonie Glaskörperblutung
4. Versagen von 3 oder Rezidi- ve	Cidofovir (CFV) + Probenecid	1 x 5 mg/kg CFV und 4 x 1 g pro Woche 1 x 300 mg CFV i.v. nach 1000 ml NaCl 0,9%; Probenecid nach Plan		bis zur Vernar- bung und weiter	ausprägt nephroto- xisch
5. evtl. alternativ	Ganciclovir Valganciclovir	3 g GCV oral 900 mg Valganci- clovir oral	Implantat		Wie oben

Tabelle 8: Therapie der akuten CMV-Retinitis (Induktion) bis zur Vernarbung (94,95).

Foscarnet sollte über mindestens 2 Std. plus 1000 ml Glucose 5% pro Dosis infundiert werden. CFV sollte plus 1000 ml physiologische Kochsalzlösung plus 4 g Probenecid appliziert werden.

Eine sinnvolle bzw. zweckmäßige Alternative zu dem oralen und sogar zu dem parenteralen GCV scheint wegen der besseren bzw. gleichwertigen Bioverfügbarkeit und einfacheren Applikation das Prodrug Valganciclovir zu sein. Die oral verabreichte Dosis von 900 mg scheint der i.v. applizierten Dosis von 5 mg/kg GCV in Bioverfügbarkeit und Wirkung zu entsprechen, was besonders bei der in

Tabelle 9 beschriebenen langfristig durchzuführenden Suppressionstherapie von therapeutischen Bedeutung zu sein scheint (76,96).

Indikation	Medikament	i.v. Dosis/Tag Rezeptur	Intravitreale Dosis/Woche	Dauer in Wochen	Unerwünschte Wirkungen
Nach akuter Retinitis	Ganciclovir	1 x 6 mg/kg pro 5 Tage  1 x 300 mg i.v., in je 250 ml NaCl 0,9%.		unbegrenzt bzw. bis CD4 <sup>+</sup> -Zellen ↑	bei Leukopenie Therapie mit G-CSF bis Leukozyten ↓ 2000/μl (siehe Tabelle 8)  Diarrhö
	bei Versagen oder Unverträglichkeit				
	Foscarnet	1 x 90 mg/kg an 7 Tagen/Woche oder 1 x 120 mg/kg an 5 Ta- gen/Woche  1 x 6 g (7,5 g) i.v., 250 ml (325 ml) mit 1000 ml Glu- cose 5% oder NaCl 0,9% in 2 h			nephrotoxisch
Wiederholte Rezidive	Cidofovir plus Probenecid	1 x 5 mg/kg plus 4 x 1g alle 14 d  1 x 300 mg CFV i.v. nach 1000 ml NaCl 0,9%; Pro- benecid nach Plan		unbegrenzt bzw. bis CD4 ↑	ausgeprägt nephro- toxisch
Alternative	GCV plus Foscarnet	1 x 5 mg/kg plus 1 x 90 mg/kg Rezeptur wie oben		unbegrenzt, bzw. bis CD4 ↑	wie oben
Intermittierend oder Alternativ (s.Text)	Ganciclovir oder Valganciclovir	3-6 g/d oral oder 1 x 900 mg/d oral		z.B. bei 3-4 Wo. Urlaub wie oben	Leukopenie Diarrhö
Implantat	Ganciclovir		Diffusion von 0,5-3 μg/h	Wie oben	Cataracta complica- ta Glaskörperblutung okuläre Hypotensi- on
Intravitreal ggf. plus oral	Ganciclovir Foscarnet		1 x 200 μg/Wo 1 x 1,2 mg/Wo	Wie oben	Endothelitis Amotio retinae

Tabelle 9: Suppressionstherapie der CMV-Retinitis (94,95).

Unter welchen Bedingungen eine CMV-Suppressionstherapie sicher abgesetzt werden kann bzw. auf eine Prophylaxe verzichtet werden kann, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Vorläufige Studien und Nachbeobachtungen lassen vermuten, dass unter der Grundvoraussetzung einer effektiven ART (CD4<sup>+</sup>-Zellen anhaltend >150 Zellen/μl und stabile Reduktion der Virämie auf <10.000 Kopien/μl)

auf eine CMV-Prophylaxe verzichtet werden kann, wenn die akute CMV-Erkrankung ausreichend lange und intensiv bis zu ihrer Ausheilung behandelt wurde und unter Suppressionstherapie über z. B. 3 Monate keine Rezidiverkrankung auftrat (95).

Für die Therapie der gastrointestinalen CMV-Manifestationen gelten bis auf den lokalen Ansatz bzw. die Anwendung von Cidofovir, ähnliche Therapiekonzepte wie bei der CMV-Retinitis. Dies ist im Sinne einer Akuttherapie gleichwohl einer, für einzelne Indikationen gültige, langfristige Suppressionstherapie zu verstehen. Ganciclovir 2 x 5 mg/kg i.v. wird wegen der leichteren Applikation Foscarnet 2 x 90 mg/kg i.v. vorgezogen. Erfolgskriterium der Behandlung ist die endoskopisch gesehene Remission mit entsprechender histopathologischer Kontrolle. Die Ansprechraten der beiden Substanzen mit weitgehender Abheilung der Schleimhautläsionen liegen zwischen 75 und 85% (97,98,99). Ein Wechsel der Substanzen, Foscarnet-Gabe an 5 statt 7 Tagen oder Kombinationstherapien mit beiden Substanzen bei komplizierten Verläufen zeigen vergleichbare Therapieerfolge ohne gleichzeitig erhöhte Nebenwirkungen (100,101). Allgemein wird heute eine langfristige Erhaltungs- oder Suppressionstherapie bei komplizierten Verläufen mit ausgeprägten Läsionen, Formen mit Ösophagusulcerationen und nach Auftreten eines Rezidivs empfohlen. Erfahrungen mit anderen Substanzen wie z. B. Cidofovir liegen bisher nicht ausreichend vor (102).

Ergebnisse prospektiv kontrollierter Studien zur Behandlung von CMV-induzierten neurologischen Erkrankungen liegen derzeit nicht vor (103). Die Wahl des Medikamentes macht insofern Probleme als Untersuchungen zu Ganciclovir deutlich niedrigere Medikamentenkonzentrationen im Liquor als im Plasma zeigen (104). Tabelle 10 fasst die allgemeinen Therapierichtlinien zusammen.

Therapiebeginn (Induktionstherapie)	Bemerkungen
Ganciclovir 2 x 5 mg/kg über 2-3 Wochen	bei Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Enzephalitis
Foscarnet 2 x 90 mg/kg über 2 - 3 Wochen	bei Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Enzephalitis
Foscarnet 2 x 90 mg/kg über 2 - 3 Wochen	bei Patienten mit vorangegangener Ganciclovirbehandlung bei z.B. CMV-Retinitis
Ganciclovir 2 x 5 mg/kg plus Foscarnet 3 x 60mg/kg	bei Therapieversagern sowie bei Patienten mit CMV-spezifischer antiviraler Vorbehandlung
Cidofovir	keine Daten derzeit verfügbar zu neurologischen CMV-Manifestationen

*Tabelle 10: Therapierichtlinien zur Behandlung der CMV-Enzephalitis (103)*

Es zeichnet sich insgesamt ab, dass die Anzahl der CMV-DNA-Kopien als Parameter zur Risikoeinschätzung des Auftretens bzw. zur Beurteilung des Therapieverlaufes einer Manifestation von CMV

geeignet scheinen. So ist durch sie wahrscheinlich eine präemptive Therapie (Beginn der Therapie bei entsprechender Konstellation der Parameter) durch regelmäßige Kontrolle der CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen und der CMV-Viruslast zu etablieren (105,106,107). Eine systemische Therapie im Sinne einer Prophylaxe kann derzeit nicht empfohlen werden. Eine erfolgreiche Prophylaxe ist am ehesten durch eine effektive ART der HIV-Infektion zu erreichen.

## **4 Patienten, Material und Methodik**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht den klinischen Verlauf von insgesamt 107 HIV<sup>+</sup> Patienten, denen in dem Zeitraum von Januar 1990 bis September 1996 ein zentralvenöses Portsystem in der chirurgischen Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHUD) implantiert wurde. Indikation für die Portimplantation war die wiederholte bzw. dauerhafte, venöse und systemische Therapie mit Virustatika (GCV/Foscarnet) bei CMV-Infektion mit solitärer oder kombinierter Organmanifestation (siehe Abbildung 10). Alle Patienten waren gemäß der CDC-Klassifikation als C3 (CDC 1997) vor Implantation definiert. Die Patienten wurden in der Infektionsambulanz bzw. auf der Infektions-Station der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der HHUD behandelt. Die Handhabung des Portes erfolgte durch den behandelnden Arzt, durch geschultes Pflegepersonal und/oder durch den angelernten Patienten selbst., respektive durch Angehörige des Patienten.

### **4.2 Material**

Bei allen 107 HIV<sup>+</sup> Patienten wurde das Portsystem „Intraport“ der Firma Fresenius (siehe Abb.2 und Abschnitt 3.1.2) implantiert.

### 4.3 Studiendesign und Datenerfassung

Entsprechend dem Ziel der Untersuchung wurde für die oben genannten Patientengruppe mit einem implantierten zentralvenöses Portsystm die Verweildauer des Ports, Infektionshäufigkeiten, Überlebenszeiten und die sie beeinflussenden Größen erfasst. Um eine Aussage entsprechend der primären Fragestellung zu machen, wurden, für das beschriebene Patientenkollektiv, folgende Variablen erfasst (siehe Tabelle 11).

01. Patienteninitialen	02. Geschlecht	03. Geburtsdatum
04. Erfassungsdatum	05. Aktennummer	
06. Todesdatum	07. Klinische Todesursache	
07. HIV-Infektionsdatum	08. CDC-Klassifikation (Stadium)	09. Risikogruppenzugehörigkeit
10. CMV	Erstdiagnosedatum	Erstmanifestation
11. ART	Medikation	Medikationsdauer
12. PCP-Prophylaxe	Medikation	Medikationsdauer
13. Port	Indikation	Verweildauer
14. Explantationsursache	Keimspektrum	
15. CMV-Medikation	Medikationsdauer	
17. Laborparameter		
– Leukozyten	bei Implantation	bei Explantation
– Neutrophile	bei Implantation	bei Explantation
– CD4 <sup>+</sup> -Lymphozyten	bei Implantation	bei Explantation
– CD8 <sup>+</sup> -Lymphozyten	bei Implantation	bei Explantation
18. Orale Antibiotika-Therapie		

Tabelle 11: Katalog der erfassten Variablen

### 4.4 Statistische Methoden

Die statistische Prüfung der Überlebens- und Tragezeiten erfolgte durch den Logrank- und Wilcoxon-Test. Der Kruskal-Wallis-Test wurde bei Gruppenvergleichen und Vergleichen von Verhältnissen eingesetzt (108).

Die Darstellung erfolgte anhand von Box-, Whisker-Diagrammen nach Tukey sowie in Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven. (109).

Das Signifikanzniveau wurde auf einen Wert von  $p < 0.05$  festgelegt.

Daten wie die Infektionshäufigkeit, die Explantationsursache, die gesamte Tragedauer und die gesamte Überlebenszeit, wurden nicht auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Anzahl der erfassten und ausgewerteten Patienten**

Von 107 initial erfassten Patienten konnten 15 aufgrund unvollständiger oder fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Einige, dem Untersuchungsprotokoll nach zu erfassende Variablen/Daten (siehe Tab. 11), waren nicht bei allen der auswertbaren 92 Patienten zu erheben.

Folgende Daten konnten nicht mit ausreichender Validität erfasst werden:

- Klinische Todesursache
- HIV-Infektionsdatum
- Risikogruppenzugehörigkeit
- ART-Medikationsdauer
- PCP-Medikationsdauer
- Dauer der zusätzlichen Medikation.

Daher konnten diese Parameter statistisch nicht ausgewertet werden.

### **5.2 Allgemeine Patientendaten**

Zum Zeitpunkt der Erfassung waren 85 von 92 (92,4%) Patienten verstorben, 7 (7,6%) lebten. 92,4% der Patienten waren männlichen, 7,6% weiblichen Geschlechts. Das Alter der Patienten betrug  $39,4 \text{ Jahre} \pm 8,6 \text{ Jahre}$  (Mittelwert  $\pm$  SD).

### **5.3 HIV-Infektionsstadium**

Alle 92 in dieser hier vorgelegten Untersuchung erfassten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Port-Implantation das Stadium C3 nach der aktuellen CDC-Klassifikation der HIV-Infektion auf.

## 5.4 CMV-Manifestation

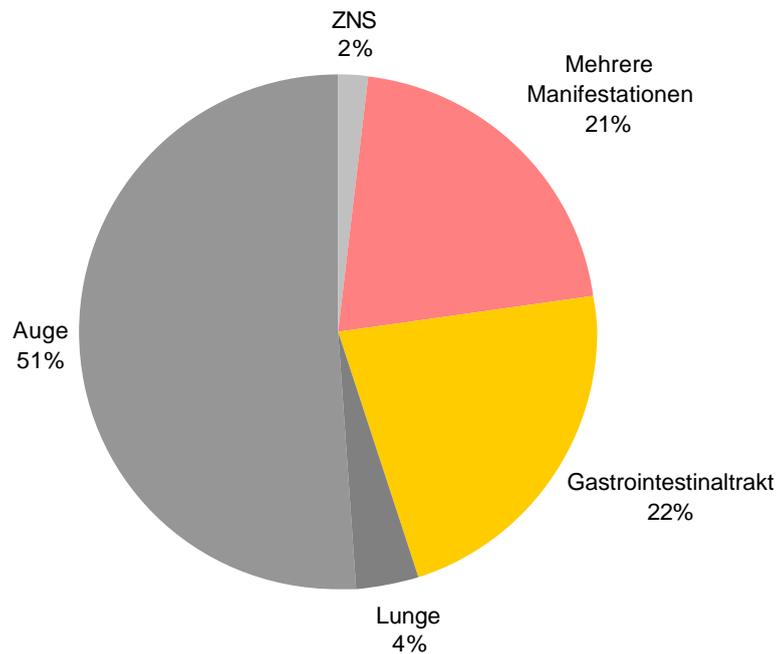


Abbildung 10: CMV-Manifestation nach Lokalisation und prozentualer Verteilung

Aus Abbildung 10 ist ersichtlich, dass der häufigste Manifestationsort einer CMV-Infektion mit 51% bei den von uns untersuchten AIDS-Patienten die Augen waren. 22% der Patienten hatten einen gastrointestinalen Befall, 21% wiesen eine multifokale Manifestation der CMV-Erkrankung auf. Eine CMV-Pneumonie wurde bei 4% aller CMV-Infizierten diagnostiziert. 2% aller hier untersuchten Patienten wiesen eine CMV-Infektion des Zentralnervensystems auf.

## 5.5 Morbidität einer Port-Implantation

Im weiteren Verlauf traten bei 37/92 (40,2%) Patienten mit implantierten Ports Komplikationen auf. Alle Komplikationen führten zur Explantation des Ports. Von den 37 aufgrund von Komplikationen entfernten Ports wurden 29 (78,4%) aufgrund einer alleinigen Infektion entfernt. Thrombosen und Materialdefekte führten in je 3 Fällen (8,1%) zur Explantation. Das gleichzeitige Vorliegen einer Thrombose und einer Infektion des Ports war in 2 Fällen (5,4%) die Ursache zur Entfernung des Ports (siehe Abbildung 11).

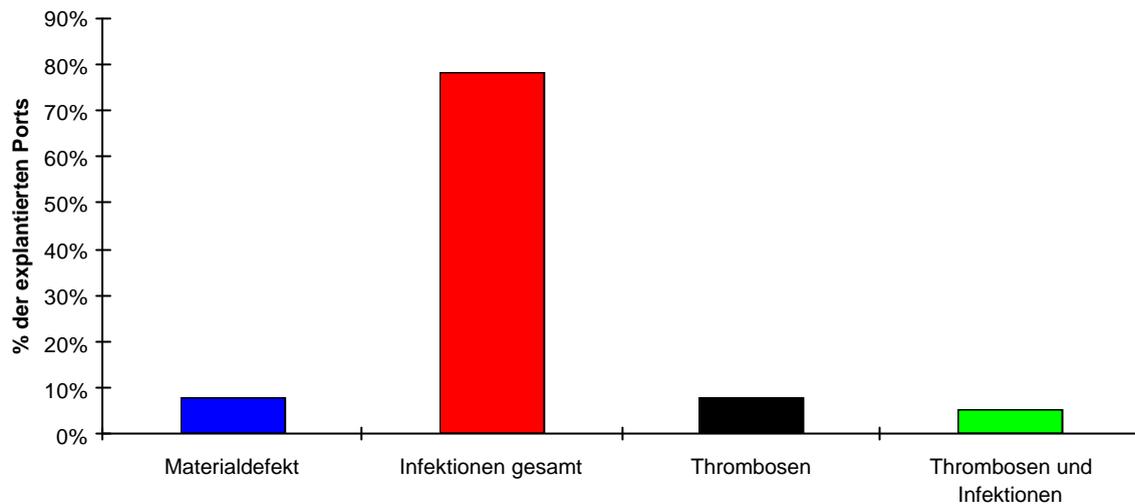


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Ursachen der Portexplantation

Das Keimspektrum der Port-Infektionen zeigte, dass *Staphylococcus epidermidis* der am häufigsten nachgewiesene Erreger einer bakteriellen Infektion war. Zusammen mit dem zweithäufigsten Erreger *Staphylococcus aureus* zeichneten sie für 59% aller Port-Entfernungen und 76% aller infektionsbedingten Portentfernungen verantwortlich (siehe Tabelle 12).

Erreger	% der Infektionen	Anzahl
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	41,4%	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	34,5%	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,5%	1
<i>Mycobacteriae spp.</i>	3,5%	1
<i>Candida spp.</i>	3,5%	1
<i>Enterococcus cloacae</i>	3,5%	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,5%	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	3,5%	1
<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Streptococcus viridans</i>	3,5%	1

Tabelle 12: Keimspektrum der isolierten Erreger bei infektionsbedingten Portexplantationen.

## 5.6 Verweildauer

Die Gesamtanzahl der Tage mit implantiertem Port betrug 18685 Tage. Die mediane Verweildauer der Ports lag bei 158,5 Tagen (Variationsbreite 5-903 Tage) pro Patient. Bezüglich der Verweildauer wurde der Einfluss der gegebenen Medikation (antiviral, antibakteriell, etc.) untersucht.

Auf die Verweildauer des Ports hatte die CMV-Medikation keinen signifikanten Einfluss ( $p > 0,05$ ; Kruskal-Wallis-Test [Abbildung 12]).

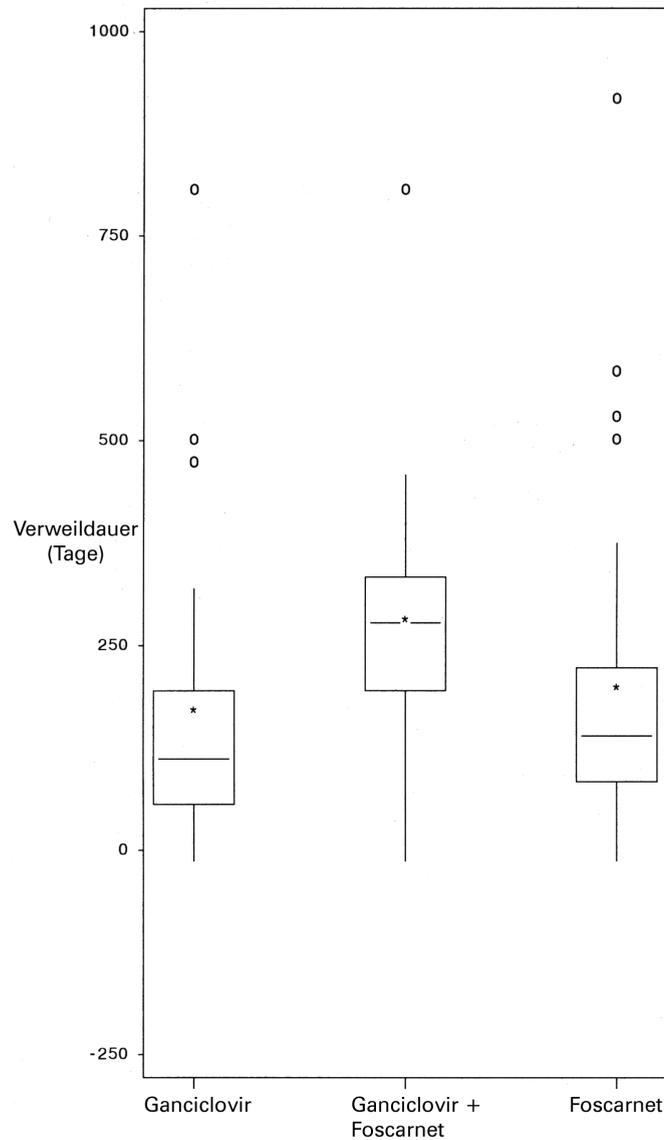


Abbildung 12: Verweildauer Port mit Monotherapie GCV vs. Foscarnet vs. Mischtherapie GCV und Foscarnet (Box- und Whiskerdiagramm von Tukey [109]).

Auch die Art der PCP-Medikation (Cotrimoxazol vs. Pentamidin) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer des Ports ( $p > 0,05$ ; Kruskal-Wallis-Test [Abbildung 13]).

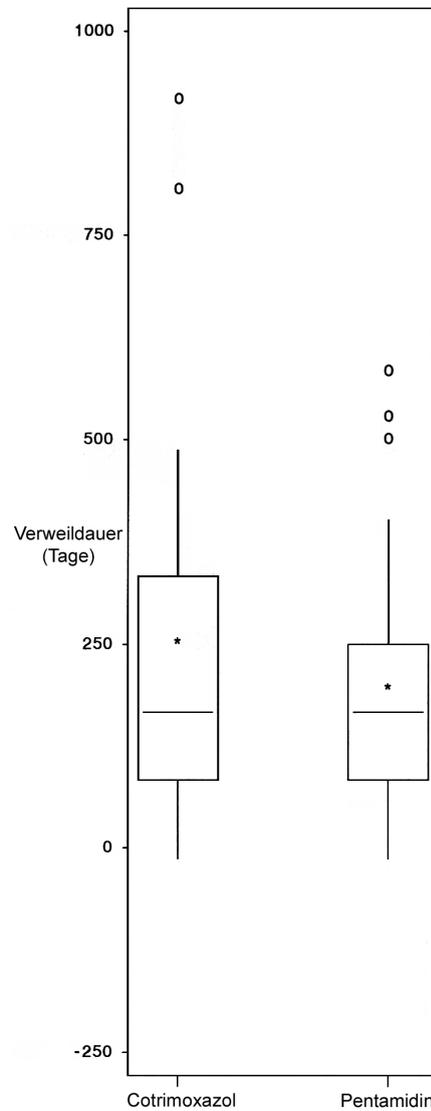


Abbildung 13: Verweildauer Port mit Monotherapie Cotrimoxazol vs. Pentamidin inhalativ (Box- und Whisker-Diagramm von Tukey [109]).

Die Anzahl der T4- bzw. T8-Zellen, die Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Leukozyten, die bakteriellen Infektionen sowie eine supportive Therapie mit G-CSF hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer des Ports (alle  $p > 0,05$ ; Kruskal-Wallis-Test).

Die ART mit Delavirdin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Zalcitabin, Didanosin und Zidovudin zeigte wie auch die ART mit 3TC (Lamivudin) ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer des Ports (alle  $p > 0,05$ ; Kruskal-Wallis-Test [Abbildung 14 für das Beispiel 3TC]).

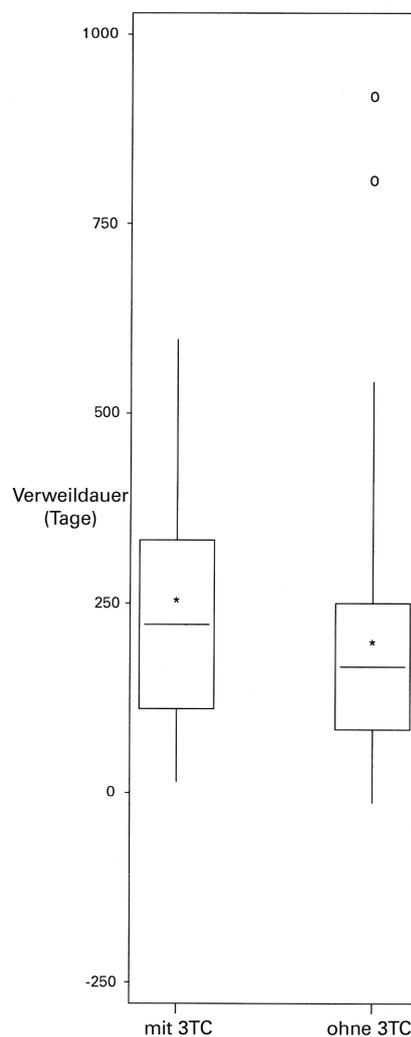


Abbildung 14: Verweildauer Port mit und ohne 3TC-Medikation (Box- und Whiskerdiagramm von Tukey [109]).

Im Gegensatz zu 3TC zeigte d4T hier einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Tragedauer im Sinne einer Verlängerung. Die 15/92 Patienten mit d4T-Behandlung (16,3%) hatten eine Tragedauer von  $306,8 \pm 239,3$  (Mittelwert  $\pm$  SD) Tagen gegenüber  $182,9 \pm 158,6$  (Mittelwert  $\pm$  SD) Tagen bei 77/92 nicht mit d4T behandelten Patienten ( $p=0,04$ ; Kruskal-Wallis-Test [Abbildung 15]).

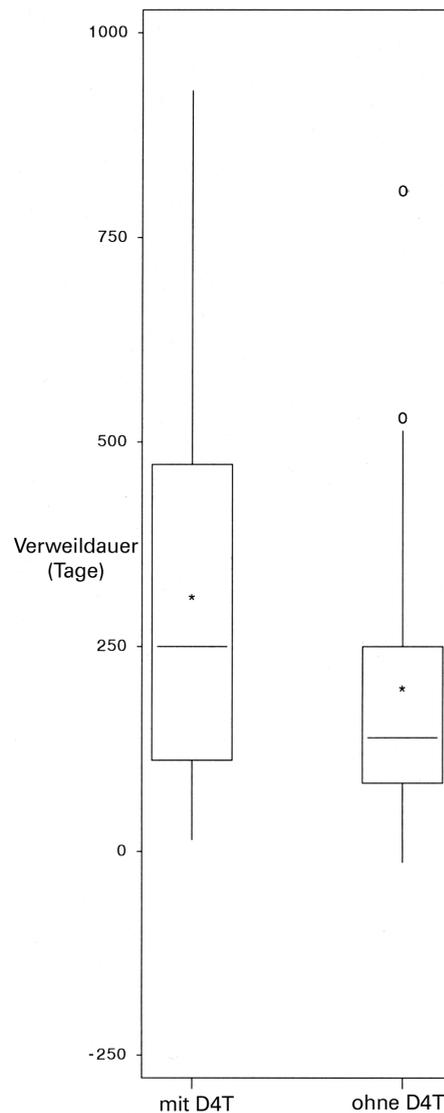


Abbildung 15: Verweildauer Port mit und ohne d4T-Medikation (Box- und Whiskerdiagramm von Tukey [109]).

## 5.7 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit für die hier untersuchten 92 Patienten nach diagnostizierter CMV-Infektion lag bei 309,5 Tagen (Variationsbreite 14-1588 Tage). Im Folgenden wurde der Einfluss der unterschiedlichen Medikation wie auch der des allgemeinen und spezifischen zellulären Immunstatus untersucht.

Alle 92 Patienten erhielten eine antivirale CMV-Therapie. 39 der 92 (42%) Patienten erhielten GCV, 45 (49%) der Patienten wurden mit Foscarnet und 8 (9%) der Patienten wurden mit GCV und Foscarnet behandelt (Abbildung 16).

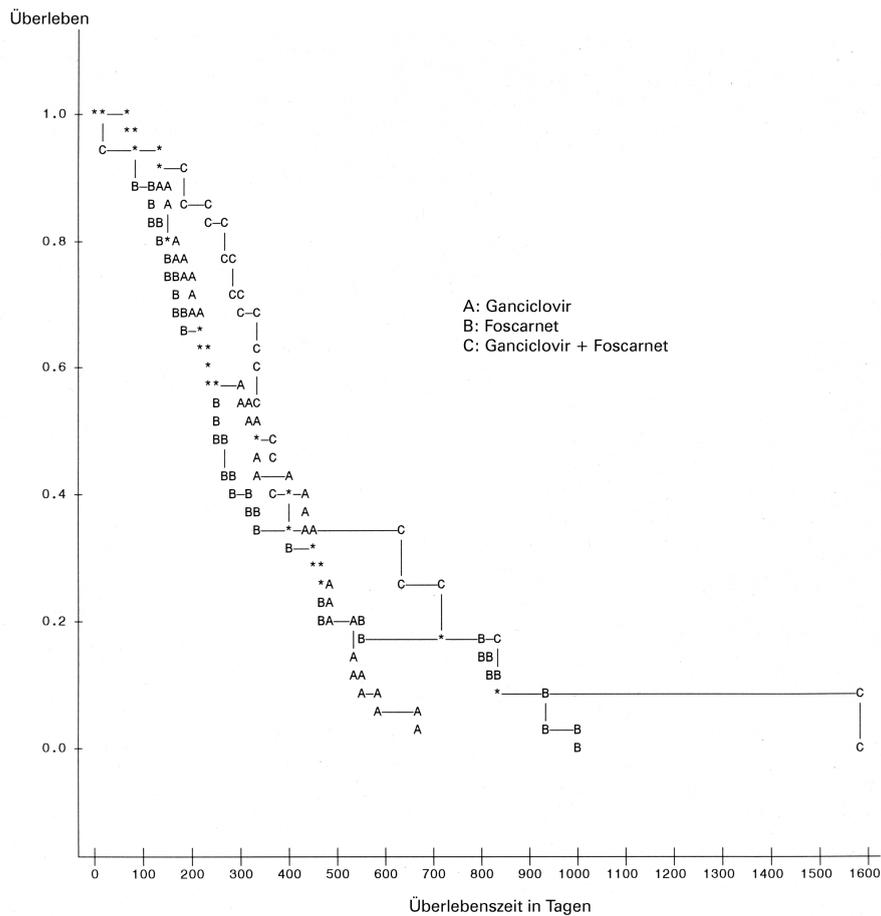


Abbildung 16: Überlebenszeiten mit Monotherapie GCV vs. Foscarnet vs. Mischtherapie GCV und Foscarnet (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).



Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten (Abbildung 18) zum Implantationszeitpunkt zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p \gg 0,05$ ; log-rank Test).

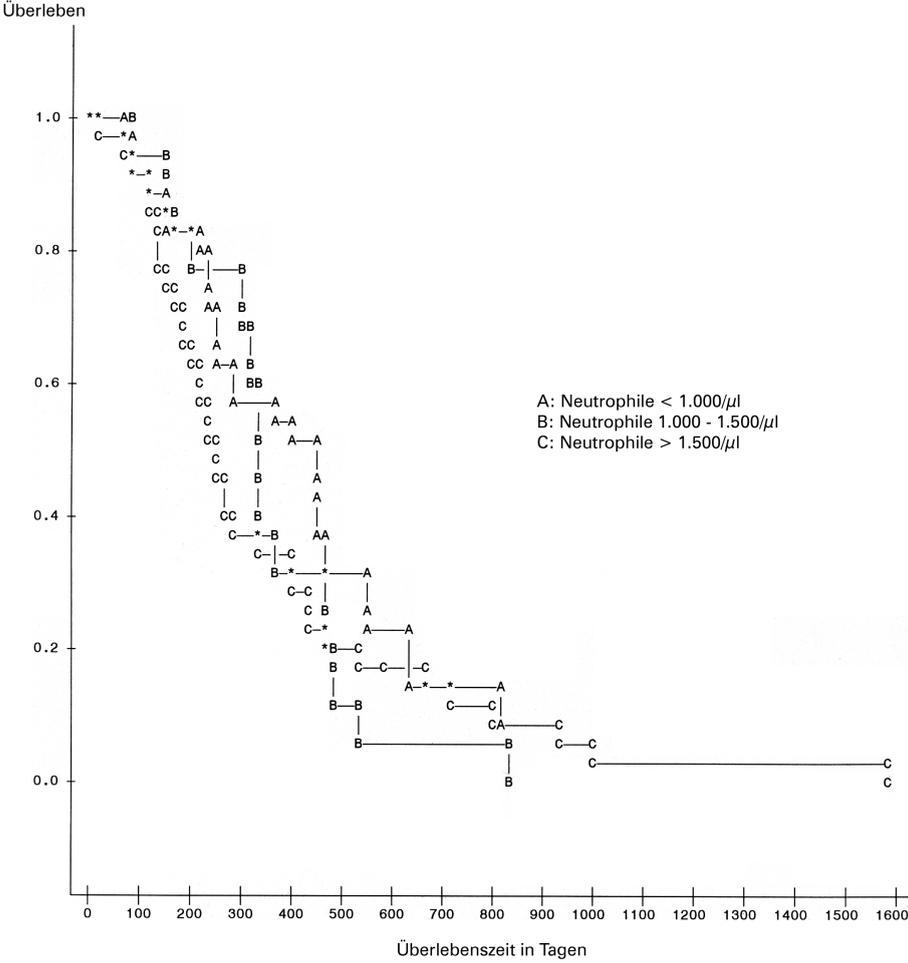


Abbildung 18: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl von neutrophilen Granulozyten/ $\mu$ l bei Portimplantation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Die Anzahl der T4-Zellen (Abbildung 19) zum Implantationszeitpunkt zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p \gg 0,05$ ; log-rank Test).

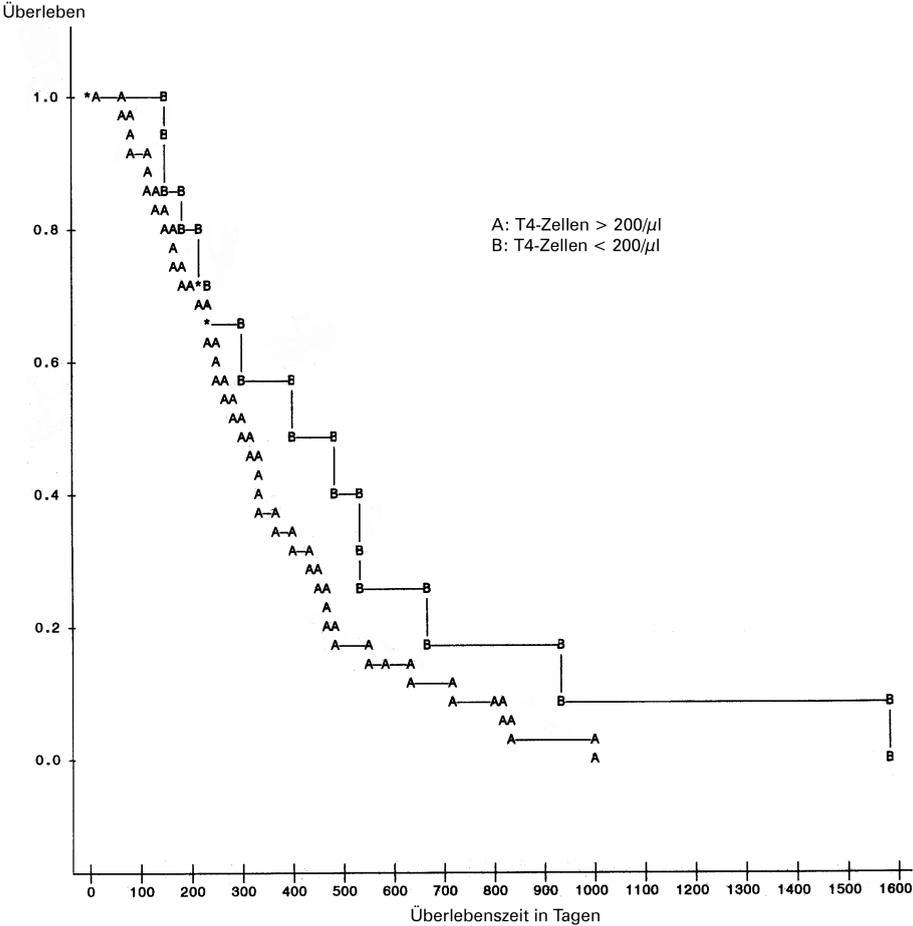


Abbildung 19: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der T4-Helferzellen/ml bei Portimplantation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Auch die Anzahl der T8-Zellen (Abbildung 20) zum Implantationszeitpunkt zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p \gg 0,05$ ; log-rank Test).

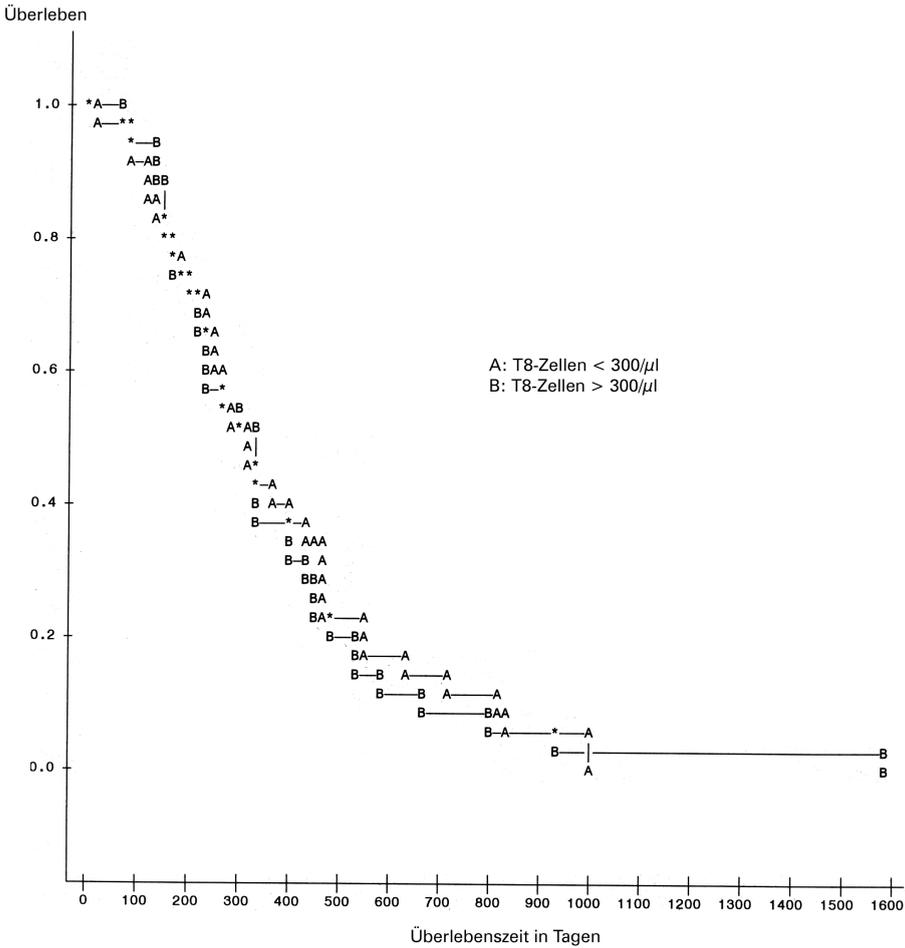


Abbildung 20: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der T8-Helferzellen/ml bei Portimplantation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Die Gesamtleukozytenzahl zum Implantationszeitpunkt (Abbildung 21) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p >> 0,05$ ; log-rank Test).

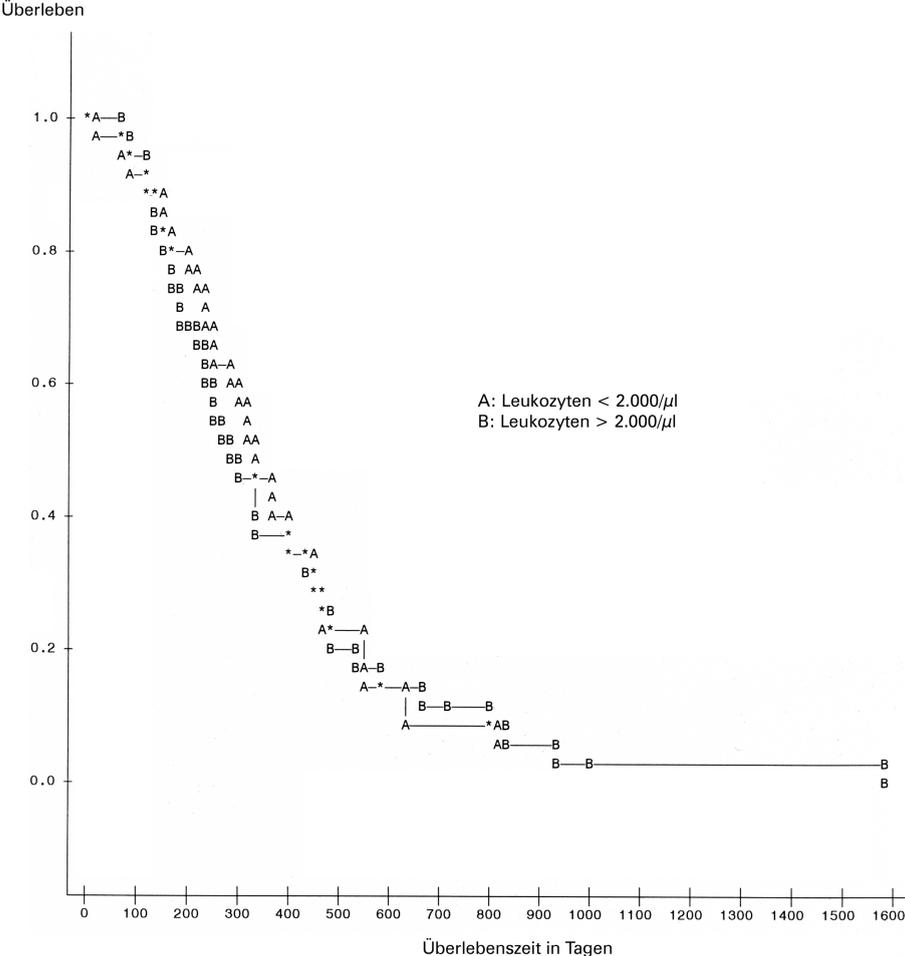


Abbildung 21: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der Leukozyten/ $\mu$ l bei Portimplantation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier[109]).

Eine supportive Zytokintherapie mit G-CSF (Neupogen®) (Abbildung 22) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p \gg 0,05$ ; log-rank Test).

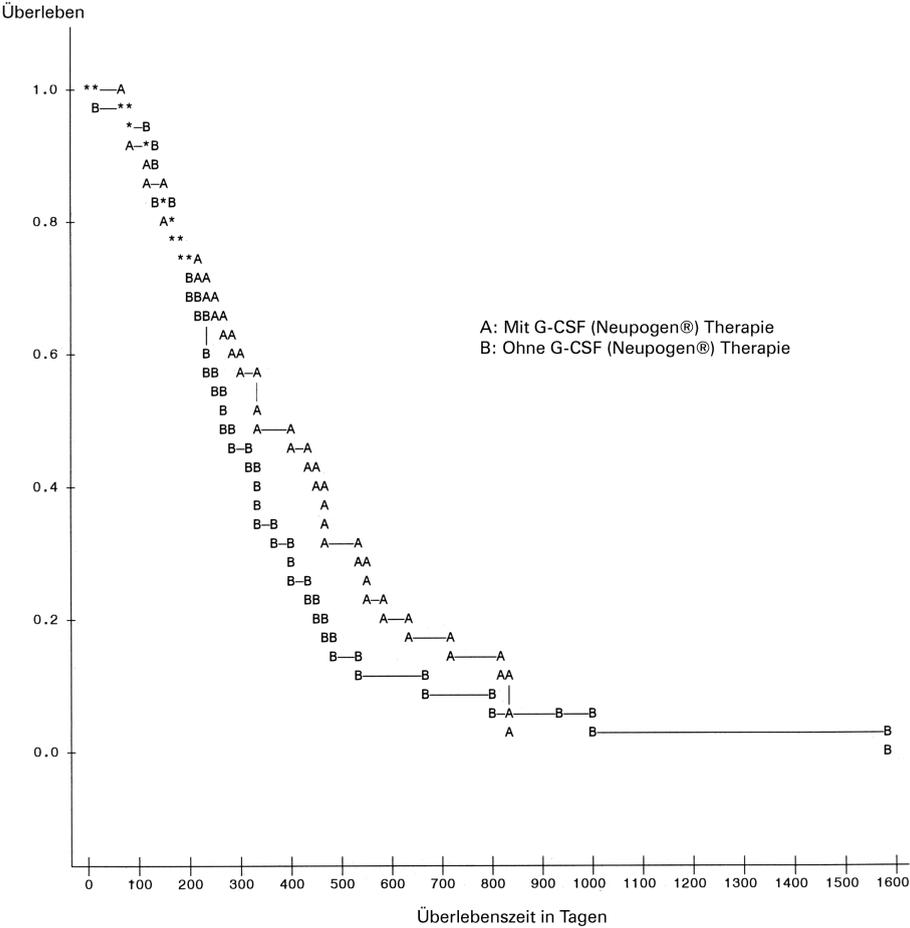


Abbildung 22: Überlebenszeit mit und ohne Zytokintherapie (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Das Vorhandensein einer bakteriellen Port-Infektion im Verlauf hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p \gg 0,05$ ; log-rank Test [Abbildung 23]). Im Falle einer Port-Infektion erfolgte die sofortige Explantation.

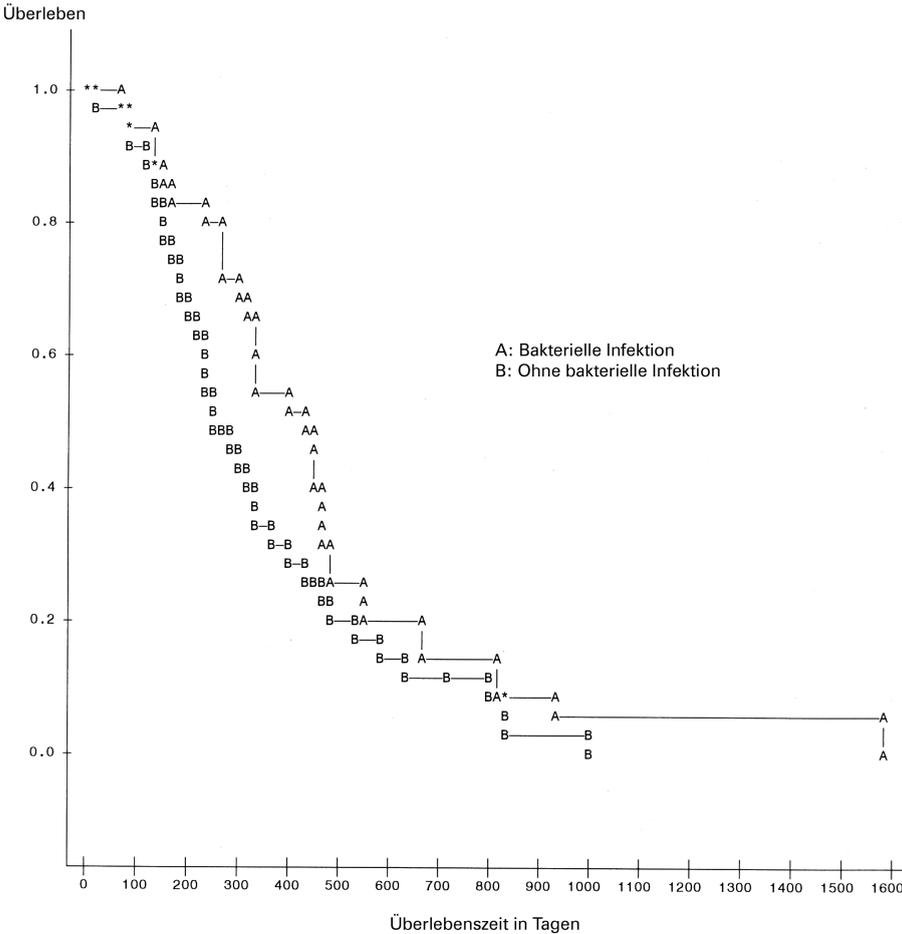


Abbildung 23: Überlebenszeit mit und ohne bakterielle Infektion bei Portimplantation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit im Sinne einer Verlängerung hatte eine Therapie mit d4T. Nach 1.589 Tagen Beobachtungszeit lebten 6 von 15 (40%) mit d4T behandelten Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 465 Tagen im Gegensatz zu 1 von 77 (1%) Patienten ohne d4T-Therapie (mediane Überlebenszeit 278 Tage;  $p=0,01$ , Wilcoxon-Test [Abbildung 24]).

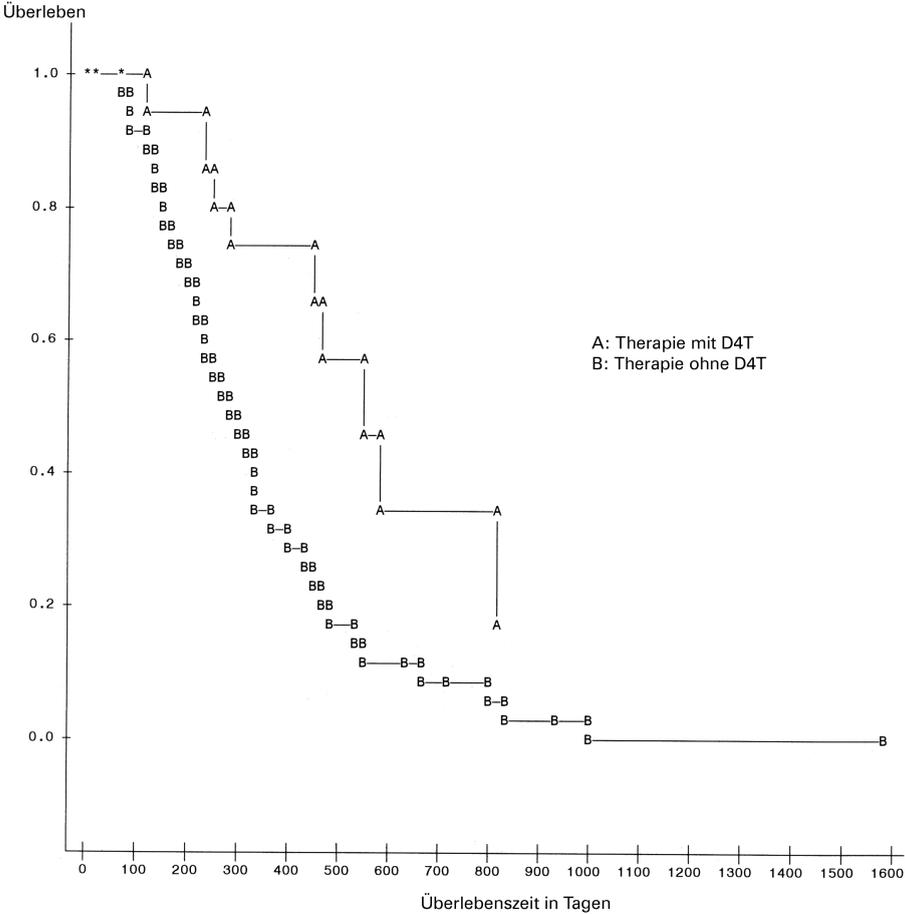


Abbildung 24: Überlebenszeit mit und ohne d4T-Medikation (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

12 von 92 Patienten (13%) wurden mit 3TC behandelt. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe betrug 290 Tage gegenüber 42 Tagen in der nicht mit 3TC behandelten Patientengruppe. Nach 1589 Tagen Beobachtungszeit lebten in der 3TC-Gruppe 5/12 Patienten (42%) im Gegensatz zu 2/80 (2,5%) nicht mit 3TC-behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,04$ ; Wilcoxon-Test [Abbildung 25]).

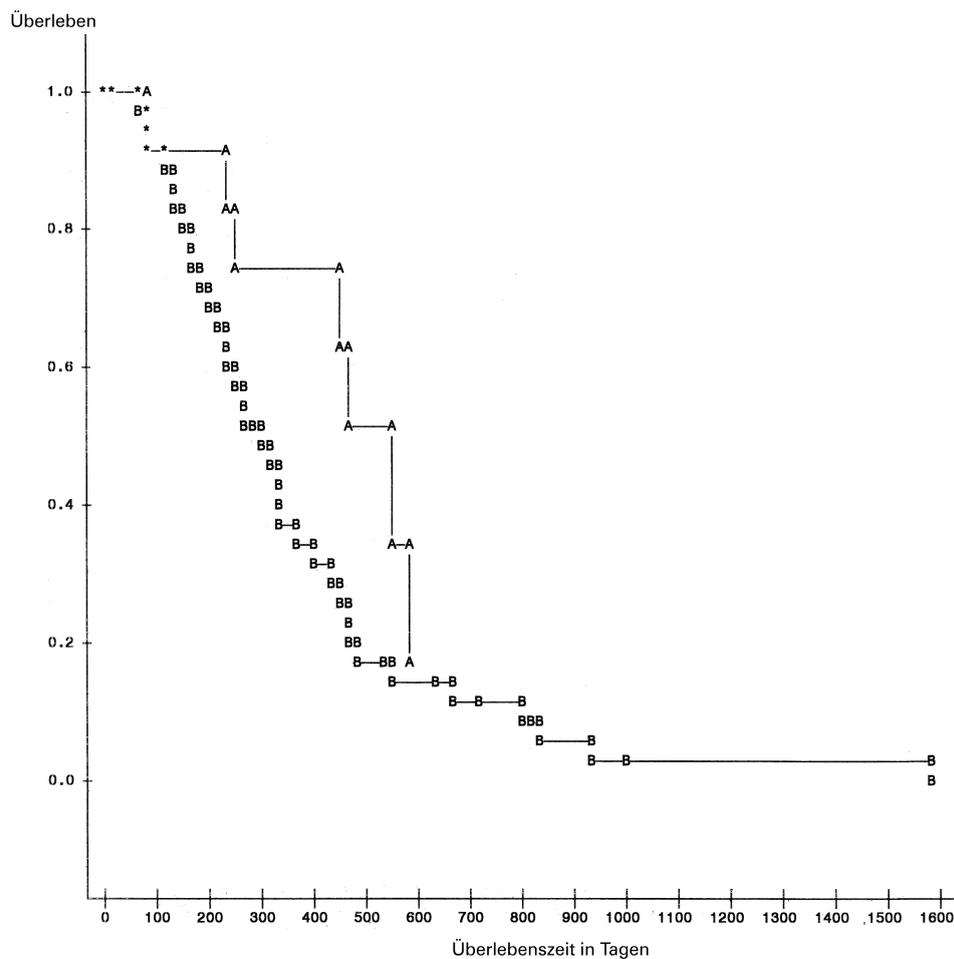


Abbildung 25: Überlebenszeit mit und ohne 3TC-Behandlung (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier [109]).

Die statistische Analyse zu den anderen Einzelsubstanzen der antiretroviralen Therapie (Delavirdin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Zalcitabin, Didanosin, Zidovudin) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p>0,05$ ; log rank Test).

## 6 Diskussion

Die Erstellung eines eigenen Risikoprofils für die Verwendung von Port-Systemen bei HIV-Infizierten zur Therapie einer gleichzeitig bestehenden CMV-Erkrankung war das Ziel dieser retrospektiven Studie, um für zukünftige Patienten eine Nutzen-Risiko-Empfehlung aussprechen zu können. Es liegen einige Erfahrungsberichte klinischer Studien über die Nutzung von zentralvenösen Zugängen bei HIV-Infizierten Patienten im Stadium AIDS vor (110,111). Wie in der Untersuchung von Skoutelis wurden zumeist heterogene Patientenpopulationen untersucht. Unterschiede fanden sich beispielsweise im Stadium AIDS der HIV-Infektion oder in der Art des zentralvenösen Zugangs.

In dieser hier vorgelegten Arbeit wurde eine hinsichtlich ihrer HIV-Infektion im Stadium AIDS homogene Gruppe von 92 Patienten im Stadium C3 untersucht, denen wegen einer CMV-Infektion ein Port implantiert wurde. Bis dato liegen keine direkt vergleichbaren publizierten Ergebnisse über die Verwendung von Port-Systemen zur Therapie einer CMV-Erkrankung von HIV-Infizierten im Stadium C3 vor. Ein direkter Vergleich kann nicht stattfinden, da unter anderem die Implantationsindikation und -technik, die verwendeten Portsysteme, die Handhabung, die ausführenden Personen, die Punktionshäufigkeit, die Co-Medikation, das Stadium der HIV-Infektion und nicht zuletzt die über das Portsystem verabreichte Medikation differieren.

Hinsichtlich der in dieser hier vorgelegten Arbeit untersuchten Patientenpopulation zeigen weitere Vergleiche mit der medizinischen Literatur sowohl übereinstimmende als auch differierende Charakteristika. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung findet sich zwischen dieser Untersuchung und epidemiologischen Daten aus dem Untersuchungszeitraum dieser Arbeit ein Unterschied. Während hier lediglich 7,6% aller Patienten weiblichen Geschlechts waren, betrug z. B. der Anteil von Frauen an der Gesamtzahl HIV-Infizierter im Stadium AIDS in den USA 12,5 und 17,6% für die Zeiträume 1988-1992 sowie 1992-1995 (112). Für Deutschland berichtete das Robert-Koch-Institut (RKI) einen Frauenanteil von 12% bei allen seit 1982 erfassten HIV-Infizierten im Stadium AIDS (113). Für die Region Düsseldorf vermeldete das RKI einen Frauenanteil von ca. 10% für den Zeitraum zwischen Juni 1999 und Juni 2000 (113). Der Unterschied könnte durch die differenten Erfassungszeiträume erklärt werden, da der Anteil von HIV-infizierten Frauen im Stadium AIDS seit Beginn der 90er Jahre prozentual ansteigt (112).

Hinsichtlich des Manifestationsortes der CMV-Infektion ergeben sich aus der Literatur im Vergleich zum hier untersuchten Patientengut Unterschiede. Der in dieser Arbeit beobachteten CMV-Infektion des Gastrointestinaltrakts bei 22% aller Patienten stehen 5-10% nach den Angaben von Bienik gegenüber (114). Die Infektion des Auges mit CMV wird in der Häufigkeit vom selben Autor mit 5-10% beschrieben, während in dieser Untersuchung 51% aller Patienten eine CMV-Infektion des Auges aufwiesen. Die Ursache für den erheblich größeren Anteil von Patienten mit CMV-Retinitis im Vergleich zu den Literaturdaten bleibt unklar. Eine der möglichen Erklärungen für diese Differenz könnte in der Praxis der infektiologischen Abteilung der HHUD zu finden sein, da alle HIV<sup>+</sup> Patienten, welche über Visusbeschwerden berichteten, einer fachärztlichen Beurteilung zugeführt wurden. Durch dieses Procedere wurde eine CMV-Retinitis häufiger erkannt als bei nicht-fachärztlichen Augenuntersuchungen. Wie Knospa berichtete, könnte die reale Prävalenz einer CMV-Retinitis im Gegensatz zu den 5-10% nach Bienik bei 20-25% liegen (115). Auch die zwischenzeitliche Einführung der HAART bei allen HIV<sup>+</sup> Patienten scheint einen Einfluss auf die Prävalenz der CMV-Retinitis zu haben. Bis zur ART-Einführung lag die Prävalenz der CMV-Retinitis bei HIV-Infizierten Patienten im Stadium AIDS zwischen 6-38% nach Angaben aus dem Schrifttum (116). Diese höhere Inzidenz wird durch neuere autoptisch gewonnene Daten gestützt: in einer britischen Übersicht wiesen 28,7% aller HIV<sup>+</sup> Patienten vor Einführung der HAART eine CMV-Retinitis auf (117).

Viele CMV-Manifestationsorte werden nur selten intra vitam diagnostiziert (vgl. 3.3.2.3 und 3.3.2.4). Diese Beobachtung spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Untersuchung wieder. 6% aller Patienten hatten CMV-Manifestationen an Lunge und ZNS. Im Gegensatz hierzu berichteten Wiley und Mitarbeiter in einer autoptischen Reihenuntersuchung von HIV<sup>+</sup> Patienten vor Einführung der ART einen ZNS-Befall mit CMV in 33% der untersuchten 93 Fälle (118). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Setinek überein (68).

Unter dem Aspekt der Therapie der CMV-Erkrankung von HIV-Infizierten als Indikation für die Port-Implantation findet sich in der zur Verfügung stehenden Literatur eine annähernd vergleichbare Arbeit von Armbruster. Sie setzt sich als prospektive Studie von 1989-1994 mit dem Infektionsrisiko der zur parenteralen Prophylaxe der CMV-Retinitis implantierten Ports in der häuslichen Anwendung auseinander (119). Die in dieser Arbeit beschriebene mittlere Verweildauer liegt mit 131,5 (Variationsbreite 7-421) Tagen deutlich unter der in dieser Arbeit berichtete von 203,1 (Variationsbreite 5-903) Tagen. Zwar liegt dieser hier vorgelegten Untersuchung mehr als die doppelte Patien-

tenanzahl (92 vs. 44) zugrunde, andererseits übertrifft die maximale Tragedauer von 903 Tagen deutlich die von Armbruster berichtete von 421 Tagen. Die minimale Tragedauer unterscheidet sich zwischen diesen beiden Untersuchungen unwesentlich (5 vs. 7 Tage).

Die Infektionshäufigkeit ist mit 40% vergleichbar der von uns beobachteten (35%). Eine antibiotische Therapie der Infektion konnte nach Angaben von Armbruster eine Explantation nicht verhindern (19/20 explantiert). Dies stimmt mit den hier beobachteten Resultaten überein: in der hier vorgelegten Untersuchung wurden alle Ports mit infektiösen Komplikationen explantiert. Der häufigste Infektionserreger war wie in der hier vorgelegten Arbeit *Staphylococcus epidermidis* (40% bei Armbruster vs. 41,4% hier).

Die Studie von Domingo und Mitarbeitern, welche sich mit der durch die Portimplantation assoziierten Morbidität bei HIV-Infizierten Patienten im Stadium AIDS über einen Zeitraum von 5 Jahren auseinandersetzt, zeigte eine mit 50,6% höhere Komplikationsrate als die hier beobachteten 40% (120). Die Infektionshäufigkeit wird dort mit 41,7% angegeben (hier 35%). In der Studie von Domingo wurden 68 Patienten (hier 92 Patienten) mit insgesamt 20.159 Tagen mit implantiertem Kathetersystemen (hier 18.685 Tage) untersucht, wobei dort, im Gegensatz zu der hier vorgelegten Arbeit, auch der Verlauf einer zweiten Portimplantation (79 Port-Implantationen bei 68 Patienten) in die Studie aufgenommen wurde.

Ein als Block in den Port eingebrachtes Antibiotikum senkte in Domingos vorgenannter Arbeit, verglichen mit einer systemischen Antibiose, die Anzahl der wegen einer Infektion zu explantierenden Ports (121). Von denen in einer neueren Veröffentlichung von Domingo und Mitarbeitern beschrieben, zwei mit gram-positiven Kokken infizierten Portsystemen musste eines aufgrund des antibiotischen Blockes nicht explantiert werden (122). Weiterhin erscheint dieses Vorgehen von limitiertem Nutzen zu sein wie in einer neueren Arbeit von Longuet berichtet (123). Eine antibiotische Blocktechnik des Port kam bei unseren Patienten nicht zum Einsatz. Eine mögliche Resistenzentwicklung gegen die eingesetzten Antibiotika wurde in den genannten Arbeiten nicht untersucht. Dies wäre aber, insbesondere unter dem Aspekt der im Stadium AIDS der HIV-Infektion gehäuft auftretenden Infektionen bzw. den möglichen Wechselwirkungen mit der ART, zu diskutieren (vgl. hierzu 3.2.2 [124]). Die systemische antibiotische Therapie der von uns untersuchten Patienten konnte aufgrund der nicht ausreichend validen Erfassung statistisch nicht ausgewertet werden (siehe 5.1). Eine PCP-

Prophylaxe mit Cotrimoxazol hatte verglichen mit inhalativem Pentamidin keinen signifikanten Einfluss auf die Tragedauer des Port.

Im Gegensatz zu den von uns gemachten Beobachtungen (vergleiche 5.5) waren in der Studie von Domingo und Mitarbeitern Neutropenie und eine  $CD4^+$ -Zellzahl unter  $25/\mu l$  voneinander unabhängige Prädiktoren einer zu erwartenden Infektion des Ports (120). Die Ursachen für diese differierenden Ergebnisse könnten zum Teil darin begründet sein, dass alle unsere Patienten bei der Portimplantation das AIDS-definierende Stadium C3 mit dem entsprechend verminderten zellulären Immunstatus bereits erreicht hatten (19). Des Weiteren werden in der Arbeit von Domingo alle Port-Implantationen unabhängig von einer CMV-Infektion zusammengefasst berichtet, während in meiner hier vorgelegten Arbeit nur die Portimplantationen bei  $HIV^+$  Patienten mit CMV-Infektion untersucht wurden. Hieraus ergibt sich eine mögliche weitere Ursache für die fehlende Signifikanz hinsichtlich des prädiktiven Wertes der Neutropenie und der  $CD4^+$ -Zellzahl auf die Komplikationsrate des Ports in dieser hier vorliegenden Arbeit, da, die durch die CMV-Infektion bedingte Komorbidität die Komplikationsrate der implantierten Ports beeinflussen könnte. Auch die zur Therapie der CMV-Infektion eingesetzten Virustatika wie GCV können als UAW eine Neutropenie verursachen und somit eine bakterielle Infektion im Verlauf der CMV-Therapie (und der Port-Tragedauer) begünstigen (vgl. 3.3.3). Ein diese möglichen Zusammenhänge eventuell klärender Vergleich zwischen  $HIV^+$  Patienten mit und ohne CMV-Infektion war in dieser hier vorgelegten Arbeit aufgrund der Beschränkung auf die CMV-infizierten Patienten nicht durchführbar.

Andere Studienergebnisse kommen zum Teil auf günstigere Infektionsraten zwischen 12 und 20% (125,126). Analog zur hier vorgelegten Arbeit handelt es sich bei den Publikationen um Studien, welche in einzelnen Zentren (Amsterdam, Paris) durchgeführt wurden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der hier vorgelegten Untersuchung sind a) auch Patienten mit Zweitimplantation und b) Patienten, welche einen Port zur Durchführung einer total parenteralen Ernährung erhielten, berücksichtigt worden. Außerdem differiert die Anzahl der Kathetertage zwischen den veröffentlichten Arbeiten (9.069 sowie 11.595) und der hier vorgelegten Untersuchung (18.685 Tage) deutlich. Die somit im Vergleich zu den veröffentlichten Resultaten zusätzlich untersuchten Kathetertage des Port-Systems könnten den Unterschied zwischen der vermeintlich hohen Infektionsrate in meiner Untersuchung (37%) und den Ergebnissen von van der Pijl und Dega erklären.

Vergleichsweise gut untersucht ist die Port-Implantation zur Durchführung einer Chemotherapie bei Patienten mit Malignomen unterschiedlicher Genese, nicht zuletzt aufgrund langfristiger Anwendungen und Erfahrungen und somit vergleichbarer Anzahl von Kathetertagen. Die Komplikationsrate fällt in diesen Untersuchungen deutlich geringer aus als die in der hier vorgelegten Untersuchung beobachtete. Kock und Mitarbeiter berichteten eine Komplikationsrate von 13% versus 40% in hier vorgelegter Untersuchung, Bow und Mitarbeiter berichteten 8,3% vs. 40% (127,128). Führend ist auch in den meisten Studien bei Malignom-Patienten die Infektion als häufigste Komplikation angegeben (127,129). Die Studien von Kock und Mitarbeiter sowie Buerger et al. zeigten im Vergleich eine höhere Komplikationsrate bei hämatologischen Tumorerkrankungen gegenüber soliden Tumorerkrankungen (127,129). Buerger stellte eine kumulative Komplikationsrate von 6,4% bei Patienten mit soliden Malignomen gegenüber 16,6% bei Patienten mit hämatologischen Malignomen fest. Die entsprechenden Infektionsraten betragen 3,3 bzw. 11,1%. Ein reduzierter Immunstatus aufgrund der intensiveren Chemotherapie bei hämatologischen Malignomen wäre analog zu den Patienten im Stadium AIDS auch hier zu vermuten (127). Darauf weist die Arbeit von Astagneau et al. hin, welche eine signifikant höhere Infektionsrate von zentralvenösen Kathetern bei HIV-Patienten (32%) im Gegensatz zu onkologischen Patienten mit soliden Tumoren (5%) ergab (130).

Zusammenfassend belegen die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse die Existenz eines eigenständigen Risikos von unerwünschten Wirkungen und Ereignissen, welche im Wesentlichen durch die Infektionsanfälligkeit eines implantierten Portsystems bei HIV-Infizierten im Stadium AIDS bedingt ist. Im Vergleich mit der Literatur bezüglich des natürlichen Verlaufes der CMV-Infektion zeigt diese hier vorgelegte Arbeit eine trotz der beschriebenen Komplikationen verlängerte mediane Überlebenszeit von 309,5 Tage (3,4).

Da es sich bei den nachgewiesenen Infektionserregern in der Hauptsache um Keime der normalen Hautflora handelt, scheint ein wichtiges Infektionsrisiko in der Handhabung des Ports zu liegen (131,132,133). Ein wesentlicher Teil der Infektionsprophylaxe muss dementsprechend in einem sorgfältigen und aseptischen Umgang mit dem Port liegen, wie er in Kapitel 3.3.4 beschrieben wird.

Die hier vorgelegte Untersuchung zeigt an einem großen Patientenkollektiv bei einer langen Gesamtbeobachtungsdauer (18.685 Tage bzw. 50,86 Patientenjahre) ein hohes Komplikationsrisiko bei Port-tragenden Patienten im Stadium AIDS der HIV-Infektion.

Bei einem mit 40% relativ hohen Komplikationsrisiko sollte die Indikation zur Portimplantation grundsätzlich sorgfältig gestellt werden. Die aktuellen Aspekte, wie durch Palella et al. beschrieben, müssen heute zusätzlich berücksichtigt werden, da es durch HAART möglich ist, die Inzidenz opportunistischer Infektionen, insbesondere der CMV-Erkrankung, zu reduzieren und somit auf eine Portimplantation zur Durchführung einer CMV-Therapie verzichtet werden kann (1). In Analogie zu den Beobachtungen von Palella et al. deutet sich auch in der hier vorgelegten Untersuchung ein Zusammenhang der Überlebenszeit mit der ART (3TC und d4T) an.

Die präventive Wirkung einer ART auf die Häufigkeit des Auftretens von OI, insbesondere der CMV-Infektion, spiegelt jedoch lediglich die aktuelle Situation wieder. Langfristig abzuwarten bleibt die mögliche Entwicklung von Resistenzen des HIV gegenüber der ART und den sich daraus wahrscheinlich ergebenden Therapieversagern. Zusätzlich können die vermehrt beobachteten Unverträglichkeiten der ART z. B. im Sinne von UAW, welche zu einem Abbruch bzw. Beendigung der ART führen können, auf längere Sicht die Häufigkeit von OI wieder steigen lassen (124,134,135). Diese mögliche Entwicklung könnte eine Portimplantation unter zuvor angeführter Indikationsstellung zur Therapie, nicht nur der CMV-Erkrankung, wieder zu einer möglichen Therapieoption mit kalkulierbarem Risikoprofil werden lassen.

## 7 Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war die Erstellung eines eigenen Risikoprofils für die Gruppe von HIV-seropositiven Patienten mit einer CMV-Erkrankung, denen ein zentralvenöses Portsystem-System (Port) implantiert wurde.

Daten von HIV-seropositiven Patienten mit einem Port zur intravenösen Behandlung einer CMV-Erkrankung wurden erfasst und bezüglich der Überlebenszeit, Verweildauer des Ports, Ursachen der Port-Explantation, CMV-Therapie, HIV-Therapie, Co-Medikation, Anzahl der neutrophilen Granulozyten, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen untersucht und ausgewertet.

Zwischen 1990 und 1996 erhielten 107 Patienten einen Port, wovon 92 Patienten erfasst wurden mit einer mittleren Überlebenszeit von 310 Tagen nach der Erstdiagnose einer opportunistischen CMV-Infektion. CMV-Manifestationen eines Organs wurden bei 73 Patienten (79%) diagnostiziert. 47 Patienten (51%) hatten okuläre, 20 Patienten (22%) gastrointestinale, 4 Patienten (4%) pulmonale und 2 Patienten (2%) cerebrale Manifestationen. Die Erstdiagnose einer CMV-Erkrankung mit dem Befall multipler Organe wurde bei 19 Patienten (21%) gestellt. Die mittlere Tragedauer des Port lag bei 158 Tagen. Bakterielle Infektionen waren bei 37 Patienten (40%), Thrombosen bei 5 Patienten (5%) und Materialdefekte bei 3 Patienten (3%) der Grund für eine Explantation des Port. Als häufigste bakterielle Infektionsursache konnten die Keime *Staphylococcus epidermidis* (n=12) und *Staphylococcus aureus* (n=10) isoliert werden. Ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit oder der Verweildauer des Ports bezüglich der CMV-Medikation (Ganciclovir vs. Foscarnet), des Immunstatus, der neutrophilen Granulozyten oder einer PCP-Prophylaxe (Pentamidin vs. Cotrimoxazol) konnte nicht ermittelt werden. Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit und der Verweildauer des Ports zeigte sich assoziiert mit der Anwendung von 3TC und d4T.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit CMV-Erkrankung betrug fast ein Jahr. Die mittlere Verweildauer des Ports war annähernd halb so lang wie die Überlebenszeit nach der Erstdiagnose der CMV-Erkrankung. 3TC und d4T jedoch nicht die Art der medikamentösen CMV-Therapie waren assoziiert mit einer längeren Überlebenszeit. Komplikationen, die zu einer Explantation des Ports führten, waren mit 40% relativ häufig.

## 8 Literaturverzeichnis

---

- 1 Palella FJ, Delaney K, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman J, Holmberg SD and the HIV outpatient study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998a; 338 (13) : 853-60.
- 2 Culpepper-Morgan JA, Kotler DP, Scholes JV et al. : Evaluation of diagnostic criteria for mucosal cytomegalic inclusion disease in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1264-70.
- 3 Studies of ocular complications of AIDS research group (SOCA-Study): Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 213-20.
- 4 Holland GN, Sison RF, Jatulis DE et al.: Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology* 1990; 97: 205-11.
- 5 Haindl H, Müller H, Schmoll E: *Portkathetersysteme*. Springer-Verlag 1993; 3-8.
- 6 Blackshear PJ, Dorman FD, Blackshear PL, Varco RL, Buchwald H: A permanently implantable self-recycling low flow constant rate multipurpose infusion pump of simple design. *Surg Forum* 1970; 21: 136.
- 7 Rhode TD, Blackshear PJ, Varco RL, Buchwald H: Protracted parenteral drug infusion in ambulatory subjects using an implantable infusion pump. *Trans Am Soc Artif Organs* 1977; 23: 13-16.
- 8 Niederhuber JE, Ensminger WE, Gynes J, Thrall J, Walker S, Cozzi: Regional chemotherapy for colorectal cancer metastatic to the liver. *Cancer* 1994; 53: 1336-43.
- 9 Cohen A, Greenfield A, Wood W, Waltman A, Novelline R, Athanasoulis C, Schäfer N: Treatment of hepatic metastases by hepatic artery chemotherapy using an implanted drug pump. *Cancer* 1983; 51: 2013-19.
- 10 Müller H, Vogelsberger W, Aigner K, Herget HF, Hempelmann G: Kontinuierliche peridurale Opiatapplikation mit einer implantierten Pumpe. *Anästhesist* 1983; 6: 47-52.
- 11 Strosche H, Lindecken D, Schlenkhoff D, Mayer M, Elff M: Chirurgische Technik vollständig implantierbarer Katheterinfusionssysteme. *Chir. Praxis* 1986; 36: 611-19.
- 12 Adams O, Mauss S: Antiretrovirale Wirkmechanismen und zukünftige Entwicklungen. In: *Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung, Grundlagen und Praktische Anwendung der Kombinationstherapie*. Editor Jäger H. Thieme Verlag 1999; 14-32.

- 
- 13 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS: AIDS 1999. Diagnostik und Therapie. Steinhäuser Verlag 1999; 23.
  - 14 Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ: Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med* 1990; 113: 740-6.
  - 15 Tokars JI, Markus R, Culver DH, et al.: Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV- infected blood. *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-9.
  - 16 Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997 May 19; 102(5B): 9-15.
  - 17 Robert Koch Institut Berlin: Die HIV-Infektion (AIDS). Bundesgesundheitsblatt Dezember 2000; Merkblatt für Ärzte
  - 18 Hubert JB, Meyer I, Dussaix E, et al.: Prognostic value of early HIV-1 RNA levels on disease progression in 363 patients with a known date of infection. In: Program and Abstracts of the IV<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, 22-26. Januar 1997; Abstract 478.
  - 19 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS: AIDS 1997. Diagnostik und Therapie. Steinhäuser Verlag 1997; 23-41.
  - 20 Hammer S, Katzenstein D, Hughes M, et al.: A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-infected Adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. *N Engl. J Med* 1996; 335: 1081-90
  - 21 Delta Coordinating Committee: Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
  - 22 Cameron B, Heath-Chiozzim M, Kravcik S, R. Mills R, et al.: Prolongation of Life and Prevention of AIDS in advanced HIV Immunodeficiency with Ritonavir. 3<sup>rd</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC, 1996; abstract LB6a.
  - 23 Hammer S, Squires K, Hughes M, et al.: A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues Plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infections and CD4 Counts of 200 per Cubic Millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
  - 24 Stellbrink HJ on behalf of the InVIRASE International Phase III Trial (SV-14604): Clinical and survival benefit of saquinavir (SQV) in combination with Zalcitabine (ddC) and Zidovudine (ZDV) in untreated/minimally treated HIV-infected Patients. 6<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, Germany; Oct.11-15 1997; abstract 212.

- 
- 25 Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J et al.: Virological treatment failure of Protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997; 11: 113-6.
- 26 Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Teienti A for the Swiss HIV Cohort Study: CD-4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998; 351: 723-4.
- 27 Stamminger TH: Humanes Cytomegalievirus - Grundlagen der Virologie. In: Cytomegalie und AIDS. Herausgegeben von H. Jäger. Thieme Verlag 1998; 6-16.
- 28 Plachter B, Wiczorek L, Scholl BC, Ziegelmeier R and Jahn G.: Detection of cytomegalovirus antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant polypeptides of the large phosphorylated tegument protein pp150. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 201-6.
- 29 Wills MR, Carmichael AJ, Mynard K, Jin X, Weekes MP, Plachter B and Sissons JG: The human cytotoxic T-lymphocyte (CTL) response to cytomegalovirus is dominated by structural protein pp65: frequency, specificity and T-cell receptor usage of pp65-specific CTL. *Am J Pathol* 1996; 70: 7569-79.
- 30 Greff JM, van-der-Gun BT, Schmolke S, van-der-Giesen M, van-Son WJ, Plachter B, Jahn G and The TH. The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leucocytes during an active cytomegalovirus infection. *J Gen Virol* 1992; 73: 2923 - 2932.
- 31 Dodt KK, Jacobsen PH, Hofman B et al.: Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 1997; 11: F21-8.
- 32 Stinski MF: Molecular biology of cytomegaloviruses. In: Herpesviruses. Edited by Roizman B. New York. Plenum Press 1983; 67-113.
- 33 Menezo JL, Llipis MD: Causes, treatment and prevention of blindness in AIDS: Cytomegalovirus retinitis. Multicentre group for the study of uveitis and infectious diseases (G.E.M.U.). *Spanish society of ophthalmology* 1994; 3: 29-31.
- 34 Wiley CA, Nelson JA: Role of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus in AIDS encephalitis. *Am J Pathol* 1988; 133:73-81.
- 35 Sinzger C, Greffe A, Plachter B, Gouw ASH, Hauw The T, Jahn G: Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus in lung and gastrointestinal tissues. *J Gen Virol* 1995; 76: 741-50.

- 
- 36 Sinzger C, Plachter B, Grefte A, The TH, Jahn G: Tissue macrophages are infected by human cytomegalovirus in vivo. *J Infect Dis* 1996; 173: 240-45.
- 37 Huang ES, Alford CA, Reynolds DW, Stagno S, Pass RF: Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in woman and there infants. *N Engl J Med* 1980; 303: 958-62.
- 38 Balthesen M, Messerle M, Reddehase MJ: Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol* 1993; 67: 5360-66.
- 39 Reddehase MJ, Balthesen M, Rapp M, Jonjic S, Pavic I, Koszinowski UH: The conditions of primary infection define the load of latent viral genome in organs and the risk of recurrent cytomegalovirus disease. *J Exp Med* 1994; 179: 185-193.
- 40 Richardson D, Liou SH, Kahn JO: Uric acid and didanosine compliance in AIDS clinical trials: an analysis of AIDS Clinical Trials Group Protocols 116A and 116B/117. *J AIDS* 1993 Nov; 6 (11): 1212-23.
- 41 Coombs RW, Welles SL, Hooper C, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Japour AJ, Johnson VA, Kuritzkes DR, Richman DD, Kwok S, Todd J, Jackson JB, DeGruttola V, Crumpacker CS, Kahn J: Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups. *J Infect Dis.* 1996 Oct; 174 (4): 704-12.
- 42 Lathey JL, Hughes MD, Fiscus SA, Pi T, Jackson JB, Rasheed S, Elbeik T, Reichman R, Japour A, D'Aquila RT, Scott W, Griffith BP, Hammer SM, Katzenstein DA: Variability and prognostic values of virologic and CD4 cell measures in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with 200-500 CD4 cells/mm<sup>3</sup> (ACTG175). AIDS Clinical Trials Group Protocol 175 Team. *J Infect Dis.* 1998 Mar; 177 (3): 617-24.
- 43 Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kuritzkes DR, Scott WA, Spector SA, Basgoz N, Fischl MA, D'Aquila RT: Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4<sup>+</sup> lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med.* 1997 Jun 15; 126 (12): 929-38.
- 44 Swindells S, Currier JS, Williams P: DACS 071: Correlation of viral load and risk for opportunistic infection. Fourth Conference on Retroviruses and Human Infections. Washington, D.C., 1997; Abstract 359.
- 45 Palella FJ, Delaney K, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman J, Holmberg SD, and the HIV outpatient study investigators: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; Vol 338; 13 : 859.

- 
- 46 Hamouda O, Nießing W, Voß L: AIDS/HIV 1996. Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31.12.1996. Robert Koch-Institut, Hefte 1997; 17: 95-96.
- 47 Schooley RT: Cytomegalovirus in the setting of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 811-19.
- 48 Katlama C: Cytomegalovirus gastrointestinal disease in acquired immune deficiency syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 443-48.
- 49 Heise W: Die Zytomegalievirus-Infektion bei HIV - Derzeitiger Stand der Therapie und Prophylaxe. *AIFO* 1995; 10: 535-42.
- 50 Heise W, Kaulen P: Die CMV-Erkrankung bei AIDS. Klinisches Krankheitsspektrum, Diagnostik und Therapie. *Pharmacia & Upjohn Media Bibliothek* 1997; 9-12.
- 51 Ullrich R, Heise W, Bergs C, Lage M, Riecken EO, Zeitz M: Gastrointestinal symptoms in patients infected with human immunodeficiency virus: Relevance of infective agents isolated from the gastrointestinal tract. *Gut* 1992; 33: 1080-84.
- 52 Conally GM, Hawkins DA, Harcourt-Webster JN, Parsons PA, Husain OAN, Gazzard BG: Oesophageal symptoms, their causes, treatment and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gut* 1989; 30: 1033-39.
- 53 Gazzard BG: Diarrhea in human immunodeficiency virus antibody-positive patients. *Semin Liver Dis* 1992; 12: 154-66.
- 54 Goodgame RW: Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-35.
- 55 Heise W, Mostertz P, Arastéh K, Skörde J, Schneider CH, Timm H, Grosse G, Niedobitek F, Lage M: Gastrointestinale Zytomegalie-Manifestationen bei AIDS. *Z Gastroenterol* 1989; 27: 725-30.
- 56 Wilcox CM, Straub RF, Schwarz DA. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: A prospective evaluation of clinical response to Ganciclovir therapy, relapse rate and long-term outcome. *Am J Med* 1995; 98: 169-76
- 57 René E, Marche C, Chevalier T, Rouzioux C, Regnier B, Saimot AG, Negesse Y, Matheron S, Leport C, Wolff B, Moriniere B, Katlama C, Godeberge B, Vittecoq B, Bricaire F, Brun-Vesinet C, Pangon B, Deluol AM, Coulaud JP, Modai J, Frottier J, Vilde L, Vachon F, Mignon M, Bonfils S: Cytomegalovirus colitis in Patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 741-50.

- 
- 58 Wu GD, Shintaku P, Chien K, Geller SA: A comparison of routine light microscopy, immunohistochemistry, and in situ hybridization for the detection of cytomegalovirus in gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1517-20.
- 59 Mentec H, Leport C, Leport J, Marche C, Harzic M, Vildé JL: Cytomegalovirus colitis in HIV-1-infected Patients: Prospective research in 55 Patients. *AIDS* 1994; 8: 461-67.
- 60 Genta RM, Bleyzer I, Cate TR, Tandon AK, Yoffe B: In situ hybridization and immunohistochemical analysis of cytomegalovirus-associated ileal perforation. *Gastroenterology* 1993; 104: 1822-27.
- 61 Cohen BA. Prognosis and response to therapy of cytomegalovirus encephalitis and meningomyelitis in AIDS. *Neurology* 1996; 46: 444-50.
- 62 Fox JD, Brink NS, Zuckerman NA, Neild P, Gazzard BG, Teder RS, Miller RF: Detection of herpes virus DNA by nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected persons with neurologic disease: a prospective evaluation. *J Infect dis* 1995; 172: 1087-90.
- 63 Gozlan J, El Amrani M, Baudrimont M, Costagliola D, Salord JM, Duvivier C, Picard O, Meyohas MC, Jacomet C, Schneider-Fauveau V, Petit JC, Rouillet E: A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. *AIDS* 1995; 9: 253-60.
- 64 Kim YS, Hollander H: Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: Report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 32-7.
- 65 So YT, Olney RK: Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome Experience in 23 patients. *Ann Neurol*. 1994; 35: 53-8.
- 66 Lange DJ: AAEM Minimonograph #41: Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle & Nerve* 1994; 17: 16-30.
- 67 Morgello S, Cho ES, Nielsen S, Devinsky O, Petito CK: Cytomegalovirus encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. An autopsy study of 30 cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1987; 18: 289-97.
- 68 Setinek U, Wondrusch E, Jellinger K, Steuer A, Drlicek M, Grisold W, Lintner F: Cytomegalovirus infection of the brain in AIDS: A clinicopathological study. *Acta Neuropathol Berlin* 1995; 90: 511-15.

- 
- 69 Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA: Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 1995 Aug; 172(2): 527-31.
- 70 Cinque P, Vago L, Terreni MR, Brytting M, Marenzi R, Castagna A, Lazzarin A, Linde A.: Diagnosis of cytomegalovirus infection of the nervous system in AIDS by polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1995;99:92-4.
- 71 Fuller G, Jacobs J, Guiloff R: Association of painful peripheral neuropathy in AIDS with cytomegalovirus infection. *Lancet* 1989; II: 937-41.
- 72 Crawford SW, Bowden RA, Hackman RC et al.: Rapid detection of cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. *Ann Intern Med* 1988; 108: 180-85.
- 73 Jacobson MA, Mills J: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinical findings, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 108: 585-94.
- 74 Murray JF, Felton CP, Garay SM et al.: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: report of a National Heart Lung and Blood Institute workshop. *N Engl J Med* 1984; 310: 1682-88.
- 75 Dore GJ, Marriott DJ, Duflou JA: Clinico-pathological study of cytomegalovirus (CMV) in AIDS autopsies: under-recognition of CMV pneumonitis and CMV adrenalitis. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 503-6.
- 76 Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I: Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *J Clinical Pharmacokinetics* 1999; 37 (2): 167-76.
- 77 Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, O'Grady J, Robinson C, To Z, Wren K, Banken L, Buhles W, Brown F: Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Oct; 44 (10): 2811-5.
- 78 Buhles WC: Clinical safety of intravenous ganciclovir. In: *Ganciclovir Therapy for Cytomegalovirus Infection.* Edited by Spector SA. New York. Dekker 1991; 31-69.
- 79 Studies of ocular complications of AIDS (SOCA) Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trial Group: Combination Foscarnet and Ganciclovir therapy vs. monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 23-33.
- 80 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS: *AIDS 2000. Diagnostik und Therapie.* Steinhäuser Verlag 2000; 592.

- 
- 81 Öberg B. Antiviral effects of phosphonoformat (PFA, Foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1983; 19: 387-415.
- 82 Sandstrom EG, Kaplan JC, Byington RE, Hirsch MS: Inhibition of human T-cell of lymphotropic virus type III in vitro by phosphonoformat. *Lancet* 1985; 1: 1480-82.
- 83 Deray G, Martinez F, Katlama C et al.: Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol* 1989; 9: 316-21.
- 84 Wagstaff AJ, Bryson HM: Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised Patients with viral infections. *Drugs* 1994; 48: 199-226.
- 85 Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E, Lernestedt JO, Gazzrd BG, Katlama C: Treatment of AIDS-associated gastrointestinal Cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: A randomized comparison. *J Infectious Dis* 1995; 172: 622-28.
- 86 Desatnik HR, Foster RE, Lowder CY: Treatment of clinical resistant cytomegalovirus retinitis with combined intravitreal injections of ganciclovir and foscarnet. *Am J Ophtalmol* 1996. 122: 121-3.
- 87 DeClerk E, Sakuma T, Baba M, et al.: Antiviral activity of Phosphonylmethoxyalcyyl derivatives of purine and pyrimidines. *Antiviral Res* 1987; 8: 261-72.
- 88 Xiong X, Smith JL, Chen MS: The consequences of incorporation of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation. *Antiviral Res* 1995; 26: A321.
- 89 Hitchcock MJM, Lacy SA, Lindsey JR et al.: The cyclic congener of cidofovir has reduced nephrotoxicity in three species. *Antiviral Res* 1995; 26: A358.
- 90 Lalezari J, Holland G, Stagg R et al.: Randomized, controlled Study of Cidofovir for relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 17-20. Sept. 1995.
- 91 Bainbridge JW, Raina J, Shah SM, Ainsworth J, Pinching AJ: Ocular complications of intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Eye* 1999 Jun; 13 (Pt a): 353-6.
- 92 Akler ME, Johnson DW, Burman WJ, Johnson SC: Anterior uveitis and hypotony after Intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998 Apr; 105 (4): 651-7.
- 93 Hellwig B: Antisense-Arzneimittel zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis. Formivirsen. *Neue Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2000 Apr.; 47: 37-44.

- 
- 94 Kaulen P: CMV-Retinitis: Stand der Diagnostik und Therapie. In: Die CMV-Erkrankung bei AIDS. Klinisches Krankheitsspektrum, Diagnostik und Therapie. Editor Heise W. Media Bibliothek 1997; 9-23.
- 95 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS: AIDS 2000. Diagnostik und Therapie. Steinhäuser Verlag 2000; 248-56.
- 96 Jung D, Dorr A: Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacology* 1999; 39 (8): 800-4.
- 97 Dieterich DT, Chachoua A, Lafleur F, Worrell C: Ganciclovir treatment of gastrointestinal infections caused by cytomegalovirus in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl.): 532-37.
- 98 Nelson MR, Connally GM, Hawkins DA, Gazzard BG: Foscarnet in treatment of cytomegalovirus infection of the esophagus and colon in Patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 876-81.
- 99 Blanshard C: Treatment of HIV-related Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract with foscarnet. *J AIDS* 1992; 5 (1): 25-8.
- 100 Dietrich DT, Poles MA, Dicker M, Tepper R, Lew E: Foscarnet treatment of cytomegalovirus gastrointestinal infections in acquired immunodeficiency syndrome patients who failed ganciclovir induction. *AM J Gastroenterol* 1993; 88: 242-48.
- 101 Salzberger B, Stöhr A, Jablonowski H et al.: Foscarnet 5 days vs. 7 days in gastrointestinal CMV-disease in HIV-infection - a prospective randomised study. *Infection* 1996; 24: 121-24.
- 102 Heise W: Gastrointestinale CMV-Manifestationen. In: Cytomegalie und AIDS. Editor Jäger H. Thieme Verlag 1998; 111-18.
- 103 Rockstroh JK: Neurologische Aspekte. In: Cytomegalie und AIDS. Editor Jäger H. Thieme Verlag 1998; 119-28.
- 104 Fletcher C, Balfour HJR: Evaluation of ganciclovir before cytomegalovirus disease. *Ann Pharmacol Ther* 1989; 23: 5-12.
- 105 Bowen EF, Wilson P, Cope A, Sabin CA, Griffiths PD, Davey CC, Johnson MA, Emery VC: Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients: influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival. *AIDS* 1996 Nov; 10 (13): 1515-20.
- 106 Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, Griffiths PD, Davey CC, Johnson MA, Emery VC: Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS* 1997 Jun; 11(7): 889-93.

- 
- 107 Bowen EF: Cytomegalovirus reactivation in patients infected with HIV: the use of polymerase chain reaction in prediction and management. *Drugs* 1999 May; 57 (5): 735-41.
- 108 Harms V: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Harms Verlag-Kiel 1992: 186-222.
- 109 Harms V: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Harms Verlag-Kiel 1992: 34-5.
- 110 Skoutelis AT, Murphy RL, MacDonell KB, Von Roenn JH, Sterkel CD, Phair JP: Indwelling central venous catheter infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 335-342.
- 111 Stanley HD, Charlebois E, Harb G, Jacobson MA: Central venous catheter infections in AIDS patients receiving treatment for cytomegalovirus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 272-278.
- 112 Center for Disease Control and Prevention (CDC): HIV and AIDS - United States, 1981–2000. *MMWR* 2001; 50 (21): 430-4.
- 113 Robert Koch Institut: HIV/AIDS Halbjahresbericht 1/2000. *Epidemiol Bull* 2000; Sonderausgabe A.
- 114 Bienik B: Cytomegalie-Virus-Pneumonie bei HIV. In: Heise W: *Die CMV-Erkrankung bei AIDS*. Pharmacia & Upjohn 1997; 49-56.
- 115 Knospe V: Monitoring der CMV-Erkrankung in der Praxis – Klinisches Bild der Retinitis. Aus: Jäger H: *Cytomegalie und AIDS*. Thieme Verlag Stuttgart 1998; 69-80.
- 116 Jabs DA, Enger C, Bartlett JG: Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
- 117 Pecorella I, Ciardi A, Garner A, McCartney AC, Lucas S: Postmortem histological survey of the ocular lesions in a British population of AIDS patients. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1275-1281.
- 118 Wiley CA, Nelson JA: Role of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus in AIDS encephalitis. *Am J Pathol* 1988; 133: 73-81.
- 119 Armbruster C, Armbruster C, Kriwanek S: Totally implantable, permanent central venous catheter systems in AIDS patients—a method for home care or an unacceptable infection risk? *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126 (38): 1597-602.
- 120 Domingo P, Fontanet A, Sanchez F, Allende L, Vazquez G: Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (2): 346-51.

- 
- 121 Cowen CE: Antibiotic lock technique. *J Intraven Nurs* 1992; 15 (5):283-7.
- 122 Domingo P, Fontanet A: Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15 (1): 7-13.
- 123 Longuet P, Douard MC, Arlet G, Molina JM, Benoit C, Leport C: Venous access port--related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1776-1783.
- 124 Mauss S: Interaktionen antiretroviraler Medikamente. In: Wolf E, Mauss S, Jäger H (Hrsg.): *Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung*. Thieme Verlag 1999; 82-93.
- 125 Van der Pijl H, Frissen PHJ: Experience with a totally implantable venous access device (Port-A-Cath®) in Patients with AIDS. *AIDS* 1992; 6: 709-13
- 126 Dega H, Eliazewicz M, Gisselbrecht M, Fleury J, Pialoux G, Janssen B, de Saint-Martin L, Gonzalez-Canali G, Dupont B: Infections associated with totally implantable venous access devices (TIVAD) in human immunodeficiency virus-infected patients: *J AIDS Hum Retrovirol* 1996; 13 (2): 146-54
- 127 Kock HJ, Krause U, Pietsch M, Rasfeld S, Walz MK: Implantable catheter systems. Experiences with 1000 patients with central venous ports. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121 (3): 47-51
- 128 Bow EJ, Kilpatrick MG, Clinch JJ: Totally implantable venous access ports systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: A randomized controlled clinical trial examining the safety, efficacy, costs, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17 (4): 1267
- 129 Buerger T, Meyer F, Ridwelski K, Halloul Z: Komplikationen zentralvenöser Ports: Erfahrungen nach über 1200 Implantationen. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 1998; 12: 48-53.
- 130 Astagneau P, Maugat S, Tran-Minh T, Douard MC, Longuet P, Maslo C, Patte R, Macrez A, Brucker G: Long-term central venous catheter infection in HIV-infected and cancer patients: a multicenter cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20 (7): 494-8.
- 131 Sitges-Serra A: Strategies for prevention of catheter-related bloodstream infections. *Support Care Cancer* 1999; 7: 391-95.
- 132 Maki DG: Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: Pathogenesis, prevention, and management. In: Bisno AL, Waldvogel FA (Editor): *Infections associated with indwelling medical devices*. 2. Auflage. American Society of Microbiology, Washington DC 1994; 155-212.

- 
- 133 Lacour M, Gastmeier P, Rüden H, Daschner F: Prävention von Infektionen durch intravasale Katheter. Empfehlungen des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Krankenhaushygiene. *Intensivmed* 1998; 35: 582-92.
- 134 Karmochkine M, Mohamed AS, Piketty C, Ginsburg C, Raguin G, Schneider-Fauveau V, Gutmann L, Kazatchkine MD, Belec L: The cumulative occurrence of resistance mutations in the HIV-1 protease gene is associated with failure of salvage therapy with ritonavir and saquinavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antiviral Res* 2000; 47: 179-88
- 135 Lukashov VV, de Ronde A, de Jong JJ, Goudsmit J: Epidemiology of HIV-1 and emerging problems. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 16: 463-66

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung des heutigen Ports aus dem Sideport .....	11
Abbildung 2a: "Inraport II" implantierbares Langzeitkathetersystem. Abbildung 2b: Schema .....	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines implantierten Ports mit Spezialkanüle.....	13
Abbildung 4: Darstellung des Gefäßsystems mit Port in situ.....	14
Abbildung 5: Schematische Darstellung des HIV.....	16
Abbildung 6: Replikationszyklus des HIV.....	17
Abbildung 7: Viruspartikel und wichtige Strukturproteine bzw. Substrukturen.....	27
Abbildung 8: Schematische Darstellung des lytischen Replikationszyklus von CMV. ....	28
Abbildung 9: Häufigkeit der CMV-, PCP und MAC-Infektionen pro Quartal.....	31
Abbildung 10: CMV-Manifestation nach Lokalisation und prozentualer Verteilung .....	46
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Ursachen der Portexplantation.....	47
Abbildung 12: Verweildauer Port mit GCV vs. Foscarnet vs. Mischtherapie .....	48
Abbildung 13: Verweildauer Port mit Cotrimoxazol vs. Pentamidin inhalativ .....	49
Abbildung 14: Verweildauer Port mit und ohne 3TC-Medikation.....	50
Abbildung 15: Verweildauer Port mit und ohne d4T-Medikation .....	51
Abbildung 16: Überlebenszeiten mit GCV vs. Foscarnet vs. Mischtherapie .....	52
Abbildung 17: Überlebenszeit mit PCP-Medikation, Cotrimoxazol vs. Pentamidin.....	53
Abbildung 18: Überlebenszeit in Relation zu neutrophilen Granulozyten.....	54
Abbildung 19: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der T4-Helferzellen.....	55

Abbildung 20: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der T8-Helferzellen.....	56
Abbildung 21: Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl der Leukozyten.....	57
Abbildung 22: Überlebenszeit mit und ohne Zytokintherapie .....	58
Abbildung 23: Überlebenszeit mit und ohne bakterielle Infektion bei Portimplantation. ....	59
Abbildung 24: Überlebenszeit mit und ohne d4T-Medikation.....	60
Abbildung 25: Überlebenszeit mit und ohne 3TC-Behandlung.....	61

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die CDC-Klassifikation: Subgruppen A1-C3.....	20
Tabelle 2: Die klinischen Kategorien A bis C der CDC-Klassifikation.....	20
Tabelle 3: RTI: Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen.....	23
Tabelle 4: NNRTI: Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen.....	24
Tabelle 5: PI : Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Dosierungen.....	26
Tabelle 6: Klinische Erstmanifestation von AIDS .....	30
Tabelle 7: Opportunistische Infektionen als Erstmanifestation.....	31
Tabelle 8: Therapie der akuten CMV-Retinitis .....	39
Tabelle 9: Suppressionstherapie der CMV-Retinitis.....	40
Tabelle 10: Therapierichtlinien zur Behandlung der CMV-Enzephalitis.....	41
Tabelle 11: Katalog der erfassten Variablen.....	44
Tabelle 12: Keimspektrum der isolierten Erreger bei infektionsbedingten Portexplantationen. ....	47

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten :

Name : Niepmann

Vorname : Helmut-Christian

Geburtsdatum/-ort : 14.03.1958 in Wuppertal

Anschrift : Barmer Str. 47  
42899 Remscheid

Familienstand : verheiratet

Konfession : evangelisch

Ehefrau : Susanne Wiechert-Niepmann, Dipl. Sozialpädagogin

Eltern : Dr. med. Wolfgang Niepmann, Chirurg († 19.09.61)  
Vera Niepmann, Krankenschwester

### Schulbildung :

1964 - 1968 Grundschole in Remscheid

1968 - 1975 Leibniz-Gymnasium in Remscheid

1975 - 1976 Internatsschole der Ev. Diakonie in Burscheid

1980 - 1982 Bergisches Kolleg in Wuppertal mit dem Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

### Berufsausbildung :

1976 - 1979 Ausbildung als Krankenpflieger in den Städtischen Krankenanstalten Remscheid

**Zivildienst :**

1983 - 1984 Sozialstation AWO Ambulante Krankenpflege

**Berufstätigkeit :**

1979 - 1980 Krankenpfleger, Städtische Krankenanstalten Remscheid, allg. und knochenchirurgische OP-Abteilung

1984 - 1991 Krankenpfleger, Sozialstation der AWO in Remscheid, zuletzt als Pflegedienstleiter

**Hochschulbildung :**

1991 - 1999 Humanmedizinisches Studium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1994 Ärztliche Vorprüfung

1995 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1998 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1999 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

**Famulaturen :**

März 1996 Fachgebiet Innere Medizin (Gastroenterologie), Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

August 1996 Fachgebiet Psychiatrie (Sozialpsychiatrischer Dienst), Gesundheitsamt der Stadt Remscheid

September 1996 Fachgebiet Innere Medizin (HIV-Ambulanz), Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

August 1997 Fachgebiet Anästhesie (Traumatologie und Gynäkologie), Klinikum Remscheid GmbH

### **Praktisches Jahr :**

April 1998 - August 1998 Fachgebiet Innere Medizin - Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum Wuppertal

August 1998 - November 1998 Wahlfach Anästhesie - Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum Wuppertal

November 1998 - März 1999 Fachgebiet Chirurgie - Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum Wuppertal

### **Arzt im Praktikum :**

Juli 1999 - Dezember 2000 Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Gastroenterologie, St. Anna Hospital Herne

### **Klinische Tätigkeit :**

Januar 2001 - aktuell Medizinische Klinik, St. Anna Hospital Herne; Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin

### **Studienbegleitende Tätigkeit :**

Oktober 1996 - Januar 1997 Grundkurs der Sonographie

April - Juli 1997 Grundkurs CT-Bildanalyse

1991 - 1998 Krankenpfleger, ambulante Krankenpflege Remscheid

### **Promotion :**

seit 1995 Promotionsarbeit bei PD Dr. med. H. Jablonowski, Medizinische Universitätsklinik, Klinik für Gastroenterologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Thema: Verlaufsbeobachtung von Port-Implantaten bei

HIV-seropositiven Patienten mit Cytomegalie-  
viruserkrankung.

Voraussichtliche Abgabe der Dissertationsschrift : Au-  
gust 2002

**Publikationen:**

Mauss S, Niepmann H, Medwe M, Häussinger D, Jablonowski H:

Increased Incidence of Nephrolithiasis and Flank Pain in  
HIV Seropositive Individuals Treated with Indinavir.  
37<sup>th</sup> ICAAC, 277 (I184), 1997 (Abstract)

Niepmann H, Mauss S, Jablonowski H:

CMV Disease and Port-A-Cath Implants in HIV<sup>+</sup> Pa-  
tients. AIDS, 12 Suppl 4, 88 (P283), 1998 (Abstract)

## **12 Eidesstattliche Versicherung**

Hiermit versichere ich,

**Helmut Niepmann**

geboren am 14.03.1958

in Wuppertal,

wohnhaft Barmer Straße 47 in 42899 Remscheid,

dass ich die hier vorliegende Dissertation eigenständig und ohne fremde Hilfe erstellt und alle in dieser Dissertation aufgeführten Untersuchungen und daraus resultierenden Ergebnisse ohne Hilfe fremder Personen durchgeführt und ermittelt habe.

Remscheid, den 19.08.2002

---

*(Helmut Niepmann)*