AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. JÜRGEN SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

CYTOMEGALIEVIRUSERKRANKUNGEN BEI HIV-INFEKTION – AUFTRETEN UND PROGNOSE IM ZEITALTER DER ANTIRETROVIRALEN KOMBINATIONSTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stephan Pöppl

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernd Salzberger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Jilg
Tag der mündlichen Prüfung:	14. Dezember 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 7

1.1. Biologie des Zytomegalievirus 7

1.1.1. Virus 7

1.1.2. Infektion und Replikation 7

1.1.3. Erstinfektion und Reaktivierung 8

1.1.4. Pathologie 8

1.1.5. Immunologie 9

1.1.6. Diagnostik 10

1.1.7. Epidemiologie 11

1.2. Klinische Manifestation 12

1.2.1. Erkrankungen durch das Zytomegalievirus 12

1.2.2. HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion 13

1.2.2.1. Retinitis 13

1.2.2.2. Gastrointestinale Erkrankungen 14

1.2.2.3. Neurologische Erkrankungen 14

1.2.2.4. Pneumonie und andere Manifestationen 15

1.2.2.5. Epidemiologie der HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion 15

1.2.2.6. Besondere diagnostische Probleme der HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion 16

1.3. Prophylaxe und Therapie der HCMV-Erkrankung 17

1.3.1. Infektionsprophylaxe 17

1.3.2. Aktive und passive Immunisierung 17

1.3.3. Antiretrovirale Therapie 18

1.4. Fragestellung 19
1.4.1. Hintergrund 19
1.4.2. Ziel der Arbeit 20
2. Patienten und Methoden 21
2.1. Patienten 21
2.1.1. Patientenkollektiv 21
2.1.2. Datenerhebung 21
2.1.3. Basisdaten 21
2.1.4. Verlaufsbeobachtung 22
2.2. Methoden 22
3. Statistik 24
3.1. Allgemeine Datenanalyse 24
3.2. Kaplan-Meier Analyse 24
3.3. Cox-proportional-hazard Analyse 25
4. Ergebnisse 27
4.1. Patientenkollektiv 27
4.1.1. Alter 27
4.1.2. Geschlecht 28
4.1.3. Risiken der HIV-Übertragung 28
4.1.4. Jahr des positiven HIV-Tests 29
4.2. CMV-Erkrankungen 29
4.2.1. Diagnosezeitpunkt der CMV-Erkrankung 30
4.2.2. Zeitlicher Abstand der HIV-Diagnose zur CMV-Diagnose 30
4.2.3. Anzahl von Patienten mit vorheriger C-Diagnose (AIDS) 31
4.3. CD4-Zellzahl und Viruslast 31
4.3.1. CD4-Nadir vor einer CMV-Erkrankung 31

4.3.2. Viruslastmaximum vor einer CMV-Erkrankung 31
4.3.3. CD4-Werte bei diagnostizierter CMV-Erkrankung 32
4.3.4. Viruslast bei diagnostizierter CMV-Erkrankung 32
4.4. Arten und Dauer der Therapie vor einer CMV-Erkrankung 33
4.4.1. Therapiearten 33
4.5. Dauer der antiretroviralen Therapie vor einer CMV-Erkrankung 34
4.6. Überlebenszeiten und einzelne Einflussfaktoren 35
4.6.1. Überlebenszeit nach CMV-Erkrankung 35
4.6.2. Diagnosejahr als Einflussfaktor 36
4.6.3. Zeitlicher Abstand von HIV-Diagnose bis Auftreten von CMV als Einflussfaktor 37
4.6.4. Art der CMV-Erkrankung als Einflussfaktor 38
4.6.5. Alter als Einflussfaktor 40
4.6.6. Therapiedauer als Einflussfaktor 42
4.6.7. Art der Therapie als Einflussgröße 43
4.6.8. CD4-Zellzahl als Einflussgröße 45
4.6.9. CD4-Zellzahl im Verlauf als Einflussfaktor 47
4.6.10. Viruslast als Einflussfaktor 49
4.7. Multivariates Modell der Einflussfaktoren 50
5. Diskussion 52
5.1. Studiendesign 52
5.2. Patientenkollektiv 52
5.2.1. Geschlechtsverteilung 53
5.2.2. Alter 53
5.2.3. Infektionsmodus 53
5.2.4. CD4-Zellzahl und Viruslast im Verlauf 53

5.3. Prognose und Einflussfaktoren 54

5.3.1. Prognose und monovariate Überlebenszeitanalyse 54

5.3.2. Multivariates Modell der Überlebenszeit 55

6. Zusammenfassung 56

Anhang 57

Literatur 63

1. Einleitung

1.1 Biologie des Zytomegalievirus

1.1.1 Virus

Das humane Zytomegalievirus(HCMV) wird ebenso wie Herpes Simplex Typ 1 und 2, Varicella Zoster Virus, Epstein Barr Virus, Humanes Herpes Virus 6, 7 und 8 zur Familie der humanen Herpesviren gezählt. Der Mensch ist der einzige Wirt des HCMV (1).Als ß-Herpesvirus hat es den klassischen Aufbau aus einer linearen, doppelsträngigen DNA, einem Kapsid aus 162 Kapsomeren, dem Tegument und einer Hülle mit viralen Glykoproteinen (2). Die Sequenzierung des Genoms von HCMV, dem größten in der Gruppe der Herpesviren, ist fast vollständig gelungen, die Funktion einer Vielzahl der über 200 Gene ist in den letzten Jahren beschrieben worden (3).

Zytomegalieviren sind speziesspezifisch. Ihr Replikationszyklus ist langsam und eine lange Inkubationszeit bis zum Auftreten klinischer Symptome ist typisch (4). Wie auch bei den anderen Herpesviren kommt es nach der Erstinfektion zu einer lebenslangen Latenz. Bei immunkompromittierten Patienten werden bei Reaktivierungen nahezu aller dieser Viren schwere Verläufe beobachtet.

1.1.2 Infektion und Replikation

Die Übertragung des Virus kann vor allem bei engem Kontakt mit einer kutanen oder mukokutanen Eintrittspforte durch Körperflüssigkeiten (oropharyngeale Sekrete und Sekrete aus dem Genitalbereich, Urin, Muttermilch, Tränenflüssigkeit, Fäzes und Blut) erfolgen. Aber auch der transplazentare oder parenterale Infektionsweg ist möglich. (5; 6; 7) Die Übertragungswahrscheinlichkeit steigt mit der Länge und Intensität des Kontaktes (8). Vor der einsetzenden Replikation wird der Stoffwechsel der infizierten Zelle verändert, die Phosphorylierung von Wirtsproteinen

wird beeinträchtigt (9). Der Replikationszyklus ist durch einen geregelten zeitlichen Ablauf gekennzeichnet. Dieser wird charakterisiert durch das Auftreten der Virusproteine IE (immediate early, alpha), E (early, beta) und L (late, gamma). Die IE Proteine treten nach ca. 4-6 Stunden auf, sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regelung der Produktion von Wirts- und viralen Proteinen. Das Ende des gesamten Replikationszyklus in Zellkulturen ist nach 24-72 Stunden erreicht (3).

1.1.3 Erstinfektion und Reaktivierung

Die Erstinfektion verläuft bei immunkompetenten Personen in über 90% symptomlos, in seltenen Fällen treten der Mononukleose ähnliche Erkrankungen mit Fieber, Schwäche, Myalgien, erhöhten Leberenzymen und Lymphozytose auf (8; 10; 11). Die Immunantwort beendet zwar die Virusreplikation, erreicht aber keine Eradikation aller virusinfizierten Zellen. Diskutiert wird noch immer die Frage, ob die Integration von HCMV-DNA in Leukozyten dafür verantwortlich zeichnet, dass eine Reaktivierung der Virusreplikation jederzeit erfolgen kann. Welcher Mechanismus der Reaktivierung und meist auch wieder der Kontrolle der Replikation zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Die Reaktivierung kann-wie bei der Erstinfektion-symptomlos sein, bei immundefizienten oder immunsupprimierten Patienten allerdings schwere Organerkrankungen zur Folge haben.

1.1.4 Pathologie

Die histomorphologisch typische Veränderung durch das HCMV ist die Riesenzelle mit vergrößertem Kern und einem exzentrischen Einschlußkörper mit Hof (Eulenaugenzelle). Diese Veränderungen der Zelle führten zur Namensgebung sowohl der Erkrankung als auch des Virus (12). Entdeckt wurden sie erstmals in Parotispräparaten. Die sichtbaren Zellveränderungen bei Erstinfektion sind meist auf Gangepthelien beschränkt. Häufig tritt auch eine Infektion der Nierentubuli mit anschließender Virurie auf. Schwere Erkrankungen kommen dagegen in nahezu allen Organen vor, wobei sich Organmanifestationen an Leber, Lunge, Gastrointestinaltrakt und

Zentralnervensystem fast ausschließlich bei Immundefizienten oder Immunsupprimierten zeigen.

1.1.5 Immunologie

Die Immunantwort besteht aus einem humoralen und zellulären Anteil. Nach Erstinfektion sind in der Phase der Allgemeinsymptome (ab ca. vier Wochen bis meistens 12-16 Wochen nach der Infektion) IgM-Antikörper nachweisbar. Auch IgG-und IgA-Antikörper treten in dieser Phase auf und persistieren dann (4). Da die Infektion bis zu ihrer Ausbildung meist überstanden ist, scheinen sie bei der Überwindung der Infektion keine Hauptrolle zu spielen. Die Behandlung von HCMV-Pneumonien bei knochenmarkstransplantierten Patienten gibt Hinweise auf eine prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von anti-HCMV-Immunglobulinen, die einen hohen Anteil an neutralisierenden Antikörpern besitzen (13; 14; 15; 16; 17). Auf der anderen Seite ist die Therapie nur mit Antikörpern wenig wirksam in der Prophylaxe von Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten und unwirksam als Monotherapie bei Erkrankungen dieser Patienten (13). Eine wichtigere Rolle in der Kontrolle der Infektion spielt die T-Zellantwort, die überwiegend aus CD8+-Lymphozyten besteht. Wie im Tiermodell und am Menschen gezeigt werden konnte, prädisponiert einerseits ein teilweises oder vollständiges Fehlen der T-Zellantwort zu HCMV-Erkrankungen. Andererseits hat die Infusion von HCMV-spezifischen CD8+-Lymphozyten einen protektiven Effekt hinsichtlich HCMV-Erkrankungen (18; 19; 20; 21). Die Bedeutung der CD4+-Lymphozyten stellt sich hingegen nicht so eindeutig dar. Jedoch konnte bei knochenmarktransplantierten Patienten, bei denen keine HCMV-spezifischen CD4+-Lymphozyten nachgewiesen werden konnten, gezeigt werden, dass sie eine CD8+-spezifische HCMV-Immunität nicht aufrechterhalten konnten, was wiederum die Bedeutung der HCMV-spezifischen CD4+-Antwort belegt (21). In der Literatur sind mehrere Mechanismen beschrieben, wie HCMV möglicherweise einer Immunantwort entgeht. Die Antigenpräsentation von Zellen, die HCMV-infiziert sind, ist deutlich eingeschränkt und auf wenige HCMV-Proteine beschränkt. Außerdem wird die Expression von MHC I-Molekülen auf der Zellmembran aktiv durch HCMV-Gene herabgesetzt (22; 23; 24). Die virusinfizierte Zelle präsentiert auf ihrer Zelloberfläche einen Fc-

Rezeptor. Durch unspezifische Bindung an den Fc-Teil von Immunglobulinen wird die Lyse der Zelle mittels spezifischer Antikörper oder T-Zellen verhindert. Darüber hinaus wird HCMV im Plasma durch beta2-Mikroglobulin gebunden, was wiederum die Wirksamkeit neutralisierender Antikörper herabsetzt (25).

1.1.6 Diagnostik

Es gibt verschiedene Methoden, eine Infektion mit dem HCMV nachzuweisen. Häufig kann allerdings-wie bei allen latenten Virusinfektionen-nicht zwischen latenter Infektion, aktiver Replikation und Erkrankung durch das Virus unterschieden werden.

Serologischer Nachweis: die Serokonversion stellt eine sehr gute Möglichkeit dar, eine HCMV Primärinfektion nachzuweisen, da im allgemeinen nur bei Primärinfektionen IgM-Antikörper ohne gleichzeitigen Nachweis von IgG-Antikörpern auftreten. Bei gleichzeitigem Vorhandensein beider Antikörperformen kann dagegen nicht zwischen einer späten frischen Infektion und einer Reaktivierung unterschieden werden. Aufgrund der lebenslangen Latenz ist die Serologie zur Unterscheidung einer frischen von einer latenten Infektion nicht geeignet und spielt deshalb in der Diagnostik von HCMV-Infektionen nur eine untergeordnete Rolle.

Viruskultur: Zum Nachweis einer frischen Infektion oder Reaktivierung ist der Direktnachweis des Virus in der Kultur geeignet. Diese kann aus verschiedenen Körpersekreten wie Urin, bronchoalveolärer Lavage, peripherem Blut oder entnommenen Geweben angelegt werden. Dazu werden Fibroblasten beimpft, an denen man nach der Infektion die typischen zytopathischen Effekte zeigen kann. Die Kultur ist sehr sensitiv, kann aber auch bei Patienten ohne Symptome positiv ausfallen. Die wichtigste Indikation für eine solche Kultur ist der Nachweis von resistenten Stämmen. Um die Infektion der Fibroblasten effektiver zu machen, bedient man sich einer Modifikation der Kulturmethode, der Shell-vial-Kultur. Dabei wird die klinische Probe in ein Glasgefäß mit Fibroblastenkultur eingebracht und anschließend zentrifugiert. Nach etwa 24-48 Stunden kann dann die Infektion durch monoklonale Antikörper gegen IE-Antigene nachgewiesen werden (26). Die

Aussagekraft der Kulturverfahren ist wegen ihrer geringen Spezifität bei HIV-positiven Patienten allerdings eingeschränkt.

Histologie: In Biopsien oder zytologischen Präparaten kann der pathognomonische Eulenaugeneffekt auf eine HCMV-Infektion hinweisen. Allerdings ist dieser Effekt in der Regel nur bei Organmanifestationen zu erwarten und selbst dort nicht immer zu entdecken. Die Sensitivität histologischer Untersuchungen kann aber durch Immunhistochemie, DNA-Hybridisierung oder durch Polymerasekettenreaktion gesteigert werden (27; 28; 29; 30; 31; 32). Als Goldstandard zum Nachweis einer HCMV-Erkrankung gilt der Virusnachweis zusammen mit dem Nachweis einer durch HCMV induzierten Organpathologie. In vielen klinischen Situationen kann allerdings eine Therapieentscheidung nicht von diesen Ergebnissen abhängig gemacht werden, da zum einen beide Methoden eine begrenzte Sensitivität haben, es zum zweiten erhebliche Zeit bis zur endgültigen Beurteilung braucht und zudem invasive Untersuchungen nötig sind. Diese Einschränkungen waren der Grund für die Einführung weiterer diagnostischer Methoden.

Eine zuerst bei Nierentransplantierten Patienten mit HCMV-Erkrankung angewandte Methodik besteht im Nachweis von HCMV-Proteinen in peripheren Blutleukozyten. Dabei können HCMV-pp65-Proteine nachgewiesen werden, die sich um den Kern der Granulozyten anreichern. Bei dann später bei organ-, knochenmarkstransplantierten und HIV-infizierten Patienten durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer Reaktivierung und einer HCMV-Erkrankung besitzt (33; 34; 35; 36; 37; 38; 39).

1.1.7 Epidemiologie

Der Mensch ist offenbar das einzige Reservoir für das HCMV, es ist bisher bei keiner anderen Spezies beobachtet worden. Versuche, Nager mit dem humanen CMV zu infizieren, waren bisher erfolglos. Die Durchseuchung der Bevölkerung hängt von geographischen und sozio-ökonomischen Faktoren ab. Bei Kindern sind Infektionsraten von 40-80% beschrieben worden, in weniger entwickelten Ländern werden Infektionsraten von 90-100% vermutet (40). Besonders hohe Infektionsraten (90-100%)

werden bei AIDS-Patienten, homosexuellen Männern oder intravenös Drogenabhängigen gefunden (41; 42).

1.2 Klinische Manifestation

1.2.1. Erkrankungen durch das Zytomegalievirus

Bei einer Schwächung der Immunabwehr, besonders bei Beeinträchtigung der zellulären Abwehr durch die T-Lymphozyten, kann es zur Reaktivierung der HCMV-Infektion im Sinne einer sekundären Infektion kommen. Daraus resultiert dann meist eine schwere Erkrankung (43). Das HCMV kann nahezu jedes Organ und Gewebe befallen. Dazu gehören auch die Speicheldrüsen und hier besonders die Glandulae parotideae, in deren Gangepithel das Virus dann zu finden ist. Bei 8-32% der Kinder sind die Speicheldrüsen mit HCMV befallen (44), mit steigendem Alter korrigiert sich dieser Wert nach unten. In allen Altersgruppen findet man bei einer akuten HCMV-Erkrankung meist eine Virurie, die sich durch den Befall der Nierentubuli erklärt (45). Dies wird, wie schon erwähnt, zur Diagnostik genutzt, indem das Virus kulturell aus dem Urin isoliert wird. Als Zeichen einer Leberbeteiligung findet man nur mononukleäre Zellinfiltrate in den Periportalfeldern und manchmal intrazelluläre Einschlüsse der Hepatozyten (46). Die Lunge wird häufig bei immunsupprimierten Patienten nach einer Organtransplantation, besonders nach Knochenmarkstransplantationen, mit HCMV infiziert. Die Diagnose kann hier durch bronchoalveoläre Lavage bzw. durch bei der Bronchoskopie gewonnene Gewebe gestellt werden. Bei Neugeborenen kann man meist keine oder nur milde Symptome einer angeborenen Infektion beobachten, bei 5% entwickelt sich aber eine generalisierte Form, die angeborene „Cytomegalic Inclusion Disease“. In der Mehrheit wird hier das RES (retikuloendotheliales System) und das zentrale Nervensystem befallen, was im Wesentlichen eine Mikrozephalie nach sich zieht. Dieses Krankheitsbild ist gleichzeitig mit einer hohen Mortalität verbunden und es bleiben schwere Defekte des Intellektes und des Hörvermögens zurück (8; 11).

1.2.2 HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion

Die Assoziation zwischen HCMV und AIDS ist bereits seit den ersten Beschreibungen von Patienten mit dem AIDS-Syndrom bekannt (47; 48). Die Infektionen mit HCMV manifestierten sich hier als gastrointestinale, ulzerierende Entzündungen und Retinitiden. Die Vergesellschaftung mit AIDS war so deutlich, dass HCMV-Erkrankungen sogar als definierende Erkrankungen dieses Syndroms benannt wurden. In den folgenden Jahren wurden das klinische Spektrum und die Epidemiologie der HCMV-Manifestationen bei AIDS erkannt und beschrieben. Mit zunehmender Immundefiziens wächst bei seropositiven HIV-Patienten auch das Risiko von HCMV-Erkrankungen, wobei dem meist andere opportunistische Erkrankungen vorausgehen (49). Da mittlerweile die Prophylaxe anderer opportunistischer Erkrankungen (PCP, Candida-Ösophagitis) konsequent betrieben wurde, traten HCMV-Erkrankungen immer häufiger als Ersterkrankungen auf (50). Bei epidemiologischen Untersuchungen ergaben sich Hinweise auf eine negative Beeinflussung des Verlaufs der HIV-Infektion bei gleichzeitiger HCMV-Infektion, wobei der Pathomechanismus hierfür noch ungeklärt ist (51; 52). Wie aus mehreren prospektiven klinischen Studien an AIDS-Patienten, deren CD4+-Zellzahl unter 100/ml lag, abgelesen werden kann, entwickelten 21% innerhalb von zwei Jahren eine HCMV-Erkrankung, nach vier Jahren waren es 28% (51; 53).

1.2.2.1 Retinitis

Die HCMV-Retinitis ist eine opportunistische Erkrankung und damit eine AIDS-definierende Erkrankung. Bei HIV-Infizierten stellt sie die häufigste Manifestation des Virus dar (54; 52; 55). Sie tritt bei bereits weit fortgeschrittenem Immundefekt auf, d.h., wenn die CD4+-Lymphozyten auf Werte von weniger als 100 Zellen/µl abgesunken sind. Klinisch manifestiert sie sich als nekrotisierende und zu Einblutungen in die Netzhaut führende Entzündung. Sie läuft entlang der Gefäße ab und kann zu großflächigen Nekrosen führen (56). Die Folgen können periphere Sehfeldeinschränkungen bis hin zur raschen Erblindung sein, je nach initialer Lokalisation. Als Folge der Nekrosen kommt es auch zu

Netzhautablösungen. Die Diagnose wird in aller Regel klinisch gestellt, da nicht immer eine systemische Virusreplikation nachweisbar ist (57). Nach eingeleiteter antiviraler Therapie kommt es meist zum Stillstand der Nekrose und zur Vernarbung der Netzhaut und bei Rückgang der Entzündung kann auch wieder eine Sehverbesserung eintreten. Das Ende der antiviralen Therapie zieht jedoch bei fortbestehendem Immundefekt ein erneutes Voranschreiten der Entzündung nach sich. Diese kann durch das Fortsetzen der Therapie deutlich zeitlich verzögert werden (58).

1.2.2.2 Gastrointestinale Erkrankungen

Charakteristisch für gastrointestinale Manifestationen durch HCMV bei HIV-Infizierten Patienten sind entzündliche bis ulzerierende Schleimhautläsionen, die im oberen Gastrointestinaltrakt auftreten, vor allem im Ösophagus und Magen. Sie finden sich häufig am ösophago-gastralen Übergang und verursachen klinische Symptome wie Dys-und Odynophagie sowie Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme (59). Im unteren Gastrointestinaltrakt treten Ulzerationen im gesamten Colon auf. Die Colitis bedingt häufig wässrige bis blutige Diarrhöen. Ist die Entzündungsreaktion sehr ausgeprägt, können sich auch systemische Symptome wie Fieber einstellen. In seltenen Fällen haben die Ulzerationen eine Perforation der Darmwand zur Folge (60; 61). Bei einem signifikanten Anteil der HIV-Infizierten mit gastrointestinalen Symptomen lassen sich bei endoskopischer Abklärung in makroskopisch unauffälliger Schleimhaut kulturell HCMV, histologisch Eulenaugenzellen und immunhistologisch HCMV-Proteine nachweisen (62). Die Bedeutung dieser Befunde ist jedoch unklar.

1.2.2.3 Neurologische Erkrankungen

Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen bei HIV-Infizierten sind die Enzephalitis und die Myelitis/Polyradiculitis (63; 64). Die Enzephalitis verläuft klinisch rascher als die HIV-assoziierte Demenz, die Myelitis führt häufig zu Querschnittssyndromen auf Höhe der befallenen Strukturen. Beiden Erkrankungen gemein ist das Auftreten bei fortgeschrittenem Immundefekt und die oft schwierige Diagnose.

Letzteres hat sich seit Entwicklung der PCR jedoch gebessert. Der Nachweis des Virus im Liquor von HIV-Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom nährt den Verdacht, dass ein causaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten des HCMV-Virus und dem Syndrom besteht (65).

1.2.2.4 Pneumonie und andere Manifestationen

HCMV-verursachte Pneumonien sind bei HIV-Patienten im Gegensatz zu Knochenmarktransplantierten relativ selten (54). Gleichwohl kann vor allem bei Pneumocystis carinii Pneumonien HCMV häufig kulturell nachgewiesen werden (66). Die pathogenetische Rolle des HCMV wird hierbei allerdings angezweifelt, da die radiologisch sichtbaren und klinischen Symptome auch ohne antivirale Therapie unter antiparasitärer Chemotherapie vollständig rückläufig sind (67). Autoptisch lässt sich bei HIV-Infizierten eine hohe Zahl von Organschäden nachweisen, die durch HCMV verursacht worden sind. Nicht immer sind diese Veränderungen, die in nahezu allen Organsystemen auftreten können, korreliert mit vor dem Tode aufgetretenen Krankheitszeichen (68). Vereinzelt sind HCMV-Erkrankungen anderer Organsysteme beschrieben, wie Pankreatididen, Cholangitiden, Adrenalitiden und Myokarditiden (54).

1.2.2.5 Epidemiologie der HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion

Bei der Planung therapeutischer Strategien dienen Inzidenz, Risikofaktoren und Prognose von HCMV-Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten als wichtige Daten zur Erstellung von Differentialdiagnosen. Dabei ist die Bestimmung der Inzidenzrate problembehaftet. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass diese Erkrankung vor allem bei fortgeschrittenem Immundefekt auftritt, das Risiko jedes individuellen Patienten steigt also wahrscheinlich mit dem Grad seiner Immundefizienz. Auch das Bezugsintervall ist nicht einfach einzugrenzen: ein HIV-Patient kommt meist mit einer kommt meist mit einer unbekannt lang bestehenden HIV-Infektion in die medizinische Betreuung, das Beobachtungsintervall ist damit linkszensiert. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Berechnung der Rate der Patienten, bei

denen eine HCMV-Erkrankung diagnostiziert wird. Diese Rate wird offensichtlich durch konkurrierende Ereignisse mitbestimmt: ein Patient, der z.B. an einer Pneumocystis carinii Pneumonie verstirbt, ist nicht länger dem Risiko einer HCMV-Erkrankung ausgesetzt. Bei der Berechnung der einfachen Rate wird dieser Patient als nicht HCMV-erkrankt berechnet, bei der Berechnung nach der Produkt-Limit-Methode (Kaplan-Meier-Methode), vor allem angewandt bei der Bestimmung von Überlebenswahrscheinlichkeiten (69), wird dieser Patient als nicht mehr dem Risiko ausgesetzt betrachtet und nur der Rest der Kohorte geht in die weitere Berechnung ein.

1.2.2.6 Besondere diagnostische Probleme der HCMV-Erkrankungen bei HIV-Infektion

Da die Serologie für die Diagnostik-wie schon erwähnt-weitgehend unbrauchbar ist, wird die Diagnose der HCMV-Retinitis in der Regel klinisch gestellt werden, was bei einer gastrointestinalen bzw. neurologischen Erkrankung aufgrund der Vielzahl von fraglichen Pathogenen nicht möglich ist. Eine gastrointestinale HCMV-Erkrankung wird durch eine endoskopische Untersuchung mit kulturellem und histologischem Nachweis des Virus diagnostiziert. Der histologische Nachweis ist dabei wenig sensitiv, die kulturellen Methoden dagegen oft sehr aufwendig und Zeitintensiv (70). Diese Umstände machen oft Zusatzuntersuchungen notwendig. So ist der Nachweis von HCMV-DNA mittels in-situ-Hybridisierung oder PCR und von HCMV-Proteinen mittels Immunhistologie möglich, was die Sensitivität deutlich erhöht (70). Der Nachweis von HCMV-Proteinen in Leukozyten wurde erstmals untersucht als Marker bei HCMV-Reaktivierungen und Erkrankungen nach Nieren-und Knochenmarkstransplantationen (71; 72). Gleichzeitig wurde der Nachweis von HCMV-DNA mittels PCR in Leukozyten, Plasma und Liquor als Marker einer HCMV-Replikation eingeführt (73; 74). Beim Nachweis einer HCMV-Replikation sind diese Methoden sensitiver und schneller als kulturelle Methoden, ihre Spezifität für die Diagnose einer Erkrankung bei diesen Patienten ist jedoch etwas geringer.

1.3. Prophylaxe und Therapie der HCMV-Erkrankung

1.3.1. Infektionsprophylaxe

Die effektivste Infektionsprophylaxe besteht in der Vermeidung von Infektion beim Sexualverkehr und Vermeidung der Transfusion von infizierten Blutbestandteilen. Die Wirksamkeit von sog. Barriere-Methoden zur Infektionsprophylaxe von HCMV ist nicht durch Daten belegbar, naheliegend ist aber eine Analogie zu den Daten zur Vermeidung von HIV-Infektion und Hepatitis B (75). Dies sollte Bestandteil der Beratung in der Betreuung HIV-infizierter Patienten sein, wenngleich ein Großteil der HIV-infizierten Patienten ohnehin bereits HCMV-seropositiv ist. Der Infektionsweg über Blutbestandteile, vor allem Erythrozytenkonzentrate, wahrscheinlich mit infizierten Leukozyten, ist bekannt und kann im Wesentlichen durch zwei Maßnahmen umgangen werden: Die Transfusion HCMV- seronegativer Hochrisikopatienten (z.B. nach Knochenmarktransplantation) sollte nur mit Produkten seronegativer Spender erfolgen oder es sollte eine Filtration von Leukozyten vorausgehen (76). Eine Infektionsprophylaxe selbst bei bereits seropositiven immunkompromittierten Patienten kann insofern sinnvoll sein, weil die bestehende Immunität eventuell typspezifisch sein könnte. Allerdings liegen hierzu keine Daten vor.

1.3.2. Aktive und passive Immunisierung

Eine aktive Immunisierung wurde bisher nur mit unzureichendem Erfolg durchgeführt. Die Towne-Vakzine, eine attenuierte Lebendvakzine, ist wenig immunogen und damit nur unzureichend wirksam (77; 78). Da man bei seropositiven Patienten neutralisierende Antikörper gegen HCMV nachweisen konnte, wurde eine passive Immunisierung von organ-und knochenmarktransplantierten Patienten durchgeführt. Wie randomisierte, prospektive Studien zeigten, gab es geringe, positive Effekte auf das Auftreten einer Virusreplikation, aber keine Verminderung der Erkrankungsraten bei der Gabe von HCMV-Immunglobulinen (13; 14; 15; 16; 17). Bei HIV-Infizierten wurde eine positive Wirkung dieser Immunglobuline nie nachgewiesen.

1.3.3. Antiretrovirale Therapie

Die Monotherapie mit Nukleosidanaloga spielt aufgrund ihrer mangelnden virologischen Wirksamkeit heute praktisch keine Rolle mehr. Mit ihr ließ sich bei weniger als 10% der Patienten ein ausreichendes Ansprechen erreichen. Auf die Kombination von zwei Nukleosidanaloga sprachen maximal 40% der Patienten an. Erst die Kombination von Nukleosidanaloga mit Proteasehemmern und nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase Hemmern führten zu Ansprechraten zwischen 60% und 90%. Diese Therapieformen wurden dann als highly active antiretroviral therapie (HAART) bezeichnet. Da diese Form inzwischen zur Standardtherapie geworden ist, wird sie auch häufig nur als ART (antiretrovirale Therapie) bezeichnet.
Standardmäßig werden zwei Kombinationsformen eingesetzt:
Zwei nukleosid/Nukleotidanaloga plus

1. einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)

2. einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (PI)

Oberstes Ziel der Therapie ist die Verhinderung der klinischen Progression der Erkrankung, welche gekennzeichnet ist durch das Auftreten von AIDS-Manifestationen, anderen HIV-assoziierten Komplikationen oder Tod. In der Praxis hat sich gezeigt, dass dazu die Suppression der Virusreplikation auf ein möglichst niedriges Niveau die beste Voraussetzung ist. Das bedeutet eine Absenkung der Virus-RNA im Plasma auf weniger als 50 Kopien/ml, der Nachweisgrenze der aktuellen Tests. Von einem virologischen Therapieerfolg spricht man dann, wenn eine dauerhafte Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze gelingt. Mit der Reduktion der Virusreplikation steigt gleichzeitig die CD4-Zellzahl im Blut an und es findet eine langsame Rekonstitution des Immunsystems statt. Dieser Anstieg hat zur Folge, dass auch eine Rekonstitution der Immunantwort gegen opportunistische Erreger stattfindet. Ein Aufbau einer Immunität gegen das HIV wird jedoch trotz Anstiegs der CD4-Zellzahl nicht erreicht. Der klinische Therapieerfolg ist weit schwieriger zu beurteilen. Er ist abhängig vom virologischen und

immunologischen Erfolg/Versagen der Therapie. Wie ist es aber im Einzelfall möglich zu sagen, was durch die Therapie alles verhindert werden konnte? So wird der klinische Erfolg anhand klinischer Endpunkte (AIDS-Erkrankung, Tod) bewertet. Umgekehrt wird eine AIDS-Erkrankung oder der Tod des Patienten als Therapieversagen eingestuft. Aber auch Fälle, bei denen Patienten schwere Nebenwirkungen entwickeln, müssen als Therapieversagen gewertet werden. Trotz der zweifellos großartigen Erfolge der ART, hat diese Therapieform natürlich ihre Grenzen. So wird eine Eradikation in absehbarer Zeit wohl nicht möglich sein. Auch die Ausbildung von Resistenzen kann den Erfolg der Therapie schmälern, unabhängig davon, ob initial eine Primärresistenz vorlag oder eine Resistenzentwicklung stattgefunden hat. Solche Resistenzentwicklungen treten häufig bei zu geringen Wirkstoffspiegeln auf, wie sie bei Therapieunterbrechung oder nicht regelhafter Einnahme der Medikamente vorkommen. Eine Primärresistenz kann durch Tests festgestellt werden, soweit die Viruslast oberhalb von 500 Kopien/ml liegt. Anhand retrospektiver Kohortenstudien konnte klar gezeigt werden, dass eine wirksame Therapie die Komplikationen der HIV-Infektion reduziert und ein eindeutiger Zusammenhang besteht zwischen der Senkung der Viruslast und der verringerten Häufigkeit von Erkrankung oder Tod durch HIV-bedingte Komplikationen. Zwar ist eine konkrete Aussage über die Prognose von HIV-Patienten mit antiretroviraler Therapie noch nicht möglich, da es die Therapie in ihrer jetzigen Form erst seit ca. 15 Jahren gibt. Die Daten über Morbidität und Mortalität ermöglichen jedoch Modellrechnungen, die zumindest eine Abschätzung der Prognose zulassen. Grundsätzlich gesprochen hat sich die HIV-Infektion aber mit der antiretroviralen Therapie von einer innerhalb weniger Jahre sicher zum Tod führenden Erkrankung zu einer chronischen, behandelbaren Krankheit gewandelt.

1.4 Fragestellung

1.4.1. Hintergrund

Seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (hochaktive antiretrovirale Therapie, HAART) haben HIV-infizierte Patienten eine deutlich bessere Prognose. Besonders die mediane Überlebenszeit von Patienten mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion (CD4<100/ml oder nach opportunistischer Infektion) ist mit mehr als 5 Jahren deutlich länger als dies vor Einführung der HAART der Fall war (damals etwa 2 Jahre). Außerdem sind die Häufigkeiten opportunistischer Infektionen stark rückläufig und zwar sowohl als Erstmanifestation als auch als Rezidiv.

1.4.2. Ziel der Arbeit

In der hier durchgeführten Arbeit sollen zwei Fragen untersucht werden:

1. In welchen klinischen Situationen und bei welchen Patienten tritt heute eine CMV-Erkrankung auf (Abstand der Diagnose zu der der HIV-Infektion, aktuelle CD4-Zellzahl und Therapiestatus der HIV-Infektion)?

2. Wie ist die Prognose der HIV-infizierten Patienten nach Auftreten einer CMV-Erkrankung heute und welche Einflussfaktoren sind relevant für die Prognose?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten aus der ClinSurv-Kohorte des Robert Koch-Instituts mit einer Diagnose einer CMV-Erkrankung vom 01.01.1998 bis 31.12.2006 und einer Beobachtungszeit entweder bis zum Tod oder mindestens über 12 Monate. Damit sollte bis zum Stichtag der Verlaufsbeobachtung eine mindestens zweijährige mediane Beobachtung möglich sein.

2.1.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde retrospektiv anhand der Datenbank der ClinSurv-Studie des Robert-Koch-Instituts vorgenommen.

2.1.3. Basisdaten

Als Basisdaten wurden erhoben:

1. Alter: als Zeitpunkt wurde das Alter des Patienten bei Diagnosestellung HCMV gewählt.

2. Zeitpunkt der Diagnose HIV positiv: der Zeitpunkt, an dem der Patient wahrscheinlich zum ersten Mal positiv getestet wurde.

3. Zeitpunkt des Auftretens der ersten HCMV-Erkrankung (Zeitpunkt der Diagnosestellung).

4. CD4-Zellzahl und Viruslast bei Diagnose HCMV als Baseline.

5. Zeitpunkt der Diagnose AIDS

6. Beginn, Art und Dauer der antiretroviralen Therapie:

Als Beginn wurde das Datum der ersten dokumentierten Therapie vor Auftreten einer CMV-Erkrankung gewählt. Die Art der Therapie wurde kategorisiert in

- keine Therapie
- Monotherapie
- Zweifachtherapie
- HAART

Auch die Dauer der Therapie wurde in Kategorien eingeteilt:

- weniger als sechs Monate
- sechs Monate bis zwei Jahre
- mehr als zwei Jahre

vor Auftreten einer CMV-Erkrankung.

7. Status des Patienten am Stichtag:
Am Stichtag, dem 30.06.2008, erfolgte eine Überprüfung über den Verbleib der Patienten, wobei zwischen tot oder lebend unterschieden wurde. War der Patient verstorben, wurde das Todesdatum als Statusdatum gewählt, bei lebenden Patienten wurde das letzte Kontaktdatum zur Zensierung herangezogen.

2.1.4. Verlaufsbeobachtung

Aufgenommen in die Verlaufsbeobachtung wurden die CMV-Ersterkrankung der Patienten, welche nach Kategorien (CMV-Retinitis, CMV-Gastroenteritis, undifferenzierte CMV-Erkrankung) unterschieden wurden. Ebenfalls in ihrem Verlauf beobachtet wurden die Daten über die CD4-Zellzahlen und die Viruslastdaten jeweils nach der Ersterkrankung an CMV.

2.2 . Methoden

Mit den gewählten Ein-und Ausschlusskriterien wurden 319 Patienten mit Diagnose einer CMV-Erkrankung als AIDS-Diagnose identifiziert. Da

nur bei 170 Patienten eine CMV-Retinitis oder CMV-Gastroenteritis oder beides diagnostiziert wurde, wurden nur diese Fälle ausgewertet. Die Analyse der Prognose erfolgte bei allen Patienten mit einer mindestens 12-monatigen Beobachtungszeit, also bei allen Patienten mit o.g. Diagnose bis 30.06.2008. In die Überlebenszeitanalyse einbezogen wurden als Prognosefaktoren das Alter, die Risikokategorie der Übertragung, der Zeitpunkt des Auftretens der CMV-Erkrankung nach der Diagnosestellung HIV, Art, Dauer und Zeitpunkt der Therapie sowie die Entwicklung der CD4-Zellzahl und der Viruslastverlauf.
Die CD4-Zellzahl und der Viruslastverlauf ändern sich unter Therapie, weshalb diese beiden Größen als zeitabhängige Kovariate definiert wurden.
Dabei wurde die aktuelle CD4-Zellzahl quartalsweise benutzt . Die aktuelle Viruslast wurde in drei Kategorien eingeordnet:

1 unterhalb der Nachweisgrenze
2 von nachweisbar bis 1000 Kopien/ml
3 mehr als 1000 Kopien/ml

3. Statistik

Die Überlebenszeiten der Patienten wurden mittels Kaplan-Meier Analysen bestimmt, Risikofaktoren für das Überleben wurden mittels Kaplan-Meier bzw. Cox-proportional-hazard-Methode mit der Statistiksoftware SPSS 15.0 für Windows bestimmt.

3.1. Allgemeine Datenanalyse

In einem ersten Schritt wurden die Parameter erarbeitet, deren Einfluss auf die Überlebenszeiten nach HCMV-Erkrankung untersucht werden sollte. Anschließend wurden die direkt erhobenen und die indirekt gewonnenen Parameter einer rein deskriptiven statistischen Analyse unterzogen.

3.2. Kaplan-Meier-Analyse

In einem zweiten Schritt wurden mittels der Kaplan –Meier-Methode die oben beschriebenen Parameter bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht. In dem Modell des Kaplan-Meier-Verfahrens findet das Problem der Unvollständigkeit der Daten durch Zensierung, also unter anderem das Ausscheiden von Patienten aus der Verlaufsbeobachtung vor Eintritt des Todes an AIDS-dem Ende der Verlaufsbeobachtung, seine Berücksichtigung. Nach Kaplan und Meier (79) wird die Überlebenswahrscheinlichkeit S zum Zeitpunkt (S(t)) durch die Formel

$$S(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - {}^{d_j}/_{n_j}\right)$$

geschätzt. Hierbei sind $0 < t_1 < t_2 <$ ..... die in dem Patientenkollektiv beobachteten geordneten Todeszeitpunkte. n_j ist die Anzahl der unmittelbar vor dem Zeitpunkt t_j in der Studie befindlichen, noch nicht verstorbenen und nicht zensierten Patienten und d_j die Anzahl der zum Zeitpunkt t_j verstorbenen Patienten. Diese Formel liegt den Schätzungen für die Überlebenswahrscheinlichkeiten sowie der Schätzung für den Median zugrunde.

3.3. Cox-Proportional Hazard Analyse

Ebenso wie im Kaplan-Meier Verfahren findet im Cox-Modell das Problem der Unvollständigkeit der Daten durch Zensierung, also das Ausscheiden von Patienten aus der Verlaufsbeobachtung vor Eintritt des Todes an AIDS, dem Endpunkt der Verlaufsbeobachtung, seine Berücksichtigung. Die Risikofaktoren wurden zunächst als monovariate Risikofaktoren berechnet. Die Risikofaktoren mit einer Signifikanz von mindestens 0,05 wurden in einem multivariaten Modell geprüft. Dabei wurde die rückwärtsgerichtete LR-Methode benutzt. Dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (80) liegt die Annahme zugrunde, dass die momentane Mortalitätsrate oder Hazard-Funktion h(t) von der Form

$$H(t) = h_i0\,(t) \times \exp(\beta_i1\, x_i1 + \beta_i2\, x_i2 + \ \ldots\ \beta_in\, x_in\ )$$

ist. In den Kovariablen $x_1, x_2 \ldots x_n$ können hierbei beliebig viele Parameter auf ihre Risikorelevanz hin überprüft werden. Zum einen lassen sich kategorische Variablen, zum anderen aber auch Variablen mit einem stetigen Merkmal integrieren. Die sogenannte Baseline-Hazard-Rate $h_0(t)$ ist in diesem Modell ein von den Kovariablen unabhängiger Beitrag zur Mortalitätsrate. Die Hazard Funktion h(t) hängt eng mit der oben

beschriebenen Überlebenszeit S(t) zusammen. Es besteht zwischen beiden Größen die Beziehung

$$S(t) = \exp\left(-0 \int t \; h(x)dx\right).$$

Der Quotient der Hazardraten h(t) zweier Werte einer Variablen ist nach der obigen Formel eine konstante Größe. Diese Konstante lässt sich als relatives Risiko zwischen den beiden Werten interpretieren.

In der durchgeführten Analyse wurden für monovariate Cox-proportional-hazard Analysen der einfache Einschluss der betreffenden Einflussfaktoren jeweils als stetige bzw. kategorische Variable untersucht. Im multivariaten Modell wurde für die Beurteilung der verschiedenen Variablen die maximum-likelihood Methode mit der schrittweisen Entfernung nicht-signifikanter Einflussfaktoren gewählt. Dabei wurden jeweils Variablen ausgeschlossen, bei denen die Signifikanz > 0,1 in Bezug auf das Modell betrugen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Die Patienten, bei denen vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2006 eine CMV-Erkrankung diagnostiziert wurde, wurden in die Studie einbezogen. Dabei wurden nur 170 Patienten eingeschlossen, die die in 2.1.3 genannten Kriterien erfüllten.

4.1.1. Alter

Bei Eintritt der CMV-Erkrankung lag der Median bei 41,6 Jahren, dabei war der jüngste Patient 22,7 Jahre und der älteste 78,5 Jahre alt.

Tab. 4.1.1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt der CMV-Erkrankung:

N	Gültig	170
	Fehlend	0
Median		41,6
Minimum		22,7
Maximum		78,5
Perzent. 25		35,7

75		49,1

4.1.2. Geschlecht

Von den 170 beobachteten Patienten waren 143 männlichen Geschlechts.
Das entspricht 84,1% der Patienten. 27 Patienten waren weiblich, entsprechend 15,9% des Kollektivs.

Tab. 4.1.2: Geschlecht

	Anzahl	Prozent
Männlich	143	84,1
Weiblich	27	15,9
Gesamt	170	100,0

4.1.3. Risiken der HIV-Übertragung

Der größte Teil der Patienten, nämlich 93, gab an, sich über homosexuelle Kontakte infiziert zu haben. Dies entspricht einem Anteil von 54,7%. Bei 26 Patienten war der Infektionsweg vermutlich heterosexueller Kontakt, was sie zur zweitgrößten Gruppe mit einem Anteil von 15,3% macht. 18 Patienten (10,6%) hatten sich in Endemiegebieten infiziert. Bei 7,6% (13 Patienten) wurde die Infektion durch Gebrauch von intravenösen Drogen übertragen. 3 der Patienten (1,8%) litten an einer Hämophilie und hatten sich durch Bluttransfusion infiziert. Bei nur einem Patienten (0,6%) war die Infektion auf Prä-bzw. perinatalem Weg übertragen worden. Für 16 Patienten (9,4%) konnte kein Übertragungsweg eruiert werden.

Tab. 4.1.3: Verteilung der Übertragungsrisiken

	Anzahl	Prozent
homosexuell	93	54,7
heterosexuell	26	15,3
Endemiegebiet	18	10,6
i.V. Drogen	13	7,6
Bluttransfusion	3	1,8
Prä/perinatal	1	0,6
unbekannt	16	9,4

4.1.4. Jahr des positiven HIV-Tests

In der Tabelle 4.4 ist die Anzahl der Patienten, die im jeweiligen Jahr HIV-positiv diagnostiziert wurden, aufgeführt. Bei 9 Patienten konnte das Jahr der positiven HIV-Diagnose nicht ermittelt werden.

Tab. 4.1.4: Jahr des positiven HIV-Tests

Jahr	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Anzahl	1	2	5	4	2	2

Jahr	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Anzahl	3	7	3	10	5	5

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Anzahl	7	8	6	8	9	8

Jahr	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl	10	18	10	10	10	8

4.2. CMV-Erkrankungen

4.2.1. Diagnosezeitpunkt der CMV-Erkrankung

In der Tabelle 4.5 ist die Verteilung aller 170 Patienten auf die Diagnosejahre dargestellt. Unterschieden wird dabei nach der Diagnose CMV-Retinitis und CMV-Gastroenteritis.

Tab. 4.2.1: Diagnose der CMV-Erkrankungen nach Kalenderjahren

Jahr	1998	1999	2000	2001	2002
Retinitis	7	10	15	11	16
Gastroent.	6	3	4	7	8

Jahr	2003	2004	2005	2006
Retinitis	10	13	7	12
Gastroent.	8	7	18	10

4.2.2. Zeitlicher Abstand der HIV-Diagnose zur CMV-Diagnose

Bei 161 Patienten konnte der Abstand von der HIV-Diagnose bis zur CMV-Diagnose ermittelt werden. Bei 9 Patienten war dies aufgrund der fehlenden Angaben zum HIV-Diagnosedatum nicht möglich.
Im Mittel betrug der Abstand 4,9 Jahre. Der Median lag bei 2,1 Jahren. Die längste Zeitspanne zwischen der HIV- Diagnose und der CMV-Diagnose betrug 21 Jahre (Maximum). Das Minimum, also das kürzeste Intervall zwischen HIV- und CMV-Diagnose lag bei -0,2 Jahren. Das bedeutet, dass in diesem Fall die CMV-Diagnose bereits kurz vor der HIV-Diagnose gestellt wurde.

Tab. 4.2.2: Zeitdifferenz HIV-CMV-Diagnose in Jahren

	Gültig	161
	Fehlend	9
Mittelwert		4,9
Median		2,1

Minimum		-0,2
Maximum		21,0

In den ersten 6 Monaten nach der HIV-Diagnose wurde bei 102 Patienten eine CMV-Erkrankung diagnostiziert, das entspricht einem Anteil von 60%. Nach 12 Monaten wiesen 138 Patienten, also 81,2 % eine CMV-Erkrankung auf.

4.2.3. Anzahl von Patienten mit vorheriger C-Diagnose (AIDS)

Die Ermittlung der Anzahl derjenigen Patienten, bei denen bereits eine AIDS-Diagnose vor der CMV-Erkrankung gestellt wurde, ergab folgende Werte: 88 Patienten hatten kein AIDS vor der CMV-Diagnose. Das entspricht einem Anteil von 51,8%. Bei 82 Patienten wurde AIDS vor der CMV-Erkrankung diagnostiziert, was 48,2% der untersuchten Kohorte entspricht.

Tab. 4.2.3: Diagnose AIDS vor CMV

	Anzahl	Prozent
Kein AIDS vor CMV	88	51,8
AIDS vor CMV	82	48,2

4.3. CD4-Zellzahl und Viruslast

4.3.1. CD4-Nadir vor einer CMV-Erkrankung

Die Zahl der CD4-Zellen am Ausgangspunkt vor einer CMV-Erkrankung konnte bei 97 Patienten ermittelt werden. Für 73 Patienten gab es dazu keine Werte.
Im Mittel lag der CD4-Nadir bei 105,1/µl. Der Median lag bei 50,0/µl. Als Minimalwert wurden 0 CD4-Zellen/µl festgestellt, als Maximum wurden 872 CD4/µl erreicht. Die IQR (interquartile range) reichte von 19,5/µl (25% Perzentile) bis 134,5/µl (75% Perzentile).

4.3.2. Viruslastmaximum vor einer CMV-Erkrankung

Das Viruslastmaximum vor Eintritt einer CMV-Erkrankung konnte bei 94 Patienten ermittelt werden. Zu 76 Patienten lagen dazu keine Daten vor. Der Median wurde bei 285500,0 Kopien/ml ermittelt. Das Minimum lag bei -50 Kopien/ml, also vollständiger Supprimierung. Als Maximum ergab sich ein Wert von 2 850000 Kopien/ml. Die IQR dehnte sich von 73224,3
Kopien/ml (25% Pezentile) bis 501187,0 Kopien/ml (75% Pezentile) aus.

4.3.3. CD4-Werte bei diagnostizierter CMV-Erkrankung

Es lagen 117 gültige Werte in dieser Kategorie vor. Zu 53 Patienten konnten keine Angaben hinsichtlich der CD4-Zellzahl eruiert werden. Der Median der Zellzahl lag bei 76,0. Die geringste Zahl von Zellen waren 0, das Maximum wurde mit 872 erreicht. Die IQR erstreckte sich von 24,0 (25% Perzentile) bis 170,0 (75% Perzentile).

Tab. 4.3.3: CD4-Zellzahl bei diagnostizierter CMV

	Gültig	117
	Fehlend	53
Median		76,0
Minimum		0
Maximum		872
Perzentile 25		24,0
Perzentile 75		170,0

4.3.4. Viruslast bei diagnostizierter CMV-Erkrankung

Es waren für 116 Patienten gültige Werte verfügbar (68,2%). Für 54 Patienten konnte die Viruslast zum Zeitpunkt CMV-Erkrankung nicht

ermittelt werden(31,8%). Der Median befand sich bei 44143,0 Kopien/ml. Die geringste Viruslast wurde mit -500 ermittelt, das Maximum wurde mit 1 852200 Kopien/ml erreicht. Die IQR bewegte sich in einem Bereich von 637,3 Kopien (25% Perzentile) bis 204001,0 Kopien/ml (75% Perzentile). Bei 15 Patienten erreichte die Viruslast negative Werte. Das entspricht einem Prozentsatz von 12,9.

Tab. 4.3.4: Viruslast bei CMV in Kopien/ml

	Gültig	116
	Fehlend	54
Median		44143,0
Minimum		-500,0
Maximum		1 852200,0
Perzentile 25		637,3
Perzentile 75		204001,0

4.4. Arten und Dauer der Therapie vor einer CMV-Erkrankung

4.4.1. Therapiearten

Die Therapiearten wurden in vier Kategorien eingeteilt:

0: keine Therapie
1: Monotherapie
2: Duotherapie
3: Tripel oder größer (HAART)

Danach wurde unterschieden nach dem Typ der ersten dokumentierten ART und dem Typ der letzten dokumentierten ART, jeweils vor Eintritt einer CMV-Erkrankung.
Von 170 Patienten bekamen 65 keine Therapie, was einem Anteil von 38,2% entspricht. 16 erhielten als erste dokumentierte eine Monotherapie (9,4%). Mit einer Duotherapie wurden 12 Patienten, also 7,1% behandelt. Der größte Teil der Patienten, nämlich 77 (45,3%), erhielt eine Therapie der Kategorie 3.

Bei der letzten dokumentierten ART vor einer CMV-Erkrankung, ergab sich folgendes Bild:
Hier erhielten bereits 104 Patienten (61,2%) eine Therapie der Kategorie 3. Mit einer Duotherapie wurde nur ein Patient versorgt (0,6%), Monotherapie wurde bei keinem der Patienten mehr eingesetzt. 65 Patienten, also 38,2%, waren auch zu diesem Zeitpunkt noch ohne Therapie.

Tab. 4.4.1a: Typ der ersten dokumentierten ART vor CMV

	Anzahl	Prozent
0	65	38,2
1	16	9,4
2	12	7,1
3	77	45,3

Tab. 4.4.1b: Typ der letzten dokumentierten ART vor CMV

	Anzahl	Prozent
0	65	38,2
1	0	0,0
2	1	0,6
3	104	61,2

4.5. Dauer der antiretroviralen Therapie vor einer CMV-Erkrankung

Bestimmt wurde der Zeitraum zwischen dem Beginn einer ART und dem Eintritt einer CMV-Erkrankung. Dies war bei 105 Patienten möglich(61,8%). Bei 65 Patienten konnte darüber keine Aussage getroffen werden(38,2%). Der Median lag bei 0,0 Monaten, die IQR zwischen 0,0 und 1,5 Monaten. Das Minimum wurde bei 0,0 Monaten ermittelt, die längste Zeitspanne zwischen dem Beginn der Therapie und dem Ausbruch einer CMV-Erkrankung betrug 165,0 Monate. Zum Vergleich wurde die Therapiedauer nochmals nur bei den Patienten bestimmt, bei denen zwischen dem Beginn der Therapie und der Diagnose der ersten CMV-Erkrankung tatsächlich eine zeitliche Differenz bestand. Dies waren 27 von 170 Patienten(15,9%). Der Median bei

diesen Patienten lag bei 23,0 Monaten. Die IQR erstreckte sich von 12,0(25%) bis 51,0 Monaten(75%). Der geringste Zeitabstand wurde hier bei 1,0 Monaten ermittelt, das Maximum bei 165,0 Monaten.

Tab. 4.5a: Therapiedauer vor CMV-Erkrankung in Monaten

	Gültig	105
	Fehlend	65
Median		0,0
Minimum		0,0
Maximum		165,0
Perzentile 25		0,0
Perzentile 75		1,5

Tab. 4.5b: Vergleichstabelle

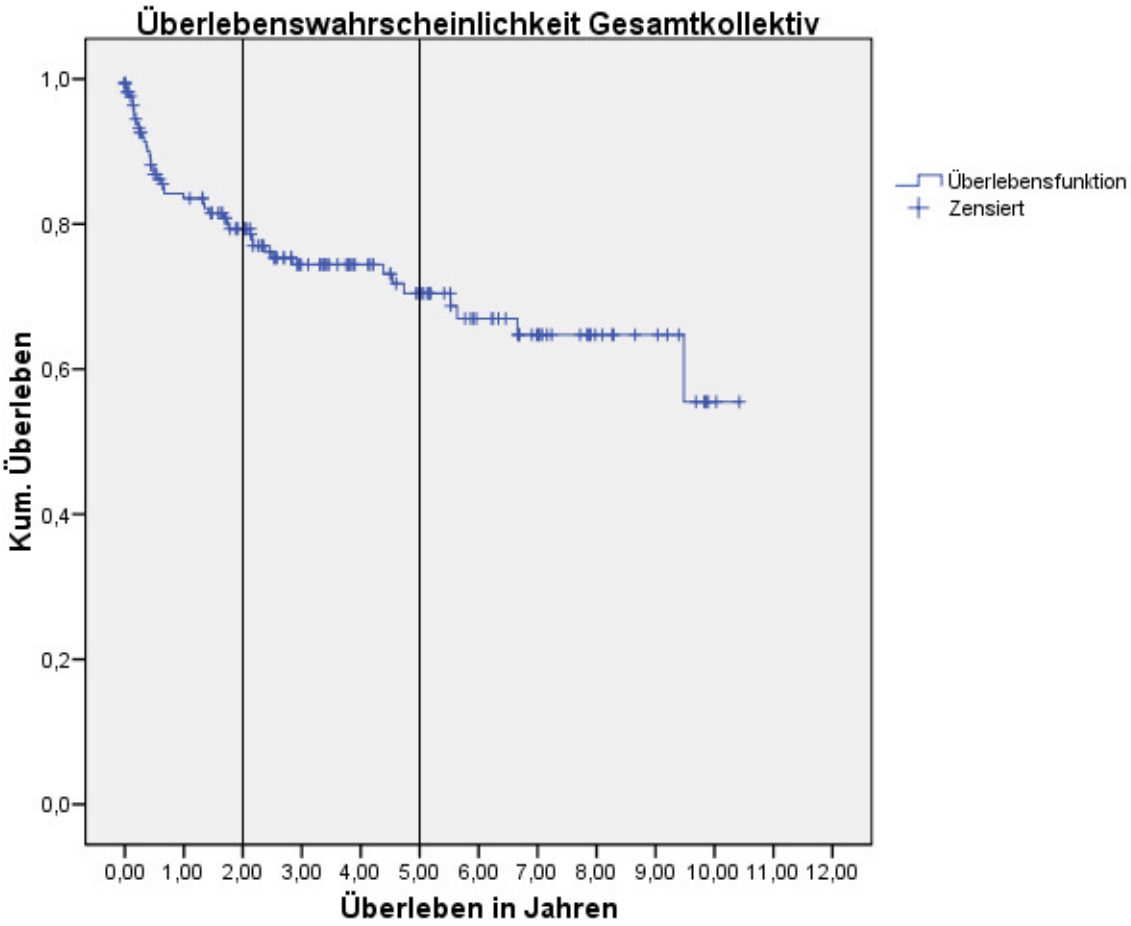
	Gültig	27
	Fehlend	143
Median		23,0
Minimum		1,0
Maximum		165,0
Perzentile 25		12,0
Perzentile 75		51,0

4.6. Überlebenszeiten und einzelne Einflussfaktoren

4.6.1. Überlebenszeit nach CMV-Erkrankung

Die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv der Patienten konnte nicht angegeben werden, da die meisten Patienten im beobachteten Zeitraum überlebten. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach zwei bzw. fünf Jahren 79%, bzw. 70%.

Grafik 1



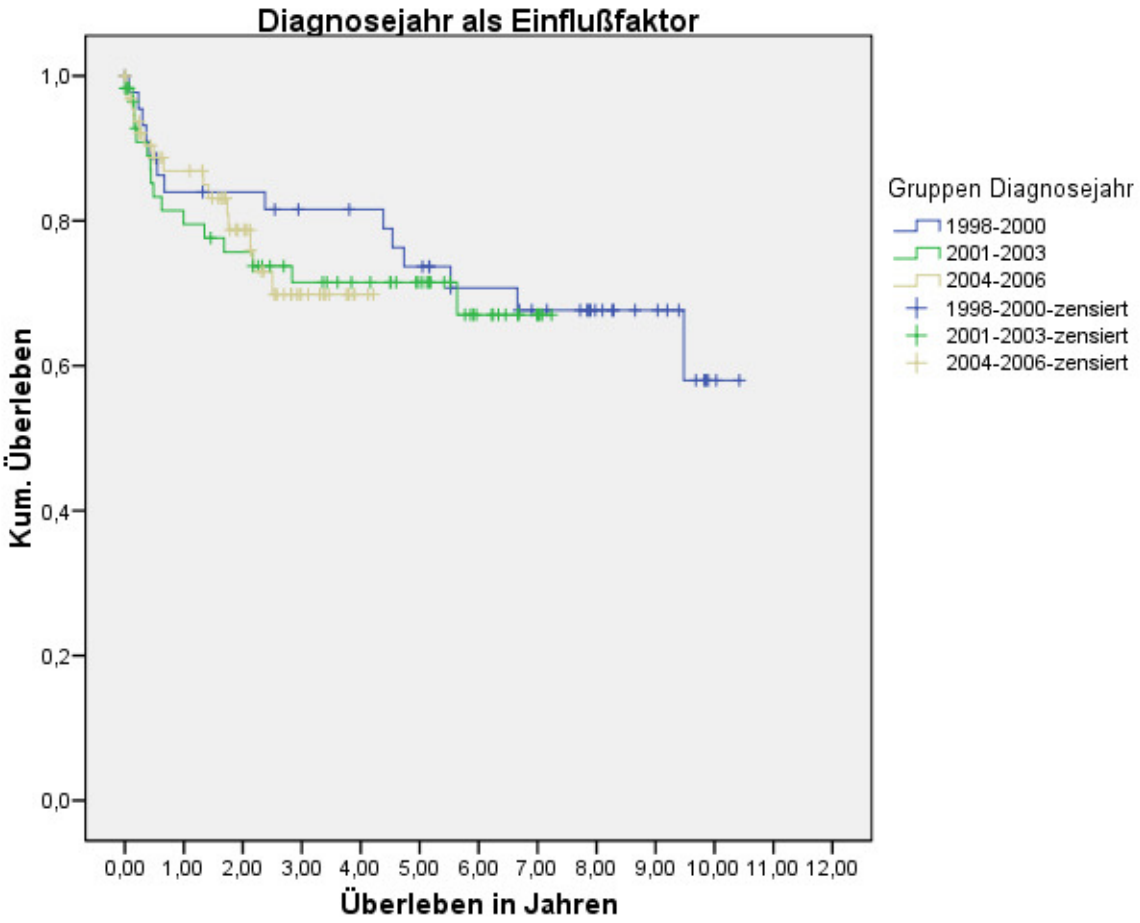
4.6.2. Diagnosejahr als Einflussfaktor

Die Diagnosejahre wurden in Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Jahre 1998-2000
Gruppe 2: Jahre 2001-2003
Gruppe 3: Jahre 2004-2006

In der Gruppe 1 lag die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2, bzw. 5 Jahren bei 81% bzw. 73%. In der Gruppe 2 lagen diese Werte bei 73% bzw. 67%. Die Gruppe 3 erreichte nach zwei Jahren eine Rate von 76%, für die 5-Jahresrate war der Beobachtungszeitraum zu gering. Der Median des Überlebens konnte aus in 4.6.1 genannten Gründen nicht ermittelt werden.

Grafik 2



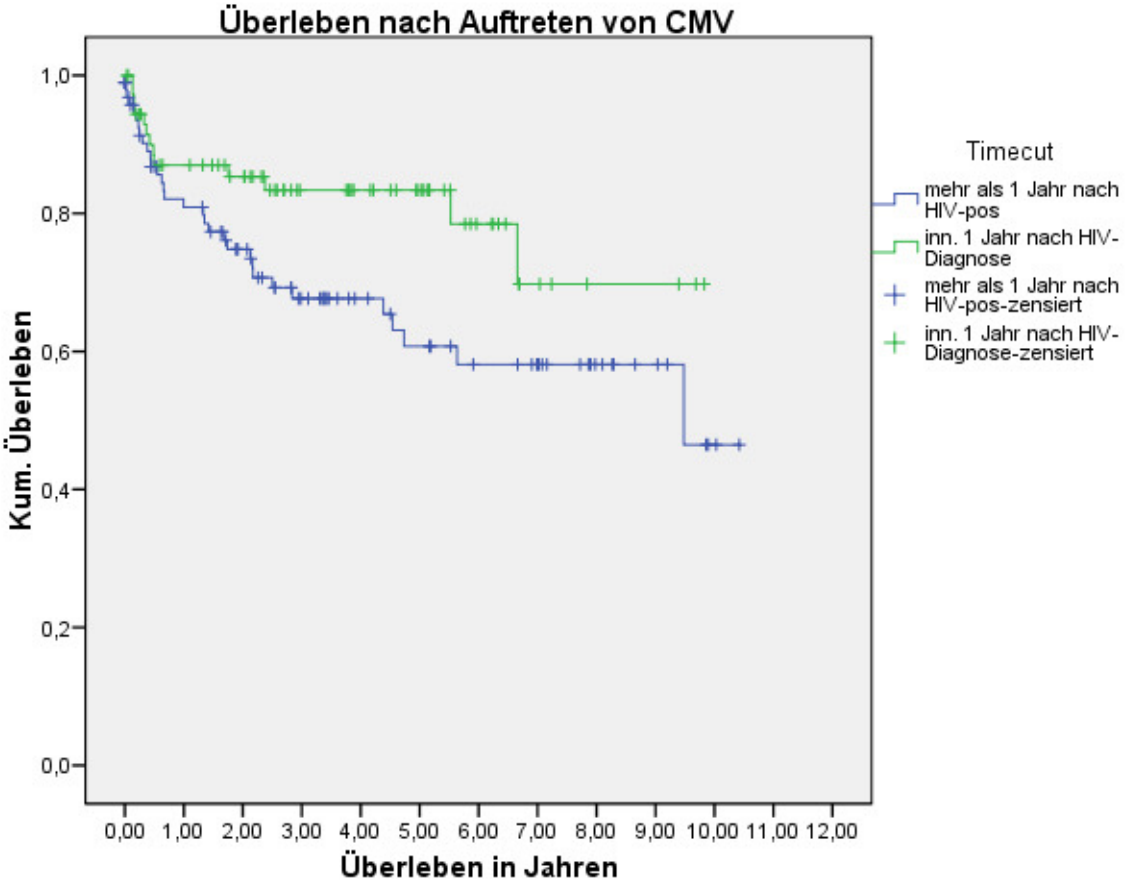
4.6.3. Zeitlicher Abstand von HIV-Diagnose bis Auftreten von CMV als Einflussfaktor

Geprüft wurde, inwieweit ein frühes bzw. spätes Auftreten einer CMV-Erkrankung nach der Diagnose HIV positiv einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. Die Patienten wurden dazu in Gruppen unterteilt:

Gruppe1: Auftreten von CMV später als ein Jahr
Gruppe2: Auftreten von CMV innerhalb eines Jahres.

Die 2-und 5-Jahres-Überlebensraten in der Gruppe eins wurden bei 74% bzw. 61% ermittelt.

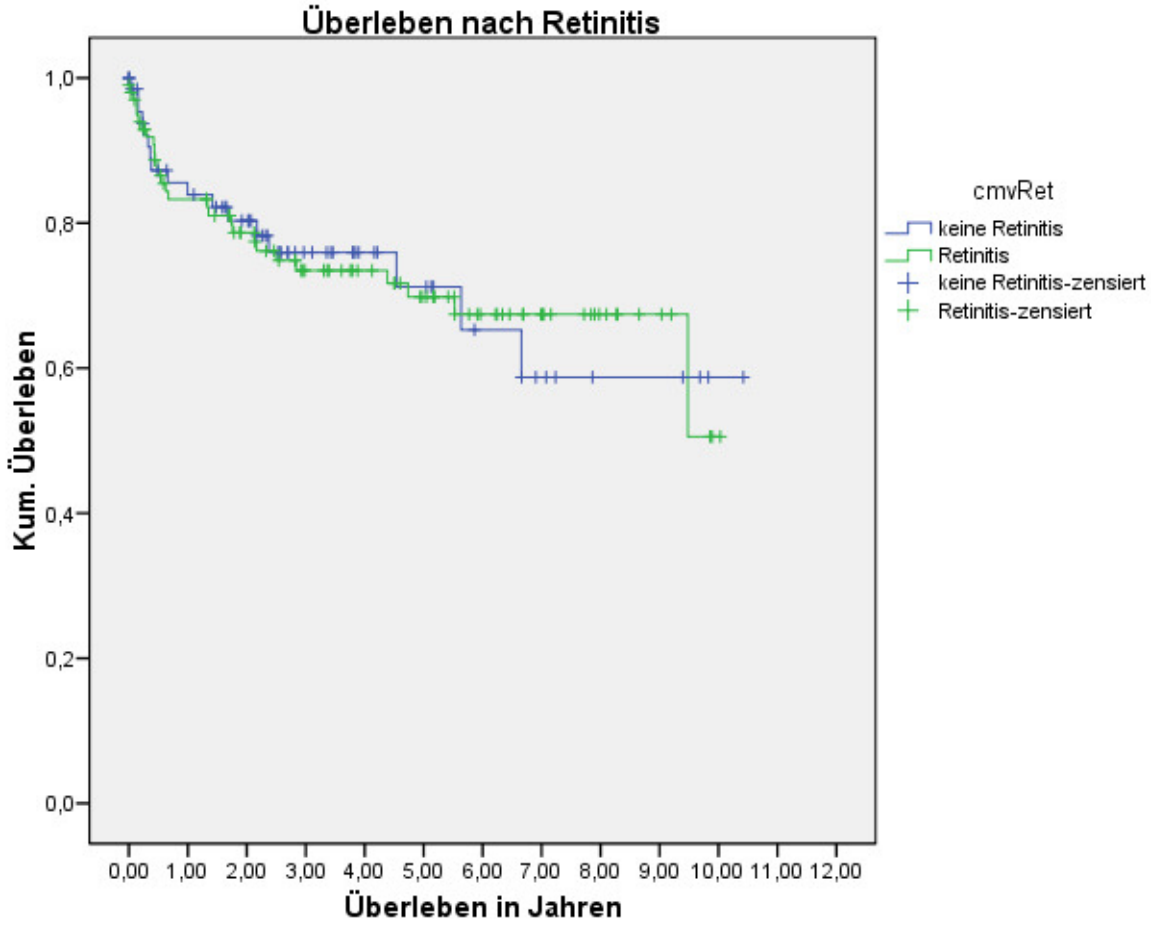
Bei Gruppe zwei ergaben sich Werte von 85% bzw. 78% für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit.
Ein Medianwert war aus o.g. Gründen nicht zu ermitteln.
Grafik 3



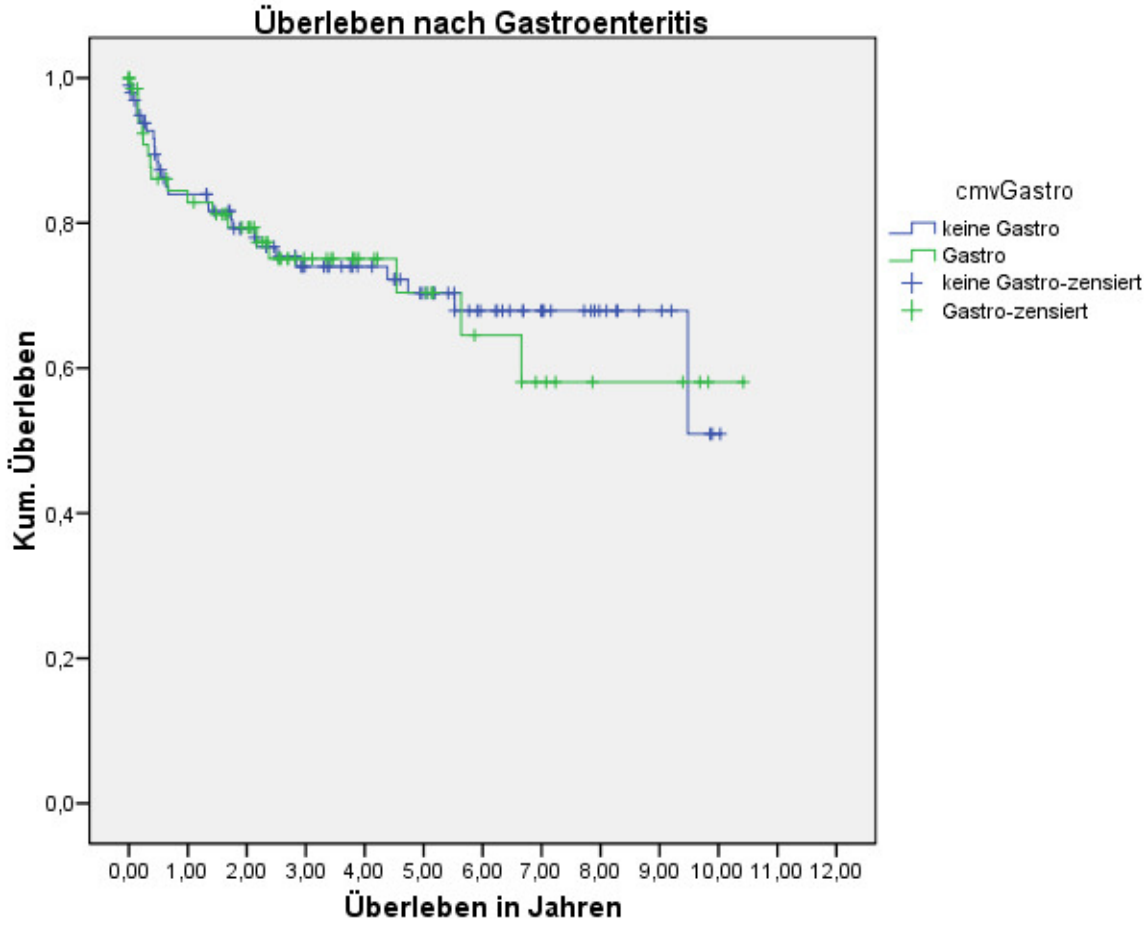
4.6.4. Art der CMV-Erkrankung als Einflussfaktor

Unterschieden wurde hierbei nach Retinitis bzw. Gastroenteritis.
Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 bzw. 5 Jahren betrug bei den Patienten mit Retinitis 77% bzw. 70%.
80% beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren bei denjenigen Patienten, die an CMV-Gastroenteritis erkrankt waren. Nach fünf Jahren hätten diese Patienten noch eine Überlebensrate von 70%. In Grafik 4a und 4b ist dies anschaulich gemacht.

Grafik 4a


Überleben nach Retinitis
Kum. Überleben
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0,00 1,00 2,00 3,00 4,00 5,00 6,00 7,00 8,00 9,00 10,00 11,00 12,00
Überleben in Jahren
cmvRet
keine Retinitis
Retinitis
keine Retinitis-zensiert
Retinitis-zensiert

Grafik 4b



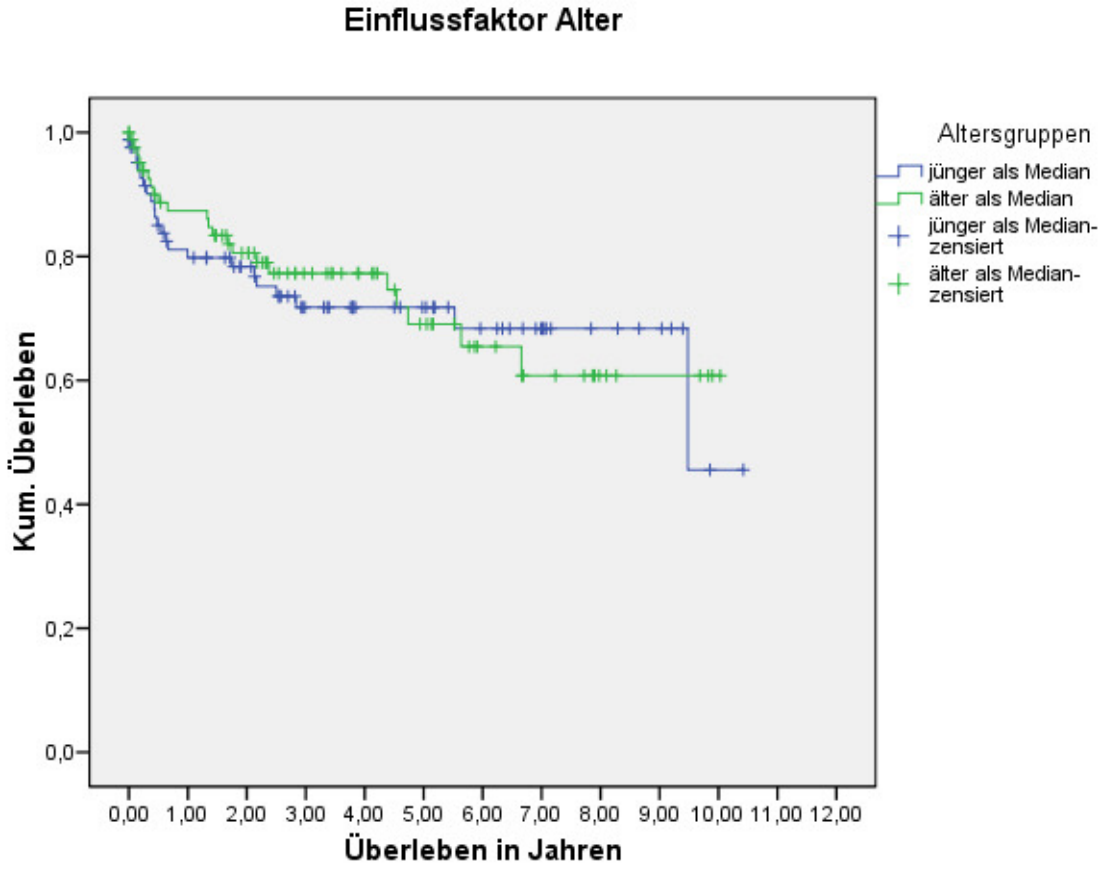
4.6.5. Alter als Einflussfaktor

Um die Einflussgröße Alter zu bestimmen, wurden die Patienten zunächst in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: jünger als der Median
Gruppe 2: älter als der Median.

Der Median des Alters der untersuchten Patienten lag bei 41,6 Jahren und an dieser Stelle erfolgte die Aufteilung der Gruppen.
Die Überlebensrate nach zwei Jahren in Gruppe 1 betrug 78%, diejenige in Gruppe 2, 80%. Nach fünf Jahren wurde noch eine Rate von 69% ermittelt, wobei die beiden Gruppen gleichauf lagen.

Grafik 5



Da Alter jedoch eine stetige Variable ist, wurde diese auch mit einem monovariaten Cox-Modell untersucht. Auch in dieser Analyse war das Alter nicht signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert (p=0,153). Ein möglicher Grund hierfür ist, dass das untersuchte Kollektiv keine sehr breite Altersverteilung aufweist.
Da das Alter aber in der Regel Einfluss auf das Überleben hat, wird diese Variable auch im weiteren Verlauf, dabei aber als stetige Variable berücksichtigt.
Tab. 4.6.1

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
Alter pro Jahr	1,024	0,988-1,049	0,153

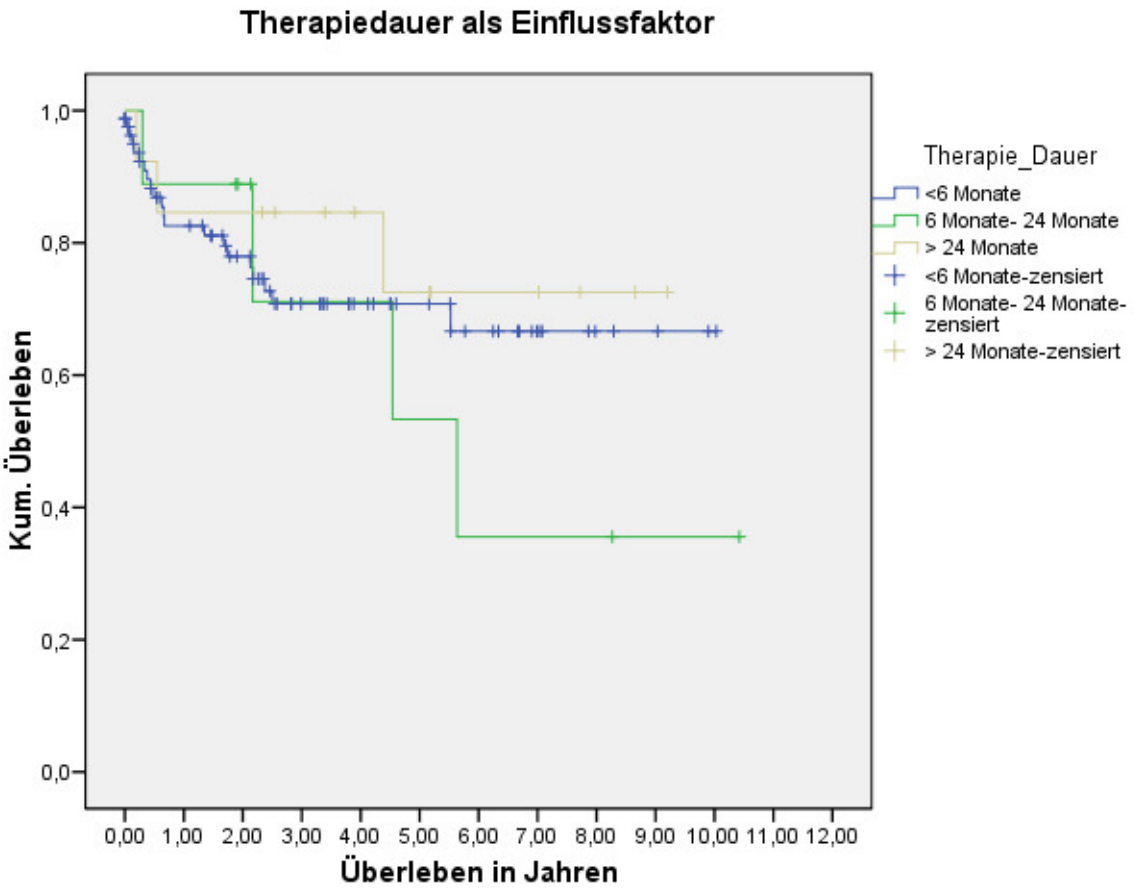
4.6.6. Therapiedauer als Einflussfaktor

Wie schon in 4.5 erwähnt, war lediglich bei 27 Patienten tatsächlich ein zeitlicher Abstand zwischen dem Datum der frühesten dokumentierten ART und dem Auftreten einer CMV-Erkrankung. Diese Patienten wurden zur weiteren Analyse herangezogen und in Gruppen unterteilt:

1: weniger als 6 Monate vor CMV
2: 6-24 Monate vor CMV
3: mehr als 24 Monate vor CMV.

Der Median für die Überlebenszeit konnte nur in Gruppe 2 ermittelt werden und lag bei 5,6 Jahren.
Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei bzw. fünf Jahren betrug in Gruppe 1 76% bzw. 66%. Bei Gruppe 2 lagen diese Werte bei 71% bzw. 53%. Für Gruppe drei konnte für die Wahrscheinlichkeit zu überleben eine Rate von 84% nach zwei Jahren und von 72% nach fünf Jahren ermittelt werden.

Grafik 6

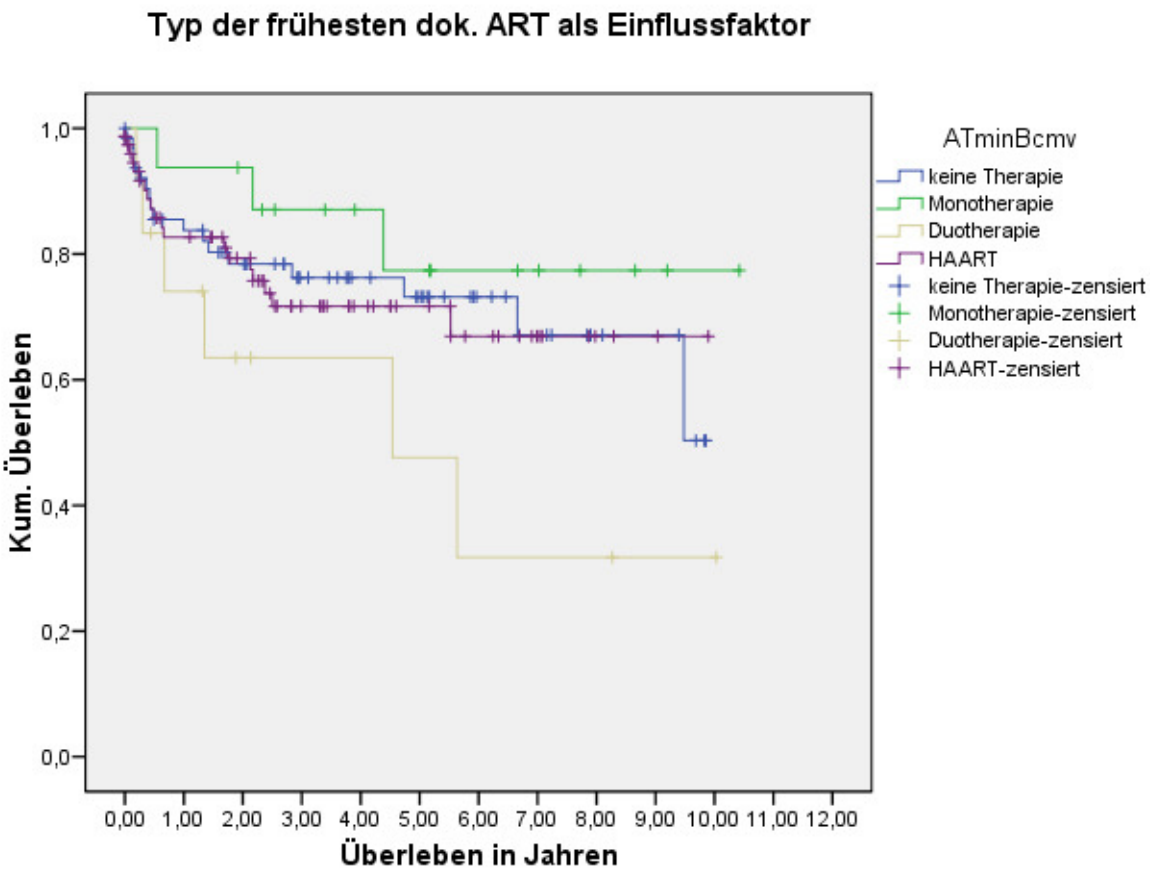


4.6.7. Art der Therapie als Einflussgröße

Wie in 4.4.1 bereits erwähnt, wurden hier die vier genannten Kategorien auf ihren Einfluss auf das Überleben geprüft und zwar einmal der Typ der frühesten dokumentierten ART und einmal der Typ der letzten dokumentierten ART vor dem Auftreten einer CMV-Erkrankung.
Bei erstgenannter ergaben sich folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten in den einzelnen Kategorien:

0: 2jahres-Rate 78%, 5jahres-Rate 73%.
1: 2jahres-Rate 87%, 5jahres-Rate 77%
2: 2jahres-Rate 63%, 5jahres-Rate 31%
3: 2jahres-Rate 79%, 5jahres-Rate 67%.

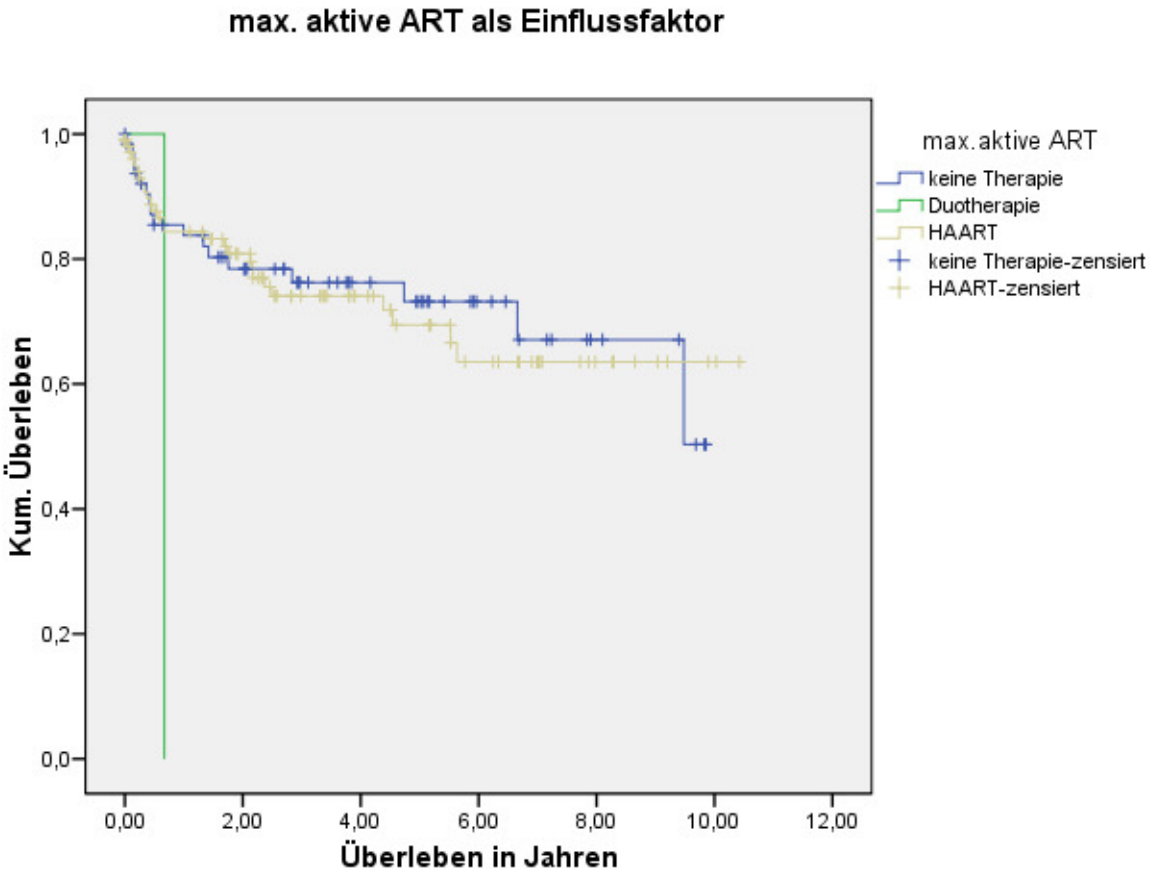
Grafik 7a



Beim Typ der letzten dokumentierten ART vor dem Auftreten einer CMV-Erkrankung ergab sich folgendes Bild:

0: 2jahres-Rate 78%, 5jahres-Rate 73%
1: kein Patient im Kollektiv
2: nicht ermittelbar, da nur ein Patient im Kollektiv
3: 2jahres-Rate 79%, 5jahres-Rate 69%.

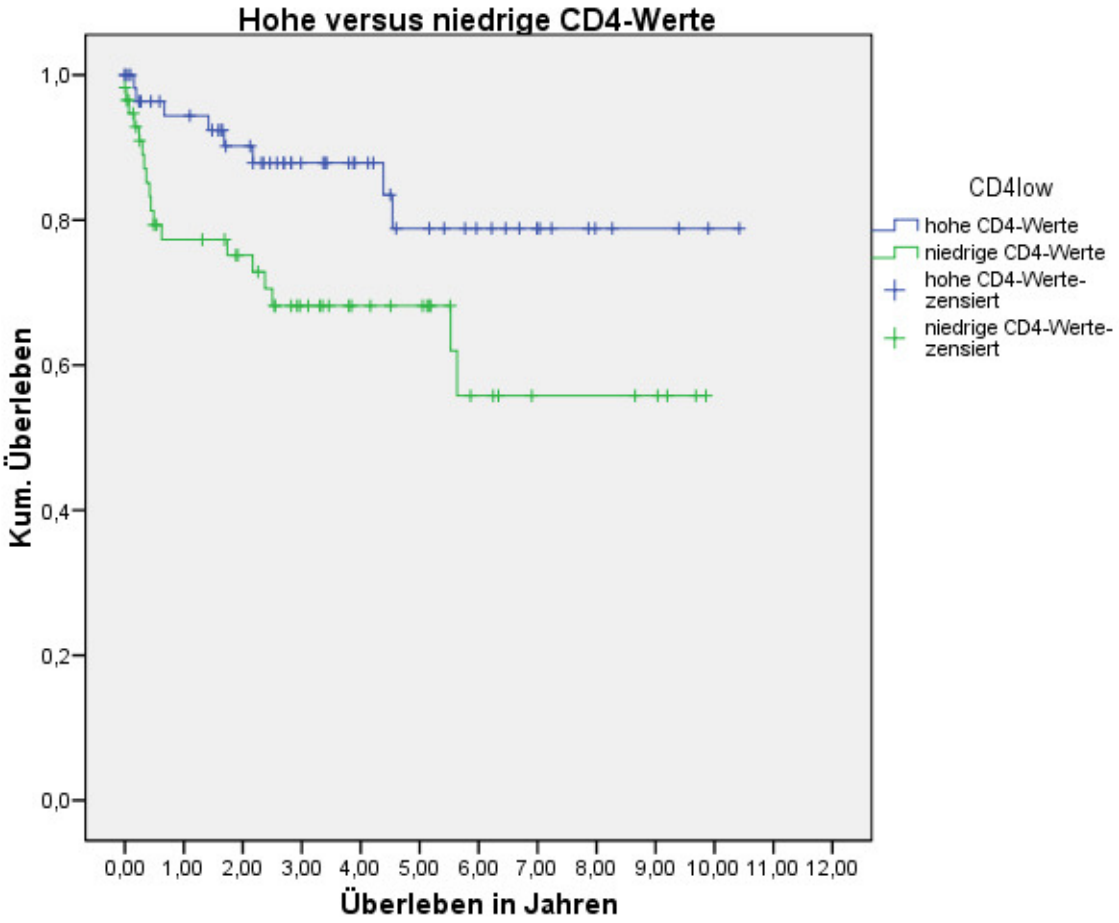
Grafik 8



4.6.8. CD4-Zellzahl als Einflussgröße

Hier wurde der Einfluss der CD4-Lymphozytenzahl auf die Überlebenswahrscheinlichkeit geprüft. Dazu wurden zuerst zwei Gruppen gebildet. Um Gruppen mit höheren bzw. niedrigeren CD4-Werten zu erhalten, wurde beim Median (50/µl) geteilt. Graphisch zeigt sich hier ein deutlicher Unterschied.

Grafik 9



Da auch die CD4-Zellzahl eine stetige Variable ist, wurde sie ebenfalls in einem monovariaten Cox-Modell auf ihren Einfluss überprüft. Ebenso wenig wie für das Alter ergab die monovariate Cox-Analyse für die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der CMV-Erkrankung einen signifikanten Zusammenhang bei der Betrachtung als stetige Variable.

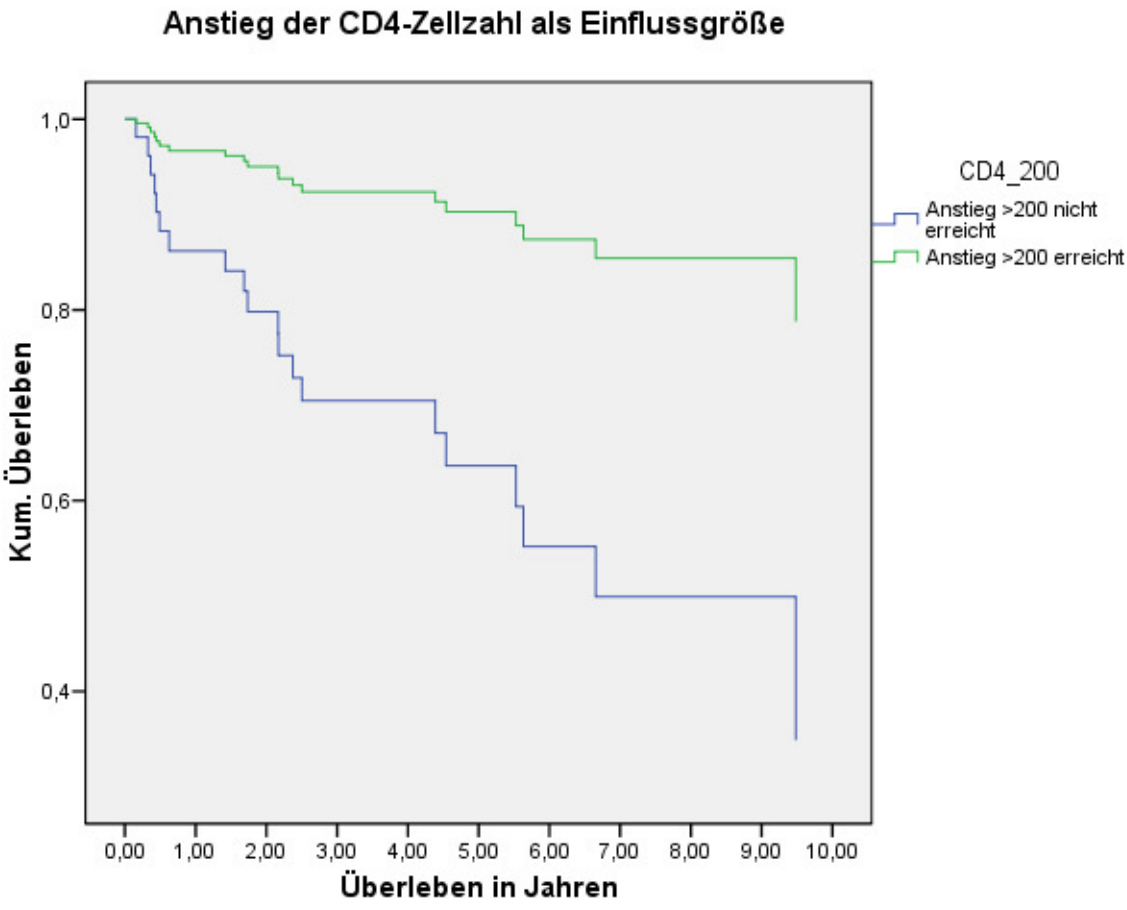
Tab. 4.6.2

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl	0,998	0,994-1,001	0,201

4.6.9. CD4-Zellzahl im Verlauf als Einflussfaktor

Da die Werte für die Zahl der CD4+-Lymphozyten nicht für alle Patienten des Kollektivs verfügbar waren, beschränken sich die Beobachtungen dieses Faktors auf 142 Patienten des untersuchten Kollektivs. Grafik 10 verdeutlicht diesen Zusammenhang, indem sie die Patienten, die im Verlauf einen Anstieg der CD4-Zellzahl auf mehr als 200/µl erreicht haben, denen gegenüberstellt, bei denen dies nicht der Fall war. Allerdings ist diese Analyse nur als deskriptive Darstellung sinnvoll: hier wird ein Kriterium benutzt, das die Überlebenden des Kollektivs automatisch bevorzugt, nämlich das Erreichen einer bestimmten CD4-Zellzahl. Es ist unmittelbar einsehbar, dass vor allem Patienten, die früh versterben, hier von vornherein in die Gruppe mit der schlechteren Prognose selektioniert werden.

Grafik 10



In dieser Betrachtung ist allerdings ein nicht einfach zu lösendes Problem enthalten. Der Anstieg der CD4-Zellzahl liegt in der Zukunft, soll aber gleichzeitig prognostische Bedeutung für diese haben. Methodisch kann dies mit der Modellierung der CD4-Zellzahl als zeitabhängige Variable in einem entsprechenden Cox-Modell gelöst werden. Bei der Untersuchung zeigt sich, dass der Verlauf der CD4-Zellzahl als Einzelfaktor einen Einfluss auf die Prognose hat:

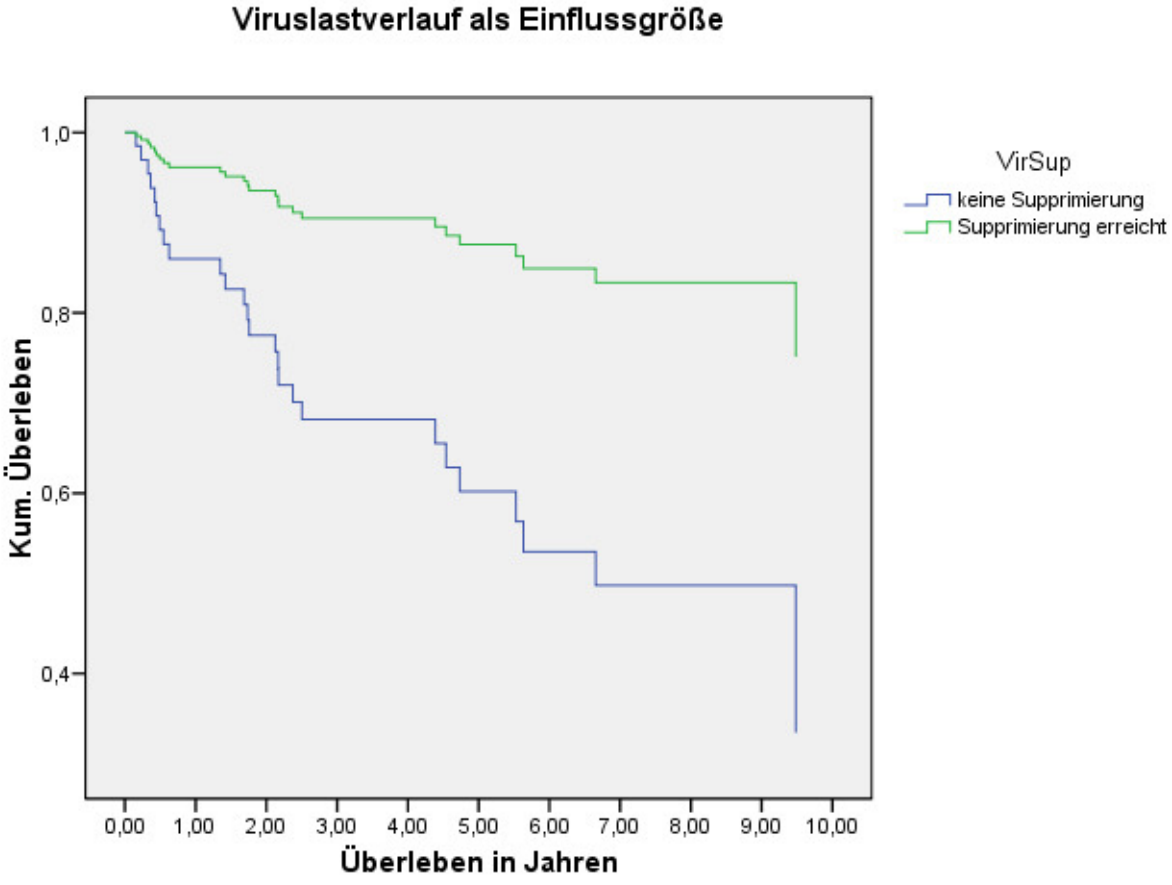
Tab. 4.6.3

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl Im Verlauf	0,989	0,979-0,999	0,038

4.6.10. Viruslast als Einflussfaktor

Wie auch bei Punkt 4.6.9. wurden wegen einiger nicht zu eruierender Werte nur 142 Patienten aus dem Kollektiv geprüft. Hier gilt wiederum die gleiche Einschränkung wie im Absatz 4.6.9., ein statistischer Vergleich zwischen den beiden Gruppen ist nicht sinnvoll, diese Analyse hat nur deskriptiven Charakter und veranschaulicht, weshalb beide Faktoren (CD4-Verlauf und Verlauf der Viruslast) im endgültigen Modell integriert werden.
Zur Veranschaulichung wurden in Grafik 11 die Patienten, bei denen im Verlauf eine Supprimierung erreicht werden konnte, denjenigen gegenübergestellt, die eine Suppression im Verlauf nicht erlangen konnten.

Grafik 11



Die Analyse des Verlaufs der Viruslast kann ebenfalls als zeitabhängige Variable in drei Kategorien (Suppression unter die Nachweisgrenze,

Suppression oberhalb der Nachweisgrenze aber unterhalb von 1000 Kopien, Replikation oberhalb 1000 Kopien/ml) modelliert werden. Auch hierbei zeigt sich ein deutlicher Einfluss des Verlaufs der Viruslast auf die Prognose:

Tab. 4.6.4.

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
Viruslast-Verlauf			0,02
Suppression unter die Nachweisgrenze	0,224	0,01-0,551	0,01
VL<1000 Kopien	0,248	0,072-0,853	0,027
VL>1000 Kopien (Referenzkategorie)	1	-	-

4.7. Multivariates Modell der Einflussfaktoren

Die Ergebnisse der Einzelanalysen aus den Kaplan-Meier-Analysen und die Erkenntnisse aus den Berechnungen mit dem monovariaten Cox-Modell bildeten die Ausgangsbasis für die Entwicklung des multivariaten Cox-Modells.
Dabei wurde auf die Faktoren zurückgegriffen, bei denen ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Überlebenszeiten nachgewiesen werden konnte, bzw. in anderen Modellen vorhanden ist. Dies waren im vorliegenden Fall Alter, Abstand der HCMV-von der HIV-Diagnose, CD4-Zellzahl und Viruslast, die beiden ersteren zum Zeitpunkt der CMV-Diagnose. Wie bereits in 4.6. ausgeführt, ändern sich die beiden Kategorien CD4-Zellzahl im Verlauf und Viruslast im Verlauf. Dabei werden die Überlebenden begünstigt, denn die anderen haben Keine Möglichkeit mehr, einen Anstieg der CD4-Zellzahl bzw. einen Abfall der Viruslast zu erleben. In diesem Fall wära also die Proportionale Hazard-Annahme nicht erfüllt.

Dieser möglichen Fehlerquelle wurde dadurch Rechnung getragen, dass diese beiden Variablen als zeitabhängige Variable modelliert wurden.

In der multivariaten Cox-Analyse ließ sich ein eindeutiger Nachweis einer prognostischen Bedeutung hinsichtlich der Überlebenszeit für die Parameter Alter und Viruslast erbringen. Bei der Viruslast wurden zudem Unterschiede in den Gruppen (Suppression erreicht, Viruslast < 1000 Kopien/µl, Viruslast >1000 Kopien/µl) deutlich, wobei der statistische Zusammenhang in der Gruppe derer, die im Verlauf eine Supprimierung der Viruslast erreichten, hochsignifikant war. Nicht signifikant dagegen war der Einfluss der Gruppe 2 (< 1000 Kopien/µl) gegenüber Gruppe 3 (> 1000 Kopien/µl). Ebensowenig signifikant im endgültigen Modell waren die Faktoren CD4-Zellzahl im Verlauf und Abstand der Diagnose CMV-Erkrankung von der Diagnose der HIV-Infektion.

Tab. 4.8: Einflussfaktoren für das Überleben nach HCMV-Erkrankung

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl im Verlauf	0,993	0,985-1,001	0,078
Viruslastsuppr. im Verlauf			0,02
Gruppe 1 Suppr. erreicht	0,28	0,112-0,734	0,019
Gruppe 2 < 1000 Kopien	0,64	0,098-1,227	0,101
Alter(pro Jahr)	1,037	1,001-1,074	0,023

5. Diskussion

5.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Untersuchung durchgeführt. Die Daten wurden gewonnen aus der ClinSurv-Studie des Robert-Koch-Institutes. Das ClinSurv-Projekt sammelt Daten zu HIV-Patienten aus mehreren klinischen Zentren in Deutschland und führt sie dann in einer zentralen Datenbank zusammen.
Nicht immer sind die Daten allerdings vollständig, was dazu führt, dass in Teilanalysen, z.B. beim Verlauf von CD4-Zellzahl und Viruslast, ein Teil des Kollektivs nicht vollständig beurteilt werden konnte.
Bei den Verfahren zur Schätzung der Überlebenszeit ergibt sich stets ein Problem: wie werden die Daten der Patienten, die aus der Verlaufsbeobachtung vor dem Endpunkt (Tod des Patienten) ausscheiden und damit zensiert sind, behandelt?
Das in dieser Arbeit zum Einsatz gebrachte Verfahren der Kaplan-Meier-Analyse trägt dieser Frage Rechnung, indem es diese Daten mit in die Analyse einbezieht (79)und die vorhandenen Informationen somit nicht verloren sind.
Die Kaplan-Meier-Analyse stellt den allgemein anerkannten Standard einer Überlebensanalyse dar.

5.2. Patientenkollektiv

Da die Daten für das untersuchte Kollektiv aus der ClinSurv-Datenbank des RKI stammen und dort wiederum die Daten für eine grosse Zahl von klinischen Zentren in ganz Deutschland zusammenlaufen, kann das vorliegende Kollektiv als repräsentativ angesehen werden.

5.2.1. Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Geschlechtszugehörigkeit mit einem Anteil von 84,1% Männern im untersuchten Kollektiv entspricht in etwa den Zahlen der meisten veröffentlichten Studien aus westlichen Ländern (81).

5.2.2. Alter

Die Altersstruktur im untersuchten Kollektiv entspricht den Angaben in der Literatur. Der Median des Alters von 41,6 Jahren zum Zeitpunkt der HCMV-Erkrankung die in anderen Untersuchungen dieser Art zum Alter gemacht werden (82; 81).

5.2.3. Infektionsmodus

Homosexuelle Kontakte sind im Kollektiv die häufigste Übertragungsform, gefolgt von der Gruppe der Heterosexuellen. Die drittgrösste Gruppe bilden Patienten, die aus Endemiegebieten kommen oder sich dort infiziert haben. An vierter Stelle stehen Patienten mit intravenösem Drogenabusus. Die Verteilung entspricht somit der, wie sie vom Robert Koch-Institut für Deutschland angegeben wird (83). In Ländern wie Spanien, Schweiz, Italien und Frankreich zeigt sich im Gegensatz dazu ein höherer Anteil der intravenös Drogenabhängigen (84; 85). In den USA gehorchen die Verteilungsmuster ebenfalls sehr unterschiedlichen Gesetzmäßigkeiten, in Abhängigkeit von den Studienzentren (82; 86).

5.2.4. CD4-Zellzahl und Viruslast im Verlauf

In diesem Segment wird ein bekanntes Problem retrospektiver Studien deutlich: die Unvollständigkeit bestimmter Daten. Da einige Werte sowohl für die CD4-Zellzahl als auch für die Viruslast fehlten, reduzierte sich das Kollektiv in diesem Punkt auf 142 von 170 Fällen. Diese Zahl an Patienten reicht aber sicherlich noch immer aus, um repräsentative Ergebnisse zu erhalten.
Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass als monovariate Variabeln der Verlauf der Viruslast, der Verlauf der CD4-Zellzahl, der Abstand der CMV-

von der HIV-Diagnose einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten haben.

5.3. Überlebenszeit und prognostische Faktoren

Einleitend zu diesem Punkt sind einige erklärende Worte zur Vorgehensweise bei der Analyse der die Überlebenszeit beeinflussenden Parameter notwendig, um die Ergebnisse und deren Interpretation besser nachvollziehen zu können:

Die einzelnen Faktoren wurden zunächst einer Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode unterzogen und auf ihren Einfluss hinsichtlich der Überlebensprognose der Patienten überprüft. Zur Kontrolle wurde dann die Überprüfung der einzelnen Variablen auf ihre Signifikanz mit der monovariablen Cox-Analyse wiederholt. Nach den Ergebnissen der Einzelfaktorenanalyse wurden diejenigen Parameter für die multivariate Cox-Analyse ausgewählt, für die sich eine Signifikanz in der Einzelanalyse ergab.

5.3.1. Prognose und monovariate Überlebenszeitanalyse

Der Median für die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs kann aus weiter oben bereits genannter Ursache nicht angegeben werden. Die Überlebensrate nach zwei Jahren im untersuchten Kollektiv beträgt 79%, nach fünf Jahren sind es immer noch 70%. Diese Werte sind deutlich höher als die Werte, die in der Literatur früherer Jahre angegeben werden (81), decken sich aber mit Ergebnissen aus neueren Untersuchungen (87). Ein direkter Vergleich mit einer Studie von M. Egger (88) zeigt ähnliche Ergebnisse, was die Zweijahresüberlebensraten betrifft. So liegt in beiden Untersuchungen beispielsweise in der Gruppe der Patienten, bei denen die CD4-Zellzahl bei Diagnose CMV über einem Wert von 350/µl liegt, der Wert für die Zweijahresrate etwa gleich bei 89%. Eine weitere Studie belegt eine Zweijahresüberlebensrate von 76,9% für das untersuchte Gesamtkollektiv (89), was in etwa dem von uns gefundenen Wert von 79% entspricht. Eine Aussage über die Prognose nach fünf Jahren wird in diesen Untersuchungen jedoch nicht getroffen, da in den meisten Fällen der Beobachtungszeitraum zu gering ist. Unsere Studie konnte zeigen, dass bei Betrachtung des Verlaufs der CD4-Werte die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren noch weit deutlicher davon abhängt, ob ein Anstieg der CD4-Werte auf die Zahl von

200 erreicht werden konnte oder nicht. Liegt die Fünfjahresrate bei ersterer Gruppe noch bei 89%, fällt sie bei der anderen Gruppe auf 64% ab. Ein ähnliches Bild für die Prognose ergibt sich bei Betrachtung der Viruslast im Verlauf. Diejenigen Patienten, die im Verlauf eine Suppression der Viruslast erreicht haben, haben nach fünf Jahren noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87%. Dieser Wert fällt auf 60% ab, wenn eine Suppression nicht erreicht werden konnte.

5.3.2. Multivariates Modell für die Einflussfaktoren auf die Prognose

In der multivariaten Cox-Analyse blieb die Signifikanz nur für die Suppression der Viruslast und das Patientenalter bestehen, der Verlauf der CD4-Zellzahl zeigte einen grenzwertig signifikanten Einfluss (p=0,078). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet (87). Allerdings findet sich dazu nur wenig Literatur. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass erst 1995 damit begonnen wurde, die Viruslast zu bestimmen und somit in vielen Kollektiven noch nicht genügend aussagekräftige Daten zur Verfügung stehen. In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Viruslastverlauf als zeitabhängige Variable einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Dabei war die Gruppe 1 der supprimierten Patienten signifikant gegenüber der Gruppe 3 mit Viruslastwerten > 1000 Kopien/µl, wohingegen die Gruppe 2 mit Werten unter 1000 Kopien/µl keine Signifikanz gegenüber Gruppe 3 aufwies. Der Verlauf der CD4-Zellzahl dagegen zeigte eine deutlich niedrigere Signifikanz. In der Pathogenese der Erkrankung sind beide Variablen auch nicht als unabhängig einzuschätzen: eine Suppression der Viruslast ist notwendige Voraussetzung für einen Anstieg der CD4-Zellzahl. Die Unabhängigkeit beider Variablen in Bezug auf die Prognose konnte bisher so auch nur in Modellen für den natürlichen Verlauf oder aber für Werte zu Beginn einer Beobachtung identifiziert werden.

6. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, in welchen klinischen Situationen heutzutage eine CMV-Erkrankung bei HIV-infizierten Patienten in Deutschland auftritt, wie die Langzeitprognose dieser Patienten ist und welche prognostische Bedeutung unterschiedliche Faktoren für die Schätzung der Überlebenszeit bei HIV-infizierten Patienten nach CMV-Retinitis bzw. CMV-Gastroenteritis haben. Diese Fragestellung wurde an einem Kollektiv von 170 Patienten aus der ClinSurv-Datenbank des Robert Koch-Instituts untersucht.

Bei unserer retrospektiven Arbeit wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, wahrscheinlicher Infektionsweg, Angaben zum Beginn des AIDS-Stadiums, Immunstatus, Angaben zu HCMV-Manifestationen und Angaben zur antiretroviralen Therapie.

Nachfolgend wurde eine statistische Analyse der Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens und des Cox-Modells (Proportional-Hazard-Model) durchgeführt. Das Ziel der Arbeit war dabei, diejenigen Parameter nach und nach herauszuarbeiten, bei denen ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht.
Die zwei-bzw. fünfjahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 79 bzw. 70%. Der Median der Überlebenszeit wurde im Kollektiv nicht erreicht, da ein Großteil der Patienten im Beobachtungszeitraum überlebte.
Die Parameter CD4-Zellzahl im Verlauf und Viruslastverlauf kristallisierten sich nach den einzelnen Analysen als signifikante Einflussgrößen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit heraus. Im multivariaten Cox-Modell konnte dies eindeutig bestätigt werden. Der Supprimierung der Viruslast im Verlauf kam dabei die größte Bedeutung zu. Im multivariaten Modell zeigte sich auch, dass das Alter-für diesen Faktor ließ sich ja weder in der Kaplan-Meier Analyse noch in der monovariaten Cox-Analyse eine Signifikanz erkennen-im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten hat.

Anhang

Tab. 4.2.3: Diagnose AIDS vor CMV

	Anzahl	Prozent
Kein AIDS vor CMV	88	51,8
AIDS vor CMV	82	48,2

Tab. 4.1.1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt der CMV-Erkrankung:

N	Gültig	170
	Fehlend	0
Median		41,6
Minimum		22,7
Maximum		78,5
Perzent. 25		35,7
75		49,1

Tab. 4.1.2: Geschlecht

	Anzahl	Prozent
Männlich	143	84,1
Weiblich	27	15,9
Gesamt	170	100,0

Tab. 4.1.3: Verteilung der Übertragungsrisiken

	Anzahl	Prozent
homosexuell	93	54,7
heterosexuell	26	15,3
Endemiegebiet	18	10,6
i.V. Drogen	13	7,6
Bluttransfusion	3	1,8
Prä/perinatal	1	0,6

unbekannt	16	9,4

Tab. 4.1.4: Jahr des positiven HIV-Tests

Jahr	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Anzahl	1	2	5	4	2	2

Jahr	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Anzahl	3	7	3	10	5	5

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Anzahl	7	8	6	8	9	8

Jahr	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl	10	18	10	10	10	8

Tab. 4.2.1: Diagnose der CMV-Erkrankungen nach Kalenderjahren

Jahr	1998	1999	2000	2001	2002
Retinitis	7	10	15	11	16
Gastroent.	6	3	4	7	8

Jahr	2003	2004	2005	2006
Retinitis	10	13	7	12
Gastroent.	8	7	18	10

Tab. 4.2.2: Zeitdifferenz HIV-CMV-Diagnose in Jahren

	Gültig	161
	Fehlend	9
Mittelwert		4,9

Median		2,1
Minimum		-0,2
Maximum		21,0

Tab. 4.3.3: CD4-Zellzahl bei diagnostizierter CMV

	Gültig	117
	Fehlend	53
Median		76,0
Minimum		0
Maximum		872
Perzentile 25		24,0
Perzentile 75		170,0

Tab. 4.3.4: Viruslast bei CMV in Kopien/ml

	Gültig	116
	Fehlend	54
Median		44143,0
Minimum		-500,0
Maximum		1 852200,0
Perzentile 25		637,3
Perzentile 75		204001,0

Tab. 4.4.1a: Typ der ersten dokumentierten ART vor CMV

	Anzahl	Prozent
0	65	38,2
1	16	9,4
2	12	7,1
3	77	45,3

Tab. 4.4.1b: Typ der letzten dokumentierten ART vor CMV

	Anzahl	Prozent
0	65	38,2
1	0	0,0

2	1	0,6
3	104	61,2

Tab. 4.5a: Therapiedauer vor CMV-Erkrankung in Monaten

	Gültig	105
	Fehlend	65
Median		0,0
Minimum		0,0
Maximum		165,0
Perzentile 25		0,0
Perzentile 75		1,5

Tab. 4.5b: Vergleichstabelle

	Gültig	27
	Fehlend	143
Median		23,0
Minimum		1,0
Maximum		165,0
Perzentile 25		12,0
Perzentile 75		51,0

Tab. 4.6.1

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
Alter pro Jahr	1,024	0,988-1,049	0,153

Tab. 4.6.2

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl	0,998	0,994-1,001	0,201

Tab. 4.6.3

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl Im Verlauf	0,989	0,979-0,999	0,038

Tab. 4.6.4.

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
Viruslast-Verlauf			0,02
Suppression unter die Nachweisgrenze	0,224	0,01-0,551	0,01
VL<1000 Kopien	0,248	0,072-0,853	0,027
VL>1000 Kopien (Referenzkategorie)	1	-	-

Tab. 4.8: Einflussfaktoren für das Überleben nach HCMV-Erkrankung

Faktor	Hazard ratio	95% CI	p
CD4-Zellzahl im Verlauf	0,993	0,985-1,001	0,078
Viruslastsuppr. im Verlauf			0,02
Gruppe 1 Suppr. erreicht	0,28	0,112-0,734	0,019
Gruppe 2 < 1000 Kopien	0,64	0,098-1,227	0,101

Alter(pro Jahr)	1,037	1,001-1,074	0,023

SPSS-Prozedur für das endgültige Cox-Modell

```
TIME  PROGRAM.

COMPUTE CD4L= (T<1) *
cd4a0+(T>=1&T<3)*cd4a1+(T>=3&T<6)*cd4a2+(T>=6&T<9*cd4a3+

(T>=9&T<12)*cd4a4+(T>=18&T<21)*cd4a7+(T>=21)*cd4a8/100.


COMPUTE VLL=(T<3)*VL03+(T>=3&T<6)*VL06+(T>=6&T<9)*VL09+(T>=9&T<12)*VL12+

(T>=12&T<15)*VL15+(T>=15&T<18)*VL18+(T>=18)*VL21.

COXREG

SURVIVAL  /STATUS=Status(1)

/CONTRAST (VLL)=Indicator

/METHOD=BSTEP(LR) AlterM  CD4L  VLL

/PRINT=CI(95)

/CRITERIA=PIN(.05)  POUT(.10)  ITERATE(20)  .
```

Erklärung: Für die beiden zeitabhängigen Variablen wird je nach Zeitpunkt über das Intervall von drei Monaten der zuletzt gemessene Wert gewählt. Dabei ist der Verlauf der CD4-Zellzahl (CD4L) als stetige Variable durch die absolute Zahl der CD4-Zellen/mcl dargestellt, die Viruslast in drei Kategorien(1=unterhalb der Nachweisgrenze, 2=oberhalb der Nachweisgrenze, 3= oberhalb von xxx Kopien. Zusätzlich ist im endgültigen Modell Alter als stetige Variable in Monaten zum Zeitpunkt der CMV-Diagnose enthalten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **TH., Weller.** The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protein clinical manifestations. *New England Journal of Medicine.* 1971, Vol. 285, pp. 203-14.

2. **B., Roizman.** The Family Herpesviridae. [book auth.] Whitley RY, Lopez C Roizman B. [ed.] Raven Press. *The Human Herpesviruses.* New York : s.n., 1993.

3. **ES., Mocarski.** Cytomegalovirus biology and replication. [book auth.] Whitley RJ, Lopez C Roizman B. [ed.] Raven Press. *The Human Herpesviruses.* New York : s.n., 1993.

4. **M, Ho.** Cytomegalovirus. [book auth.] Bennett JE, Dolin R Mandell GL. [ed.] Churchill-Livingstone. *Principals and Practice of Infectious Diseases.* vol.2. New York : s.n., 1995, pp. 1351-1361.

5. **Lang DJ, Krummer JF.** Cytomegalovirus in semen: observations inselected populations. *J. Infect Dis.* 1975, Vol. 132, pp. 472-3.

6. **Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA Jr.** Maternal CYM excretion and perinatal infection. *New England Journal of Medicine.* 1973, Vol. 289, pp. 1-5.

7. **Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA.** Breast milk and the risk of CYM infection. *New England Journal of Medicine.* 1980, Vol. 302, pp. 1073-6.

8. **M, Ho.** Cytomegalovirus. [book auth.] Douglas GL, Douglas RG, Bennett JE Mandell GL. [ed.] Churchill-Livingston. *Principals and Practice of Infectious Diseases.* 3rd. New York : s.n., 1990, pp. 1159-72.

9. **Michelson S, Turowski P, Picard L, Goris J, Landini MP, Topilko A, Hemmigs B, Bessia C, Garcia A, Virelizier JL.** Human cytomegalovirus carries serine/threonine protein phosphatases PP1 and a host-cell derived PP2A. *Journal of Virology.* 1996, Vol. 70(3), pp. 1415-23.

10. **Levinson ML, Jacobson PA.** Treatment and prophylaxis of CYM desease. *Pharmocother.* 1992, Vol. 12, pp. 300-18.

11. **S., Stagno.** Cytomegalovirus infections. A pediatricians perspective. *Curr Probl Pediatr.* 1986, Vol. 16, pp. 629-7.

12. **H., Ribbert.** Über Protozoenartige Zellen in der Niere eines syphillitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie.* 1904, Vol. 15, pp. 945-8.

13. **Bowden RA, Fisher LD, Roger K, Cays M, Meyers JD.** Cytomegalovirus(CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and desease after marrow transplant. *Journal of Infectious Deseases.* 1991, Vol. 164(3), pp. 483-7.

14. **Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD.** Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Annals of Internal Medicine.* 1988, Vol. 109(10), pp. 783-8.

15. **Snydman DR, Werner BG, Dougherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstag JL, Rohrer RH, Freeman R, Jenkins R, Lewis WD, et al.The Boston Center of Liver Transplantation CMVIG Study Group.** Cytomegalovirus immuneglobuline prophylaxis in lever transplantation. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine.* 1993, Vol. 119(10), pp. 984-91.

16. **Winston DJ, Ho WG, Lin CH, Bartoni K, Budinger ND, Gale MP, Champlin RE.** Intravenous immuneglobuline for prevention of cytomegalovirus infection and intestinal pneumonia after bone marrow transplantation. *Annals of Internal Medicine.* 1987, Vol. 106(1), pp. 12-8.

17. **Winston DJ, Ho WG, Lin CH, Budinger MD, Champlin RE, Gale RP.** Intravenous immuneglobuline for modification of cytomegalovirus infection associated with bone marrow transplantation. Preliminary results of a controlled trial. *American Journal of Medicine.* 1984, Vol. 76(3A), pp. 128-33.

18. **Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riedell SR.** Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogenic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood.* 1994, Vol. 83(7), pp. 1971-9.

19. **Reddehase MJ, Mutter W, Munch K, Buhring HJ, Koszenowski UH.** CD8-positive T-lymphocytes specific for murine cytomegalovirus immediate-early antigens mediate protective immunity. *Journal of Virology.* 1987, Vol. 61(10), pp. 3102-8.

20. **Reusser P, Ridell SR, Meyers JD, Greenbeg PD.** Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogenic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood.* 1991, Vol. 78(5), pp. 1373-80.

21. **Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, Riedel SR.** Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogenic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *New England Journal of Medicine.* 1995, Vol. 333(16), pp. 1038-44.

22. **Del Val M, Munch K, Reddehase MJ, Koszinowski UH.** Presentation of CMV immediate-early antigen to cytolytic T-lymphocytes is selectively prevented by viral genes expressed in the early phase. *Cell.* 1989, Vol. 58(2), pp. 305-15.

23. **Gilbert MJ, Ridelle SR, Li CR, Greenberg PD.** Selective interference with class 1 major histocompatibility complex presentation of the nature immediate-early-protein following infection with human cytomegalovirus. *Journal of Virology.* 1993, Vol. 67(6), pp. 3461-9.

24. **Jones TR, Hanson LK, Sun L, Slater JS, Stenberg RM, Campbell AE.** Multiple independent loci within the human cytomegalovirus unique short region downregulate expression of major histocompatibility complex class I heavy chains. *Journal of Virology.* 1995, Vol. 69(8), pp. 4830-41.

25. **Griffith PJ, Grundy JE.** Molecularbiology and immunology of cytomegalovirus. *Biochemical Journal.* 1987, Vol. 241, pp. 313-24.

26. **Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR.** Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inocculated with urin specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *Journal of Clinical Microbiology.* 1984, Vol. 19(6), pp. 917-9.

27. **Borisch B, Jahn G, Scholl BC, Filger-Brillinger J, Heymeyer B, Feckenstein B, Muller-Hermelink HK.** Detection of human cytomegalovirus DNA and viral antigens in tissues of different manifestations of CMV infection. *Virchows Archiv. B, Cell Pathology including molecular pathology.* 1988, Vol. 55(2), pp. 93-0.

28. **Cotte L, Drouet E, Bissuel F, Denovel GA, Trepo C.** Diagnostic value of amplification of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsis from human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of clinical Microbiology.* 1993, Vol. 31(8), pp. 2066-9.

29. **Hackmann RC, Myerson D, Meyers JD, Schulman HM, Sal GE, Goldstein LC, Rastetter M, Flournoy N, Thomas ED.** Rapid diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by tissue immunoflouorescence with murine monoclonal antibody. *Journal of Infectious Diseases.* 1985, Vol. 151(2), pp. 325-9.

30. **Hackmann RC, Wolford JL, Gleaves CA, Myerson D, Beauchamp MD, Meyers JD, McDonald GB.** Recognition and rapid diagnosis of upper gastrointestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients. A comparation of seven virologic methods. *Transplantation.* 1994, Vol. 57(2), pp. 231-7.

31. **Meyerson D, Hackmann RC, Meyer JD.** Diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by in situ hybridization. *Journal of Infectious Diseases.* 1984, Vol. 150(2), pp. 272-7.

32. **Meyerson D, Lingenfelter PA, Gleaves CA, Meyer JD, Bowden RA.** Diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by the polymerase chain reaction which achieved frozen lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid. *American Journal of Clinical Pathology.* 1993, Vol. 100(4), pp. 407-13.

33. **Bein G, Bitsch A, Hoyer J, Steinhoff J, Fricke L, Machnik H, Dennin R, Kirchner H.** A longitudinal prospective study of cytomegalovirus pp65 antigenemia in renal transplant recipients. *Transplant International.* 1993, Vol. 6(4), pp. 185-90.

34. **Bek B, Boeckh M, Lepenies J, Bieniek B, Arasteh K, Heise W, Deppermann KM, Bornhöft G, Stöffler-Meilicke M, Schuller G, Höffgen G.** High-level sensivity of quantitative pp65 cytomegalovirus (CMV antigenemia assay for diagnosis of CMV disease of AIDS patients and follow up.). *Journal of Clinical Microbiology.* 1996, Vol. 34, pp. 457-9.

35. **Erice A, Hohn MA, Gill PC, Henry S, Dirksen CL, Dunn DL, Hillam RP, Balfour HJ.** Cytomegalovirus(CMV) antigenemia assay is more sensitive than shell vial cultures for rapid detection of CMV in polymorphonuclear blood leukocytes. *Journal of Clinical Microbiology.* 1992, Vol. 3(11), pp. 2822-5.

36. **Gerna G, Revello MG, Percivalle E, Morini F.** Comparation of different immunostaining techniques and monoclonal antibodies to the lower matrix phosphorprotein (pp65) for optional quantitation of human cytomegalovirus antigenemia. *Journal of Clinical Microbiology.* 1992, Vol. 30(5), pp. 1232-7.

37. **Grefte JM, van der Gun BT, Schmolke S, van der Giessen M, van Son WJ, Plachter B, Jan G, The TH.** Lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leucocytes during an active cytomegalovirus infection. *Journal of General Virology.* 1992, Vol. 73(Pt11), pp. 2923-32.

38. **Mazulli T, Rubin RH, Ferraro MJ, D´Aquila RT, Doveikis SA, Smith BR, The TH, Hirsch MS.** Cytomegalovirus antigenemia: clinical correlations in transplant recipients and in persons with AIDS. *Journal of Clinical Microbiology.* 1993, Vol. 31(10), pp. 2824-7.

39. **Revello MG, Percivalle E, Sarasini A, Baldanti F, Furione M, Gemma G.** Diagnosis of human cytomegalovirus infectio of the nervous system by pp65 detection in polymorphonuclear leucocytes of cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Journal of Infectious Diseases.* 1994, Vol. 170(5), pp. 1275-9.

40. **Gold E, Nankervis GA.** Cytomegalovirus. [book auth.] Evans AS. [ed.] Plenum Press. *Viral infections of humans: epidemiology and control.* 2.Auflage. New York : s.n., 1982, pp. 157-86.

41. **Conolly GM, Gazzard BG, Hawkins DA.** Fixed drug eruption due to foscarnet. *Genitourin Med.* 1990, Vol. 66, pp. 97-8.

42. **Shepp DH, Moses JE, Kaplan M.** Seroepidemiology of cytomegalovirus in patients with advanced HIV disease. Influence on disease and survival. *Journal of AIDS.* 1996, Vol. 11, pp. 460-8.

43. **Sison JGP, Borysiewicz LK.** Human cytomegalovirus infection. *Thorax.* 1989, Vol. 44, pp. 241-6.

44. **Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA.** Congenital and perinatal CYM infections. *Semin perinatal.* 1983, Vol. 7, pp. 31-42.

45. **Fettermann GH, Sherman FE, Fabizio NS, Studnicki FM.** Generalized cytomegalic inclusion disease of the newborn. Localisation of inclusion in the kidney. *Arch Pathol.* 1968, Vol. 86, pp. 86-94.

46. **Bonkowsky HL, Lee RL, Klatskin G.** Acute granulomatous hepatitis in CMV mononucleosis. *JAMA.* 1975, Vol. 233, pp. 1284-8.

47. **Drew WL, Conant MA, Miner RC, Huang ES, Ziegler JL, Groundwater JR, Gullet JH, Volberding P, Abrams DI, Mintz L.** Cytomegalovirus and Kaposi´s sarcoma in young homosexuell men. *Lancet.* 1982, Vol. 2, pp. 125-7.

48. **Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weismann JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A.** Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men.Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England Journal of Medicine.* 1981, Vol. 305, pp. 1425-31.

49. **Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R.** Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndroms.* 1992, Vol. 5, pp. 1069-74.

50. **Poznansky MC, Coker R, Skinner C, Hill A, Baley S, Whitaker L, Renton A, Weber J.** HIV positive patients first presenting with an AIDS defining illness: characteristics and survival. *British Medical Journal.* 1995, Vol. 311, pp. 156-8.

51. **Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE.** Incidence and natural history of CYM disease in patients with advanced HIV disease treated with zidovudin. *Journal of Infectious Disease.* 1992, Vol. 166, pp. 1223-7.

52. **Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Janossy G, Emery V, Griffiths PD.** The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease is a cohort of haemophilic

men followed for up to 13 years from serocoversion. *Epidemiology and Infection.* 1995, Vol. 114, pp. 361-72.

53. **Hoover DP, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels R, Rinaldo CR, Phare JP.** Occurrence of cytomegalovirus retinitis after HIV immunesuppression. *Arche ophtalmol.* 1996, Vol. 114, pp. 821-7.

54. **WL., Drew.** Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases.* 1992, Vol. 14, pp. 608-15.

55. **Jacobsen MA, O´Donell JJ, Brodie HR, Wofsy< C, Mills J.** Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *Journal of Medical Virology.* 1988, Vol. 25, pp. 339-49.

56. **Pepose JS, Nestor MS, Holland GN, Cochran AJ, Foos RY.** An analysis of retinal cottonwool-spots and cytomegalovirus retinitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Ophtalmology.* 1983, Vol. 95, pp. 118-20.

57. **Rasmussen L, Morris S, Zipeto D, Fessel J, Wolitz R, Dowling A, Merigan TC.** Quantitation of human cytomegalovirus DNA from peripheral blood cells of human immunodeficiency virus-infected patients could predict cytomegalovirus retinitis. *Journal of Infectious Diseases.* 1995, Vol. 171(1), pp. 177-82.

58. **Group, AIDS Research Group in colaboration with the AIDS Clinical Trial.** Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *New England Journal of Medicine.* 1992, Vol. 326, pp. 213-20.

59. **Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, Margaretten W, Jacobson MA.** Cytomegalovirus oesophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic and pathologic correlation. *Annals of Internal Medicine.* 1990, Vol. 113, pp. 589-93.

60. **Dieterich DT, Rahmin M.** Cytomegalovirus colitis in AIDS:presentation in 44 patients and a review of the literature. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes.* 1991, Vol. 4, pp. 29-35.

61. **Knapp AB, Horst DA, Eliopoulos G, Gramm HF, Gaber LW, Falchuk KR, Falchuk ZM, Trey C.** Widespread cytomegalovirus gastroenterocolitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology.* 1983, Vol. 85, pp. 1399-402.

62. **Heise W, Mustertz P, Arasteh K, Nehm K, Skorde J, Schneider C, Timm H, Grosse G, Nidobitek F, L´Age M.** Gastrointestinale Zytomegalievirus-Manifestationen bei AIDS. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 1989, Vol. 27, pp. 725-30.

63. **Hawely DA, Schaefer JF, Schulz DM, Muller J.** Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrom. *American Journal of Clinical Pathology.* 1983, Vol. 80, pp. 874-7.

64. **Mar EC, Patel PC, Huang ES.** Effect of 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine on viral-specific polypeptide synthesis in human cytomegalovirus-infected cells. *American Journal of Medicine.* 1982, Vol. 73, pp. 82-5.

65. **Steininger C, Popow-Kraupp T, Seiser A, Nevzat G, Stanek G, Puchhammer E.** Presence of cytomegalovirus in cerebrospinal fluid of patients with Guillan-Barré syndrome. *Journal of Infectious Diseases.* 2004, Vol. 189, pp. 984-9.

66. **Ragalie GF, Franson TR, Rose HD, Sheth MK.** Pneumocystis carinii pneumonia and disaminated cytomegalovirus infection in previously healthy bisexual men. *Wisconsin Medical Journal.* 1983, Vol. 82, pp. 10-4.

67. **Bozette SA, Arcia J, Bartok AE, McGlynn LM, McCutchan JA, Richman DD, Spragg R, Spector SA.** The impact of concomitant viral pathogens on the course of Pneumocystis carinii pneumonia. *Journal of Potozoology.* 1991, Vol. 38, pp. 183S-184S.

68. **McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Feuerstein IM, Shelhalmer J, Yarchoan R, Masur H.** The causes of death in patients with immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine.* 1991, Vol. 70, pp. 326-43.

69. **Kalbfleisch JD, Prentice RL.** The statistical analysis of failure time data. [ed.] John Wiley & Sons. New York City : s.n., 1980.

70. **Goodgame RW, Genta RM, Estrada R, Demmler G, Buffone G.** Frequency of positive tests for cytomegalovirus in AIDS patients: endoscopic lesions compared with normal mucosa. *American Journal of Gastroenterology.* 1993, Vol. 88, pp. 338-43.

71. **Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD.** Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogenetic marrow transplantation. *Blood.* 1992, Vol. 80(5), pp. 1358-64.

72. **van der Bij W, Torensma R, VanSon WJ, Anema J, Schirm J, Tegzess AM, The TH.** Rapid immunodiagnosis of active cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *Journal of Medical Virology.* 1988, Vol. 25(2), pp. 179-88.

73. **Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Vallbracht A, Muller M, Schmidt H, Saal JG, Waller HD, Muller CA.** Polymerase chain reaction to eveluate antiviral therapy for cytomegalovirus disease. *Lancet.* 1991, Vol. 338, pp. 1170-2.

74. **Gerna G, Zipeto D, Parea M, Perzivalle E, Zavattoni M, Gaballo A, Milanesi G.** Early virus isolation, early structural antigen detection and DNA amplification by the polymerase chain reaction in polymorphonuclear leucocytes from AIDS patients with human cytomegalovirus viraemia. *Molecular and Cellular Probes.* 1991, Vol. 5(5), pp. 365-74.

75. **Onorato IM, Morens DM, Marrone WJ, Stansfield SK.** Epidemiology of cytomegaloviral infections: recommandations for prevention and control. *Reviews of Infectious Diseases.* 1985, Vol. 7, pp. 479-97.

76. **Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, et al.** A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus(CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood.* 1995, Vol. 86, pp. 3599-603.

77. **Plotkin SA, Smiley ML, Friedmann HM, Starr SE, Fleisher GR, Wlodaver C, Dafoe DC, Friedmann AD, Grossmann RA, Barker CF.** Town-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplant. *Lancet.* 1984, Vol. 1, pp. 528-30.

78. **Quinnan GV, Jr. Delery M, Rook AH, Frederick WR, Epstein JS, Manischewitz JF, Jackson L, Ramsey KM, Mittal K, Plotkin SA, et al.** Comparative virulence and immunogenicity of the Town strain and a nonattenuated strain of cytomegalovirus. *Annals of Internal Medicine.* 1984, Vol. 101, pp. 478-83.

79. **Kaplan EL, Meier P.** Non parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assoc.* 1958, Vol. 53, pp. 457-81.

80. **DR., Cox.** Regression Models and life tables. *J Roy Stat Soc B.* 1972, Vol. 34, pp. 187-220.

81. **Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, Davey CC, Johnson MA, Emery VC, Griffiths PD.** Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000, Vol. 14, pp. 1163-1170.

82. **Friedland GH, Saltzmann B, Vileno J, Freeman K, Schrager LK, Klein RS.** Survival differences in patients with AIDS. *Journal of acquired Immunodeficiency Syndroms.* 1991, Vol. 4, pp. 144-53.

83. **Koch-Institut, Robert.** *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007.* Berlin : s.n., 2008. pp. 107-109.

84. **A, Uchtenhagen.** AIDS-Epidemiologie und Prävention bei i.v.-Drogenabhängigen. *Social and Preventive Medicine.* 1988, Vol. 33, pp. 326-30.

85. **Addiction, European Monitoring Centre for Drugs and Drug.** *Jahresbericht 2005.* Luxemburg : s.n., 2005. p. 66.

86. **Lemp GF, Payne SF, Neal D, Temelso T, Rutherford GW.** Survival trends for patients with AIDS. *JAMA.* 1990, Vol. 263:, pp. 402-6.

87. **Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, Murphy RL.** Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Ophtalmology.* 2005, Vol. 112(5), pp. 771-9.

88. **Egger M, May M, Chêne G, Philips A.N, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D´Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren J.D, Justice A.C, Staszewski S, Leport C, Hogg R.S, Sabin C.A, Jill M.J, Salzberger B, Sterne J.A.C, ART Cohort Collaboration.** Prognosis of HIV-infected Patients staring Highly Active Antiretroviral Therapy: a collaborative Analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002, Vol. 360, pp. 119-29.

89. **Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, Uyanik B, Cornely O.A, Wöhrmann A, Fätgenheuer G.** Incidence and prognosis of CMV-disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection.* 2005, Vol. 33, pp. 345-9.

Stephan Pöppl
Brahmsstr. 17
93053 Regensburg
Tel.: 0941/7056575

Lebenslauf

11.02.1969	**geboren in Nabburg**
1975 – 1979	**Grundschule in Nabburg**
1979 – 1988	**Gymnasium in Nabburg; Abitur**
1988 – 1989	**Grundwehrdienst**
1990 – 1997	**Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg; Staatsexamen**
1998 – 2004	**Tätigkeit als Vorbereitungsassistent In Steinberg und Vilseck**
seit 2004	**Niederlassung als selbständiger Zahnarzt in eigener Praxis**

Danksagung

Für die vielen Stunden, die im Laufe der Erstellung dieser Arbeit nötig waren und für das jederzeit offene Ohr beim Auftauchen von Problemen, danke ich in erster Linie Herrn Prof. Dr. Bernd Salzberger, der das Thema dieser Arbeit auch angeregt hat.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. C. Kollan vom Robert Koch-Institut, der eine große Hilfe war, bei der Bereitstellung der notwendigen Daten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau, die mir während all der Zeit den Rücken frei hielt, damit ich die notwendige Zeit investieren konnte und die so die Anfertigung der Arbeit erst möglich machte.