

Humanes Cytomegalovirus (HCMV)

1. Wissensstand über den Erreger

1.1 Erregereigenschaften

Das humane Cytomegalovirus (HCMV), in der neueren Literatur auch als humanes Herpesvirus Typ 5 (HHV-5) bezeichnet, gehört zusammen mit animalen CMV zur Familie der Herpesviridae, Subfamilie Betaherpesvirinae, Genus Cytomegalovirus. Der Name leitet sich von der Eigenschaft ab, zur Vergrößerung der infizierten Zelle (Cytomegalie) zu führen und charakteristische Einschlusskörperchen zu induzieren. HCMV enthält als Genom eine doppelsträngige DNA mit einer Größe von ca. 230.000 Basenpaaren. Das Genom ist von einem ikosaedrischen Kapsid (100–110 nm Durchmesser, 162 Kapsomeren) umschlossen. Zwischen Kapsid und Virushülle befindet sich eine als Tegument bezeichnete Proteinschicht. Die Virushülle leitet sich von zellulären Membranen ab. In die Lipiddoppelmembran sind mindestens acht verschiedene virale Glykoproteine eingelagert. Das reife Viruspartikel hat einen Durchmesser von 150–200 nm (Abb. 1). Wie alle Herpesviren ist HCMV empfindlich gegen niedrigen pH, Lipidlösungsmittel und Hitze. Bei 37°C hat HCMV eine Halbwertszeit von ca. 60 min und ist bei –20°C relativ instabil. Zur Erhaltung der Infektiosität sollte es bei mindestens –70°C gelagert werden.

Man unterscheidet bei Herpesviren (a) den lytischen Infektionszyklus und (b) die Latenz, die zur lebenslangen Infektion des Organismus führt. Charakteristika der Betaherpesviren sind die ausgeprägt hohe Wirtsspezifität, der langsame Vermehrungszyklus und die Ausbreitung der Infektion von Zelle zu Zelle in der Zellkultur auch in Gegenwart von neutralisierenden Antikörpern.

Die lytische Infektion von Zellen lässt sich anhand von Proteinexpressionsmustern und der Vermehrung der Nukleinsäure verfolgen. Die sogenannten sehr frühen (*immediate early*, IE) Proteine sind für die Regulation der frühen (*early*, E) und darüber hinaus auch für die späten (*late*, L) Proteine zuständig.

Nach Adsorption des Virus mit Hilfe der viralen Glykoproteine an die Zielzelle fusioniert die Virushülle mit der Zellmembran, das Kapsid wird in die Zelle entlassen, zum Kern transportiert und das Genom dort freigesetzt. Im Zellkern erfolgt anschließend die Transkription der IE-Proteine mit Hilfe der RNA-Polymerase II der Wirtszelle, wobei Tegumentproteine des infizierenden Viruspartikels als Transaktivatoren für die IE-Gene wirken.

Die IE-Proteine regulieren die weiteren Schritte der Virusvermehrung und greifen auch in die Regulation der Zelle ein, unter anderem in der Expression und Erkennung der HLA-Antigene (MHC Klasse-I-Proteine). IE-Proteine (vor allem das Phosphoprotein pp65) können als frühe Marker der Virusinfektion in Zellkulturen verwendet werden. Zu den frühen E-Proteinen gehört die HCMV-kodierte DNA-Polymerase, deren Aktivität in Zusammenwirken mit viralen Nukleotidkinasen mit Hilfe von antiviralen Substanzen spezifisch gehemmt werden kann.

Die Synthese der Strukturproteine (L-Proteine) wird über die E-Proteine reguliert. Das Zusammensetzen der viralen Kapside erfolgt im Zellkern; Ausschleusung und Umhüllung der Viren erfolgen an der inneren Kernmembran (möglicherweise auch an anderen zellulären Membranen). HCMV zeigt eine ausgeprägte Zellassoziation.

Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern weisen auf Unterschiede von Virusstämmen und -isolaten hin. Neuere Untersuchungen unter Verwendung von primären Isolaten und den korrespondierenden Seren der Patienten zeigen, dass stammspezifische neutralisierende Antikörper gebildet werden. Ob hier wie bei anderen Virusfamilien die Variabilität von Antigenen die Hauptursache ist oder serologische Subtypen vorhanden sind, ist bisher unklar [1].

1.2 Infektion und Infektionskrankheiten

HCMV gelangt über Schleimhautkontakte oder parenteral (über zellhaltige Blutkomponenten, durch Stammzell-/Organtransplantation) in den Organismus. Das Virus kann transplazentar oder intrauterin (kongenitale Infektion), über zervikale, vaginale Sekrete sowie Muttermilch (peri- und postnatale Infektion), sexuell (zervikale Sekrete, Samen) oder über Speichel übertragen werden. Die primäre oder sekundäre Infektion bei Transplantierten erfolgt zumeist über die transplantierten Gewebe bzw. Organe oder zellhaltige Blutprodukte [2, 3, 4, 5].

Die Inkubationszeit beträgt 4–8 Wochen, danach kommt es zu einer Virämie, während der das Virus jedoch überwiegend zellgebunden bleibt. Die zellassoziierte Virusreplikation kann in unterschiedlichen Zelltypen (z.B. epithelialen Zellen, Endothelzellen, verschiedenen Parenchymzellen, mononukleären Zellen) erfolgen [6]. Vorzugsweise werden duktale Epithelien der Speicheldrüsen von HCMV befallen, jedoch auch Nierenepithelien und Genitalorgane [7]. Während der Virämie wird HCMV in Speichel, Muttermilch, zervikalen und vaginalen Sekreten, Samen und Urin ausgeschieden. Jede Person mit einer HCMV-Infektion – auch einer asymptomatischen – kann das Virus übertragen.

Vergleichbar mit anderen Herpesviren geht die primäre Infektion mit HCMV, die asymptomatisch verlaufen oder bei Risikopatienten schwere Krankheitsverläufe auslösen kann (s. unten), in den Zustand der Latenz über. Die zellulären Latenzorte (Reservoirs) sind nicht zweifelsfrei definiert. Diskutiert werden in erster Linie CD34-positive hämatopoetische Progenitorzellen und CD13/CD14-positive Monozyten im peripheren Blut [8, 9, 10, 11].

Prinzipiell muss man zwischen einer HCMV-Infektion und einer HCMV-Erkrankung differenzieren. Schädigungen von Geweben und Organen werden hierbei durch direkte zytotoxische Wirkungen von HCMV, aber auch durch indirekte, HCMV-induzierte immunpathologische Phänomene (z.B. Immunsuppression, Bildung proinflammatorischer Zytokine) verursacht [5, 6].

Etwa 1% aller Neugeborenen ist mit HCMV infiziert; die HCMV-Übertragung stellt somit die häufigste kongenitale Infektion dar. Kongenitale Infektionen resultieren zumeist aus einer primären Infektion der Mutter während der Schwangerschaft und führen bei etwa 7–10% der infizierten Säuglinge zu einer HCMV-Erkrankung mit Petechien, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Chorioretinitis und z.T. bleibenden

neurologischen Störungen (z.B. geistige Retardierung, Schwerhörigkeit bis zur Taubheit, motorische Defizite), an deren Folgen etwa 10% der Erkrankten versterben [3, 5].

Wichtige pathogenetische Mechanismen für das Auftreten einer HCMV-Erkrankung bei Empfängern von Gewebe- oder Organtransplantaten sind einerseits fehlende Immunität und/oder Immunsuppression und andererseits Reaktivierung des latenten Virus [5]. Die Reaktivierung von HCMV kann ausgelöst oder verstärkt werden u.a. durch Interaktionen mit anderen Viren (z.B. humanes Herpesvirus 6, HHV-6) oder eine gesteigerte Produktion von Zytokinen („cytokine storm“) während bakterieller Infektionen, einer *Graft-versus-host disease* (GVHD) oder Behandlung mit antilymphozytären Antikörpern [5, 6]. Dementsprechend gelten als Risikofaktoren für das Auftreten einer HCMV-Erkrankung neben Serostatus sowie Art und Intensität der immunsuppressiven Behandlung auch interkurrente bakterielle Infektionen, Auftreten einer Hepatitis nach Lebertransplantation oder GVHD nach allogener Stammzelltransplantation [5, 6]. Auch die Art des transplantierten Organs beeinflusst die Entwicklung einer HCMV-Erkrankung (Risiko am höchsten nach Lungen-, geringer nach Herz-/Leber- und am geringsten nach Nierentransplantation). Während bei Empfängern von allogenen Stammzelltransplantaten HCMV-Pneumonie und seltener gastrointestinale Ulzera sowie Retinitis die wichtigsten Manifestationen der HCMV-Erkrankung sind [12], führt die HCMV-Erkrankung nach Transplantation solider Organe von HCMV-seropositiven Spendern zumeist zu einer Schädigung des transplantierten Organs (z.B. Hepatitis nach Lebertransplantation und Pneumonie nach Lungentransplantation) [5].

Infolge indirekter Effekte besitzt HCMV bei transplantierten Patienten darüber hinaus pathogenetische Bedeutung für akute oder chronische Abstoßungsreaktionen und aufgrund der durch HCMV ausgelösten Immunsuppression für das Auftreten bakterieller Superinfektionen bzw. opportunistischer Infektionen sowie Epstein-Barr-assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom (EBS) oder posttransplantationslymphoproliferative Störungen (PT-LPD) [6].

HIV-infizierte Personen sind fast immer seropositiv für HCMV und erkranken meistens als Folge einer Reaktivierung des latenten Virus bei fortschreitender Immunsuppression und nur selten im Rahmen einer primären Infektion. Das Auftreten einer HCMV-Erkrankung korreliert eindeutig mit dem Schweregrad der Immunschwäche, wobei insbesondere Patienten mit einem Abfall der CD4-positiven T-Lymphozyten $< 50\text{--}100/\mu\text{l}$ betroffen sind. Im Vordergrund der durch HCMV ausgelösten direkten zytotoxischen Wirkungen bei HIV-Infizierten steht die meistens einseitig beginnende, später auch beidseitig auftretende HCMV-Retinitis, die zur Erblindung führen kann. Nach Einführung der „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART) mit Protease-Inhibitoren und Hemmstoffen der HIV-Reversen-Transkriptase hat die Häufigkeit z. B. der HCMV-Retinitis abgenommen. Gleichzeitig wurde jedoch unter HAART ein Auftreten intraokulärer Entzündungen beobachtet, die als Antwort des Immunsystems auf persistierende virale Proteine in HCMV-Läsionen der Retina interpretiert wurden [13]. Andere Krankheitsmanifestationen (z.B. Gastroenteritis, Pneumonie, Meningoenzephalitis, Polyradikulopathie) sind selten.

Bei Patienten, die wegen einer malignen Grunderkrankung eine (Poly-) Chemotherapie und/oder Bestrahlung erhalten, kommt es häufig zu einer passageren Störung der zellulären Immunität, die jedoch meistens nicht zu einer HCMV-Erkrankung als Folge einer primären oder sekundären Infektion auftritt [14].

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz spezifischer Antikörper gegen das ubiquitär vorkommende HCMV weist eine große Variationsbreite in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Standard eines Landes auf [15]. Generell ist die Prävalenz in den Industriestaaten Amerikas, Westeuropas und Australiens niedriger als in den Ländern der Dritten Welt. Für viele Länder in Afrika und Asien wird die Prävalenz HCMV-spezifischer Antikörper im Erwachsenenalter mit bis zu 100% angegeben, während sie in den Industriestaaten durchschnittlich zwischen 40 und 70% liegt [16].

Die Durchseuchung nimmt mit dem Lebensalter zu und erreicht bis zum 6. Lebensjahr Raten zwischen 5 und 30%. Die Durchseuchung der Bevölkerung der Industriestaaten erfolgt zweiphasig: Ein erster Gipfel wird in den ersten zwei bis drei Lebensjahren durch peri- und früh-postnatale Infektionen bei engem Körperkontakt erreicht, ein zweiter geringerer Gipfel in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter etwa zwischen 16 und 30 Jahren durch Sexualkontakte [17].

Nach der primären Infektion kann HCMV über längere Zeit über Urin oder Speichel ausgeschieden werden; die Reaktivierung von latenten Infektionen führt zur sporadischen Virusausscheidung. Die neonatal erworbene HCMV-Infektion führt zur stärkeren und längeren chronischen Virusausscheidung als eine spätere Infektion.

1.4 Nachweismethoden

Es stehen zur Zeit verschiedene serologische, virologische und Nukleinsäure-Nachweismethoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung eingesetzt werden können [zusammenfassend: 18, 19]. Der Infektionsstatus wird durch den Nachweis von HCMV-spezifischen IgG-Antikörpern im Serum festgestellt. Dafür stehen sowohl ELISA als auch Immunfluoreszenzteste zur Verfügung.

Die Diagnostik der Primärinfektion erfolgt serologisch über den IgG-Titeranstieg, gemessen in zwei kurzfristig (10–14 Tage im Abstand von ca. 2 Wochen) entnommenen Serumproben bzw. über den Nachweis von HCMV-spezifischem IgM. Zudem kann der Virusnachweis vor der Serokonversion durch Virusisolierung (z. B. in Kurzzeitkulturen mit Antigennachweis in infizierten Zellen) oder durch Antigennachweis in Blutzellen, Geweben, Speichel, und Urin geführt werden. In Sonderfällen ist der Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) zum Nachweis der HCMV-DNA zu empfehlen [19]. Ein direkter Nachweis einer Virusinfektion vor der Serokonversion kann jedoch nur über den Antigen-Nachweis in Leukozyten (pp65), mittels Virusisolierung oder nested-PCR erfolgen.

Die Reaktivierung (oder Sekundärinfektion) kann serologisch durch Nachweis eines signifikanten Titeranstiegs HCMV-spezifischer Antikörper festgestellt werden. Bei Transplantationspatienten wird zum Monitoring der Reaktivierung der quantitative

Nachweis von pp65-Antigen in Blutleukozyten oder der quantitative HCMV-DNA-Nachweis aus Leukozyten oder Plasma empfohlen. Bei einer HCMV-Enzephalitis kann HCMV-DNA im Liquor nachweisbar sein.

Bei Langzeittherapie mit antiviralen Substanzen (z. B. bei AIDS-Patienten mit Retinitis) kann in begründeten Fällen die Bestimmung der Sensitivität der Viren gegenüber den eingesetzten Arzneimitteln *in vitro* oder durch Genotypisierung sinnvoll sein.

2. Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Die Antikörperprävalenz bei Blutspendern liegt in Deutschland und anderen europäischen Ländern zwischen 37 und 65%. Bei Blutspendern in Düsseldorf nahm die HCMV-Prävalenz von ca. 33% bei den 18–23-Jährigen bis auf etwa 73% bei den 61–65-Jährigen zu [20]. In Ländern der Dritten Welt kann die Prävalenz bis zu 100% erreichen [21, 22].

2.2 Definition von Ausschlusskriterien

Derzeit sind keine spezifischen Ausschlusskriterien festgelegt.

2.3 Spendertestung und Aussagekraft

Eine generelle Testung der Spender auf HCMV ist nicht angezeigt. Zur Vermeidung einer HCMV-Übertragung auf gefährdete Patientengruppen (s. 3.3) werden für die Gewinnung geeigneter Spenden HCMV-Antikörper-negative Spender ausgewählt.

2.4 Spenderbefragung

Infolge des überwiegend in jungen Jahren erfolgenden, nicht HCMV-spezifischen und überwiegend symptomlosen Verlaufs dieser Virusinfektion gibt eine Spenderbefragung in den seltensten Fällen einen Hinweis.

2.5 Spenderinformation und -beratung

Sollte es im Rahmen der in Sonderfällen durchgeführten HCMV-Spendertestung zum serologischen Nachweis einer HCMV-Infektion kommen, ist keine Spenderinformation notwendig. Angesichts der hohen Durchseuchung und der fehlenden Konsequenzen für Immunkompetente ergeben sich keine Ansatzpunkte für eine spezifische Beratung.

3. Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Die altersabhängige Prävalenz einer HCMV-Infektion kann in Europa bis ca. 70% betragen. Nach Weber et al. (1994) [22] stellt sich die Seroprävalenz in nicht altersgeschichteten Kollektiven in Deutschland wie folgt dar:

Hämophile	68,8%
Polytransfundierte	60,0%
Organempfänger	79,0%
Hämodialysepatienten	70,0%
intravenös Drogenabhängige	58,6%
medizinisches Personal	46,6%

Aus diesen Daten ergibt sich kein Hinweis auf ein spezifisches Infektionsrisiko.

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Die zelluläre Immunantwort spielt nach dem heutigen Wissensstand die wesentliche Rolle bei der Virus-Eliminierung und der Besserung der klinischen Symptome. Welche Bedeutung die humorale Antwort für den Infektionsverlauf hat, ist unklar. Re-Infektionen können bei Personen mit erhöhtem Risiko, z. B. bei homosexuellen Männern oder bei Organtransplantierten, auftreten. Bei diesen Personen wurden mit molekularbiologischen Methoden teilweise mehrere HCMV-Stämme nachgewiesen. Nach van der Meer [4] können autologe virusneutralisierende Antikörper zu einer beschleunigten Viruseliminierung bzw. zur Verhinderung der Dissemination beitragen.

Die Tatsache, dass schwere Krankheitsverläufe nach HCMV-Infektion fast ausschließlich bei Patienten mit gestörter zellulärer Immunität auftreten, unterstreicht deren Bedeutung für die Kontrolle der primären Infektion bzw. der Reaktivierung des latenten Virus. Unmittelbar nach primärer Infektion verhindern zunächst unspezifische Mechanismen (z. B. natürliche Killerzellen, Interferon) die Ausbreitung von HCMV [23]. Die spezifische Immunantwort, vermittelt durch MHC-I-restringierte CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten, aber auch MHC-II-restringierte T-Helfer-Lymphozyten, ist verantwortlich für die frühe Kontrolle der HCMV-Infektion und die Entwicklung einer langfristig vorhandenen protektiven Immunität [4]. Wichtiges Zielantigen für zytotoxische T-Lymphozyten ist vermutlich das Tegument Phosphoprotein pp65 [24]. Welche Rolle die immunmodulierenden Eigenschaften von HCMV wie z. B. die Herabregulation von MHC-I auf infizierten Zellen spielen, ist nicht klar; man kann jedoch vermuten, dass diese Zellen nicht mehr in der Lage sind, HCMV-Antigene effizient zu präsentieren.

3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Die primäre Infektion mit HCMV bei gesunden, immunkompetenten Individuen verläuft zumeist asymptomatisch oder manifestiert sich sehr selten in Form eines Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbildes mit Fieber, relativer oder absoluter Lymphozytose, Tonsillitis und/oder Pharyngitis, Lymphadenopathie, Splenomegalie

und leichter Erhöhung der Transaminasen [3]. Demgegenüber kann die primäre Infektion oder Reaktivierung des latenten Virus bei kongenital infizierten Neugeborenen oder immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei Empfängern von Gewebe-/Organtransplantaten und HIV-Infizierten, zu schwer verlaufenden Krankheitsbildern führen.

Bei den folgenden HCMV-negativen Patienten, ebenso wie bei intrauterinen Transfusionen, ist in jedem Fall eine Übertragung von HCMV über zellhaltige Blutprodukte durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu verhindern (siehe 4.2) [7, 14, 23, 25]:

- HCMV-seronegative schwangere Frauen
- Frühgeborene HCMV-seronegativer Mütter mit einem Geburtsgewicht < 1200 g
- HCMV-seronegative potentielle Empfänger von allogenen Stammzelltransplantaten
- HCMV-seronegative Empfänger allogener Stammzelltransplantate von HCMV-seronegativen Spendern
- HCMV-seronegative Empfänger von Organtransplantaten seronegativer Spender
- HCMV-seronegative, an AIDS erkrankte Personen.

Die Prävention einer HCMV-Infektion durch zellhaltige Blutprodukte wird häufig auch bei folgenden Patientengruppen empfohlen:

- HCMV-seronegative Patienten mit M. Hodgkin
- HCMV-seronegative Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere bei Neigung zu opportunistischen Infektionen
- HCMV-seronegative Empfänger autologer Stammzelltransplantate
- HCMV-seronegative Patienten mit angeborenen oder erworbenen zellulären Defektimmunopathien.

Demgegenüber besteht für HCMV-seropositive Empfänger von autologen oder allogenen Stammzelltransplantaten bzw. Organtransplantaten und für Nichtfrühgeborene kein erhöhtes Risiko, an einer durch Transfusion übertragenen HCMV-Infektion zu erkranken (Übersichten in: Petz et al. 1996, Mueller-Eckhardt 1996 [7, 25]).

3.4 Therapie und Prophylaxe

Generell wird zwischen der Prävention einer HCMV-Infektion bzw. -Erkrankung und der Behandlung einer manifesten HCMV-Erkrankung unterschieden. Die Prävention umfasst prophylaktische und die Virusreplikation supprimierende Maßnahmen. Während prophylaktische Maßnahmen bei Patienten begonnen werden, bei denen Virus und Erkrankung nicht nachweisbar sind, beziehen sich definitionsgemäß suppressive Maßnahmen (auch als *pre-emptive treatment* bezeichnet) auf Patienten, bei denen eine HCMV-Infektion mit Virusreplikation, nicht jedoch eine manifeste Erkrankung nachweisbar ist. Als präventive Maßnahmen kommt die Gabe von intravenös applizierbaren Immunglobulinen (IVIG) oder HCMV-spezifischem Immunglobulin zum Einsatz. Es fehlen allerdings Studien, die die Wirksamkeit der IVIG belegen, und im Rahmen der Stammzelltransplantation wird die Gabe von IVIG zur Prävention der HCMV-Infektion heute nicht mehr empfohlen [26]. Wirksame Maßnahmen zur Infektionsvermeidung sind die

Transfusion HCMV-seronegativer und/oder leukozytendepletierter Blutprodukte und die Gabe antiviral wirksamer Substanzen [5, 27, 28]. Obwohl die klinische Bedeutung einer wirksamen Prävention der HCMV-Erkrankung (siehe 3.3) aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität einer HCMV-Erkrankung bei den oben genannten Risikogruppen unumstritten ist, herrscht bis heute kein Konsens hinsichtlich der optimalen präventiven Maßnahmen. Die präventiven Maßnahmen sollten sich in jedem Fall an der Intensität der Immunsuppression, dem Risiko der Reaktivierung einer latenten HCMV-Infektion und der Verträglichkeit der antiviralen Substanzen orientieren [5, 6, 28].

Als antiviral wirksame Substanzen für die Prävention einer HCMV-Infektion bzw. Behandlung einer manifesten Erkrankung stehen derzeit die Nukleosidanaloga Ganciclovir und Cidofovir sowie das Pyrophosphat analogon Foscarnet-Natrium zur Verfügung. Alle diese Substanzen hemmen die HCMV-DNS-Polymerase und somit die HCMV-Replikation. Sie müssen zur Erreichung therapeutischer Plasmakonzentrationen intravenös verabreicht werden und können z.T. schwerwiegende organspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen auslösen (Ganciclovir: Myelotoxizität mit vorwiegend Neutro-, seltener Thrombopenie und bei langfristiger Verabreichung auch Anämie; Cidofovir: dosisabhängige Nephrotoxizität; Foscarnet-Natrium: Einschränkung der Nierenfunktion, Elektrolytverschiebungen). Die genannten Substanzen verlangsamen zwar das Fortschreiten der HCMV-Infektion, können aber die Erkrankung nicht heilen. Oral zu verabreichende antivirale Substanzen sind in der Entwicklung.

Eine ausführliche Darstellung der etablierten präventiven Maßnahmen und der aktuellen Behandlungsstrategien bei bekannten Risikogruppen für eine HCMV-Erkrankung (d.h. Säuglinge mit kongenitaler HCMV-Infektion, Transplantationspatienten und HIV-infizierte Patienten) findet sich bei de Jong et al. (1998) [5].

Unterschiedliche Vakzinierungsstrategien befinden sich derzeit ebenso wie die adoptive Immuntherapie mit HCMV-spezifischen CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen in der Erprobung [5].

3.5 Übertragbarkeit

Für seronegative Stammzelltransplantationspatienten liegt das Risiko für eine HCMV-Infektion zwischen 28 und 57% [29]. Eine HCMV-Übertragung auf seronegative Empfänger durch seropositives Blut wurde in 0,38–4% der Empfänger beschrieben. Daraus folgt, dass die Infektion von der Mehrheit der seropositiven Spender nicht übertragen wird [7, 25, 30]. Durch seronegatives Blut wird das Risiko einer HCMV-Infektion reduziert, da nur wenige virämische Spenden vor der Serokonversion zu erwarten sind [31].

3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Das Risiko, eine HCMV-Infektion durch Blutkonserven zu übertragen, hängt von der Anzahl und möglicherweise auch von der Lagerdauer der transfundierten Einheiten ab. In einer Studie hatten die Autoren nach der Anzahl der transfundierten Blutproben bei serokonvertierten Patienten gefragt [32]. Alle serokonvertierten Patienten (6/7) hatten signifikant mehr frische Vollblutkonserven enthalten als nicht serokonvertierte (53/585).

Diese Ergebnisse wurden von Preiksaitis und Mitarbeiter (1988) [33] für zelluläre Blutprodukte und Plasma bestätigt. Auch hier hatten die Serokonvertierten eine höhere Zahl von Einheiten ($50 \pm 38,9$ bzw. $23,7 \pm 15,3$) erhalten als nicht serokonvertierte Patienten. Eine Übertragung von HCMV durch Plasmaderivate (Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Albumin) ist nicht zu erwarten.

4. Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Nach Untersuchungen von Weber et al. (1995) [34] sind etwa 2–12% der anti-HCMV-positiven Blutspender infektiös. Nach Sivakumaran et al. (1993) [35] konnten freie Viruspartikel im Blut HCMV-seropositiver Blutspender gefunden werden, insbesondere wenn die Proben länger standen und dadurch Zellen geschädigt wurden.

HCMV ist überwiegend zellgebunden. Mit sensitiven PCR-Methoden kann bei allen serologisch positiven Spendern CMV-Genom nachgewiesen werden [36]. Ein Antigennachweis für aktive Virusreplikation hingegen gelang bei etwa 6% bei einem kleinen Blutspenderkollektiv [37].

Für Plasma zur Fraktionierung ist eine Testung auf HCMV nicht notwendig. Für zellhaltige Produkte ist in Einzelfällen eine Testung angezeigt. Als Testmethoden bieten sich die oben (s. 1.4) genannten Verfahren/Methoden an.

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass die Verwendung von Blut HCMV-negativer Spender oder die Filtration bzw. Abtrennung der Leukozyten (Leukozytendepletion) deutlich zur Erhöhung der Sicherheit zellulärer Blutkomponenten bezüglich HCMV beiträgt. Die Verwendung von Blutprodukten aus HCMV-seronegativem Ausgangsmaterial reduziert die Infektionsinzidenz auf 1–4% in HCMV-seronegativen Knochenmarks- und Organempfängern [38]. Mehrere Arbeiten [Übersicht: 23, 39] beschäftigen sich mit der Sicherheit von filtriertem gegenüber seronegativem Blut. Aus den Arbeiten wird geschlossen, dass die Leukozytendepletion eine effektive Alternative zur Verwendung von seronegativem Blut darstellt.

Für die Herstellung von Plasmaderivaten stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die für die Inaktivierung oder Abtrennung von HCMV effektiv sind. Da HCMV zu den umhüllten Viren mit einer Lipidhülle gehört, führen alle Maßnahmen, die die Lipidhülle angreifen (z.B. S/D-Verfahren), zu einer Inaktivierung von HCMV. Ebenso wird HCMV durch Hitzebehandlung (z.B. Pasteurisierung) inaktiviert. Es gibt des weiteren Filter, die HCMV zurückhalten und zur Herstellung von Plasmaderivaten eingesetzt werden können. Eine HCMV-Übertragung durch Plasmaderivate kann nach jetzigem Kenntnisstand ausgeschlossen werden.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Elimination/ Inaktivierung von Infektionserregern

Auf die Bedeutung der Leukozytendepletion für die Sicherheit zellulärer Komponenten wurde bereits unter 4.2 eingegangen.

HCMV kann nicht direkt zum experimentellen Nachweis der Virussicherheit der Plasmaderivate eingesetzt werden, da es nicht in hohen Titern in Zellkultur zu züchten und nur schwierig zu titrieren ist. Antikörper im Plasma würden außerdem mit dem Virus reagieren und die Ergebnisse beeinträchtigen. Deshalb werden zur Untersuchung der Verfahren animale Herpesviren als Modellviren verwendet [40, 41]. Das am häufigsten verwendete Virus ist das Pseudorabies-Virus (Herpesvirus des Schweines). Es ist in seinen Eigenschaften, z. B. Thermolabilität und Empfindlichkeit gegenüber Lipidlösungsmitteln und extremen pH-Werten, vergleichbar mit HCMV.

5. Bewertung

HCMV-Infektionen weisen bei gesunden, immunkompetenten Personen eine geringe Virulenz auf und rufen, wenn überhaupt, nur leichte Symptome hervor. HCMV führt zu latenten (persistierenden) Infektionen, wobei Rezidive mit Virusvermehrung auftreten können (mit und ohne Symptomatik). Schwere HCMV-bedingte Erkrankungen werden jedoch gehäuft bei Personen beobachtet, deren Immunsystem geschwächt oder noch nicht entwickelt ist.

Obwohl eine antivirale Chemotherapie möglich ist, sollte eine Übertragung von HCMV durch Blutkomponenten für bestimmte Empfängergruppen so weit wie möglich vermieden werden. Zu diesen zählen Schwangere und Frühgeborene (mit einem Geburtsgewicht von bis zu 1200 g), alle Personen mit einer erworbenen oder einer genetisch bedingten Immunschwäche sowie Personen, bei denen aus therapeutischen Gründen eine Immunsuppression vorliegt (z. B. onkologische Patienten, Transplantatempfänger). Als geeignete Maßnahme zur Verhinderung einer HCMV-Infektion hat sich die Entfernung bzw. Reduzierung von Leukozyten durch Filtration (Leukozytendepletion) erwiesen, da HCMV nach dem heutigen Kenntnisstand zellassoziert (leukozytenassoziert) übertragen wird.

Sofern keine leukozytendepletierten zellulären Blutkomponenten zur Verfügung stehen, sollten zur Verhinderung einer Infektion für die genannten Empfängergruppen anti-HCMV Antikörper-negative Spenden verwendet werden. Nicht erfasst werden hierbei Spender, die sich mit HCMV infiziert, aber noch keine Antikörper entwickelt haben.

Eine Übertragung von HCMV durch Plasmaderivate (Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Albumin) ist nicht zu erwarten.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 21.03.2000 und vom Arbeitskreis Blut am 09.05.2000 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitsereignis“ des Arbeitskreises Blut:

Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Walter Hitzler, Prof. Dr. Bernd Jansen, Dr. Hans Lefèvre, Dr. Thomas Montag-Lessing, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, PD Dr. Rainer Neumann, Dr. Arnold Paessens, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl.-Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen

6. Literaturverzeichnis

1. Klein M, Schoppel K, Amvrossiadis N, Mach M (1999). Strain-specific neutralization of human cytomegalovirus isolates by human sera. *J Virol* 73 (2): 878
2. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editors) (1995). *Virology*. Third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York
3. Mandell GL et al. (editors) (1995). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Edition. Churchill Livingstone, New York
4. Van der Meer JTM, Drew WL, Bowden RA, Galasso GJ, Griffiths PD, Jabs DA, Katlama C, Spector SA, Whitley RJ (1996). Summary of the International Consensus Symposium on Advances in the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res* 32: 119
5. De Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, Griffiths PD, Jabs DA, Kern ER, Spector SA (1998). Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res* 39: 141
6. Fishman JA and Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741
7. Petz LD and Swisher SN (editors) (1996). *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. Third Edition. Churchill Livingstone, New York
8. Taylor-Wiedman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH (1991). Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 72: 2059
9. Movassagh M, Gozlan J, Senechal B, Baillou C, Petit JC, Lemoine FM (1996). Direct infection of CD34+ progenitor cells by human cytomegalovirus: Evidence for inhibition of hematopoiesis and viral replication. *Blood* 88 (4): 1277
10. Zhuravskaya T, Maciejewski JP, Netski DM, Bruening E, Mackintosh FR, St Jeor S (1997). Spread of human cytomegalovirus (HCMV) after infection of human hematopoietic progenitor cells: model of HCMV latency. *Blood* 90 (6): 2482
11. Larsson S, Soderberg-Naucler C, Moller E (1998). Productive cytomegalovirus (CMV) infection exclusively in CD13-positive peripheral blood mononuclear cells from CMV-infected individuals: implications for prevention of CMV transmission. *Transplantation* 65: 411

12. Stocchi R, Ward KN, Fanin R, Bacarani M, Apperley JF (1998). Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 84: 71
13. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, Owens S, Pollard R (1997). Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 349: 1443
14. Przepiorka D, LeParc GF, Werch J, Lichtiger B (1996). Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 106: 163
15. Krech U (1973). Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 49 (1): 103
16. Lamberson HV and Dock NL (1992). Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfusion* 32: 196
17. Mocarski ES Jr. (1994). Cytomegaloviruses. In: RG Webster and A Granoff (eds.): *Encyclopedia of Virology*. Volume 1. London: Academic Press, pp. 292
18. Reimer K und Meisel H (1996). Humanes Zytomegalievirus. In: T. Porstmann (Hrsg.): *Virusdiagnostik. Diagnostische Bibliothek, Band 1*. Berlin/Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, pp. 258
19. Haller OA und Mertens T (Hrsg.) (1999). Zytomegalievirus (CMV). In: *Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten. Leitlinien der Gesellschaft für Virologie*. München/Jena: Urban & Fischer, pp. 235-241
20. Bringmann G (1990). Bedeutung der Zytomegalievirusinfektion in der Transfusionsmedizin. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
21. Tegtmeier GE (1989). Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Arch Pathol Lab Med* 113: 236
22. Weber B und Doerr HW (1994). Diagnosis and epidemiology of transfusion-associated human cytomegalovirus infection: recent developments. *Infusionsther Transfusionsmed* 21: (suppl 1): 32
23. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, Williamson LM (1999). Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfusion Med* 9: 115
24. Riddell SR and Greenberg PD (1997). T cell therapy of human CMV and EBV infection in immunocompromised hosts. *Rev Medical Virology* 7: 181
25. Mueller-Eckhardt C (editor) (1996). *Transfusionsmedizin*. 2. Auflage. Springer, Berlin
26. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, Carlens S, Larsson K, Lonnqvist B, Mattsson J, Sparrelid E, Winiarski J, Ringden O (1998). Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 66: 1330
27. Vogel JU, Scholz M, Cinatl J Jr (1997). Treatment of cytomegalovirus diseases. *Intervirolgy* 40: 357
28. Balfour HH (1999). Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 340: 1255
29. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED (1986). Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 153: 478
30. Hillyer CD, Lankford KV, Roback JD, Gillespie TW, Silberstein LE (1999). Transfusion of the HIV-seropositive patient: immunomodulation, viral reactivation, and limiting exposure to EBV (HHV-4), CMV (HHV-5), and HHV-6, 7, and 8. *Transfus Med Rev* 13 (1): 1
31. Rubie H, Attal M, Campardou AM, Gayet-Mengelle C, Payen C, Sanguignol F, Calot JP, Charlet JP, Robert A, Huguet F, et al. (1993). Risk factors for

- cytomegalovirus infection in BMT recipients transfused exclusively with seronegative blood products. *Bone Marrow Transplant* 11 (3): 209
32. Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K (1986). The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusion. *J Infect Dis* 154: 169
 33. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M (1988). The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J Infect Dis* 157: 523
 34. Weber B, Rabenau H, Berger A, Scheuermann EH, Staszewski S, Kreuz W, Scharrer I, Schoeppe W, Doerr HW (1995). Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, CMV and HIV in High Risk Groups/Frankfurt a. M., Germany. *Zentralbl. Bakteriol.* 282: 102
 35. Sivakumaran M, Hutchinson RM, Wood JK, Reville JA, Ghosh K, Myint S (1993). Removal of cytomegalovirus (CMV) infected leucocytes from CMV seropositive blood units by bedside blood filtration. *Br J Haematol* 85 (1): 232
 36. Larsson S, Soderberg-Naucler C, Wang FZ, Moeller E (1998). Cytomegalovirus DNA can be detected in peripheral blood mononuclear cells from all seropositive and most seronegative healthy blood donors over time. *Transfusion* 38 (3): 271
 37. Asadullah K, Proesch S, Audring H, Buettnerova I, Volk HD, Sterry W, Doecke WD (1999). A high prevalence of cytomegalovirus antigenaemia in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: An association with systemic tumour necrosis factor alpha overexpression. *Br. J. Dermatol.* 141 (1): 94
 38. Miller WJ, McCullough J, Balfour HH Jr, Haake RJ, Ramsay NK, Goldman A, Bowman R, Kersey J (1991). Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: A randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant* 7: 227
 39. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, et al. (1995). A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 86: 3598
 40. CPMP/BWP/268/95: Note for Guidance on Virus Validation Studies: Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses. <http://www.eudra.org/emea.html>
 41. CPMP/BWP/269/95, rev. 2: Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products. <http://www.eudra.org/emea.html>

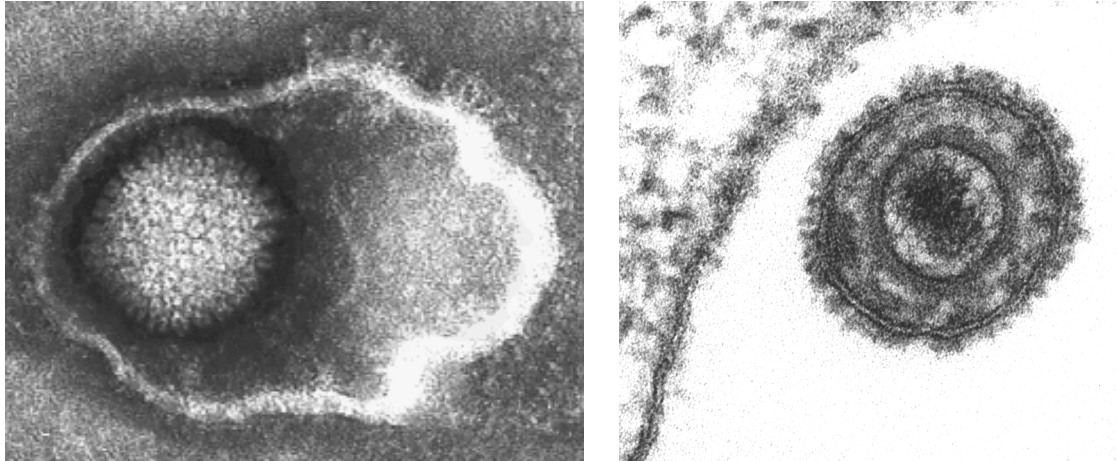


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von HCMV-Partikeln.

Linkes Bild: Negativkontrastierung: auf der dilatierten Virushülle sind teilweise die Oberflächenproteine (Glykoprotein) sichtbar. Das Kontrastmittel ist in das Viruspartikel eingedrungen (Deformierung der Lipidhülle), und im Innern ist das Nukleokapsid mit seinen Untereinheiten zu erkennen.

Rechtes Bild: Ultradünnschnitt durch ein Viruspartikel. Im Innern des Virion ist die Nukleinsäure (DNA) stark mit dem Kontrastmittel angefärbt. Zwischen Kapsid und Virushülle erkennt man die Proteinschicht des Teguments. Auf der Lipiddoppelmembran ist der dichte Saum der Glykoproteine zu erkennen.