

Aus der Augenklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Prof. Dr. R. Sundmacher

**Intravitreale Cidofovir-Injektionen bei HIV-Infizierten im
Stadium AIDS mit CMV-Retinitis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

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

Guido Frank Pascha
2002

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

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. C. Althaus

Korreferent: Prof. Dr. med. P.-D. Steinbach

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht

Inhaltsübersicht	4
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
1 Einleitung	10
2 Grundlagen	11
2.1 Das HI-Virus und AIDS	11
2.1.1 Pathogenese der HIV-Erkrankung	11
2.1.2 Viruskinetik	13
2.1.3 Übertragung.....	13
2.1.4 Epidemiologie	14
2.1.5 Natürlicher Krankheitsverlauf und Klassifikation	15
2.1.6 Antiretrovirale Therapie (ART)	19
2.1.6.1 Indikationsstellung und Therapiemanagement.....	19
2.1.6.2 Resistenzentwicklung.....	21
2.1.6.3 Therapeutika	21
2.1.6.3.1 Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	22
2.1.6.3.2 Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI).....	22
2.1.6.3.3 Proteinaseinhibitoren (PI).....	23
2.2 Ophthalmologische Krankheitsbilder bei AIDS.....	24
2.2.1 Nichtinfektiöse Krankheitsbilder.....	24
2.2.2 Infektiöse Krankheitsbilder.....	25
2.3 Cytomegalievirus-Retinitis (CMVR).....	26
2.3.1 Das Cytomegalievirus.....	26
2.3.2 Klinik und Befunde bei CMVR.....	28
2.3.3 Die CMVR im Zeitalter der HAART	29
2.3.4 Therapie der CMVR.....	29
2.3.4.1 Ganciclovir (Cymeven®)	31
2.3.4.1.1 Systemische Therapie mit Ganciclovir.....	31
2.3.4.1.2 Lokale Therapie mit Ganciclovir.....	32
2.3.4.2 Foscarnet (Foscavir®).....	32
2.3.4.2.1 Grundlagen	32
2.3.4.2.2 Therapie.....	33

2.3.4.3	Kombinationstherapie mit Foscarnet und Ganciclovir	34
2.3.4.4	Cidofovir (<i>Vistide</i> ®)	34
2.3.4.4.1	Grundlagen	34
2.3.4.4.2	I.v.-Therapie	35
2.3.4.4.3	Intravitreale Gabe von Cidofovir	35
3	Untersuchungsgut und Methoden	37
3.1	Patientenkollektiv	37
3.1.1	Einschlusskriterien	37
3.1.2	Abbruchkriterien	38
3.2	Untersuchungsablauf und Erhebungsinstrumente	38
3.2.1	Untersuchungsintervalle	38
3.2.2	Untersucher	38
3.2.3	Untersuchungsparameter	38
3.2.3.1	Anamneseerhebung	39
3.2.3.2	Visusbestimmung	39
3.2.3.3	Spaltlampenuntersuchung und Tonometrie	39
3.2.3.4	Korneaendothelphotographie	40
3.2.3.5	Laser-Flaremeter-Messung	41
3.2.3.5.1	Durchführung	41
3.2.3.5.2	Messprinzip	41
3.2.3.5.3	Messungsdurchführung	42
3.2.3.6	Ophthalmoskopie	43
3.2.4	Erhebungsbogen	43
3.2.5	Auswertung der Daten	43
3.2.6	Photodokumentation	44
3.2.7	Literaturrecherche	44
3.3	Intravitreale Applikation von Cidofovir	44
3.3.1	Herstellung der Injektionslösung	44
3.3.2	Injektionsmethode	44
3.3.3	Injektionsintervall	45
3.4	Lokale postinterventionelle Therapie	45
3.5	Begleitmedikation mit Probenecid	45
3.5.1	Vorbehandlung mit Probenecid	46
3.5.2	Nachbehandlung mit Probenecid	46

3.6	Supportive Therapie.....	46
3.6.1	Ganciclovir.....	46
3.6.2	Argon-Laser Koagulation.....	46
4	Ergebnisse.....	48
4.1	Patientengut und HIV-Erkrankung.....	48
4.2	Patientengut und CMV-Erkrankung.....	49
4.3	Patientengut und CMVR-Therapie.....	50
4.4	Nebenwirkungen.....	51
4.4.1	Iritis und Hypotonie.....	52
4.4.1.1	Patient 1.....	53
4.4.1.2	Patient 5.....	55
4.4.1.3	Patient 11.....	58
4.4.1.4	Zusammenfassung.....	59
4.4.2	Zystoides Makulaödem.....	59
4.4.3	Ablatio retinae.....	60
4.5	Verlaufswerte.....	60
4.5.1	Visus.....	60
4.5.2	Intraokularer Druck (IOD).....	61
4.5.3	Vorderer Augenabschnitt und Glaskörper.....	62
4.5.4	Endothelzellzahl.....	62
4.5.5	Flaremetrie.....	64
5	Diskussion.....	65
5.1	Wirksamkeit.....	65
5.2	Funktion und Patientenzufriedenheit.....	65
5.3	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	66
5.3.1	Ablatio retinae.....	66
5.3.2	Zystoides Makulaödem.....	66
5.3.3	Iritis und Hypotonie.....	67
5.4	Flaremetrie.....	68
5.5	Intraokularer Druck.....	69
5.6	Endothelzellzahl.....	69
5.7	Schlussfolgerung.....	69
6	Zusammenfassung.....	71
	Literaturverzeichnis.....	73

Anhang	88
Lebenslauf	95
Abstract	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Kategorien der HIV-Erkrankung.....	18
Tabelle 2: Laborkriterien der CDC-Klassifikation	18
Tabelle 3: Matrix der CDC/WHO-Stadieneinteilung der HIV-Krankheit	19
Tabelle 4: Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	22
Tabelle 5: Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	23
Tabelle 6: Proteinaseinhibitoren (PI)	23
Tabelle 7: Infektionen des vorderen Augenabschnittes	25
Tabelle 8: Infektionen des hinteren Augenabschnittes	26
Tabelle 9: Kriterien Zellen und Endothelzellpräzipitate.....	40
Tabelle 10: Kriterien der sichtbaren Trübung des Vorderkammerwassers	40
Tabelle 11: Patientengut und HIV-Erkrankung	48
Tabelle 12: Patientengut und CMVR-Erkrankung.....	49
Tabelle 13: Patientengut und CMVR-Therapie	50
Tabelle 14: Numerische Werte bei unterschiedlichen Vorderkammerreizzuständen.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte globale Verteilung der HIV-Infizierten 2000	14
Abbildung 2: HIV-assoziierte Erkrankungen	17
Abbildung 3: AIDS definierende Erkrankungen	17
Abbildung 4: Neuroophthalmologische Syndrome	25
Abbildung 5: Die Einteilung der Netzhaut	43
Abbildung 6: Flare, IOD & VK-Reizzustand bei Patient 1 OS	53
Abbildung 7: Flare & IOD bei Patient 1 OD	54
Abbildung 8: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 1 OD	54
Abbildung 9: Flare & IOD bei Patient 5 OD	56
Abbildung 10: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 5 OD	56
Abbildung 11: Flare & IOD bei Patient 5 OS	57
Abbildung 12: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 5 OS	57
Abbildung 13: Flare, IOD und VK-Reizzustand bei Patient 11 OD	58
Abbildung 14: Visus der einzelnen Patientenaugen	60
Abbildung 15: Visus der Patienten nach Gruppen	61
Abbildung 16: IOD aller Patientenaugen	61
Abbildung 17: Endothelzellzahlverlauf	63
Abbildung 18: Flarewert der Patienten nach Gruppen	64

1 Einleitung

Mit der Beschreibung eines Immunschwächesyndroms Anfang der 80er Jahre, später als AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) bezeichnet, und seiner Erforschung begann eine bis zum heutigen Tag andauernde, äußerst dynamische Entwicklung in der Medizin. Als Erreger wurde das Human-Immunodeficiency (HI) -Virus gefunden und Untersuchungen zu diesem Themenkomplex beschäftigen weltweit noch unzählige Forschungsgruppen. Die Gesamtentwicklung führte sowohl in der Therapie des HI-Virus selber als auch in der Therapie opportunistischer Erkrankungen zu beträchtlichen Fortschritten und sich ständig verändernden Therapiekonzepten. Mit der Einführung hochwirksamer antiretroviraler Medikamente in die breite klinische Anwendung im Jahre 1996 kam es dann zu einem umfassenden, bis heute andauernden Prozess, der dazu führte, dass das klinische Bild AIDS mit seinen assoziierten opportunistischen Infekten in den Industrienationen an Inzidenz abnimmt (Stoehr et al. 1998, Palella et al. 1998, Jacobson et al. 1998).

Wie im Weiteren dargestellt wird, ist die Cytomegalie-Virus-Retinitis (CMVR) eine häufige, visusbedrohende, in der Therapie schwierige ophthalmologische Erkrankung im Krankheitskomplex AIDS. Die derzeit etablierten Therapieformen sind effektiv, in der klinischen Anwendung jedoch durch hohe Nebenwirkungsraten, Resistenzentwicklungen und für die Patienten belastende Therapieregime gekennzeichnet. Ein Ansatz zu Therapiealternativen ergibt sich aus Untersuchungen der Freeman-Gruppe, San Diego, USA zum Thema intravitreale Gabe von Cidofovir (Kirsch et al. (1)+(2) 1995; Taskintuna et al. (1) 1997; Rahhal et al. 1996; Chavez-de la Paz 1997).

Ziel dieser Arbeit ist es nun, im Rahmen einer Pilotstudie unter Änderungen der Therapiemodalitäten weitere Erkenntnisse und Daten über diese vielversprechende Therapieform zu gewinnen, um langfristig das Arsenal der Kliniker gegen die CMVR um eine potente und auch für die Patienten attraktive Alternative bereichern zu können. Hierzu modifizierten wir die Einzeldosis Cidofovir (15µg) und verabreichten gleichzeitig orales Gancyclovir (3 mal 1000mg) zur systemischen Prophylaxe bzw. zum Schutz des Partnerauges. Hauptziel der Untersu-

chung ist es, die Effektivität der 15µg-Dosis in Kombination mit der oralen Therapie zu belegen und Erkenntnisse über die Nebenwirkungsrate zu gewinnen.

2 Grundlagen

2.1 Das HI-Virus und AIDS

2.1.1 Pathogenese der HIV-Erkrankung

Das HI-Virus ist ein humanpathogenes Retrovirus aus der Familie der Lentiviren. Im Jahre 1983 gelang erstmals die Isolierung dieses Virus durch Arbeitsgruppen von Gallo (Gallo et al. 1983) und Montagnier (Barre-Sinoussi et al. 1983). Es wurde als HIV-1 bezeichnet, als 1985 in Afrika ein weiteres HI-Virus (HIV-2) identifiziert wurde (Clavel et al. 1986). Die beiden Virusstämme sind nach derzeitigem Kenntnisstand gleichermaßen pathogen und werden im klinischen Alltag nicht unterschieden (Rubbert 1999).

Die annähernd sphärischen HI-Virus-Partikel sind im Durchmesser ca. 100nm groß und werden von einer Lipoproteinhülle umgeben. Die darin enthaltenen Glykoproteine spielen eine Schlüsselrolle bei der Auswahl und Infektion von Wirtszellen. So ist das gp120-Hüllprotein für den primären Kontakt des Virus mit einer Zielzelle verantwortlich, es kommt im weiteren Verlauf unter Zwischenschaltung weiterer Chemokinrezeptoren (Feng et al. 1996) zu einer Fusion der Virusmembran mit der Zielzelle. Nun gelangt das virale Genom sowie essentielle virale Enzyme in die Wirtszelle. Als Wirtszellen dienen dem HI-Virus Zellen, die an ihrer Oberfläche ein als CD4⁺ bezeichnetes Glykoprotein tragen (Klatzmann et al. 1984). Dieses befindet sich unter anderem auf als T4-Helferzellen bekannten Lymphozyten, aber auch auf Makrophagen, Monozyten und Mikroglia des ZNS.

Von den erwähnten Chemokinrezeptoren sind bei der Virusinkorporierung nach neuester Kenntnis und Nomenklatur CXCR4 und CCR5 besonders hervorzuheben (Rubbert, 1999). CXCR4 wurde als notwendiger Kofaktor für den Eintritt von bestimmten Virusstämmen in Wirtszellen aus der T-Zelllinie des lymphatischen Systems identifiziert (Feng et al. 1996). Solche Virusstämme zeigen ana-

log einen sogenannten T-Tropismus. CXCR5 konnte später auf Zelloberflächen des Monozyten-Makrophagen-Systems nachgewiesen werden. Bestimmte Virusstämme sind auf das Vorhandensein von CXCR5 angewiesen (Alkhatib et al.; Dragic et al.; Choe et al. 1996), um in die Zielzelle zu gelangen, es wird vom M-Tropismus eines Virusstammes gesprochen.

Als Retrovirus ist das HIV auf eine Umwandlung seiner als Ribonukleinsäure (RNS) vorliegenden genetischen Informationen in zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNS) angewiesen. Die Konversion von einsträngiger viraler RNS in provirale DNS und letztlich doppelsträngige DNS geschieht mittels des viralen Enzyms Reverse Transkriptase (RT). Im weiteren Verlauf wird das nunmehr als DNS vorliegende virale Genom in das zelluläre Genom integriert, vermittelt durch das ebenfalls virale Enzym Integrase. Voraussetzung für diesen Schritt ist bei CD4⁺-T-Zellen eine Aktivierung der Wirtszelle (Zack et al. 1990), in vitro z.B. durch den Kontakt mit Antigenen. In vivo ist dies durch eine Infektion möglich (Rubbert 1999).

Nach ihrer Aktivierung beginnt die Wirtszelle mit der Expression viraler Gene. Dies beinhaltet die Synthese neuer Viruspartikel, wobei dieser Prozess in mehrere Abschnitte gegliedert ist. Letztlich werden alle viralen Komponenten (RNS, virale Enzyme, Oberflächenproteine) unter der Zelloberfläche zusammengeführt und unter Zuhilfenahme eines weiteren viralen Enzyms, der Protease, aus der Wirtszelle geschleust. Dieser Vorgang wird auch als Knospung oder Budding bezeichnet. Eine Störung dieses Schrittes führt zur Bildung von nicht- oder nur minimal infektiösen Viren (Kohl et al. 1988) (Rubbert 1999).

Die Replikation von Retroviren ist außerordentlich fehlerträchtig und beinhaltet eine hohe Mutabilität. Die Irrtumsrate der RT wird auf 10 Fehler pro Genom für jede Replikationsrunde geschätzt (Preston et al. 1988). Die hieraus entstehenden Virussubspezies sind häufig nicht lebensfähig, andererseits ist dies in Zusammenhang mit dem enorm hohen Turnover des HI-Virus (siehe 1.1.2.) die Ursache für rasch auftretende Therapeutika-Resistenzen (Rubbert 1999; AIDS 1997).

Die gegebene, vereinfachende Darstellung des Lebenszyklus des HI-Virus berücksichtigt eine Vielzahl von Modulationsfaktoren nicht, die im Zuge der intensiven Erforschung dieses Gebietes in den letzten Jahren gefunden wurden. Für die weitere Betrachtung des Themas dieser Dissertation ist eine weiterführende Darstellung allerdings nicht erforderlich.

2.1.2 Viruskinetik

Die Halbwertszeit von HI-Virionen und virusproduzierenden CD4⁺-T-Zellen beträgt nach zwei unabhängigen Studien weniger als zwei Tage (Wei et al 1995; HO et al. 1995) bzw. 1,6 Tage für CD4⁺-T-Zellen und 0,3 Tage für Virionen (Perelson et al. 1997/1996). Täglich werden ca. 10⁹ Virionen neu gebildet, die ihrerseits neue Zellen in der Größenordnung von 10⁶ infizieren und zerstören. In der Phase klinischer Latenz gelingt es dem menschlichen Immunsystem, diesen hohen Verbrauch an immunologischen Zellen ("Turnover") durch Neusynthese zu kompensieren.

Klinisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang die messbare Anzahl von HIV-RNS-Kopien im Plasma (Viruslast). Mittels verschiedener Nachweismethoden (z.B. der quantitativen Polymerasekettenreaktion) sind die Anzahl Kopien pro Milliliter Plasma bestimmbar, wobei sich die verschiedenen Methoden insbesondere hinsichtlich der unteren Nachweisgrenzen und ihrer alltäglichen Verfügbarkeit unterscheiden. Die Viruslast gibt dem Therapeuten neben den CD4⁺-Werten und der Klinik sowohl als absolute Zahl, als auch im Verlauf entscheidende Hinweise im Bezug auf die Therapiewahl (AIDS 1997; Rockstroh 1999).

2.1.3 Übertragung

Das HI-Virus wird auf drei Wegen übertragen:

- durch sexuellen Kontakt
- durch Inokulation von infiziertem Blut und Blutprodukten
- durch peri- und postpartale Übertragung von der Mutter auf das Kind

Es können nach epidemiologischer Datenlage mit hoher Sicherheit andere Übertragungswege ausgeschlossen werden (Mayr, 1999). Der überwiegende Anteil der Infektionen (bis zu 80%, abhängig von regionalen und sozialen Fakto-

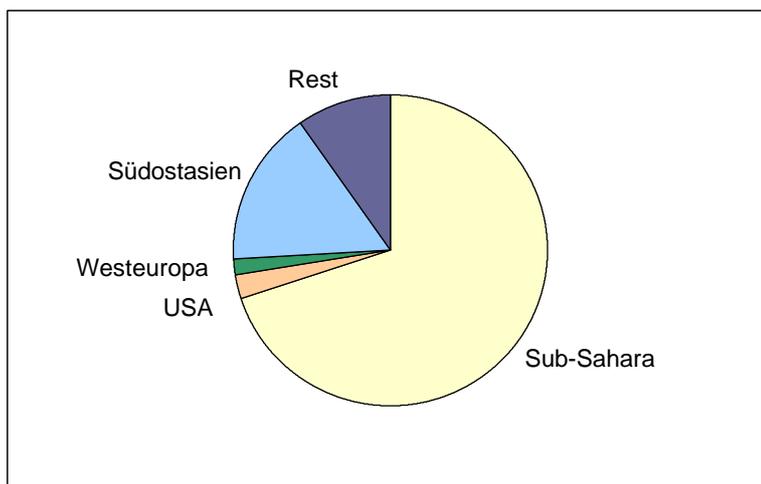
ren) wird durch Sexualverkehr übertragen (Mayr, 1999). Während in den Industrienationen der Großteil der sexuell übertragenen HIV-Infektionen durch männliche homosexuelle Sexualkontakte bedingt ist, ist er in den Entwicklungsländern, insbesondere im südlichen Afrika, eher auf heterosexuelle Kontakte zurückzuführen. Bezüglich der Übertragung durch Blutprodukte kann heutzutage nur noch im Drogenmilieu von epidemiologisch relevanten Übertragungsraten ausgegangen werden (AIDS 1997).

2.1.4 Epidemiologie

Weltweit waren im Jahr 2000 nach WHO-Schätzungen 36,1 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert. Im selben Jahr sind schätzungsweise 5,3 Millionen Menschen neu infiziert worden. Die Anzahl der AIDS-Todesfälle wurde auf 3 Millionen für das Jahr 2000 geschätzt (UNAIDS 2000).

Die Betrachtung der globalen Verteilung der HIV-Infizierten zeigt, dass mit 25,3 Millionen Erkrankten die südlich der Sahara gelegenen Teile Afrikas am stärksten betroffen sind (UNAIDS 2000).

Abbildung 1: Geschätzte globale Verteilung der HIV-Infizierten 2000



Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Angaben der UNAIDS / WHO

Nach den veröffentlichten Zahlen beträgt die Prävalenz des Erkrankungskomplexes HIV/AIDS in Westeuropa 0,21% der Bevölkerung zwischen 15 und 49 Jahren im Vergleich zu 8,8% der gleichen Bevölkerungspopulation im südlichen Afrika.

Aufgrund der bekannten enormen wirtschaftlichen Probleme dieser Region ist derzeit nur eine rudimentäre medizinische Versorgung der Betroffenen gewährleistet. Die in Afrika an HIV-Erkrankten können nur im Ausnahmefall mit einer antiretroviralen Therapie rechnen, weshalb derzeit der Anteil der am Vollbild AIDS leidenden Personen im Vergleich zu den Industrienationen deutlich höher ist. Dies zeigen auch Studienergebnisse aus Frankreich und den USA, die belegen, dass seit der breiten Einführung von Proteinaseinhibitoren und systematischer Kombinationsbehandlung im Jahre 1996 die Inzidenz neuer AIDS-Fälle und die Zahl AIDS bedingter Todesfälle deutlich zurück gehen (Mouton et al. 1997; Palella et al. 1998). So konnte Palella zeigen, dass die Mortalität von 1994 bis 1997 von 35,1 auf 8,8 Todesfälle pro 100 Patientenjahre gesenkt werden konnte.

2.1.5 Natürlicher Krankheitsverlauf und Klassifikation

In der Ära der antiretroviralen Kombinationschemotherapie (ART) erfordert die Betrachtung des Krankheitsverlaufes der HIV-Erkrankung die Differenzierung in einen natürlichen Krankheitsverlauf ohne ART und einen Verlauf unter ART. Da die letztere Form erst seit wenigen Jahren Realität ist und die weitere Entwicklung ungewiss ist, soll an dieser Stelle nur auf den natürlichen Krankheitsverlauf eingegangen werden.

Die Ansteckung eines menschlichen Individuums mit dem HI-Virus führt in der Regel auch zu dessen Erkrankung. Die Tatsache, dass die Krankheit nicht immer gleich verläuft und nicht in allen Fällen zum Ausbruch der AIDS-Erkrankung führt, macht jedoch deutlich, dass nicht nur virale Faktoren, sondern auch Wirtsfaktoren den Krankheitsverlauf modulieren (Liu et al. 1997). An dieser Stelle wird jedoch nur der typische und charakteristische Verlauf der Erkrankung näher erläutert.

Nach der primären Infektion breitet sich das HI-Virus über Lymph- und Blutgefäße aus und disseminiert in das lymphatische Gewebe. Nach einer Inkubationszeit von einer bis drei Wochen kommt es zu einem grippeähnlichen Krankheitsbild, der akuten HIV-Krankheit mit den Leitsymptomen Fieber, Abgeschlagenheit, Exanthem, Lymphadenopathie und Pharyngitis (AIDS 1997). Es kann

zu diesem Zeitpunkt keine Diagnose über das gebräuchliche serologische Standardverfahren (Antikörper-Nachweis) erfolgen. Es sollte im Verdachtsfall HIV-RNS im Plasma (Viruslast) nachgewiesen werden. Erst 12 Wochen nach der Primärinfektion ist in der Regel mit einer ausreichenden humoralen Immunantwort und einem positiven Antikörpersuchtest zu rechnen (Mayr, Heise 1999). 6-12 Monate nach der Primärinfektion ist nach derzeitigem Wissensstand ein Gleichgewicht zwischen der Immunantwort des Patienten und der Virulenz des Erregers erreicht. Die zu diesem Zeitpunkt bestimmte Viruslast wird auch als „setpoint“ bezeichnet und kann vom Therapeuten als Prognosefaktor und als Kriterium für das Einsetzen einer ART verwendet werden (Mayr, Heise 1999). Hohe Werte stellen mithin eine schlechte Prognose bzw. die Indikation zur ART dar (Verhofstede et al. 1994; Mellors et al. 1996).

Die HIV-Erkrankung verläuft im Anschluss an das akute Krankheitsbild in der Regel über einen Zeitraum von 4 bis 8 Jahren klinisch stumm. Individuelle Faktoren entscheiden im Anschluss an diese Phase über den weiteren klinischen Verlauf. In der überwiegenden Anzahl der Fälle entwickeln sich schleichend Symptome, die auf eine gestörte zelluläre Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählt die Konstellation der B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und die generalisierte Lymphadenopathie. Ferner finden sich eine Reihe bestimmter Erkrankungen, die auch als HIV-assoziierte Erkrankungen definiert wurden und zur Klassifikation der klinischen Stadien der HIV-Erkrankungen herangezogen werden. Die folgende Übersicht listet diese auf.

Abbildung 2: HIV-assoziierte Erkrankungen

- Oropharyngeale Candidiasis
- Vulvovaginale Candidiasis
- Zervikale Dysplasien oder Carzinoma in situ
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes zoster (mehrere Dermatome oder Rezidive)
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Peripher symmetrische Polyneuropathien
- Bazilläre Angiomatose
- Listeriose
- Diarrhöen > 4 Wochen ohne Erregernachweis

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an AIDS 1997

Unbehandelt kommt es im weiteren Verlauf zum Ausbruch von Erkrankungen, die als AIDS-definierende Erkrankungen bestimmt sind und auch als opportunistische Infektionen bezeichnet werden. Die folgende Abbildung listet diese auf. Das Erkrankungsstadium AIDS erreichen ca. 70% der unbehandelten Patienten in den Industrienationen, modifiziert durch eine Vielzahl von sozialen und individuellen Faktoren, nach durchschnittlich 10 Jahren (AIDS 1997; Buchbinder et al. 1994).

Abbildung 3: AIDS definierende Erkrankungen

- Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall des respiratorischen Systems
- Chronische Herpes-simplex-Ulzerationen oder Herpes-simplex-Befall von Bronchien, Lunge oder Ösophagus
- CMV-Infektionen (inkl. CMV-Retinitis), nicht Befall von Leber und Milz
- Rezidivierende Pneumonien im Zeitraum eines Jahres
- Rezidivierende septisch verlaufende Salmonellen-Enteritiden
- Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen
- Chronische intestinale Infektion mit Kryptosporidien
- Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose

- Atypische Mykobakterien
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitt-, immunoblastisches oder primär zerebrales L.)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV-Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting-Syndrom

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an AIDS 1997

Das heute weltweit gebräuchliche Klassifikationssystem der HIV-Erkrankung ist die CDC-Klassifikation in der Version aus dem Jahre 1993 (CDC/WHO 1993). Die Patienten werden in 3 klinische Gruppen (A-C) eingestuft, gleichzeitig erfolgt eine Zuordnung zu einer von 3 laborchemisch definierten Gruppen (1-3), die sich an der absoluten CD4⁺-Lymphozytenzahl orientiert.

Tabelle 1: Klinische Kategorien der HIV-Erkrankung

A	Asymptomatische latente HIV Infektion einschließlich akuter HIV Infektion und persistierender Lymphadenopathie
B	HIV assoziierte Erkrankungen (Abb. 2)
C	AIDS definierende Erkrankungen (Abb. 3)

Quelle: CDC-Klassifikation in AIDS 1997

Tabelle 2: Laborkriterien der CDC-Klassifikation

	CD4 ⁺ -Zellzahl /µl
1	>500
2	200-499
3	<200

Quelle: CDC-Klassifikation in AIDS 1997

Hieraus ergeben sich 9 Kategorie-Kombinationen, die in einer 3x3-Matrix aufgetragen werden. Dem klinischen Verlauf in 3 Stadien (I-III) können diese 9 Kategorien aus klinisch prognostischen Erfahrungen zugeordnet werden (AIDS 1997; Mayr und Heise 1999).

Tabelle 3: Matrix der CDC/WHO-Stadieneinteilung der HIV-Krankheit

Klinik-Kategorie	CD 4 ⁺ -Lymphozyten		
	1	2	3
A	A1	A2	A3
B	B1	B2	B3
C	C1	C2	C3

Stadium I = 1A, 2A, 1B
Stadium II = 3A, 2B, 3B
Stadium III= 1C, 2C, 3C (AIDS)

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an die CDC-Klassifikation in AIDS 1997

2.1.6 Antiretrovirale Therapie (ART)

2.1.6.1 Indikationsstellung und Therapiemanagement

Den Therapeuten steht heutzutage eine Vielzahl von antiretroviral wirksamen Substanzen zur Verfügung. Vor Beginn der Behandlung und der individuellen Auswahl einer Medikamentenkombination gilt es, die Indikation zur Therapie zu stellen. Eine unumstrittene Formel hierzu ist derzeit noch nicht gefunden, es gibt aber hilfreiche Therapierichtlinien, die in regelmäßigen Abständen von Expertengruppen aktualisiert werden. In Anlehnung an gängige Literaturangaben (Rockstroh (1) 1999; AIDS 1997) ist im folgenden eine Übersicht gegeben.

Generell wird eine dringende Therapieempfehlung für alle symptomatischen Patienten ausgesprochen (Stadium AIDS; Klinisches Stadium II), wobei die Surrogatmarker (CD4⁺-Zellen/Viruslast) hier keine Rolle spielen. Im Falle der großen Gruppe der klinisch asymptomatischen Patienten sind jedoch sowohl die absolute Zahl als auch die Verlaufswerte der Surrogatmarker entscheidend. Eine Viruslast >20000 Kopien /ml sowie CD4⁺-Zellzahlen < 350/μl gelten als gesicherte Behandlungsindikationen. Dies gilt auch für qualitative Veränderungen der Werte, so ist ein Anstieg der Viruslast um >1 log sowie ein Abfall der CD4⁺-Zellzahl um >25% eine akzeptierte Therapieindikation. Fakultative, noch nicht statistisch abgesicherte Therapieempfehlungen sind u.a. die folgenden Konstellationen:

- Viruslast im Bereich 10000-20000 Kopien/ml
- CD4⁺-Zellzahl 350-500/μl
- Akutes retrovirales Syndrom

Wichtigster Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Wirksamkeit der ART ist die Viruslast. Es sollte die sensibelste zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode angewendet werden, um eine optimale Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten. Der Nadir der HIV-RNS ist nach aktuellem Stand der Forschung ein entscheidender Parameter für die Länge der zu erwartenden Wirksamkeit der ART (Izopet et al. 1998; Kempf et al. 1998). Es kann zusammengefasst gesagt werden, dass nach erstmals eingesetzter Therapie unbedingt eine maximale Suppression dieses Wertes anzustreben ist (Rockstroh (1), 1999).

Die Therapie der HIV-Erkrankung ist nach generellem Konsens Spezialistensache. So konnten Kitahata et al. 1996 zeigen, dass das Letalitätsrisiko eines HIV-Patienten in umgekehrt proportionalem Verhältnis zur Behandlungserfahrung des Therapeuten stand. Auch die erhebliche Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Thema und die damit verbundenen regelmäßigen Veränderungen der allgemeinen Therapierichtlinien stellen eine große Herausforderung für den Therapeuten dar. Die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Therapeutika (s.1.1.6.3.) macht dies ebenso deutlich wie eine Auflistung (nach Gölz 1999) von in die Therapieauswahl einfließenden Überlegungen:

- Klinische und prognostische Situation bei Therapiebeginn
- First-Line-Therapie versus Salvagetherapie
- Resistenzentwicklung des HI-Virus
- Nebenwirkungsprofile der einzelnen Therapeutika
- Medikamenteninteraktionen innerhalb der ART
- Interaktionen der ART mit anderen Therapeutika
- Begleiterkrankungen
- Langzeitfolgen der ART
- Compliance des Patienten

Eine typische antiretrovirale Erstbehandlung (First-Line-Therapie) besteht aus der Kombination zweier nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

(NNRTI) mit einem Proteinaseinhibitor. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie unter Verwendung eines Proteinaseinhibitors wird auch als HAART (highly active antiretroviral therapy) bezeichnet. Kommt es im Krankheitsverlauf zu einem Therapieversagen und werden andere Substanzen in Kombination verabreicht, spricht man auch von Salvage-Therapie (Gölz 1999).

2.1.6.2 Resistenzentwicklung

Aus der oben dargestellten Viruskinetik und Mutationsrate ergibt sich die enorm hohe Rate von Resistenzen des HI-Virus gegen Therapeutika. So konnten bereits in Patientenseren aus der Zeit vor Einführung der ART resistente Virusstämme isoliert werden (Richman 1996). In der Praxis äußert sich eine Resistenzentwicklung als Therapieversagen, also Anstieg der Viruslast, Abfall der CD4⁺-Zellen sowie progrediente Klinik. Ziel jeglicher antiretroviraler Therapie, die einmal begonnen wurde, ist es also, durch Suppression der Replikationsrate auf minimale Level den Eintritt einer Resistenz soweit wie möglich hinauszuzögern (AIDS 1997; Rockstroh 1999). Hier fällt auch ein patientenbezogener Faktor ins Gewicht: Ein Patient, der seine Medikamente unzuverlässig einnimmt, wird eher von einer Resistenzentwicklung betroffen sein. Der Stellenwert einer optimalen Zusammenarbeit zwischen Therapeut und Patient muss in diesem Zusammenhang besonders betont werden.

2.1.6.3 Therapeutika

Es steht derzeit eine Vielzahl von antiretroviralen Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffklassen zur Verfügung. Darüber hinaus befinden sich zahlreiche Medikamente in der Entwicklung bzw. klinischen Testphase. An dieser Stelle soll nur auf bereits in breiter Anwendung befindliche Substanzen eingegangen werden.

Eine grundsätzliche Besonderheit der ART besteht darin, dass sie, einmal begonnen, nach derzeitigem Kenntnisstand in der überwiegenden Anzahl der Fälle über viele Jahre hinweg fortgesetzt werden muss. Die Langzeitnebenwirkungen sind zur Zeit nicht absehbar, die bisher vorliegenden Kenntnisse lassen aber nicht unerhebliche Folgen erwarten.

2.1.6.3.1 Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Die NRTI werden anstelle der entsprechenden Nukleotide in die von der Reversen Transkriptase synthetisierte DNS eingebaut. Es kommt an dieser Stelle zum Kettenabbruch, die Folge ist eine kompetitive Hemmung der RT. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Wirkstoffgruppe ist breit: Polyneuropathie (PNP), Übelkeit, Diarrhoen, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Exantheme u.v.a.m. (AIDS 1997; Masuhr 1999).

Tabelle 4: Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Wirkstoff	Kürzel	Handelsname	Hauptnebenwirkung
Didanosin	DDI	Videx®	Pankreatitis, PNP
Lamivudin	3TC	Epivir®	Kopfschmerz, Diarrhoe
Stavudin	D4T	Zerit®	PNP, Pankreatitis
Zalcitabin	DDC	Hivid®	PNP, orale Ulzera
Zidovudin	AZT	Retrovir®	Knochenmarksdepression
Abacavir	ABC	Ziagen®	Allergie und Anaphylaxie

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Gölz, Mayr, Heise: HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung

2.1.6.3.2 Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Der Wirkmechanismus ist identisch zu den NRTI. Allerdings ist die Hemmung der RT nicht-kompetitiv. Ein Merkmal dieser Substanzgruppe ist eine rasch auftretende verringerte Empfindlichkeit von HIV-Isolaten. Daher dürfen NNRTI nur in Kombination mit NRTI verabreicht werden. Darüber hinaus besteht innerhalb dieser Substanzgruppe eine beinahe 100%ige Kreuzresistenzrate, so dass bei Therapieversagen einer Substanz nicht mehr auf andere NNRTI zurückgegriffen werden kann (Masuhr 1999).

Tabelle 5: Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Wirkstoff	Kürzel	Handelsname	Hauptnebenwirkung
Delavirdin	DLV	Rescriptor®	Exanthem, Kopfschmerz
Efavirenz	EFV	Sustiva®	ZNS-Symptome
Nevirapin	NVP	Viramune®	Exanthem, Kopfschmerz

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Götz, Mayr, Heise: HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung

2.1.6.3.3 Proteinaseinhibitoren (PI)

Durch Hemmung des retroviralen Enzyms Proteinase wird ein essentieller Abschnitt im Lebenszyklus des HI-Virus unterbrochen. Infektionsfähige HI-Virionen können nicht mehr aus einer infizierten Wirtszelle ausgeschleust werden. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanzgruppe beinhaltet als Langzeitwirkung eine Fettstoffwechselstörung, es resultiert eine mitunter erhebliche Lipodystrophie der Patienten. Die Palette der Medikamenteninteraktionen der PI ist ebenfalls sehr groß und erfordert einen erfahrenen Therapeuten (Rockstroh 1999).

Tabelle 6: Proteinaseinhibitoren (PI)

Wirkstoff	Kürzel	Handelsname	Hauptnebenwirkung
Indinavir	IDV	Crixivan®	Nephrolithiasis
Nelfinavir	NFV	Viracept®	Diarrhoe, Übelkeit
Ritonavir	RTV	Norvir®	Diarrhoe, Übelkeit, Hyperlipidämie
Saquinavir-SGC	SQV-SGC	Fortovase®	Diarrhoe, Übelkeit
Saquinavir-HGC	SQV-HGC	Invirase®	Diarrhoe, Übelkeit

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Götz, Mayr, Heise: HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung

2.2 Ophthalmologische Krankheitsbilder bei AIDS

Im Zusammenhang mit HIV und AIDS ist eine Vielzahl von ophthalmologischen Krankheitsbildern und Funktionsstörungen beschrieben worden, wobei alle Abschnitte des optischen Systems betroffen sein können. Es gibt Schätzungen, dass 75% der HIV/AIDS-Patienten im Verlauf okuläre Krankheitszeichen ausbilden (Mines et al. 1986). In vielen Fällen ist dabei der ophthalmologische Befund Ausdruck einer systemischen Infektion. Im folgenden soll ein Überblick gegeben werden (nach Schimkat et al. 1995; Menezo, Llopis 1993; Stenson, Friedberg 1995).

2.2.1 Nichtinfektiöse Krankheitsbilder

Die häufigste HIV-assoziierte Veränderung am Auge ist das Mikroangiopathie-syndrom. Mit abnehmender CD4⁺-Helferzellzahl und sinkender Immunkompetenz kommt es hierbei zunehmend (Jabs et al. 1989) zu Veränderungen an Konjunktiva und Retina (AIDS-Retinopathie). Konjunktival finden sich dilatierte Kapillaren, Gefäßkalibersprünge und Erythrozytensludgebildung („Geldrollenphänomen“). Die AIDS-Retinopathie beschreibt zusammenfassend Veränderungen der Netzhaut mit dem Leitbild der unspezifischen Cotton-Wool-Spots, ferner finden sich Mikroaneurysmen und Teleangiektasien. Die Klinik dieser Veränderungen ist gering, Untersuchungen zeigen aber einen Zusammenhang mit von HIV-Patienten berichteten Störungen der Farbdiskrimination und der Kontrastempfindlichkeit (Geier et al. 1994). Die Ätiologie des Mikroangiopathie-Syndroms ist noch unklar, es gibt keine direkten Hinweise für eine Erregerassoziation, ein Zusammenhang mit zirkulierenden Immunkomplexen erscheint derzeit wahrscheinlich (Kiener et al. 1998).

Recht häufig (20-25% der Patienten) findet sich bei HIV-Patienten eine Sicca-Symptomatik (Geier et al. 1995), die mit der Substitution von künstlicher Tränenflüssigkeit befriedigend therapierbar ist. Eher selten finden sich neoplastische Erkrankungen des Auges, insbesondere das okuläre Kaposi-Sarkom ist hier zu nennen, ebenso wie die Gruppe okulärer Lymphome. Darüber hinaus finden sich in der Praxis HIV-Patienten betreuender Ophthalmologen nicht selten neuroophthalmologische Störungen, im folgenden vereinfachend, ohne Berücksichtigung der Ätiologie, zusammengefasst.

Abbildung 4: Neuroophthalmologische Syndrome

- Kortikale Blindheit
- Läsionen der zentralen Sehbahn
- Internukleäre Ophthalmoplegie
- Optikusneuropathie
- Augenmuskelparesen

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Menezo, Llopis 1993; Stenson, Friedberg 1995

2.2.2 Infektiöse Krankheitsbilder

Eine herausragende Rolle spielen die infektiösen (opportunistischen) Erkrankungen des Auges. Viral bedingte Erkrankungen sind in dieser Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere der Krankheitsbilder in den Industrienationen von besonderer Bedeutung.

Der folgende Überblick orientiert sich an dem Hauptmanifestationsort der Erkrankungen, es wird vereinfachend von vorderem (Adnexe, Konjunktiva, Kornea) und hinterem (Uvea, Glaskörper, Retina) Augenabschnitt gesprochen.

Tabelle 7: Infektionen des vorderen Augenabschnittes

Erreger	Krankheitsbild
Microsporidien	Keratitis
Molluscum contagiosum	Dellwarzen
Bakterielle Erreger	Hypopyonkeratitis
Herpes simplex Virus	Zoster ophtalmicus; Keratitis

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Schimkat et al. 1995; Menezo, Llopis 1993; Stenson, Friedberg 1995

Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes stellen die Minderheit der HIV/AIDS-assoziierten ophthalmologischen Infektionen dar.

Die im folgenden tabellarisch dargestellten Krankheitsbilder von Uvea, Gefäßhaut und Glaskörper sind in der Mehrzahl der Fälle Ausdruck einer systemischen Erkrankung des Patienten, zurückzuführen auf die Schwäche des zellulären Immunabwehrmechanismus bei AIDS. Somit ist die Therapie nicht alleine in

ophthalmologischer Hand, im Falle einer okulären Manifestation eines Krankheitsbildes schließt sich oft eine weitere Diagnostik an.

Tabelle 8: Infektionen des hinteren Augenabschnittes

Erreger	Krankheitsbild
Cytomegalievirus	Retinitis
Toxoplasma gondii	Retinochoroiditis
Varizella Zoster Virus	Nekrotisierende Retinitis
Pilzkrankungen Candida albicans Cryptokokkus neoformans Aspergillus fumigatus Histoplasma capsulatum	Chorioditis, Retinitis, Endophtalmitis
Pneumozystis carinii	Chorioditis
Herpes simplex Virus	Retinitis (Progressive Outer Retinal Necrosis- PORN)
Atypische Mykobakterien	Endophtalmitis
Treponema pallidum	Retinitis syphilitica; Vitritis; Iridocyclitis

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Schimkat et al. 1995; Menezo, Llopis 1993; Stenson, Friedberg 1995

Die CMV-Retinitis und die Toxoplasmose-Retinochorioditis finden sich häufig bei HIV/AIDS-Patienten, alle anderen sind eher selten bzw. sporadisch auftretend.

2.3 Cytomegalievirus-Retinitis (CMVR)

2.3.1 Das Cytomegalievirus

Erreger der CMVR ist das humane Cytomegalievirus (CMV). Der Durchseuchungsgrad der Normalbevölkerung beträgt bis zu 80% zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife, bei HIV-Positiven 90% bis 100% (Maclean et al. 1993, Ballinger 1995; Schrier et al. 1995).

Das CMV-Virus gehört zur Familie der Herpesviren, zu der auch das Varizella-zoster-Virus, das Eppstein-Barr-Virus und das Herpes-simplex-Virus zählt. Diese DNS-haltigen Viren zeichnen sich klinisch insbesondere durch die Möglichkeit aus, nach einer Primärinfektion lange Jahre bis Jahrzehnte latent im Wirt zu

persistieren. Im Falle einer Immunkompromittierung führt eine Reaktivierung des Virus zur erneuten Erkrankung. Der Ort der Persistenz ist noch nicht abschließend erforscht, nach einigen Untersuchungen sind es für das CMV Monozyten (Taylor-Wiedeman et al. 1991) und Knochenmarkzellen (Minton et al. 1994). Die Übertragung des CMV kann über Speichel, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret, Muttermilch, Urin und Blutbestandteile erfolgen.

Die Primärinfektion mit dem CMV verläuft in der Regel inapparent, gelegentlich zeigt sich ein mononukleoseähnliches Bild. Eine Ausnahme stellt die intrauterine Infektion dar, die zu teilweise schweren Missbildungen führen kann.

Die CMV-Erkrankung ist eine Systemerkrankung. Die Aussaat vom Ort der Persistenz erfolgt überwiegend hämatogen (Stamminger 1999). Die Reaktivierung der Cytomegalievirusinfektion äußert sich beim AIDS-Patienten in zwei Drittel der Fälle als Retinitis, weitere Manifestationsorte in absteigender Häufigkeit sind der Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Kolon, Leber, Pankreas), das Zentralnervensystem sowie das periphere Nervensystem (Jäger,1998). In lediglich ca. zwei Prozent der Fälle ist die CMVR die klinische Erstmanifestation von AIDS (Holland et al. 1990). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der CMVR haben 30 bis 40% der Patienten einen beidseitigen Befund (Jabs et al. 1996; SOCA/ACTG 1997). Wichtigster prognostischer Faktor für das Entstehen einer CMVR ist die absolute CD4⁺-Zellzahl: Das Risiko steigt mit Werten unter 50/μl stark an, die mittlere CD4⁺-Zellzahl aller Patienten mit CMVR wird mit 13-38 Zellen /μl angegeben (Skiest 1999). Zur Diagnose führt im Falle der CMVR in aller Regel der klinische Befund (s.1.3.2.), bei anderen Manifestationsorten, wie z.B. im Gastrointestinaltrakt, die Histologie: Es finden sich vergrößerte Zellen mit eosinophilen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen („Eulenaugenzellen“). Der Verdacht auf CMV-Infektion kann immunhistochemisch bewiesen werden. Histopathologisch findet sich bei der CMVR das Bild einer Kolliquationsnekrose in den betroffenen Netzhautabschnitten, die streng auf die Retina beschränkt bleibt und nicht auf die darunter liegende Choroidea übergreift. Charakteristischerweise ist die CMVR nur mit geringfügigen Entzündungsreaktionen des Glaskörpers und der Vorderkammer vergesellschaftet (Jäger,1998; Skiest 1999).

2.3.2 Klinik und Befunde bei CMVR

Die Klinik im Initialstadium hat eine große Bandbreite, abhängig von der Lokalisation, der Ausdehnung und vom Typ der CMVR. Häufig sind Patienten asymptomatisch, die Diagnose erfolgt dann bei Routineuntersuchungen. Symptomatische Patienten berichten über Mouches volantes, verschleiertes Sehen, Metamorphopsien, Photopsien, Gesichtsfelddefekte und Verlust der zentralen Sehschärfe.

Der retinale Befund der CMVR ist ebenfalls nicht einheitlich. Im Wesentlichen werden zwei unterschiedliche Formen unterschieden, wobei beide Formen nebeneinander vorliegen können. Die hämorrhagische Form zeigt flächige, unscharf begrenzte, weißlich-gelbe Exsudate im Beisein von Hämorrhagien. Sie betrifft in erster Linie den zentralen Fundus und breitet sich entlang der Gefäßbögen aus, es kann hieraus auch das Bild einer fulminanten Perivasculitis entstehen („frosted-branch-angiitis“). In sehr frühem Stadium ist noch eine Verwechslung mit einem Cotton-Wool-Exsudat im Sinne der AIDS-Retinopathie möglich. Zur Differenzierung ist die Fluoreszenzangiographie geeignet. Die granuläre Form ist durch eher scharf begrenzte weißlich-gelbe Exsudate gekennzeichnet und tritt in der Regel in der Netzhautperipherie auf. Hämorrhagien werden nicht beobachtet, die Ausbreitung erfolgt langsamer als bei der hämorrhagischen Form. Die Ausbreitung folgt dem Bild eines Steppenbrandes, wobei im Randbereich entzündliche Exsudate zu finden sind, zentral findet sich inaktives („ausgebranntes“) Narbenareal.

Unter Therapie kommt es nach einiger Zeit häufig zu einem, mit wenigen Aktivitätszeichen einhergehenden, sehr langsamem Voranschleichen des Netzhautbefundes, oft nur durch Fundusphotographie detektierbar. Für diese schleichende Form hat sich der Begriff der „smoldering disease“ etabliert (Stenson, Friedberg1995).

Die CMVR wird in der Regel nur von geringfügigen Veränderungen des vorderen Augenabschnittes und des Glaskörpers begleitet. Ein typisches Merkmal für die CMVR sind feine, netzartig verteilte nadelförmige Endothelzellpräzipitate, die in 60 bis 80% der Fälle bei CMVR nachgewiesen werden konnten (Severin

et al.1988; Mitchell et al. 1994). Auch finden sich erhöhte Proteinkonzentrationen im Kammerwasser, die sich durch die Flaremetrie besser als in Form des klinisch festgestellten Tyndall-Effektes nachweisen lassen (Best 1999; Hintzmann 1999).

Wichtigste Komplikation der CMVR ist die Netzhautablösung (siehe 3.6.2.), die besonders Patienten mit großflächigen peripheren CMV-Läsionen (bei gutem zentralem Visus) bedroht.

Unbehandelt verläuft die CMVR progredient, es kommt innerhalb von ca. 4 Monaten unter Einbeziehung des kontralateralen Auges zur vollständigen Erblindung (Skiest 1999).

2.3.3 Die CMVR im Zeitalter der HAART

In der Zeit nach Durchführung des Therapieversuchs wurde in der Literatur (Karevallas et al. 1998) ein neues Krankheitsbild im Zusammenhang mit effektiv antiretroviral behandelten CMVR-Patienten beschrieben. Es häuften sich Fälle von Patienten, die mit inaktiven CMV-Retinitiden und ansteigenden CD4⁺-Zellzahlen unter dem klinischen Bild einer Vitritis und Papillitis in Kombination mit einem zystoiden Makulaödem und epiretinalen Membranen vorstellig wurden. Nach Karevallas wird dieses Bild nunmehr als Ausdruck einer Immunrekonstitution unter HAART verstanden und als Immune Recovery Vitritis bezeichnet. Die genauen Pathomechanismen sind derzeit noch nicht bekannt.

2.3.4 Therapie der CMVR

In der Therapie der CMVR werden allgemein zwei Phasen unterschieden. Zunächst werden in der Induktionsphase (Induktionstherapie) nach Diagnosestellung die in Frage kommenden Substanzen in höherer Dosierung bzw. kürzeren Intervallen bis zum sicheren Eintreten einer Vernarbung verabreicht. In der sich anschließenden Erhaltungsphase (Maintenancetherapie) kommen Substanzen in reduzierter Dosierung zum Einsatz mit dem Ziel einer Rezidivhinderung. Bei unverändert schlechtem Immunstatus bedeutet dies für den Betroffenen eine lebenslange Therapie. Bei Auftreten einer Reaktivierung oder einer Manifestation in einem anderen Netzhautareal folgt dann eine Reinduktionstherapie. Als

Goldstandard in der Therapie haben sich intravenöse Gaben der Substanzen Ganciclovir und Foscarnet etabliert. Diese und andere Therapieformen sind im folgenden dargelegt.

In enger Zusammenarbeit mit dem betreuenden Internisten und in Absprache mit dem Patienten wählt der behandelnde Ophthalmologe eine Therapieform aus. In die Überlegungen zur Auswahl eines geeigneten Therapiekonzepts müssen heute im Vergleich zu den Jahren vor Einführung der HAAR-Therapie weitere Aspekte in die Behandlung miteinbezogen werden. Neben dem CMVR-Befund, bei dem Ausmaß und die Lokalisation (Zonen) die weiterhin entscheidenden Kriterien darstellen, ist die Möglichkeit einer „Kausaltherapie“ durch die antiretrovirale Therapeutika zu bedenken. So ist denkbar, dass ein Patient mit einem neu diagnostizierten AIDS und akuter CMVR aufgrund der Immunrekonstitution unter HAART zwar einer Induktionstherapie, im Weiteren jedoch keiner Maintenanatherapie über einen längeren Zeitraum bedarf. Die Implantation eines Venenverweilkathetersystems kann also möglicherweise umgangen werden, die begrenzte Maintenanatherapie muss geplant werden. Letztlich muss auch der generell längeren Lebenserwartung der AIDS-Patienten Rechnung getragen werden, was bedeutet, dass sehr toxische Therapien strikter vermieden werden müssen als früher, weil damals die Sekundärfolgen einer Therapie nicht mehr zu Lebzeiten eines Patienten zu erwarten waren (Holland 1999). Auch Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit unter einer Therapie stehen heute mehr im Mittelpunkt als noch vor wenigen Jahren.

Des Weiteren bestimmen das Nebenwirkungsprofil der Substanz, Medikamenteninteraktionen (ART) sowie vorausgegangene Therapien und Resistenzen die Auswahl der CMVR-Therapie. Auch die persönliche Lebenssituation des Patienten fließt in die Therapiewahl mit ein, denn letztlich entscheidet die Mitarbeit über den Therapieerfolg (SOCA 1996; Knospe 1998; Hardy 1997).

2.3.4.1 Ganciclovir (Cymeven®)

Gancyclovir ist ein synthetisches Guaninderivat, welches zunächst durch intrazelluläre Phosphorylierung in seinen aktiven Metaboliten, Gancyclovir-Triphosphat, überführt wird. Es steht seit 1985 als erstes Therapeutikum der CMVR zur Verfügung. Als Purinanalogon wirkt es virostatisch durch Hemmung der viralen DNS-Polymerase. Dies erklärt die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit den damit verbundenen Risiken von intravenösen Dauerverweilkanülen und langdauernder Hospitalisierung. Hauptnebenwirkung der Substanz ist die Ausbildung lebensbedrohlicher Neutropenien mit Granulozytenzahlen $<500/\mu\text{l}$. Daneben sind Thrombopenien und Pankreatitiden in Kombination mit DDI beschrieben. Es muss darüber hinaus eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz des Patienten erfolgen.

2.3.4.1.1 Systemische Therapie mit Ganciclovir

Bei der intravenösen Anwendung, die in der Therapie der CMVR als Goldstandard in der Induktionstherapie etabliert ist, wird Gancyclovir in der Induktionsphase über 2 bis 3 Wochen zweimal am Tag in der Dosis 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Bei anschließender intravenöser Maintencetherapie wird es dann einmal täglich in gleicher Dosis lebenslang oder bis zur Entwicklung einer Resistenz appliziert (Stenson, Friedberg 1995; AIDS 1997; Skiest 1999). Die mittlere Zeit bis zur Progression unter dieser Therapie beträgt 47 bis 70 Tage (SOCA 1994; Skiest 1999).

Seit 1996 ist in Deutschland auch eine orale Applikationsform zugelassen. Die Hauptindikation ist die Maintencetherapie von CMV-Retinitiden, die mittlere Zeit bis zur Progression beträgt hierunter 57 Tage (Drew et al. 1995). Orales Gancyclovir wird aber auch als Primärprophylaxe bei Hochrisikopatienten verwendet (Spector et al. 1996). Die Dosis beträgt in der Regel 3000mg pro Tag, verteilt auf 4 bis 6 Einzeldosen.

2.3.4.1.2 Lokale Therapie mit Ganciclovir

Zur lokalen Therapie mit Gancyclovir sind zwei Applikationswege beschrieben. Bei der intravitrealen Gabe werden 200-400µg zwei bis drei Mal pro Woche über einen Zeitraum von 14-21 Tagen als Induktionstherapie verabreicht, als Maintencetherapie erfolgt dann eine Verlängerung des Intervalls auf einmal pro Woche (Hodge et al. 1996; Cochereau-Massin et al. 1991). Die mediane Zeit bis zur Progression beträgt hierunter 50 bis 103 Tage (aus Skiest 1999).

Weitere Verbreitung hat das Konzept der Implantation von Gancyclovir-Medikamententrägern (Pellets) gefunden. Unter dem Namen Vitrasert® ist ein Pellet verfügbar, das bei einer Abgaberate von 1µg/h und einer Beladung von 4,5mg eine Wirkdauer von ca. 6 Monaten hat (Gümbel/Koch 1998). In einem kleinen operativen Eingriff, der auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, wird das Pellet in den Glaskörper implantiert. Es besteht die Möglichkeit des Wechsels des Implantats bei längeren Überlebenszeiten. Die mediane Zeit bis zur Progression unter dieser Therapie wird mit 221 bis 226 Tagen angegeben (Musch et al. 1997; Martin et al. 1994). Komplikationen dieser insgesamt sehr nebenwirkungsarmen Therapie sind Glaskörpereinblutungen, bakterielle Infektionen und früh auftretende Netzhautablösungen, wobei die kumulative Rate nicht höher liegt als bei anderen Therapieverfahren (Skiest 1999). Zu den Schwächen dieser und anderer lokaler Therapieverfahren zählt der fehlende Schutz des Partnerauges bzw. anderer Organsysteme.

2.3.4.2 Foscarnet (Foscavir®)

2.3.4.2.1 Grundlagen

Foscarnet (Trisodium-phosphonoformat) ist ein Inhibitor der viralen DNS-Polymerase verschiedener Herpes-Viren, unter anderem auch des CM-Virus. Seine Wirkung ist wie beim Gancyclovir virostatisch. Die Substanz bindet an die virale DNS-Polymerase in unmittelbarer Nähe der Pyrophosphatbindungsstelle, somit wird deren Abspaltung von den Nukleotiden behindert. Die Folge ist ein Abbruch der Elongation der viralen DNS. Eine Inhibition humaner DNS-Polymerasen tritt erst in Konzentrationen weit über den therapeutischen Wirkspiegeln ein. Es sind synergistische Wirkmechanismen beschrieben worden für

verschiedene antivirale Substanzen, u.a. Gancyclovir und Zidovudin (Wagstaff et al. 1994).

2.3.4.2.2 *Therapie*

Foscarnet wird in der Therapie sowohl systemischer als auch okulärer CMV-Erkrankungen eingesetzt. Daneben hat es einen Platz in der Therapie aciclovir-resistenter anderer Herpes-Viren-Erkrankungen. Die Substanz wird aufgrund ihrer geringen oralen Bioverfügbarkeit intravenös oder lokal verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der Therapieindikation: In der Induktionstherapie wird die Substanz in der Regel zweimal täglich in der Dosis 90 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Die Infusionen werden über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden, 1:1 verdünnt mit NaCl-Lösung, verabreicht. In der Maintenancephase wird die gleiche Dosis einmal täglich appliziert. Eine Untersuchung von Salzberger et al. 1996 hat gezeigt, dass in dieser Phase die Applikation an 5 Tagen der Woche der täglichen Therapie nicht unterlegen ist. Die Wirksamkeit von Foscarnet in der Induktionstherapie unterscheidet sich nicht von der des Gancyclovirs (Moyle et al 1992; SOCA 1994). Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug nach der SOCA-Studie von 1994 55 Tage. Die gleiche Studie hat für mit Foscarnet behandelte Patienten eine signifikante Verlängerung des Überlebenszeitraums beschrieben. Bei lokaler Applikation werden Dosen von 1200 bis 2400 µg zwei bis drei Mal pro Woche über einen Zeitraum von 14-21 Tagen als Induktionstherapie verabreicht, als Maintenanacetherapie erfolgt dann eine Verlängerung des Intervalls auf einmal pro Woche (Diaz-Llopis et al. 1994).

Hauptnebenwirkung von Foscarnet ist die ausgeprägte Nephrotoxizität. Durch ausreichende Hydrierungsmaßnahmen und engmaschige Nierenfunktionsparameterkontrolle läßt sich die Komplikationsrate jedoch beherrschen. Ferner kommt es in bis zu 10% der Fälle zu zentralnervösen Nebenwirkungen bis zum Krampfanfall. Daneben treten in vielen Fällen nach den Infusionen Ulzerationen im Genitaltrakt auf, zurückzuführen auf die lokal toxische Wirkung des Foscarnets, welches in hoher Konzentration im Urin ausgeschieden wird (Salzberger et al. 1998).

2.3.4.3 Kombinationstherapie mit Foscarnet und Ganciclovir

Bei Auftreten einer Reaktivierung der CMVR unter einer Monotherapie konnten verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine Kombinationstherapie wirksam ist und bei fehlenden Alternativen eine gute therapeutische Option darstellt (Dieterich et al. 1993; Kuppermann et al. 1993). Die Dosierung beträgt in der Reinduktionsphase jeweils die übliche Erhaltungsdosis der Einzelsubstanzen.

2.3.4.4 Cidofovir (*Vistide*®)

2.3.4.4.1 Grundlagen

Cidofovir, chemisch [S]-1-3[Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl] Cytosin (Abk. HPMPC), ist ein azyklisches Nukleosidanalogen, welches hohe in-vitro- und in-vivo-Wirksamkeit gegen DNS-Viren aus der Gruppe der humanen Herpesviren zeigt (De Clerq et al., 1987; Neyts et al., 1990; Andrei et al, 1991). Der aktive intrazelluläre Metabolit ist das Cidofovir-Diphosphat, welches als Inhibitor der viralen DNS-Polymerase wirkt und somit die Virussynthese hemmt (Xiong et al., 1995). Der selektive antivirale Effekt beruht auf der im Vergleich ungleich höheren Affinität zur viralen als zur humanen DNS-Polymerase (Holy et al. 1990; Neyts et al. 1990). Somit tritt in therapeutischen Dosierungen keine humane DNS-Polymerasehemmung auf. Eine retinale Toxizität der Substanz wurde in präklinischen Studien ausgeschlossen (Dolnak, 1992). Cidofovir-Diphosphat hat eine lange intrazelluläre Wirksamkeit (17-65 h) und erlaubt so längere Dosisintervalle (Flores-Aguilar et al. 1994). Ein bedeutender Unterschied zu anderen Nukleosidanaloga wie Gancyclovir oder Acyclovir ist die fehlende Abhängigkeit von viralen Enzymen zur Bildung des aktiven Metaboliten (HPMPC-Diphosphonat) durch Phosphorylierung. Dieser Schritt wird von zellulären Enzymen katalysiert (Ho et al. 1991).

Es konnte eine hohe, den Substanzen Gancyclovir und Foscarnet überlegene, antivirale in-vitro-Potenz von Cidofovir gezeigt werden (Andrei et al 1991; Cundy 1995 + 1996).

Die Problematik der Resistenzbildung besteht bei Cidofovir grundsätzlich auch. Gancyclovir-resistente CMV-Stämme mit Gen UL97-Mutation und konsekutiver

intrazellulärer Phosphorylierungsstörung blieben allerdings cidofovir-sensibel, da an der Phosphorylierung des Cidofovirs zelluläre Enzyme beteiligt sind. Kreuzresistenzen, zurückzuführen auf Mutationen viraler DNA-Polymerase, sind aber beschrieben (Cherrington et al. 1996).

2.3.4.4.2 *I.v.-Therapie*

Cidofovir wird derzeit in erster Linie parenteral appliziert als Therapiealternative zu Gancyclovir und Foscarnet (Lalezari, 1998). Die Zulassung in den USA seit 1996 basiert auf drei randomisierten klinischen Phase II-III Studien (Lalezari et al. 1996 u.1997; SOCA 1997). Die Dosis in der Induktionsphase beträgt standardmäßig 5 mg/ kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich über 2 Wochen, dann 5 mg/kg KG alle 2 Wochen in der Erhaltungsphase. Die mediane Zeit bis zur Progression liegt hierunter bei 120 Tagen.

Die Hauptnebenwirkung von parenteral appliziertem Cidofovir ist die Nephrotoxizität. Die ausreichende begleitende Hydrierung und die Gabe von Probenecid ist fester Bestandteil des Therapieregimes, hierunter ist die Nephrotoxizität signifikant verringert (SOCA 1997). Eine weitere nicht zu vernachlässigende Nebenwirkung sind in bis zu 26% der behandelten Fälle auftretende nichtgranulomatöse Iritiden mit oder ohne begleitende Hypotonien (Davis et al. 1997; Friedberg 1997).

2.3.4.4.3 *Intravitreale Gabe von Cidofovir*

Es liegen derzeit Publikationen zu Injektionen von 10 und 20µg als Einzeldosis vor. Die Daten zeigen zusammengefasst eine hohe Wirksamkeit einer lokalen Therapie mit Cidofovir: Die mittlere Zeit bis zum Voranschreiten der CMVR nach einmaliger Injektion von 20 µg beträgt 55 Tage (Kirsch et al. (2) 1995), an anderer Stelle und kleinerem Kollektiv 69 Tage (Kirsch et al. (1) 1995). Untersuchungen zur Maintenanancetherapie mit Cidofovir in der Dosis 20µg (Rahhal et al. 1996), verabreicht alle 6 Wochen, zeigten bis zum Ende des mittleren Beobachtungsintervalls von 15 Wochen nur in 7,5 % der Fälle Reaktivierungen.

In den Publikationen sind 100%ige Ansprechraten von aktiven Retinitiden auf die Therapie dokumentiert. Eine Studie mit einer 10µg Injektionsdosis erbrachte

hingegen nur eine 75%ige Ansprechrate und eine signifikant kürzere mittlere Zeit bis zur Progression von 45 Tagen nach Einmalgabe (Taskintuna et al. (1) 1997), jedoch mit dem Vorteil erheblich geringerer Nebenwirkungsraten (s.u.). Die Nebenwirkungen der Therapie sind vielfach dokumentiert: In einer ersten Phase der Dosisfindung mit Gaben von 40 bis 100µg waren als gravierendste Komplikationen irreversible Hypotonien mit Iritis und vollständigem Funktionsverlust des Auges aufgetreten. Die sonographisch beschriebenen Ziliarkörperatrophien implizieren eine in diesen Dosen hohe Toxizität für das Ziliarkörperepithel (Kirsch et al. 1995 (1); Chavez-de la Paz et al., 1997). Überhaupt zeigt sich eine drucksenkende Wirkung der Substanz in der 20µg-Dosis mit signifikant niedrigerem IOD nach 2 bzw. 4 Wochen postinterventionell (Kirsch et al. 1995 (2)). Die Häufigkeit der schweren, chronischen Hypotonie mit Visusverlust wird an anderer Stelle (Taskintuna et al. (2) 1997) mit 3% angegeben bei größerem Kollektiv (115 Augen, 296 Injektionen). Die gleiche Studie zeigt die Häufigkeit der transienten Hypotonien mit 14%, wobei alle Formen der Hypotonie begleitet waren von milden Iritiden. Die häufigste, mithin aber durch lokale Steroide und Zykloplegika therapeutisch beeinflussbare Nebenwirkung der intravitrealen Cidofovir Therapie ist die vordere nichtgranulomatöse Uveitis, die bei bis zu 32% (Chavez de la Paz et al. 1997) der Patientenaugen zu beobachten ist. An anderer Stelle finden sich Häufigkeiten von 14% (Rahhal et al. 1996), 20,8% (Kirsch et al. 1995 (2)) und 26% (Chavez de la Paz et al., 1997). Die zuletzt zitierte Studie konnte im Vergleich zwischen Gruppen mit und ohne Probenecidbegleitbehandlung eine erhebliche Differenz in der Häufigkeit von nichtgranulomatösen Iritiden zu Ungunsten der unbehandelten Gruppe aufzeigen (18% zu 71%), weshalb Probenecid auch zur standardmäßigen Begleitbehandlung zählt bei intravitrealer Gabe (s. 3.5). Die Uveitisrate in der low-dose-Studie (10µg) war bemerkenswerterweise erheblich geringer mit 2,2% (Chavez-de la Paz et al., 1997).

3 Untersuchungsgut und Methoden

Diese Pilotstudie war angelegt als eine prospektive Fallstudie mit Beginn zum Zeitpunkt des ersten Injektionstermins. Dies war der 05.12.1996 bei Patient 1. Das Ende des Beobachtungszeitraums richtete sich nach dem klinischen Befund und der Verträglichkeit des Medikamentes, längstens jedoch bis zum 31.08.1997.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In den Therapieversuch wurden Patienten mit einer aktiven CMV-Retinitis, einer schleichend fortschreitenden CMV-Retinitis oder mit einer inaktiven CMV-Retinitis-Narbe eingeschlossen, die

- auf eine intravenöse Behandlung mit Ganciclovir und/oder Foscarnet mit schwerwiegenden Nebenwirkungen reagiert hatten,
- trotz hoher intravenöser Therapie mit Ganciclovir und/oder Foscarnet ein mangelhaftes Ansprechen der Therapie zeigten,
- nicht zuverlässig zu den regelmäßigen Infusionsterminen erschienen und so von einer Reaktivierung bedroht waren,
- die eine intravenöse Therapie mit Ganciclovir und/oder Foscarnet aus anderen Gründen ablehnten.

Alle Patienten waren volljährig und befähigt zu einer rechtskräftigen Einwilligung in die Behandlung. Sie wurden mündlich und schriftlich ausführlich über die geplante Cidofovir-Injektionsbehandlung, deren Risiken und die Alternativen aufgeklärt. Der verwendete Aufklärungsbogen ist als Anlage beigefügt. Eine fehlende Zulassung der Therapieform und der Status des Therapieversuchs wurden explizit dargelegt. Die Genehmigung zur Durchführung des Therapieversuchs wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität positiv beschieden. Die Indikation zur Behandlung und damit die Aufnahme des Patienten in die Studie wurde vom Leitenden Oberarzt der Augenklinik, Prof. Dr. med. Ch. Althaus, gestellt.

3.1.2 Abbruchkriterien

Das Aussetzen der intravitrealen Therapie war vorgesehen unter folgenden Umständen:

- Bei Auftreten einer schweren Iritis, Hypotonie oder einer anderen unerwarteten schweren Komplikation.
- Bei extraokulärem CMV-Befall und indizierter intravenöser Behandlung.
- Bei Nichtansprechen der CMV-Retinitis auf Cidofovir/intravitreal.

3.2 Untersuchungsablauf und Erhebungsinstrumente

3.2.1 Untersuchungsintervalle

Alle Patienten wurden unmittelbar vor jeder Injektion und am 1., 3., 5., 7., 21., 35., und 41. Tag postinterventionell nach einem festgelegten Schema untersucht. Bei Auftreten von Nebenwirkungen bzw. Komplikationen sowie unklaren Befunden waren engmaschigere Kontrollen die Regel, wobei die Schwere des klinischen Befundes ausschlaggebend war.

3.2.2 Untersucher

Zur Befunderhebung im Rahmen des Therapieversuchs waren berechtigt:

- Prof. Dr. med. Ch. Althaus, Leitender Oberarzt
- Dr. med. A. Kersten, Facharzt für Augenheilkunde
- Dr. med. K. Dann, Fachärztin für Augenheilkunde
- Dr. med. N. Schweykart, Assistent der Augenklinik
- Dr. med. T. Hudde, Assistent der Augenklinik

3.2.3 Untersuchungsparameter

Die gesamte Diagnostik erfolgte vormittags in den Untersuchungsräumen der ophthalmologischen Ambulanz unter reproduzierbaren Bedingungen (Lichtverhältnisse; Untersuchungsinstrumente).

3.2.3.1 Anamneseerhebung

Die Patienten wurden nach dem allgemeinen Befinden, der Verträglichkeit der Behandlung und dem subjektiven Empfinden des Sehvermögens unter der Therapie befragt. Gegebenenfalls wurden neue Untersuchungsbefunde oder Begleiterkrankungen aus internistischer Sicht erfragt. In die Dokumentation eingeschlossen wurden aktuelle CD4⁺-Zellzahlen und die aktuelle antiretrovirale Therapie. Im Jahre 1996/97 war die Bestimmung der Viruslast in der Klinik noch kein fest etablierter Standard und gehörte somit nicht zu den routinemäßig erfragten Laborparametern.

Bei der Erstuntersuchung wurde insbesondere die Vorgeschichte des Patienten hinsichtlich der CMV-Retinitis dokumentiert. Zum Ende jeder Untersuchung erhielt der Patient einen Bericht zu Händen der behandelnden Internisten sowie den nächsten Untersuchungstermin ausgehändigt. Nötigenfalls wurden therapeutische Anweisungen gegeben.

3.2.3.2 Visusbestimmung

Der Visus der Patienten wurde im abgedunkelten Untersuchungsraum mit eigener oder am Phoropter neu bestimmter und somit optimaler Korrektur aufgenommen.

3.2.3.3 Spaltlampenuntersuchung und Tonometrie

Die Beurteilung des vorderen Augenabschnittes sowie die Tonometrie erfolgten an der Spaltlampe der ophthalmologischen Einheit vom Typ Schwind optimed (Firma Möller-Wedel, A Haag-Streit-Company). Die Inspektion erfolgte bei maximaler Helligkeit und Vergrößerung bei einer Spaltlänge von 3mm und einer Spaltbreite von 1mm. Dokumentiert wurden Zellen in der Vorderkammer, Endothelpräzipitate sowie Lichtstreuung in Form des Tyndalleffektes. Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für die semiquantitative Bestimmung von Vorderkammerzellen und Endothelzellpräzipitaten und der sichtbaren Trübung des Vorderkammerwassers bei der Spaltlampenuntersuchung.

Tabelle 9: Kriterien Zellen und Endothelzellpräzipitate

Anzahl im definierten Lichtspalt	Intensitätsstadium
1-5	(+)
5-10	+
10-20	++
20-50	+++
>50	++++

Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 10: Kriterien der sichtbaren Trübung des Vorderkammerwassers

Beobachtung	Intensitätsstadium
„Kein Lichtweg“	(+)
„Schwacher Lichtweg“	+
„Mäßig“ (Iris trabekelwerk klar erkennbar)	++
„Ausgeprägt“ (Irisstrukturen verschwommen)	+++
„Massiv“ (Fibrin, Eiter, Blut)	++++

Quelle: Eigene Darstellung

Nach Gabe eines Tropfens Thilorbin® (Oxybuprocain-HCl, Fluorescin, Phenylmercuriborat) beidseits erfolgte die Messung des intraokularen Druckes (IOD) mittels Applanationstonometrie nach Goldmann, angegeben in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg).

3.2.3.4 Korneaendothelphotographie

Vor dem nächsten Untersuchungsschritt wurden in das zu untersuchende Auge je ein Tropfen Tropicamid 0,5% und Phenylephrin 0,5% verabreicht. Nach Eintreten der Mydriasis wurde die Endothelzellzahl ermittelt. Hierzu wurde zunächst mittels eines Keelar-Specular Microscope Typ CA der Firma Konan eine Endothelphotographie erstellt. Der Patient nahm für diese Bestimmung eine Position ein, bei der Kinn und Stirn gut fixiert waren, verharnte kurze Zeit in größtmöglicher Ruhe und ermöglichte dem Untersucher das Fokussieren eines zentralen Korneaabschnittes. Anschließend wurden auf der entstandenen Pho-

tographie per Mouseclick 100 aneinandergrenzende Endothelzellen markiert. Der integrierte Computer errechnete dann die durchschnittliche Endothelzellzahl pro Quadratmillimeter und die zugehörige Standardabweichung. Eine Studie der Universitätsaugenklinik Düsseldorf zeigte bezüglich der Endothelzellzahl keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Augen Gesunder, HIV-Erkrankter und HIV-positiver CMVR-Erkrankter (Best, 1999). Die durchschnittliche Zelldichte der letztgenannten Gruppe lag bei $2653/\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $248/\text{mm}^2$.

3.2.3.5 Laser-Flaremeter-Messung

3.2.3.5.1 Durchführung

In der Zwischenzeit wurde die Applikation der Mydriatika wiederholt und nach Erreichen der bestmöglichen Mydriasis erfolgte in einem abgedunkelten Raum die Ermittlung des Flarewertes in der Vorderkammer. Verwendung fand der Laser-Flare-Meter FM500 der Firma Kowa. Das Meßsystem besteht aus einem Spaltlampenmikroskop, in welches ein computergesteuertes Lasersystem mit einem Photomultiplier integriert ist.

3.2.3.5.2 Messprinzip

Das Gerät emittiert einen Helium-Neon-Laser-Strahl einer Stärke bis maximal $25\mu\text{W}$, gebündelt auf den Durchmesser von $20\ \mu\text{m}$. Die vom Kammerwasser und seinem Inhalt (Proteine) reflektierten Anteile des Strahls werden mittels eines Photomultipliers registriert. Hierzu diente eine definierte Messkammer mit einer Oberfläche von $0,3$ bis $0,5\ \text{mm}$ Breite und einer Länge von $0,6\ \text{mm}$. Der integrierte Computer errechnet dann aus den Daten einen numerischen Wert, angegeben in Photon Counts pro Millisekunde (PhC/ms). Der Messwert korreliert linear mit der Proteinkonzentration des Kammerwassers, die bei Erhöhung Ausdruck einer gestörten Blut-Kammerwasser-Schranke ist (Kowa 1996). Die Laser-Flaremetrie zeichnet sich durch eine höhere Empfindlichkeit und eine geringere Subjektivität gegenüber der Spaltlampenuntersuchung aus und hat sich zur postoperativen Verlaufskontrolle und bei intraokularen Entzündungen als Untersuchungsparameter etabliert (Bigar et al., 1991; Küchle et al., 1994). Auch in der klinischen Anwendung bei CMV-Patienten findet die Laser-

Flaremetrie Anwendung (Nussenblatt et al.1994), eine Untersuchung von Hintzmann 1999 zeigte allerdings, dass sie nur als Verlaufs- nicht jedoch als Screeningmethode geeignet ist.

Als Normwerte in der Literatur (Bigar et al., 1991) finden sich Werte von 5.03 Phc/ms bei 56- bis 65-Jährigen. Zum Vergleich: Eine Untersuchung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Best, 1999) fand in einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (n=52, Altersdurchschnitt 27 Jahre) einen Flarewert im Gesamtmittel von 3,1 Photon Counts/ms (PhC/ms). Eine Gruppe HIV-positiver Probanden (n=25, Altersdurchschnitt 41 Jahre) hatte einen mittleren Flarewert von 4,1 PhC/ms. Bei einer dritten Gruppe Patienten mit sicherer CMVR (n=25, Altersdurchschnitt 40 Jahre) betrug der mittlere Flarewert 12,4 PhC/ms. Hier zeigten sich auch noch signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen granulomatöser und hämorrhagischer CMVR: Bei erster Form betrug der Mittelwert 8,5 PhC/ms, bei der zweiten 16,5 PhC/ms.

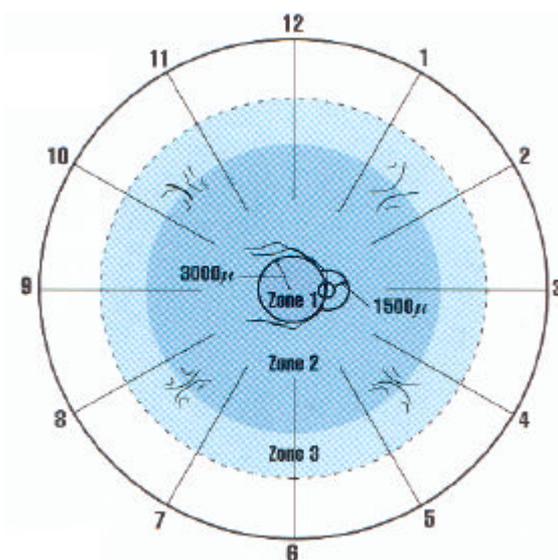
3.2.3.5.3 *Messungsdurchführung*

Der Patient setzte sich auf den Messplatz und legte den Kopf auf Führungsschienen für Kinn und Stirn. Bei ruhigem und nach vorn gerichtetem Blick des Probanden war es Aufgabe des Untersuchers, den Laserstrahl in die korrekte Position zu steuern. Die Messkammer, dargestellt durch ein flackerndes Rechteck, musste hierzu in der Augenvorderkammer des Patienten positioniert werden. Das kontinuierliche Aufleuchten des Rechtecks zeigte eine gelungene Positionierung an und der Messvorgang wurde per Knopfdruck ausgelöst. Nachdem auf diese Weise sieben Messwerte gewonnen waren, errechnete der Computer nach Elimination des Minimal- und des Maximalwertes einen Durchschnittswert und eine Standardabweichung. Eine Messung galt als verwertbar, wenn der Wert der Standardabweichung weniger als 1,0 betrug oder unter 10% des Gesamtwertes bei sehr hohen Flarewerten (>30 PhC/ms) lag.

3.2.3.6 Ophthalmoskopie

In der abgedunkelten Untersuchungseinheit erfolgte abschließend die indirekte Ophthalmoskopie. Alle Veränderungen wurden schriftlich dokumentiert, besondere Betonung lag dabei auf den durch die CMV-Retinitis und ihre Therapie hervorgerufenen Veränderungen. Verwendet wurden Lupen mit den Stärken 20, 30 und 78 Dioptrien. Die Einteilung der Netzhaut in 3 Zonen erfolgte analog der einschlägigen Literatur (SOCA 1996; Kirsch et al. 1995).

Abbildung 5: Netzhautzonen



Quelle: aus Stenson, Friedberg 1995 : „AIDS and the eye“

3.2.4 Erhebungsbogen

Alle Daten wurden in einen vorgefertigten Protokollbogen eingetragen, dem die Endothelphotographie sowie der Ausdruck der Flaremetrie beigefügt wurden.

3.2.5 Auswertung der Daten

Nach Beendigung der Datenerhebung wurden die Rohdaten in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 7.0a übertragen und ausgewertet.

3.2.6 Photodokumentation

Der retinale Befund jedes betroffenen Auges wurde zunächst vor der ersten Injektion in der Photoabteilung der Klinik dokumentiert. Im Intervall von 7 bis 14 Tagen erfolgte dann die weitergehende photographische Dokumentation. Eine Progression der CMV-Retinitis wurde angenommen, wenn die Grenze des nekrotischen Areals zum Vorbefund um 750µm vorangeschritten war (ACTG 1992; SOCA 1996). In besonderen Fällen wurde auch eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt.

3.2.7 Literaturrecherche

Als Suchinstrument für relevante Publikationen diente die Literaturdatenbank MEDLINE (Index medicus online) der HHU-Düsseldorf. Darüber hinaus wurde im Internet über Hiv.net (<http://hiv.net/fp/go.cfm>) und pubmedline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) nach aktueller Literatur gesucht.

3.3 Intravitreale Applikation von Cidofovir

3.3.1 Herstellung der Injektionslösung

Die sterile, injektionsfertige Lösung wurde von der Hausapotheke der HHU-Düsseldorf geliefert (Cidofovir-Lösung verdünnt in 0,9%tiger NaCl-Lösung in der Konzentration 150µg/ml). Verwendet wurde das Produkt Vistide® der Firma Gilead.

3.3.2 Injektionsmethode

Nach Gabe von Kokain-HCl + Neosynephrin 5% + Mydriatikum® -Augentropfen und Erreichen einer maximalen Mydriasis und Oberflächenanästhesie erfolgte im Operationssaal unter sterilen Kautelen eine subkonjunktivale Lokalanästhesie mit Scandicain im temporal unteren Quadranten mit nachfolgender Okulopression über 10 Minuten mit einem Druck von 30mm Hg. Nach Einsetzen eines Lidsperrers und Spülen des Bindehautsackes mit PVP-Jodlösung und NaCl erfolgte der Einstich im Bereich der Pars plana des Ziliarkörpers 4mm hinter dem Limbus mit einer 27-Gauge- Kanüle unter Fixierung des Bulbus mittels einer Kolibri-Pinzette. Die Injektion von 0,1 ml der Injektionslösung erfolgte un-

ter Kontrolle mittels indirekter Ophthalmoskopie möglichst ins Glaskörperzentrum. Beim Sistieren der Zentralarterienpulsation über einen Zeitraum länger als eine Minute war eine Druckentlastung mittels Parazentese der Vorderkammer vorgesehen. Hierzu kam es in keinem Fall. Abschließend wurde das Auge mit Gentamycin-Augensalbe und einem Verband für 24 Stunden versorgt.

3.3.3 Injektionsintervall

Das geplante mittlere Injektionsintervall war 42 Tage. War die CMV-Retinitis sicher vernarbt und abgeheilt, konnte es jedoch verlängert werden, wobei der klinische Befund und insbesondere etwaige aufgetretene Nebenwirkungen über die Intervalllänge entschieden.

3.4 Lokale postinterventionelle Therapie

Zur Infektionsprophylaxe und zur Abschwächung der lokalen Nebenwirkungen (Chavez-de la Paz et al. 1997) wurden die Patienten mit Augentropfen (AT) nachbehandelt über den Zeitraum einer Woche:

- Gentamycin 3% AT 3mal täglich über 3 Tage
- Gentamycin Augensalbe zur Nacht für 3 Tage
- Prednisolonacetat 1% AT 4mal täglich über 7 Tage
- Cyclopentolat 1% AT 2mal täglich über 7 Tage

3.5 Begleitmedikation mit Probenecid

Die Patienten wurden mit Probenecid oral, welches einen günstigen Effekt auf die Nebenwirkungsrate hat, behandelt. Man vermutet, dass das Probenecid die Aufnahme des Cidofovirs in das nicht-pigmentierte Ziliarkörperepithel vermindert. Patienten ohne Probenecidbegleitmedikation zeigten in 71% der Fälle o.g. Nebenwirkungen im Vergleich zu 26% der Patienten mit Probenecidbegleitmedikation (Chavez-de la Paz et al. 1997). Zu beachten sind bei der Gabe von Probenecid in erster Linie allergische Reaktionen basierend auf Sulfonamidunverträglichkeiten, daneben können Blutbildveränderungen auftreten (Neutropenie).

3.5.1 Vorbehandlung mit Probenecid

Am Tag der Injektion erhielten die Patienten drei Stunden vor der Injektion zwei Gramm Probenecid p.o.. Hierzu wurden die Patienten einen Tag vor der geplanten Injektion auf der Station MX1, der internistischen Fachstation für HIV-Infizierte im Klinikum, aufgenommen. Neben dem körperlichen Untersuchungsbefund wurden im Labor Kreatinin, Leberenzyme (GOT, GPT) sowie ein Blutbild angefertigt. Dort wurde das Probenecid verabreicht.

3.5.2 Nachbehandlung mit Probenecid

Zwei sowie acht Stunden nach der Injektion erhielten die Patienten je ein weiteres Gramm Probenecid p.o. Am Abend nach der Injektion konnten die Patienten i.d.R. die Klinik verlassen.

3.6 Supportive Therapie

3.6.1 Ganciclovir

Alle Teilnehmer des Therapieversuches erhielten 3 x täglich 1000mg Ganciclovir p.o. zur Prophylaxe einer systemischen CMV-Erkrankung bzw. zum Schutz des Partnerauges (Drew et al. 1995; Spector et al 1996).

3.6.2 Argon-Laser Koagulation

In bis zu 30% der mit CMV-Retinitis befallenen Augen entwickelt sich eine rhegmatogene Netzhautablösung (Freeman et al. 1987; Geier et al. 1994). Das kumulative Risiko hierfür innerhalb eines Jahres wird mit bis zu 50% angegeben (Jabs et al. 1991). Eine prophylaktische Abriegelung der betroffenen Netzhautareale ist geeignet, die Rate klinisch relevanter progressiver retinaler Ablösungen zu verringern bzw. das Ausmaß der entstehenden funktionellen Schäden durch Begrenzung der Ablösungszone auf die CMVR-Narbe zu begrenzen (Althaus et al. 1998).

Die durch Therapie zur Vernarbung geführte CMV-Läsion wurde mit einem doppelten bis dreifachen Wall von Koagulationspunkten umrundet. Der Durchmesser der Laserherde betrug 500 bis 600 µm, die Einwirkzeit war 0,2 s. Die Wellenlänge des eingesetzten Argongrünlichtlasers betrug 514 nm, das Ener-

gieniveau war so gewählt, dass eine grau-weiße Marke entstand (Althaus et al. 1998).

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut und HIV-Erkrankung

In der Zeit vom 05.12.1996 bis zum 31.08.1997 wurden 12 Patienten in diese Studie aufgenommen. Alle 12 Studienteilnehmer waren im Stadium AIDS der HIV-Erkrankung, Kategorie C3 nach der CDC-Klassifikation. Das Durchschnittsalter lag bei 42,6 Jahren. Die durchschnittliche HIV-Erkrankungsdauer betrug 74 Monate entsprechend ca. 6 Jahre. Die durchschnittliche initiale CD4⁺-Zahl (CD4⁺-Zellzahl 1) war 30/ μ l, Range 1-137, bei Ende des Therapieversuchs 61/ μ l (CD4⁺-Zellzahl 2), Range 2-244. 11 der 12 Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie seit durchschnittlich 3 Monaten (Range 1 bis 9 Monate) eine HAAR-Therapie, ein Patient verweigerte jegliche antiretrovirale Therapie (Pat. 2).

Tabelle 11: Patientengut und HIV-Erkrankung

Patient	Infektionsmodus	Alter / Geschlecht	HIV-Dauer (m)	Karnofski-Index	Antiretrovirale Therapie	CD4 ⁺ -Zellzahl 1 (/μl)	CD4 ⁺ -Zellzahl 2 (/μl)
1	sex.	35,2/m	56,5	60%	HAART (3)	14	10
2	i.v.	31,3/m	98,6	50%	keine	10	10
3	sex.	49,3/m	44,5	70%	HAART (3)	60	44
4	i.v.	37,2/w	141,6	60%	HAART (3)	10	12
5	sex.	38,2/m	38,6	60%	HAART (3)	1	18
6	sex.	40,6/m	26,4	90%	HAART (3)	22	112
7	sex.	46,1/m	31,5	80%	HAART (3)	163	244
8	i.v.	36,9/w	54,5	90%	HAART (3)	15	50
9	sex.	56,6/m	40,0	90%	HAART (3)	76	58
10	sex.	47,9/m	152,6	80%	HAART (3)	25	30
11	sex.	36,6/m	56,5	50%	HAART (3)	2	2
12	sex.	55,4/m	146,6	90%	HAART (4)	137	220

HAART – Highly active antiretroviral therapy; in Klammern Anzahl der Therapeutika. Es wurde in allen Fällen ein Proteaseinhibitor eingesetzt.

Quelle: eigene Darstellung

4.2 Patientengut und CMV-Erkrankung

Von 16 behandelten Augen zeigten 8 den Befund einer inaktiven CMVR-Narbe (50%), in 3 Augen zeigte sich der Befund einer Smoldering-CMVR (19%) unter längerdauernder Vortherapie. Die durchschnittliche Vorerkrankungsdauer in diesen 11 Augen betrug 327 Tage (SD= 208). In 5 Augen fanden sich neu aufgetretene CMV-Retinitiden (weniger als 2 Wochen vorbehandelt). Pat. 11 hatte in der Vorgeschichte eine CMV-Ösophagitis, Pat. 5 war in den Wochen zuvor wegen einer CMV-Kolitis mit Cidofovir parenteral nach üblichem Schema inter-nistischerseits behandelt worden. Bei beiden Patienten musste die systemische Therapie vor (Pat. 11) bzw. zu Beginn des Therapieversuchs (Pat. 5) wegen renaler Komplikationen beendet werden.

Tabelle 12: Patientengut und CMVR-Erkrankung

Patientenaug	CMVR-Typ	Betroffenes NH-Areal in %	Zonen #	ALK-Therapie
1 OD	Narbe	30	II+III	+
1 OS	Narbe	70	I-III	+
2 OD	granulär	35	I,II,III	+
3 OD	hämorrhagisch	80	II,III	-
4 OS	smoldering	30	II,III	-
5 OD	hämorrhagisch	10	I,II	-
5 OS	granulär	10	II	-
6 OD	Narbe	40	II,III	+
6 OS	Narbe	40	II,III	+
7 OD	Narbe	70	II,III	+
7 OS	Narbe	30	II,III	+
8 OS	hämorrhagisch	35	I,II	-
9 OS	smoldering	60	I,II,III	-
10 OS	Narbe	30	II	+
11 OD	Narbe	80	I,II,III	+
12 OD	smoldering	20	II,III	+

Quelle: eigene Darstellung (ALK = Argon Laser-Koagulation) (# :siehe 3.2.3.6.)

4.3 Patientengut und CMVR-Therapie

Im Zeitraum vom 05.12.1996 bis zum 31.08.1997 wurden 12 Patienten in den Therapieversuch einbezogen. Es wurden 16 Augen mit Cidofovir/intraokular (i.o.) behandelt, wobei 48 Injektionen verabreicht und in die Auswertung einbezogen wurden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 147 Tage (Median 144 Tage, Range 51-269 Tage) wobei im Mittel drei Injektionen pro Auge verabreicht wurden (Range 1-5). Die Injektionsintervalle (=Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Injektionen) lagen im Mittel bei 50 Tagen (Intervall 1: 45 Tage, Intervall 2: 50 Tage; Intervall 3: 63 Tage). Der größte Abstand zwischen zwei Injektionen betrug 75 Tage bei Patient 2. Er war nicht zu den Kontrolluntersuchungen erschienen und stellte sich mit einem Rezidiv vor (s.u.). Alle Patienten erhielten während des Therapieversuchs orales Gancyclovir, die meisten Patientenaugen (63 %) waren mit ALK-Therapie versorgt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 13: Patientengut und CMVR-Therapie

Patientenaugen	Vorbehandlung mit	CMV-Dauer (d) vor Beginn	Therapie-Dauer (d)
1 OD	G _{iv} , F _{iv} , G _{po}	204	269
1 OS	G _{iv} , F _{iv} , G _{po}	234	269
2 OD	0	0	229
3 OD	G _{iv}	0	173
4 OS	G _{iv} , C _{iv}	241	124
5 OD	0	0	148
5 OS	0	65	29
6 OD	G _{iv} , F _{iv}	298	144
6 OS	G _{iv} , F _{iv}	206	144
7 OD	G _{iv} , F _{iv}	384	144
7 OS	G _{iv} , F _{iv}	384	144
8 OS	G _{iv} , G _{io}	0	144
9 OS	F _{iv}	184	136
10 OS	F _{iv}	183	135
11 OD	G _{iv} , F _{iv}	373	75
12 OD	G _{iv} , F _{iv} , G _{po}	908	51

C_{iv}= Cidofovir i.v. / G_{io}= Gancyclovir intraokular / G_{iv} = Gancyclovir i.v. / F_{iv} = Foscarnet i.v. / G_{po} = Gancyclovir per os; 0= keine Therapie

Quelle: eigene Darstellung

In keinem der behandelten Fälle mit einer bereits vernarbten CMVR (8 Augen entsprechend 50%) kam es im Behandlungszeitraum unter fortgesetzter Therapie zu einer Reaktivierung oder zu einer schleichenden Befundverschlechterung im Sinne einer smoldering disease unter Berücksichtigung der Fotodokumentation. Bei den frischen aktiven Befunden (5 Augen, entsprechend 31%) konnte bereits nach 4 Tagen klinisch ein Ansprechen auf die Therapie in Form eines Ablassens der Infiltrate konstatiert werden. Im weiteren Verlauf vernarbten die betroffenen Netzhautareale vollständig. In den zwei Fällen von Smoldering-Aktivität (13%) war ebenfalls ein zügiges Ansprechen der Infiltrate im Sinne einer stabilen Narbenbildung zu verzeichnen.

Pat 2 (OD) entwickelte 75 Tage nach der intravitrealen Cidofovirinjektion unter Aussetzen der oralen Gancyclovir-Prophylaxe sowie Nichterscheinen zu Kontrolluntersuchungen ein Rezidiv. Nach Wiederaufnahme der i.o.-Therapie konnte erneut ein gutes Ansprechen beobachtet werden. Am Ende des Beobachtungszeitraums war die CMVR weiterhin inaktiv. Bei Patientin 4 (OS) kam es nach Absetzen der Therapie (s.4.5.3.) nach 53 Tagen zu einem Rezidiv. Betrachtet man diese beiden Fälle von diskontinuierlicher Therapie, so trat im Mittel nach 64 Tagen ohne Therapie eine Reaktivierung der CMVR auf.

Kein Patient entwickelte eine CMVR des Partnerauges bzw. extraokuläre Manifestationen.

4.4 Nebenwirkungen

In keinem Fall kam es zu injektionstechnisch bedingten Nebenwirkungen. Vereinzelt bildeten sich Hyposphagmata aus, die symptomlos blieben und rasch resorbiert wurden. Die unmittelbar postinterventionelle Visusminderung und ein Fremdkörpergefühl waren in allen Fällen binnen 24 bis 36 Stunden verschwunden. Auch subjektiv erlebten die Patienten die Injektionen als wenig störend und waren im Alltag hierdurch nicht beeinflusst.

Die Begleitmedikation mit Probenecid wurde vom gesamten Patientenkollektiv gut vertragen. Auch das orale Gancyclovir zeigte keine relevanten Nebenwirkungen im Beobachtungszeitraum.

8 untersuchte Augen (50 %) bei 6 Patienten (50%) zeigten im Verlauf unter der Therapie keinerlei Besonderheiten oder Komplikationen (Patienten 2 (OD), 6 (OD+OS), 7 (OS), 8 (OS), 9 (OS), 10 (OS) und 12 (OD)). Bei 8 Augen kam es zu näher zu betrachtenden Besonderheiten. Die aufgetretenen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen machen eine differenzierte Beurteilung sinnvoll.

4.4.1 Iritis und Hypotonie

In einem Auge (6%) entwickelte sich eine nicht-reversible, visusrelevante Hypotonie (Pat 5 OD) und ein exzessiver Flareanstieg unter dem klinischen Bild einer ausgeprägten Iridozyklitis. 4 Augen (25%) entwickelten eine mäßige bis mittelgradige Iritis begleitet von transienten Hypotonien unterschiedlichen Ausmaßes. Im Folgenden sind die Verläufe der Patienten mit einer entzündlich-hypotonen Reaktion nach Cidofovirinjektionen näher erläutert.

Um die Verläufe graphisch darstellen zu können, wurden die Vorderkammerbefunde vereinfacht in 4 Stärkegrade eingeteilt, wobei jedem Grad ein numerischer Wert zugeordnet wurde, wie folgender Tabelle zu entnehmen ist.

Tabelle 14: Numerische Werte bei unterschiedlichen Vorderkammerreizzuständen

Vorderkammerreizzustand	Numerischer Wert
Reizfrei	0
Schwach	1
Mäßig	2
Stark	3

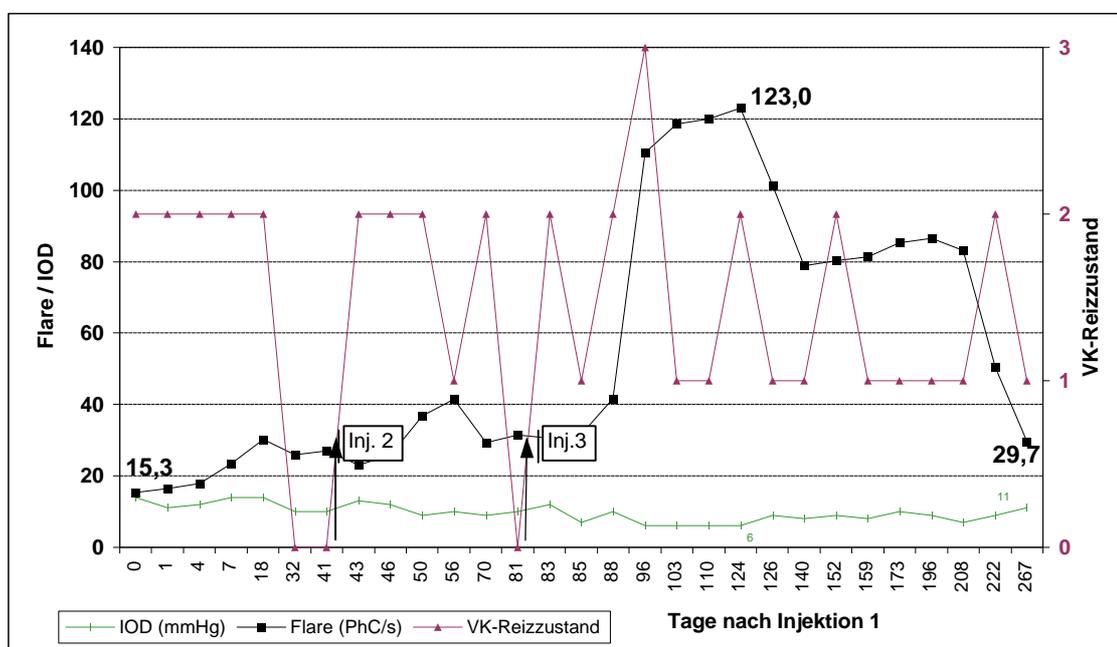
Quelle: eigene Darstellung

4.4.1.1 Patient 1

Der 35jährige Patient litt an beidseitiger, seit 204 (OD) bzw. 234 (OS) Tagen diagnostizierter CMV-Retinitis in den Zonen II+III (OD) bzw. I-III (OS). Auf dem linken Auge war der Fernvisus bereits auf 0,05 eingeschränkt. Die Therapie mit intravitrealem Cidofovir war als Maintenanacetherapie geplant. Die Indikation ergab sich aus Unverträglichkeiten der intravenösen Therapieregime sowie aus dem ausdrücklichen Patientenwunsch. Der Patient war vorbehandelt mit Gancyclovir (i.v. und p.o.) sowie Foscarnet.

Es kam nach der dritten Injektion in beiden Augen zu einer entzündlichen Reaktion im Sinne einer nichtgranulomatösen Iritis mit transientser Hypotonie. Das Punctum maximum wurde 15 (OD) und 22 Tage (OS) nach der dritten Injektion erreicht. Die folgenden Abbildungen geben einen Überblick über den Verlauf der wichtigsten Parameter. Für das linke Auge wurde auf eine Darstellung des Visus verzichtet, da dieser konstant stark reduziert (auf 0,05) war.

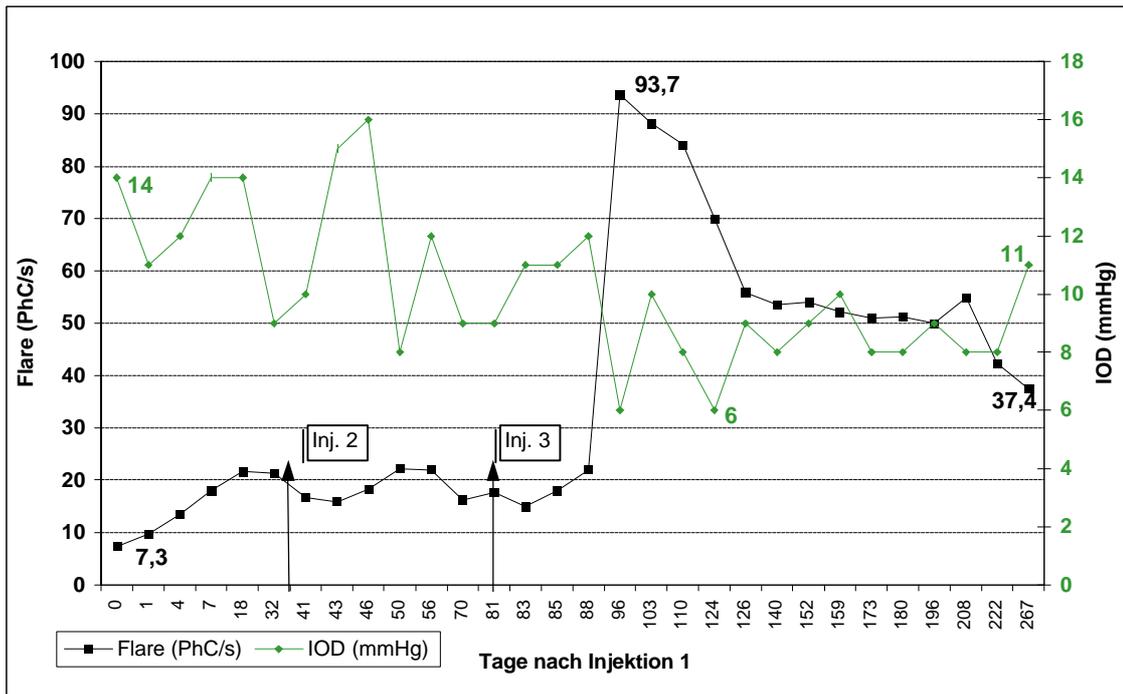
Abbildung 6: Flare, IOD & VK-Reizzustand bei Patient 1 OS



Quelle: eigene Darstellung

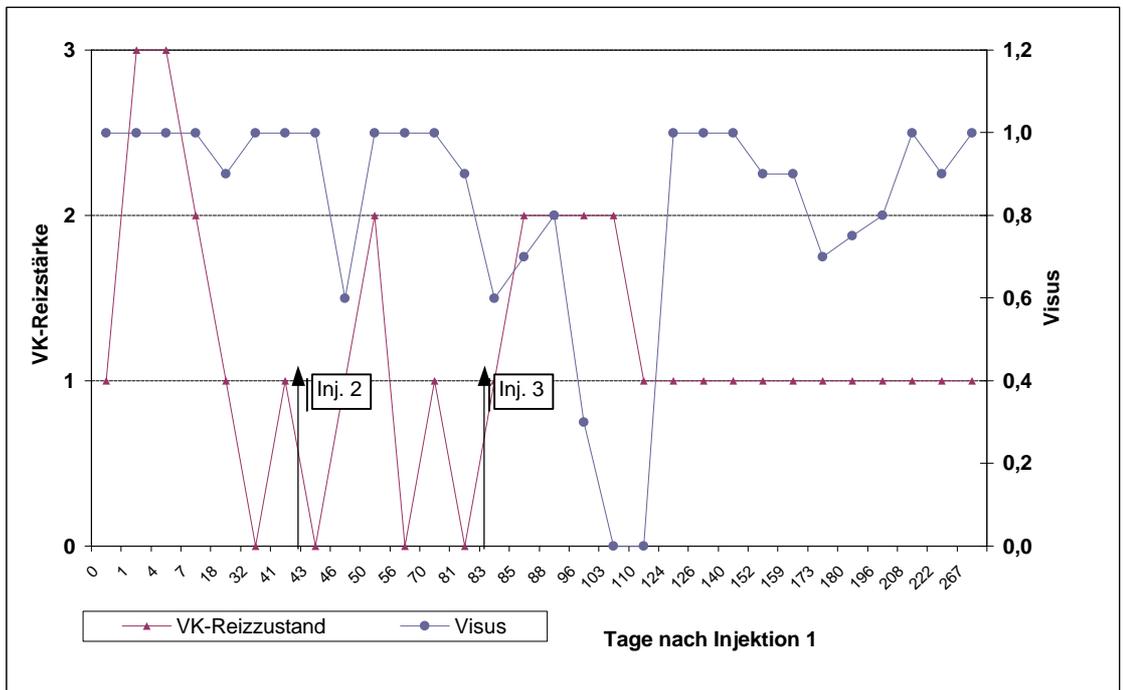
Man erkennt nach der dritten Injektion einen Flareanstieg und zeitgleich einen Druckabfall auf 6 mmHg in Verbindung mit einer Iritis. Am rechten Auge des Patienten zeigte sich das gleiche Bild.

Abbildung 7: Flare & IOD bei Patient 1 OD



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 8: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 1 OD



Quelle: eigene Darstellung

Die Graphiken zeigen, dass es zu einer erheblichen Visuseinschränkung kam, die sich mit normalisierten Druck- und Flarewerten fast bis auf Ausgangswerte besserte.

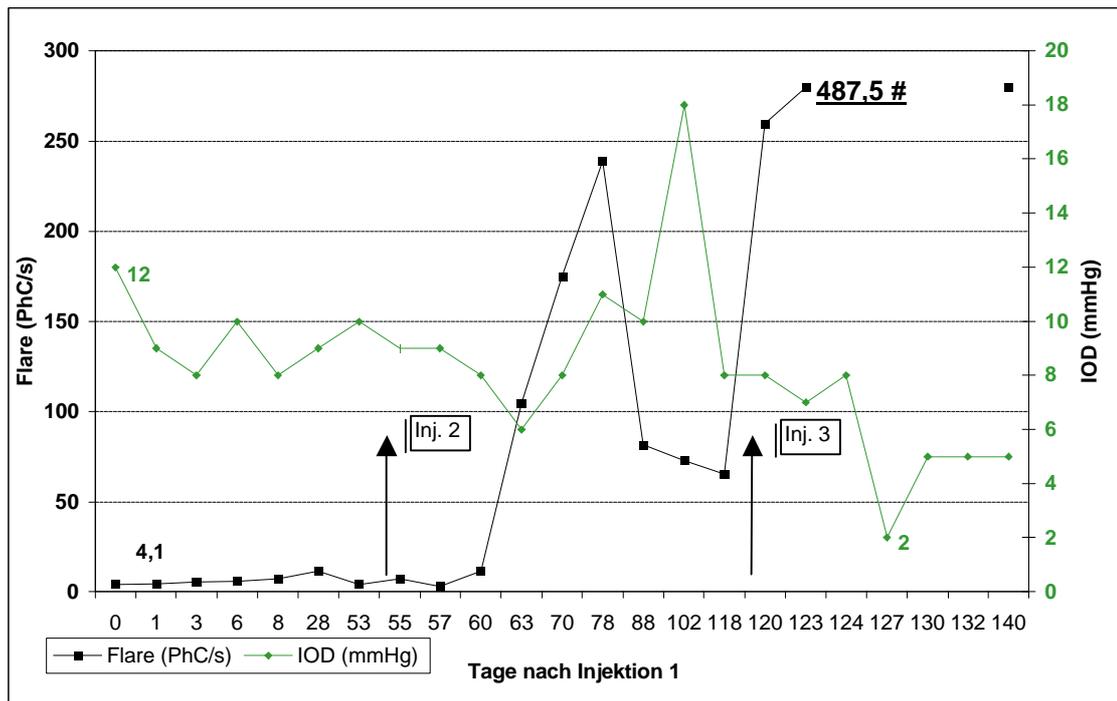
4.4.1.2 Patient 5

Bei dem 38jährigen Patienten wurde die intraokulare Cidofovirinjektion als Induktionstherapie bei frisch diagnostizierter CMVR zunächst des rechten Auges durchgeführt. Der Patient war wegen einer CMV-Kolitis über einen Zeitraum von 148 Tagen mit parenteralem Cidofovir vorbehandelt, die letzte systemische Gabe lag zum Zeitpunkt der ersten intraokularen Gabe ca. zwei Wochen zurück. Es bestanden aus internistischen Gründen bei hoher Gesamtmorbidität keine anderen Therapieoptionen. Die intestinale CMV-Erkrankung war zu diesem Zeitpunkt auch ohne weitere i.v.-Therapie beherrschbar.

Wie den folgenden Abbildungen zu entnehmen ist, kam es nach 10 Tagen zu einem erheblichen Flarewertanstieg mit transienter Hypotonie am rechten Auge. Die Therapie wurde nach rückläufiger Klinik fortgeführt. Es kam daraufhin nach der dritten Injektion am 18. Tag und im weiteren protrahiert zu einer stärkeren Reaktion mit ausgeprägter Hypotonie und Visuseinschränkung. Der Flarewert erreichte ein Maximum von 487,5 PhC/s. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde in Abbildung 8 der Darstellungsmaßstab verändert.

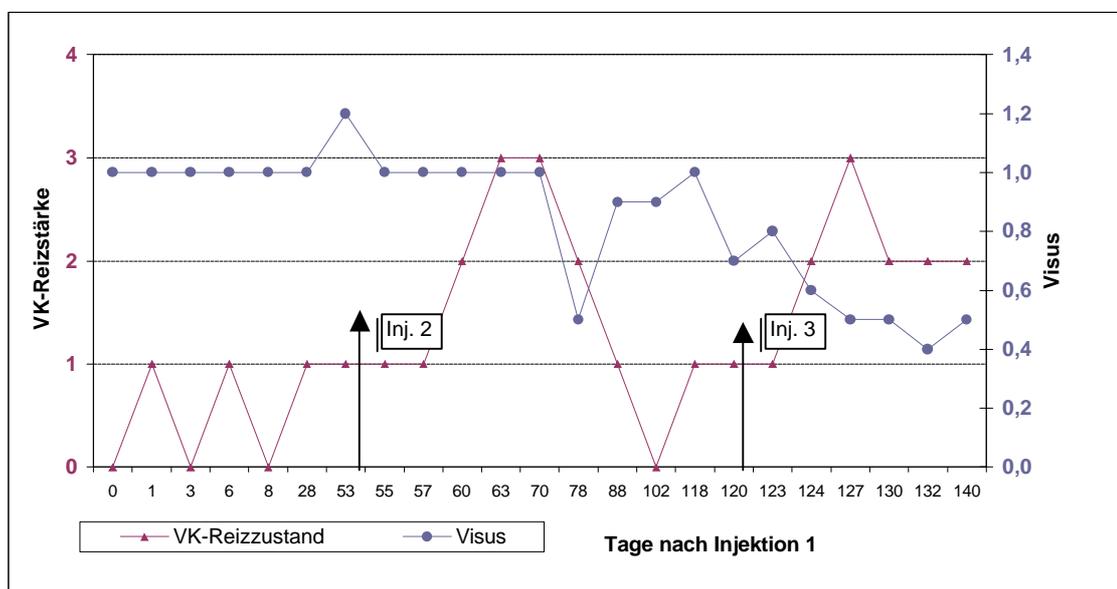
Zum weiteren Verlauf ist zu bemerken, dass sich die Krankheit bei dem Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befand. Er verstarb einige Wochen nach der letzten Injektion. Ohne weitere Nachfolgeuntersuchungen liegen somit keine Daten über die Reversibilität der Nebenwirkungen in diesem Fall vor.

Abbildung 9: Flare & IOD bei Patient 5 OD



Quelle: eigene Darstellung (#: Wert ist aus Übersichtlichkeitsgründen verkleinert dargestellt)

Abbildung 10: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 5 OD

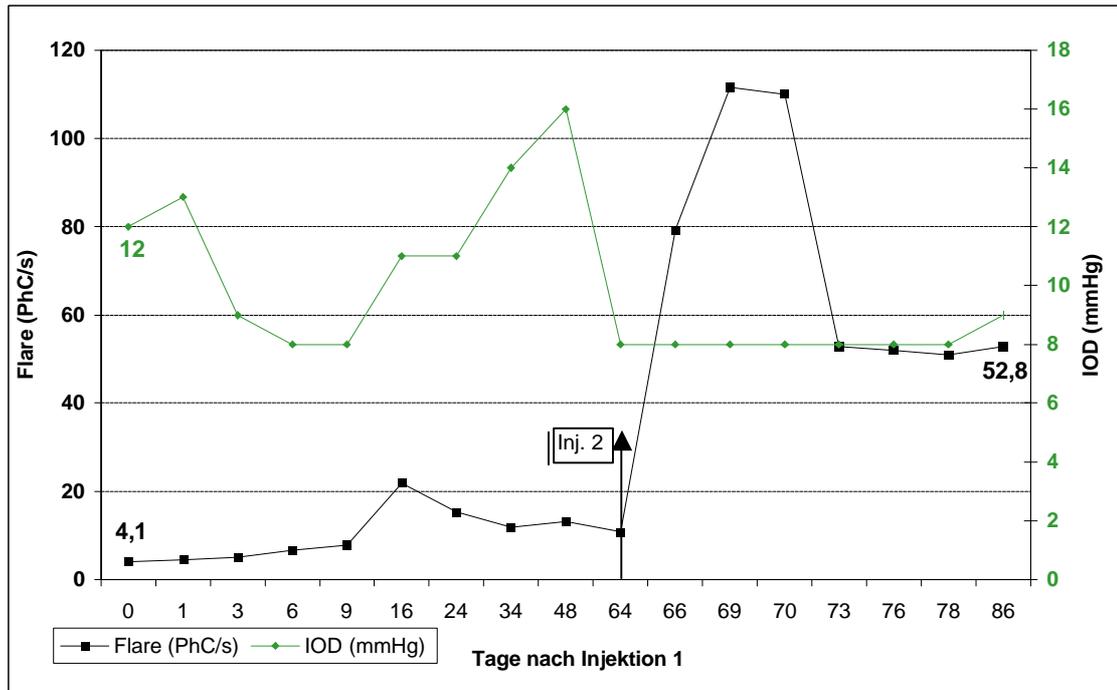


Quelle: eigene Darstellung

Hier ist zu erkennen, dass der Visus bei deutlicher Hypotonie des Auges und exzessiven Flarewerten nicht wieder auf Ausgangswerte ansteigt. Auch war eine persistierende Hypotonie zu verzeichnen.

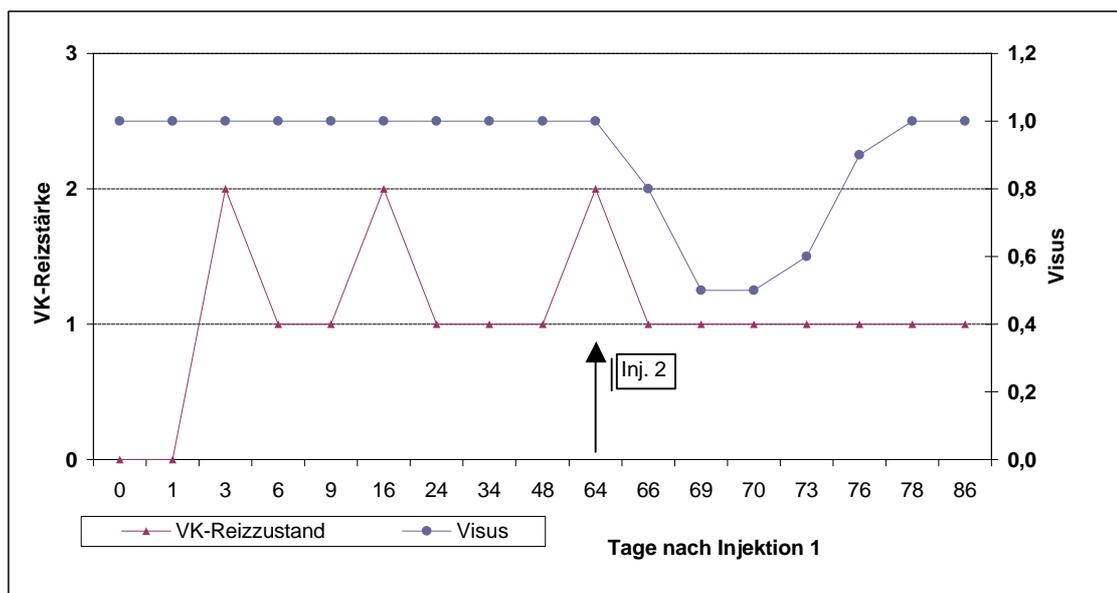
Auch auf dem Partnerauge entwickelte sich im Weiteren eine CMV-Retinitis, die ebenfalls mit Cidofofir intraokular behandelt wurde. Am linken Auge traten die Vreänderungen 6 Tage nach Injektion 2 auf, jedoch nicht so ausgeprägt und reversibel.

Abbildung 11: Flare & IOD bei Patient 5 OS



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 12: VK-Reizzustand & Visus bei Patient 5 OS

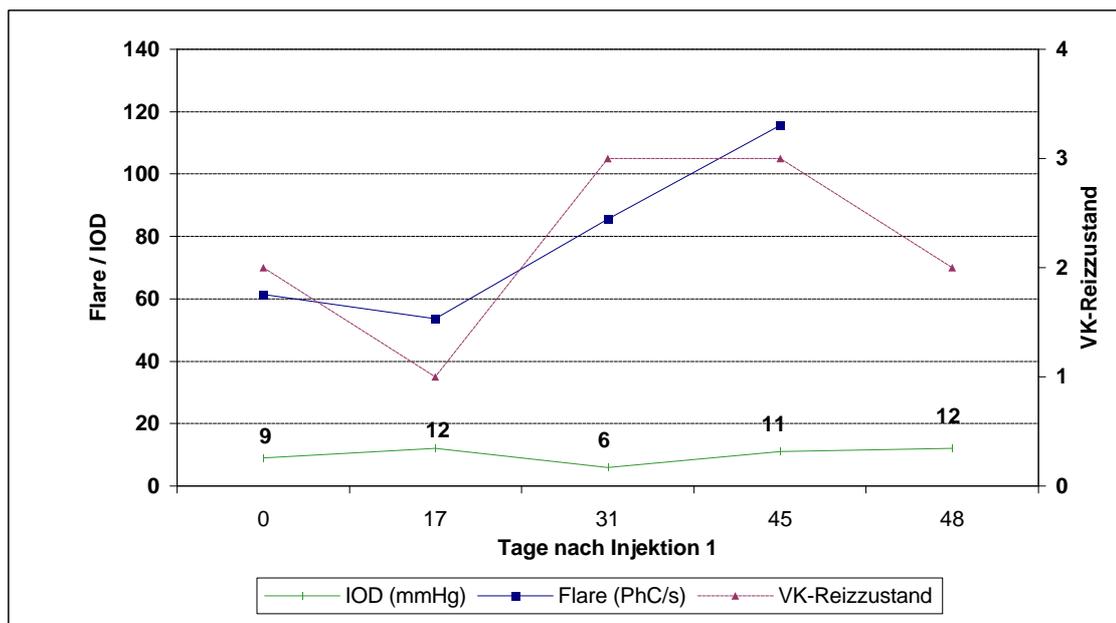


Quelle: eigene Darstellung

4.4.1.3 Patient 11

Der 36jährige Patient war bereits seit 373 Tagen in Behandlung mit einer aktuell inaktiven CMV-Retinitis in den Zonen I-III und bereits stark eingeschränktem Fernvisus (0,01). Die hohe Gesamtmorbidität des Patient ließ eine systemische CMV-Therapie nicht mehr zu. Dieser Patient war ebenfalls vorbehandelt mit parenteralem Cidofovir wegen einer CMV-Ösophagitis, der Zeitpunkt der letzten Gabe lag über 4 Wochen zurück. Der Patient erhielt nur eine intraokulare Applikation und erschien nach dem 48. postinterventionellen Tag nicht zu den Nachuntersuchungen. Der weitere Verlauf des Patienten ist unbekannt. Der Fernvisus war bereits bei Therapiebeginn stark eingeschränkt auf 0,01 und blieb konstant, weshalb eine graphische Darstellung nicht erfolgt.

Abbildung 13: Flare, IOD und VK-Reizzustand bei Patient 11 OD



Quelle: eigene Darstellung

4.4.1.4 Zusammenfassung

In allen Fällen war die inflammatorische Reaktion mit lokalen Steroiden therapierbar. Zu ausgeprägten bzw. irreversiblen Synechien kam es unter Zykloplegikatherapie nicht. Hervorzuheben ist, dass die hohen Flarewerte nicht in vollem Umfang mit der Klinik korrelierten. Wie weiter zu sehen ist, waren die mit der Hypotonie verbundenen Funktionsausfälle in nur einem Fall (5 OD) gravierend und längerandauernd. In den anderen Fällen besserte sich die Funktion nach Rückgang der Hypotonie auf die Ausgangswerte. Allerdings ist in Fällen mit initial bereits erheblich eingeschränktem Visus keine Aussage möglich.

Die Hypotonien traten in drei Fällen nach der dritten Injektion auf, wobei der zeitliche Abstand im Mittel 14 Tage betrug. Der Patient 11 (OD) zeigte bereits nach der ersten Injektion eine Reaktion, allerdings war er bereits mit Cidofovir i.v. vorbehandelt. Dies gilt auch für Pat. 5 (OD), der die gravierendsten Nebenwirkungen ausbildete. Es zeigte sich, dass schon nach der zweiten Injektion eine entzündliche Reaktion mit transienter Hypotonie auftrat. Bei erneuter Injektion kam es dann zu einer noch ausgeprägteren Reaktion.

4.4.2 Zystoides Makulaödem

Zwei Augen entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Makulaödem. Patient 3 (OD) entwickelte drei Tage nach der dritten Injektion, entsprechend Tag 128 des Therapieversuchs, ein schweres zystoides Makulaödem (MÖ). Die Sehschärfe verschlechterte sich von 0,4 auf 0,16. Trotz Gabe eines parabolbaren 4 mg Betamethason-21-dihydrogenphosphat-Depots besserte sich der Befund nicht, es entwickelte sich ein chronisches Makulaödem, die Sehschärfe betrug zuletzt noch 0,2. Die Schwere des ophthalmoskopisch erhobenen Befundes ließ bemerkenswerterweise eine stärkere Einschränkung der Funktion erwarten, als dies tatsächlich der Fall war.

Patient 7 (OD) entwickelte 63 Tage nach der dritten Injektion (Tag 155) ebenfalls ein zystoides Makulaödem mit einem vergleichbaren Befund. Die Sehschärfe verschlechterte sich von 0,4 auf 1/30, stieg nach parabolbarer Steroidgabe auf 0,16 und es bildete sich ebenfalls ein chronisches Makulaödem. Beide Augen entwickelten keine Zeichen einer Iritis oder eine Hypotonie.

4.4.3 Ablatio retinae

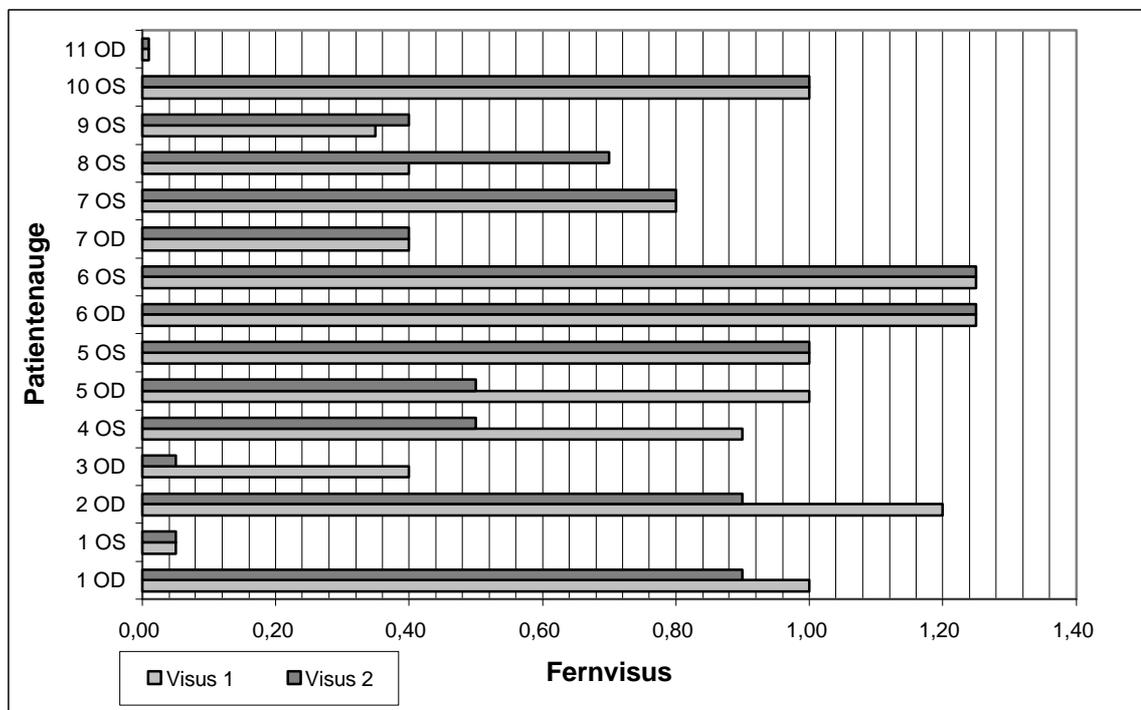
Patientin 4 entwickelte am Tag 114 nach insgesamt drei Injektionen eine CMV-bedingte Ablatio retinae im Bereich der CMVR-Narbe. Die intraokulare Therapie wurde eingestellt, das Auge wurde einer Pars-Plana-Vitrektomie unterzogen mit Silikonöltamponade, postoperativ Netzhautanlage. Die Patientin setzte auch die orale Gancyclovir-Medikation ab, es entwickelte sich an anderer Stelle am 54. Tag ein CMVR-Rezidiv.

4.5 Verlaufswerte

4.5.1 Visus

Im Gesamtverlauf verschlechterte sich der Visus aller Patienten von 0,74 auf 0,66. Das folgende Diagramm zeigt den Visusverlauf der einzelnen Patienten. Es zeigt sich bei Patientin 8 unter der Therapie eine deutliche Visusverbesserung, die deutlichsten Verschlechterungen sind bei der Patientin 4 (Ablatio Retinae) sowie bei Patient 5 (Iritis/Hypotonie) zu erkennen.

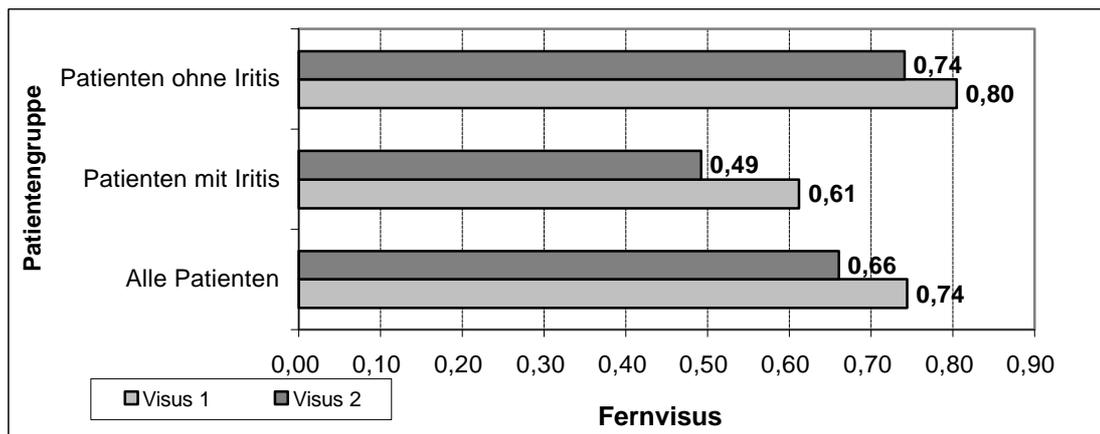
Abbildung 14: Visus der einzelnen Patientenaugen



Quelle: eigene Darstellung

Im Folgenden sind die Patienten einer Gruppe zugeordnet worden, abhängig davon, ob sie eine Nebenwirkung im Sinne einer Iritis / Hypotonie zeigten.

Abbildung 15: Visus der Patienten nach Gruppen

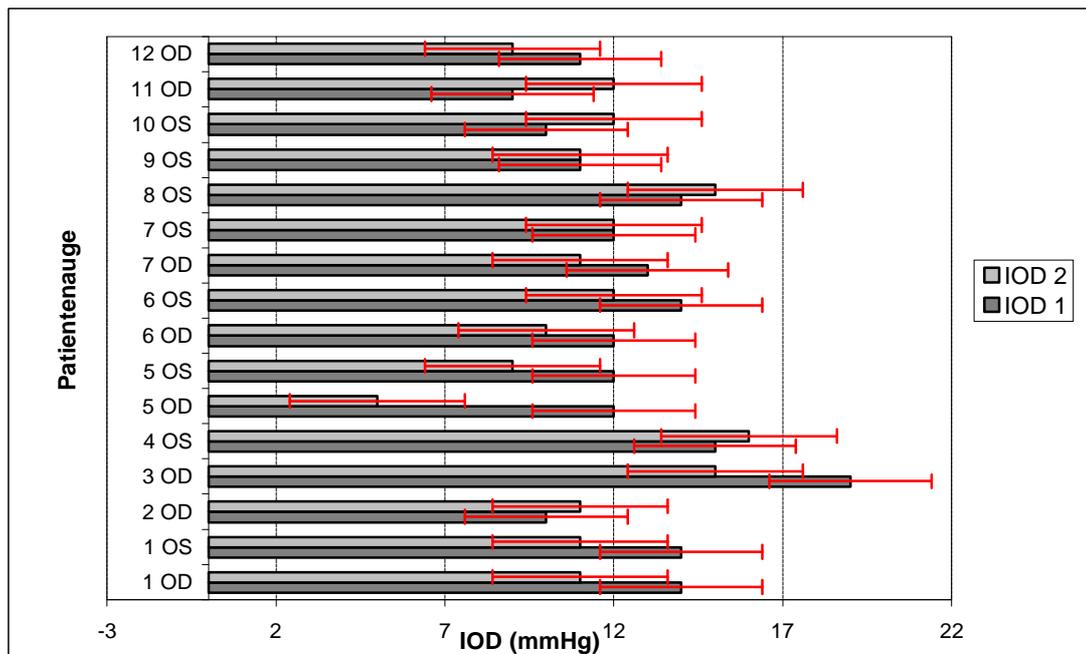


Quelle: eigene Darstellung

4.5.2 Intraokularer Druck (IOD)

Der IOD des Patientenkollektivs sank im Verlauf unter Einbeziehung der Patienten mit Hypotonie (s. 4.5.) von 12,6 bei einer Standardabweichung (SD) von 2,4 auf 11,4 mmHg (SD 2,6). In der Gruppe der Patienten mit dem Symptomkomplex Iritis/Hypotonie sank der mittlere IOD von 12,2 (SD 2,0) auf 9,6 mmHg (SD 2,8).

Abbildung 16: IOD aller Patientenaugen



Quelle: eigene Darstellung (Fehlerindikator = Standardabweichung; IOD 1= Wert vor erster Injektion; IOD 2 = Wert am letzten Untersuchungstag)

Postinjektionell am Tag 1 sank der IOD durchschnittlich um 0,45 mmHg, maximal um 7mmHg.

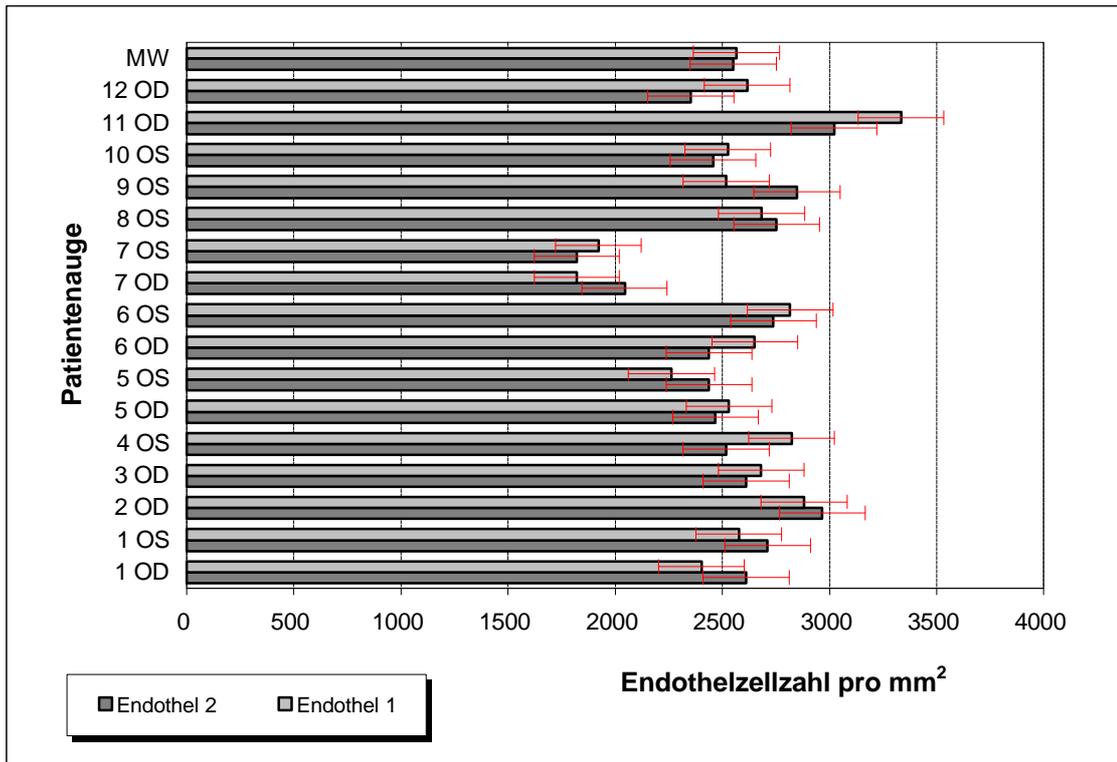
4.5.3 Vorderer Augenabschnitt und Glaskörper

Im Gesamtverlauf hat sich bei allen untersuchten Patientenaugen von der ersten Injektion bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der Reizzustand des vorderen Augenabschnittes nicht relevant verändert. Von den Iritisepisoden abgesehen, die an anderer Stelle näher erläutert werden, blieben die Vorderkammerbefunde (Zellen, Tyndall) konstant bis abfallend. Insbesondere die Patienten mit frischen CMV-Retinitiden zeigten einen Rückgang der inflammatorischen Zeichen von 2-3 auf 0-1. Die Endothelzellpräzipitate, die initial besonders bei den Patienten 1, 2, 3, 7 und 8 ausgeprägt waren, zeigten einen deutlichen Rückgang von Ausprägung 3-4 auf 0-1. Die Glaskörperzellzahlen waren im Verlauf konstant bis rückläufig bei allen untersuchten Patientenaugen mit Ausnahme von Patient 9, bei dem die Glaskörperzellzahlen konstant bei 2 (++) lagen.

4.5.4 Endothelzellzahl

Es zeigten sich keinerlei Hinweise auf eine Veränderung der gemessenen Endothelzellzahldichte. Der durchschnittliche Endothelzellzahlwert pro mm^2 zu Beginn der Studie betrug 2565 (SD 360/ mm^2), bei Ende der Studie 2550 (SD 312/ mm^2). Unter Zugrundelage einer Messungenauigkeit von 130/ mm^2 in den Einzelmessungen ist dieser Wert somit im Untersuchungsverlauf konstant geblieben. In der graphischen Darstellung ist dieser Trend gut nachzuvollziehen. Die Bezeichnungen *Endothel 1* und *Endothel 2* stehen hier für den Wert zu Beginn bzw. Ende des Messzeitraums.

Abbildung 17: Endothelzellzahlverlauf

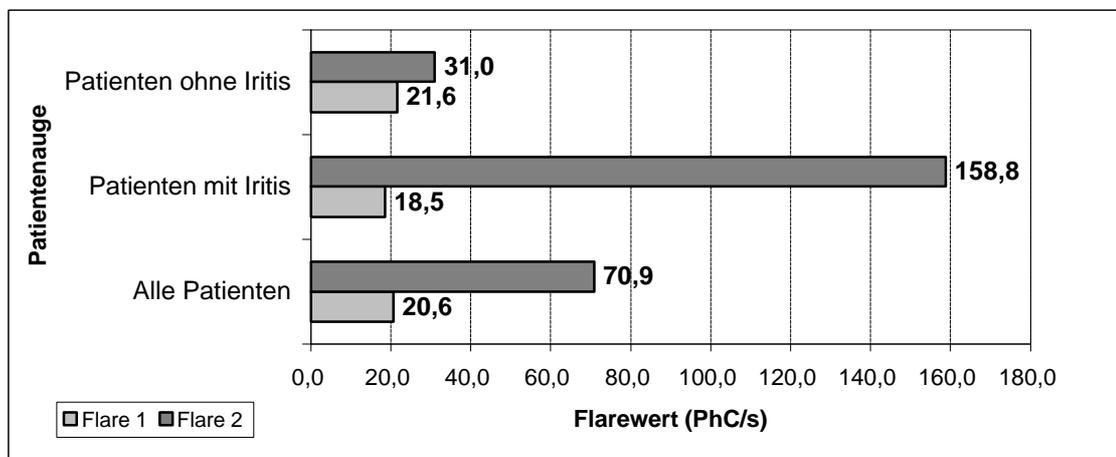


Quelle: eigene Darstellung (Fehlerindikator= Durchschnittlicher Messfehler der Einzelmessungen; MW= Mittelwert)

4.5.5 Flaremetrie

Die Ergebnisse der Flaremetrie zeigen einen durchschnittlichen Anstieg der Werte von initial 20,6 PhC/s (SD=15,7) auf 70,9 PhC/s (SD=30,5) am Ende des Beobachtungszeitraums unter Berücksichtigung aller Patientenaugen. In der Gruppe der Patienten ohne Komplikationen stieg der Flarewert von 21,6 auf 31,0 PhC/s, in der Gruppe mit Komplikationen (Iritis und / oder Hypotonie) von 18,5 auf 158,8 PhC/s.

Abbildung 18: Flarewert der Patienten nach Gruppen



Quelle: eigene Darstellung (Flare 1 = Flarewert vor der ersten Injektion; Flare 2 = Flarewert bei der letzten Untersuchung)

5 Diskussion

5.1 Wirksamkeit

Die Therapie mit intravitreal appliziertem Cidofovir in NaCl in der Dosis 15 µg/Injektion, verabreicht in 6wöchigem Intervall in Kombination mit oralem Gancyclovir (3x1000mg/d) ist nach dieser Untersuchung hocheffektiv in der Behandlung der CMVR. Dies gilt sowohl für den Einsatz als Induktions- als auch als Maintencetherapie. Unter konsequent fortgesetzter Therapie kam es zu keinem Rezidiv, keinem Befall des Partnerauges und keiner extraokularen CMV-Manifestation. Der Zeitraum bis zum Erreichen einer Progression wurde im Beobachtungszeitraum von im Mittel 147 Tagen nicht erreicht. Nicht miteinbezogene Daten aus der Nachbeobachtungsphase bei einzelnen Patienten lassen sogar noch längere progressionsfreie Phasen erwarten. Damit liegen die Resultate hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls deutlich über den parenteralen Therapieschemata. Ein Vergleich mit dem Gancyclovirimplantat mit mittleren Zeiten bis zur Progression von 226 Tagen (Martin et al. 1994) ist bei den vorliegenden Daten nicht möglich. Hierzu wären Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen erforderlich.

Das ausnahmslose, rasche klinische Ansprechen der Befunde war darüber hinaus überzeugend. Auch die multipel vorbehandelten CMVR-Befunde mit Therapieversagen der i.v.-Schemata zeigten ein promptes Ansprechen. Vom Aspekt der Wirksamkeit her erfüllte die intravitreale Cidofovirinjektion somit die positiven Erwartungen, die durch Publikationen der Freeman-Gruppe zu diesem Themenkomplex genährt worden waren.

5.2 Funktion und Patientenzufriedenheit

Von der Funktion betrachtet konnten insgesamt auch gute Ergebnisse erreicht werden: Der durchschnittliche Visus verschlechterte sich im Therapiezeitraum nur von 0,74 auf 0,66. Hierfür sind vor allem die Verläufe mit Hypotonien und Iritis mitverantwortlich, wie eine isolierte Betrachtung der Fälle zeigt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Therapie der CMVR stellt die Lebensqualität und Zufriedenheit und mittelbar somit auch die Compliance der Patienten dar. Die Patienten werteten die Erfahrungen mit dieser Therapieform durchweg positiv. Das Wegfallen täglicher, zeitraubender Infusionen bedeutete für sie einen enormen Gewinn an Lebensqualität. Anfängliche Ängste der Patienten vor der intraokularen Injektion waren meist nur von kurzer Dauer, auch die postinterventionellen Symptome wurden von den Patienten als nicht einschränkend eingeschätzt.

5.3 Komplikationen und Nebenwirkungen

Zunächst erschreckt die hohe okuläre Komplikationsrate von 50%, entsprechend 8 von 16 behandelten Augen. Daher ist eine differenzierte Betrachtung erforderlich:

5.3.1 Ablatio retinae

Die Ablatio retinae ist eine gefürchtete und leider recht häufige Komplikation der CMVR. Zwischen 30% und 50% aller Patienten entwickeln zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung eine Netzhautablösung, wobei das Risiko steigt mit Zunahme des Narbenareals (Jabs et al. 1991). Die Arbeiten der Freeman-Gruppe haben keine Hinweise für eine erhöhte Amotio-Rate bei intraokularer Applikation von Cidofovir aufgedeckt (Taskintuna et al. 1997). Auch bei unserer Patientin 4 ist nach klinischer Einschätzung die Ursache der Amotio in der typisch großflächigen Narbenbildung bei gleichzeitiger Glaskörperverdichtung über dem CMVR-Areal zu sehen (s.4.43). Damit entspricht diese eine Amotio in unserem Patientenkollektiv dem Erwartungswert.

5.3.2 Zystoides Makulaödem

Zwei Augen entwickelten nach im Mittel 142tägiger Therapie und jeweils 3 Cidofovir-Injektionen ein zystoides Makulaödem. Gemeinsam war beiden Augen der ausgedehnte CMVR-Befund (70 bzw. 80%; siehe auch Tabelle 12). Das Ansprechen der Befunde auf lokale Steroide war gering, die Funktion war in beiden Fällen nur unzureichend therapeutisch zu beeinflussen. Zunächst war

davon auszugehen, dass es sich hierbei um neue, in dieser Form nicht vorbeschriebene Nebenwirkungen der intravitrealen Cidofovirgabe handelt.

In den Monaten nach Veröffentlichung unserer Ergebnisse stellte sich jedoch heraus, dass auch andere Gruppen, die Patienten mit CMVR schwerpunktmäßig betreuten, über Fälle zystoider Makulaödeme berichteten. Nur waren diese Patienten nicht mit Cidofovir intraokular behandelt worden. (Cassoux et al. 1999, Welzl-Hinterkorn et al. 1999, Silverstein et al. 1998). Nach Durchsicht der hierzu auch im Weiteren erschienen Publikationen (Raina et al. 2000; Zafirakis et al. 1999; Badelon et al. 1999) muss festgehalten werden, dass das zystoide Makulaödem (ZMÖ) einem neuen Erscheinungsbild der CMVR im Zeitalter der HAART zuzurechnen ist. Hierbei kommt es unter dem Anstieg der CD4⁺-Zellzahl zu einer verbesserten Immunabwehr, die wiederum eine Reaktion auf die stattgehabte CMVR zulässt. In Folge der entzündlichen Reaktion ist klinisch eine Immune-recovery-vitritis (Karevellas et al. 1998) und / oder ein ZMÖ zu diagnostizieren. Prospektive Studien zu diesem Thema und größere Fallzahlen sollten in Zukunft das genaue Verstehen der Pathophysiologie dieses Phänomens ermöglichen. In wieweit die Therapie mit Cidofovir die Häufigkeit des ZMÖ beeinflusst, kann auf der Basis dieser Untersuchung nicht gesagt werden.

Dies steht in Einklang mit unserer Beobachtung, dass beide Patienten eine ART unter Verwendung der 1996 bekannten Proteinaseinhibitoren erhielten und als Responder einzustufen sind. Im Jahr 2000 lebten beide Patienten und zeigen bei CD4⁺-Zellzahlen >200/μl und einer nicht messbaren Viruslast keine Zeichen einer tiefgreifenden Immunkompromittierung. In beiden Fällen ist es nach dem Aussetzen jeglicher CMVR-Erhaltungstherapie zu keinem Rezidiv gekommen.

5.3.3 Iritis und Hypotonie

Die von uns gefundenen Häufigkeiten für eine iritisbegleitende, irreversible, schwere Hypotonie mit Visuseinschränkung bzw. für eine transiente Hypotonie mit Iritis liegen mit 6% und 25% im Bereich der publizierten Daten aus Studien mit Injektionen von 20μg (3% und 14%) (Taskintuna et al. 1997). Sie liegen sehr deutlich über den Raten bei Injektionen von 10μg (2,2 %; Taskintuna et

al.1997). Wir ordneten den Fall des Patienten 5 OD als eine schwere Hypotonie ein, obgleich die Visuseinschränkung nicht so profund war wie in der zitierten Vergleichsstudie.

Somit liegen unsere Ergebnisse bezüglich dieser Komplikation nicht in dem Bereich, den wir anhand der Datenlage erwartet hatten, wobei Häufigkeiten, die zwischen den Dosen 10 und 20µg liegen, angestrebt waren. Eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Nebenwirkungsrate lässt sich somit ausschließen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass 75% der betroffenen Patienten in der Phase vor unserer intravitrealen Cidofovir-Gabe aus anderer Indikation heraus mit Cidofovir i.v. behandelt worden waren. Wir schließen daraus, dass eine vorausgegangene parenterale Therapie mit Cidofovir als Kontraindikation zur intraokularen Therapie anzusehen ist.

Die vorliegenden Daten lassen keinerlei Rückschlüsse auf den Pathomechanismus dieser klinischen „Überempfindlichkeit“ auf intraokular appliziertes Cidofovir zu, weitere Untersuchungen wären hierzu nötig. Es ist lediglich zu vermuten, dass eine Ziliarkörpertoxizität in Abhängigkeit von der applizierten Dosis entsteht, wobei die vorausgehende intravenöse Verabreichung die Verträglichkeit der intravitrealen Gabe erheblich mindert.

Zusätzliche Hinweise auf Faktoren, die die Form der Reaktion auf Cidofovir voraussagen können, waren nicht zu gewinnen. Es bleibt unklar, weshalb einige Individuen trotz 4 oder 5maliger Gabe von Cidofovir/intraokular keine Nebenwirkungen zeigten, andere hingegen bereits nach ein oder zwei Injektionen. Hierbei ist anhand unserer Befunde aber davon auszugehen, dass eine einmalige Reaktion mit Iritis und Flarewertanstieg als ein Indikator anzusehen ist, dass es bei weiteren Injektionen zu erneuten, an Stärke zunehmenden Nebenwirkungen kommt.

5.4 Flaremetrie

Der im Gesamtkollektiv unter Ausklammerung der Iritis/Hypotonie-Gruppe zu verzeichnende Flarewertanstieg von 21,6 auf 31,0 PhC/s legt nahe, dass es durch die Injektion von Cidofovir in den Glaskörper zu einer milden, klinisch als

nicht erkennbaren Blut-Kammerwasser-Schrankenstörung kommt. Anders jedoch beim Auftreten einer Iritis mit und ohne Hypotonie: Hier signalisierten unserer Beobachtung nach rasch ansteigende, hohe Flarewerte (>60 PhC/s) bei milden klinischen Iritiszeichen das Vorliegen einer starken Schrankenstörung. Es kam in allen Fällen zu Iritiden und zumindest transienten Hypotonien. Der stärkste Anstieg mit Werten über 400 PhC/s fand sich im Falle der ausgeprägten Hypotonie des rechten Auges von Patient 5. Daraus folgern wir für die klinische Anwendung, dass im Falle abrupter und starker Flarewertanstiege die Indikation zur Fortführung der intraokularen Therapie mit Cidofovir sehr restriktiv gestellt werden muss.

5.5 Intraokularer Druck

Es zeigt sich im Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum nur eine geringfügige durchschnittliche Drucksenkung um $0,45$ mmHg. Hieraus ergeben sich klinisch keine Probleme. Es zeigt sich auf der Grundlage dieser Untersuchung somit hinsichtlich der Anwendung von $15\mu\text{g}$ -Dosen intravitrealen Cidofovirs kein Hinweis auf eine zu berücksichtigende langwirkende Drucksenkung. Anders jedoch in den Fällen von Iritis und Hypotonie (siehe 5.3.3.).

5.6 Endothelzellzahl

Eine Toxizität bezüglich der Endothelzellschicht ist nicht anzunehmen, da keine Endothelzellzahlabnahme im Verlauf des Beobachtungszeitraums zu verzeichnen war.

5.7 Schlussfolgerung

Die intravitreale Injektion von $15\ \mu\text{g}$ Cidofovir bei Patienten mit CMVR stellte sich im Rahmen unserer Studie an 16 Augen von 12 Patienten als hocheffektiv dar und wurde von den Patienten bezüglich der Lebensqualität hoch geschätzt. Insbesondere makulanahe Befunde (Zone I) profitieren vom raschen Einsetzen der Wirkung von $15\mu\text{g}$ Cidofovir/intravitreal. Positiv zu erwähnen ist auch die günstige Kosten-Nutzen-Relation dieser Therapiealternative, da verschwindend geringe Substanzmengen zum Einsatz kommen und der personelle Aufwand

bei 6wöchigem Dosisintervall auch im Vergleich zu anderen Therapieformen gering ist.

Für eine sehr langfristige Maintenanatherapie ist sie nur mit Einschränkungen geeignet, da es nach unseren Daten und nach der Referenzliteratur ein mit der Anzahl der Injektionen steigendes Risiko für den Iritis/Hypotoniekomplex zu geben scheint. Sie sollte deshalb erst nach Ausschöpfung anderer Therapieoptionen oder bei Kontraindikationen herangezogen werden bzw. in Fällen ausdrücklicher Verweigerung anderer Therapien unter Aufklärung der Patienten über die recht häufigen okulären Komplikationen. Eine engmaschige ophthalmologische Überwachung unter Einschluss der Flaremetrie ist hierbei empfehlenswert, insbesondere in den ersten drei Wochen nach Injektion, da besonders in diesem Zeitraum die cidofovirspezifischen Nebenwirkungen aufzutreten scheinen. Ein Flarewertanstieg und eine milde Iridozyklitis deuten nach unserer Erfahrung daraufhin, dass bei weiteren Injektionen schwere Hypotonien mit irreversibler Visuseinschränkung drohen. Darüber hinaus folgern wir, dass bei Patienten mit vorausgegangener parenteraler Cidofovirtherapie die Indikation zur Behandlung mit intraokularen Dosen sehr restriktiv gestellt werden sollte.

Abschließend ist zu bemerken, dass bezüglich der Langzeitwirkung von intravitrealem Cidofovir anhand unserer Ergebnisse und angesichts unseres Patientenkollektivs eine Einschränkung der Aussagen zu treffen ist: Die in den Jahren 1996 und 1997 begonnene HAAR-Therapie hat möglicherweise den Immunstatus unserer Patienten im Zeitraum der Studie verbessert, auch wenn sich dies nicht an den CD4⁺-Zellzahlen bei Studienbeginn und Ende ablesen lässt. Somit ist zwischen substanzspezifischer Wirkung einerseits und verbesserter Immunlage andererseits nicht zweifelsfrei zu unterscheiden.

6 Zusammenfassung

Die Cytomegalie-Virus-Retinitis (CMVR) ist eine häufige, visusbedrohende, in der Therapie schwierige ophthalmologische Erkrankung im Krankheitskomplex des Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS). Die derzeit etablierten Therapieformen sind effektiv, in der klinischen Anwendung jedoch durch hohe Nebenwirkungsraten, Resistenzentwicklungen und für die Patienten belastende Therapieregime gekennzeichnet. Ein alternativer Therapieansatz ergibt sich aus Untersuchungen der Freeman-Gruppe, San Diego, USA zur intravitrealen Gabe von Cidofovir. Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen eines Therapieversuchs unter Änderungen der Therapiemodalitäten weitere Erkenntnisse und Daten über diese Therapieform zu gewinnen. Wir modifizierten die Einzeldosis Cidofovir (15µg) und verabreichten gleichzeitig orales Gancyclovir (3 mal 1000mg) zur systemischen Prophylaxe bzw. zum Schutz des Partnerauges. Hauptziel der Untersuchung war es, die Effektivität der 15µg-Dosis in Kombination mit der oralen Therapie zu belegen und Erkenntnisse über das Nebenwirkungsspektrum zu gewinnen. Im Zeitraum vom 05.12.1996 bis zum 31.08.1997 wurden 12 Patienten (16 Augen) mit insgesamt 48 Injektionen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 147 Tage bei einem mittleren Injektionsintervall von 50 Tagen. In keinem behandelten Auge kam es zu injektionstechnisch bedingten Komplikationen. Alle behandelten Augen sprachen auf die Therapie an bzw. zeigten keinerlei Reaktivierungszeichen. Insgesamt traten in 50% der behandelten Fälle Nebenwirkungen auf. In einem Auge (6%) entwickelte sich eine nicht-reversible, visusrelevante Hypotonie mit exzessivem Flareanstieg unter dem klinischen Bild einer ausgeprägten Iridozyklitis. 4 Augen (25%) entwickelten eine mäßige bis mittelgradige Iritis begleitet von transienten Hypotonien unterschiedlichen Ausmaßes. Auffällig war, dass 75% der Patienten mit dieser Nebenwirkung in den Wochen zuvor mit parenteralem Cidofovir behandelt worden waren. Wir schließen daraus, dass bei solchen Patienten die Indikation zur intravitrealen Therapie sehr restriktiv zu stellen ist. Die Daten der Flaremetrie legen nahe, dass ein Anstieg der Werte ohne klinische Zeichen als Hinweis darauf zu sehen ist, dass bei weiteren Injektionen mit einer schwerwiegenden Iritis/Hypotonie zu rechnen ist.

In einem Auge kam es zu einer CMVR bedingten Netzhautablösung. Zwei Patienten entwickelten ein zystoides Makulaödem, welches nach unserem heutigen Erkenntnisstand nicht eine Therapienebenwirkung darstellt, sondern dem Komplex der Immune-recovery-vitritis nach CMVR und Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) zugerechnet werden muss.

Abschließend kann die von uns gewählte Therapiemodifikation als effektiv bezeichnet werden, allerdings bleibt die intravitreale Applikation aufgrund der doch recht hohen okulären Nebenwirkungen Mittel der zweiten Wahl. Die erhebliche Verbesserung der Lebensqualität für unsere Patienten muß bei der Indikationsstellung ausreichend Berücksichtigung finden.

Literaturverzeichnis

- | | |
|----------------------------------|--|
| ACTG
1992 | AIDS Clinical Trials Group (ACTG)
Studies of ocular complications of AIDS: Foscarnet-Ganciclovir
Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and
methods.
Control Clin Trials 1992 Feb;13(1):22-39 |
| AIDS
1997 | Brodt H.-R; Helm E.B., Kamps B.S
AIDS 1997 - Diagnostik und Therapie
<i>7. Auflage Steinhäuser Verlag</i> |
| Alkhatib et al.
1996 | Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE,
Murphy PM, Berger EA
CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a
fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1.
Science 1996 Jun 28;272(5270):1955-8 |
| Althaus et al.
1998 | Althaus Ch, Loeffler K, Schimkat M, Hudde T, Sundmacher R
Prophylactic argon laser coagulation for rhegmatogenous reti-
nal detachment in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis.
Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 1998 ; 236 :359-364 |
| Andrei et al.
1991 | Andrei G, Snoeck R, Schols D, Goubau P, Desmyter J, De
Clercq E
Comparative activity of selected antiviral compounds against
clinical isolates of human cytomegalovirus.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Dec;10(12):1026-33 |
| Badelon et al.
1999 | Badelon I, Gohier P, Chaine G
Cystoid macular edema and cytomegalovirus retinitis in AIDS
patients treated with antiretroviral triple therapy
J Fr Ophtalmol 1999 Dec;22(10):1034-41 |
| Ballinger
1995 | Ballinger R.
CMV retinitis.
Optom Vis Sci 1995 May;72(5):305-9 |
| Barre-Sinoussi
et al.
1983 | Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chama-
ret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rou-
zioux C, Rozenbaum W, Montagnier L
Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for
acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Science 1983 May 20;220(4599):868-71 |

Best 1999	Best, J. Flarewertbestimmung bei HIV-Patienten mit und ohne Cytomegalievirus-Retinitis Dissertationsschrift., 1999, HHU-Düsseldorf
Bigar et al. 1991	Bigar F, Herbort CP, Pittet N : Tydallometrie de la chambre anterieure avec le Laser-Flare-Cell-Meter Kowa FC-1000 Klinische Monatsblätter Augenheilkunde 1991, Vol. 198: 396-398
Buchbinder et al. 1994	Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression AIDS 1994 Aug;8(8):1123-8
Cassoux et al. 1999	Cassoux N, Lumbroso L, Bodaghi B, Zazoun L, Katlama C, LeHoang P Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy. <i>Br J Ophthalmol.</i> 1999 Jan;83(1):47-9.
CDC/WHO 1993	From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA 1993 Feb 10;269(6):729-30
Chavez-de la Paz et al. 1997	Chavez-de la Paz E, Arevalo JF, Kirsch LS, Munguia D, Rahhal FM, De Clercq E, Freeman WR Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMP (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Analysis and prevention. <i>Ophthalmology.</i> 1997Mar;104(3):539-44.
Cherrington et al. 1996	Cherrington JM, Smith IL, Jiles RE et al. Gancyclovir resistant CMV: Implications of UL97 and polymerase mutations in cross resistance to cidofovir. Antiviral Res 1996; 30:A44
Choe et al 1996	Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, LaRosa G, Newman W, Gerard N, Gerard C, Sodroski J The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. Cell 1996 Jun 28;85(7):1135-48

Clavel et al. 1986	Clavel F, Guyader M, Guetard D, Salle M, Montagnier L, Alizon M Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. <i>Nature</i> 1986 Dec 18-31;324(6098):691-5
Cochereau-Massin et al. 1991	Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, Matheron S, Katlama C, Gharakhanian S, Rozenbaum W, et al Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. <i>Ophthalmology</i> . 1991 Sep;98(9):1348-53; discussion 1353-5.
Cundy et al. 1996	Cundy KC, Bidgood AM, Lynch G, Shaw JP, Griffin L, Lee WA Pharmacokinetics, bioavailability, metabolism, and tissue distribution of cidofovir (HPMPC) and cyclic HPMPC in rats. <i>Drug Metab Dispos</i> 1996 Jul;24(7):745-52
Cundy et al. 1995	Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, Fisher PE, Polis MA, Wachsman M, Lietman PS, Lalezari JP, Hitchcock MJ, Jaffe HS Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 1995 Jun;39(6):1247-52
Davis et al. 1997	Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. <i>Arch Ophthalmol</i> . 1997 Jun;115(6):733-7.
De Clerq et al. 1987	De Clerq E, Sakuma T, Baba M et al. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. <i>Antiviral Res</i> 1987; 8: 261-272
Diaz-Llopis et al. 1994	Diaz-Llopis M, Espana E, Munoz G, Navea A, Chipont E, Cano J, Menezo JL, Romero FJ. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. <i>Br J Ophthalmol</i> 1994 Feb;78(2):120-4
Dieterich et al. 1993	Dieterich DT, Poles MA, Lew EA, Mendez PE, Murphy R, Adessi A, Holbrook JT, Naughton K, Friedberg DN. Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients. <i>J Infect Dis</i> 1993 May;167(5):1184-8
Dolnak et al. 1992	Dolnak DR, Munguia D, Wiley CA et al. Lack of retinal toxicity of the anticytomegalovirus drug HPMPC. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 1992; 33:1557-1563

Dragic et al. 1996	Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. <i>Nature</i> 1996 Jun 20;381(6584):667-73
Drew et al. 1995	Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA, Benson CA, Friedberg DN, Hubbard L, Stempien MJ, et al Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1995 Sep 7;333(10):615-20.
Drew et al. 1995	Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA, Benson CA, Friedberg DN, Hubbard L, Stempien MJ, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1995 Sep 7;333(10):615-20
Feng et al. 1996	Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. <i>Science</i> 1996 May 10;272(5263):872-7
Flores-Aguilar et al. 1994	Flores -Aguilar M, Huang J-S, Wiley CA, De Clerq E, Vuong C, Bergeron-Lynn G et al. Long acting therapy of viral retinitis with (S)-1-(3-hydroxyphosphonylmethoxy-propyl)cytosine. <i>J Infect Dis</i> 1994; 169:642-647
Freeman et al. 1987	Freeman WR, Henderly DE, Wan WL, Causey D, Trousdale M, Green RL, Rao NA Prevalence, pathophysiology, and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis. <i>Am J Ophthalmol</i> 1987 Apr 15;103(4):527-36
Friedberg 1997	Friedberg DN Hypotony and visual loss with intravenous cidofovir treatment of cytomegalovirus retinitis. <i>Arch Ophthalmol.</i> 1997 Jun;115(6):801-2
Gallo et al. 1983	Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-Pazner S, Leibowitch J, Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). <i>Science</i> 1983 May 20;220(4599):865-7

Geier et al. 1994	Geier SA, Hammel G, Bogner JR, Kronawitter U, Berninger T, Goebel FD. HIV-related ocular microangiopathic syndrome and color contrast sensitivity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994 Jun;35(7):3011-21
Geier et al. 1995	Geier SA, Libera S, Klauss V, Goebel FD Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus. Ophthalmology 1995 Sep;102(9):1319-24
Geier et al. 1994	Geier SA, Klauss V, Goebel FD. Risk factors for development of rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 1994 Jun 15;117(6):820-1
Gölz 1999	Gölz, Jörg Kapitel 3.2.5. Praxis der ART (S.106ff) Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gölz, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Gümbel/Koch 1998	Gümbel, H.O.C.; Koch F.H. Implantation von Gancyclovir-Medikamententrägern S.102 ff. <i>Cytomegalie und AIDS</i> Thieme Verlag 1998
Hardy 1997	Hardy, W.D. Management Strategies for Patients with Cytomegalovirus Retinitis. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology 14(Suppl. 1):S7-S12</i>
Hintzmann 1999	Hintzmann, Andrea Flarewertverlauf bei Patienten mit Cytomegalievirus-Retinitis <i>Dissertationsschrift., 1999, HHU-Düsseldorf</i>
HO et al. 1995	Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995 Jan 12;373(6510):123-6
Hodge et al. 1996	Hodge WG, Lalonde RG, Sampalis J, Deschenes J. Once-weekly intraocular injections of ganciclovir for maintenance therapy of cytomegalovirus retinitis: clinical and ocular outcome. J Infect Dis 1996 Aug;174(2):393-6

Holland 1999	Holland GN. New strategies for the management of AIDS-related CMV retinitis in the era of potent antiretroviral therapy. Ocul Immunol Inflamm 1999 Dec;7(3-4):179-88
Holland 1991	Holland GN. The management of retinal detachments in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1991 Jun;109(6):791-3
Holland 1992	Holland GN. Acquired immunodeficiency syndrome and ophthalmology: the first decade. Am J Ophthalmol 1992 Jul 15;114(1):86-95
Holland et al. 1990	Holland GN, Sison RF, Jatulis DE, Haslop MG, Sakamoto MJ, Wheeler NC. Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. UCLA CMV Retinopathy Study Group Ophthalmology 1990 Feb;97(2):204-11
Holy et al. 1990	Holy A, Votruba I, Merta A et al. Acyclic nucleotide analogues: synthesis, antiviral activity and inhibitory effects on some cellular and virus encoded enzymes in-vitro. Antiviral Res 1990 13:295-312
Izopet et al. 1998	Izopet J, Salama G, Pasquier C, Sandres K, Marchou B, Massip P, Puel J. Decay of HIV-1 DNA in patients receiving suppressive antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998 Dec 15;19(5):478-83
Jabs et al. 1996	Jabs DA, Dunn JP, Enger C, Forman M, Bressler N, Charache P. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance. Prevalence of resistance at diagnosis, 1994. Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Arch Ophthalmol 1996 Jul;114(7):809-14
Jabs et al. 1989	Jabs DA, Green WR, Fox R, Polk BF, Bartlett JG. Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmology 1989 Jul;96(7):1092-9
Jabs et al. 1991	Jabs DA, Enger C, Haller J, de Bustros S Retinal detachments in patients with cytomegalovirus retinitis Arch Ophthalmol 1991 Jun;109(6):794-9

Jacobson et al. 1998	Jacobson, M.A., M. French Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. <i>AIDS</i> 12(suppl A) 1998:157-183
Jäger 1998	Jäger, H. Cytomegalie und AIDS; Thieme Verlag 1998
Karevellas et al. 1998	Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. <i>Arch Ophthalmol</i> 1998 Feb;116(2):169-75
Karevellas et al. 1999	Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. <i>J Infect Dis</i> 1999 Mar;179(3):697-700
Kempf et al. 1998	Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, Japour AJ, Danner S, Boucher C, Molla A, Leonard JM. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. <i>AIDS</i> 1998 Mar 26;12(5):F9-14
Kiener et al. 1998	Kiener M, Garweg JG, Furrer H, Malinverni R HIV-associated retinal microangiopathy and the development of AIDS-defined infections. The Bern Angiopathy Study <i>Klin Monatsbl Augenheilkd</i> 1998 May;212(5):345-9
Kirsch et al. (1) 1995 I	Kirsch LS, Arevalo JF, De Clercq E, Chavez de la Paz E, Munguia D, Garcia R, Freeman WR. Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. <i>Am J Ophthalmol.</i> 1995 Apr;119(4):466-76
Kirsch et al. (2) 1995	Kirsch LS, Arevalo JF, Chavez de la Paz E, Munguia D, de Clercq E, Freeman WR. Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis inpatients with acquired immune deficiency syndrome. <i>Ophthalmology.</i> 1995 Apr;102(4):533-42; discussion 542-3.

Kitahata et al. 1996	Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. N Engl J Med 1996 Mar 14;334(11):701-6
Klatzmann et al. 1984	Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, Montagnier L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):767-8
Knospe 1998	Knospe, V. Monitoring der CMV-Erkrankung in der Praxis - Klinisches Bild der Retinitis Cytomegalie und AIDS, Thieme Verlag 1998; pp 69-80
Kohl et al. 1988	Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, Davis LJ, Heimbach JC, Dixon RA, Scolnick EM, Sigal IS. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci U S A 1988 Jul;85(13):4686-90
Kowa 1996	Kowa Europe GmbH, 1996 Laser Flare Meter FM-500 Instruction Manual; Electronics and Optics Division, Immermannstr. 65A, Düsseldorf, Germany
Küchle et al. 1994	Küchle M, Nguyen NX, Naumann GOH Tyndallometrie mit dem Laser-Flare-Cell-Meter Ophtalmologie 1994; Vol. 91:219-223
Kuppermann et al. 1993	Kuppermann BD, Flores-Aguilar M, Quiceno JI, Rickman LS, Freeman WR Combination ganciclovir and foscarnet in the treatment of clinically resistant cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1993 Oct;111(10):1359-66
Lalezari 1998	Lalezari, J.P. Cidofovir for Cytomegalovirus Retinitis. Cytomegalie und AIDS 1998, Thieme-Verlag S.94-101

- Lalezari et al. 1998
Lalezari JP, Holland GN, Kramer F, McKinley GF, Kemper CA, Ives DV, Nelson R, Hardy WD, Kuppermann BD, Northfelt DW, Youle M, Johnson M, Lewis RA, Weinberg DV, Simon GL, Wolitz RA, Ruby AE, Stagg RJ, Jaffe HS.
Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998 Apr 1;17(4):339-44.
- Liu et al. 1997
Liu SL, Schacker T, Musey L, Shriner D, McElrath MJ, Corey L, Mullins JI.
Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: human immunodeficiency virus type 1 evolution and antiviral responses.
J Virol 1997 Jun;71(6):4284-95
- Maclean et al. 1993
Maclean H, Dhillon B.
Cytomegalovirus retinitis: diagnosis and treatment
Int J STD AIDS 1993 Nov-Dec;4(6):322-5
- Martin et al. 1997
Martin DF, Ferris FL, Parks DJ, Walton RC, Mellow SD, Gibbs D, Remaley NA, Ashton P, Davis MD, Chan CC, Nussenblatt RB
Ganciclovir implant exchange. Timing, surgical procedure, and complications.
Arch Ophthalmol 1997 Nov;115(11):1389-94
- Martin et al. 1994
Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, Chew EY, Ashton P, Davis MD, Nussenblatt RB.
Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial.
Arch Ophthalmol 1994 Dec;112(12):1531-9
- Martin et al. 1994
Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, Chew EY, Ashton P, Davis MD, Nussenblatt RB
Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial.
Arch Ophthalmol. 1994 Dec;112(12):1531-9.
- Marx et al. 1996
Marx JL, Kapusta MA, Patel SS, LaBree LD, Walonker F, Rao NA, Chong LP
Use of the ganciclovir implant in the treatment of recurrent cytomegalovirus retinitis.
Arch Ophthalmol. 1996 Jul;114(7):815-20

Masuhr 1999	Masuhr, Anja Kapitel 3.2.2. Antiretrovirale Substanzen (S.78ff) Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Mayr 1999	Mayr, Christoph Kapitel 1.2 Übertragungswege (S.11ff) Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Mayr /Heise 1999	Mayr, Christoph; Heise, Walter Kapitel 3 : Klinik, Diagnostik, Therapie S.67ff. Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Mellors et al. 1996	Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996 May 24;272(5265):1167-70
Menezo, Llopis 1993	Menezo, JL, Llopis, MD Causes, Treatment, and prevention of blindness in AIDS: Cytomegalovirus Retinitis Multicentre group for the Study of Uveitis and Infectious Diseases (G.E.M.U.) Spanish Society of Ophthalmology 1994
Mines et al. 1986	Mines JA, Kaplan HJ. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the disease and its ocular manifestations. : Int Ophthalmol Clin 1986 Summer;26(2):73-115
Minton et al. 1994	Minton EJ, Tysoe C, Sinclair JH, Sissons JG. Human cytomegalovirus infection of the monocyte/macrophage lineage in bone marrow. J Virol 1994 Jun;68(6):4017-21
Mitchell et al. 1994	Mitchell SM, Barton K, Lightman S. Corneal endothelial changes in cytomegalovirus retinitis Eye 1994;8 (Pt 1):41-3
Mouton et al. 1997	Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, Lang JM, Massip P, Mechali D, Leclercq P, Modai J, Portier H. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA AIDS 1997 Oct;11(12):F101-5

Moyle et al. 1992	Moyle G, Harman C, Mitchell S, Mathalone B, Gazzard BG. Foscarnet and Ganciclovir in the treatment of CMV retinitis in AIDS patients: a randomised comparison. <i>J Infect</i> 1992 Jul;25(1):21-7
Musch et al. 1997	Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1997 Jul 10;337(2):83-90
Neyts J et al. 1990	Neyts J, Snoeck R, Schols D, Balzarini J, De Clercq E. Selective inhibition of human cytomegalovirus DNA synthesis by(S)-1-(3-hydroxyphosphonylmethoxy-propyl)cytosine [(S)-HPMPC] and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (DHPG) <i>Virology</i> 1990 Nov; 179(1):41-50
Nussenblatt et al. 1994	Nussenblatt RB, De Smet M, Podgor M, Lane C, Polis M, Pizzo P, Perry C, Belfort R Jr. The use of the flarephotometry in the detection of cytomegalic virus retinitis in AIDS patients. <i>AIDS</i> 1994 Jan;8(1):135-6
Palella et al. 1998	Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. <i>N Engl J Med</i> 1998 Mar 26;338(13):853-60
Perelson et al. 1997	Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. <i>Nature</i> 1997 May 8;387(6629):188-91
Perelson et al. 1996	Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time <i>Science</i> 1996 Mar 15;271(5255):1582-6
Preston et al. 1988	Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. <i>Science</i> 1988 Nov 25;242(4882):1168-71

Rahhal et al. 1996	Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D, Taskintuna I, Chavez de la Paz E, Azen SP, Freeman WR Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. <i>Ophthalmology</i> . 1996 Jul;103(7):1078-83.
Raina et al. 2000	Raina J, Bainbridge JW, Shah SM Decreased visual acuity in patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. <i>Eye</i> 2000 Feb;14 (Pt 1):8-12
Richman 1996	Richman DD Antiretroviral drug resistance: mechanisms, pathogenesis, clinical significance. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1996;394:383-95
Rockstroh (1) 1999	Rockstroh, Jürgen Kurt Kapitel 3.2.4. Therapieempfehlungen S.100ff Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Rockstroh (2) 1999	Rockstroh, Jürgen Kurt Kapitel 3.2.3. Interaktionen der antiretroviralen Substanzen (S.90ff) Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Rubbert 1999	Rubbert, Andrea Kapitel 1.4 Virologische Grundlagen (S.29ff) Aus : „HIV und AIDS - Praxis der Beratung und Behandlung“ Gözl, Mayr, Heise Urban&Fischer Verlag 1999
Salzberger et al. 1998	Salzberger B., Stoehr A., Fätkenheuer G. Foscarnet in der Therapie der CMV-Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten aus: Cytomegalie und AIDS Thieme Verlag 1998, S. 89ff.
Salzberger et.al 1996	Salzberger B, Stoehr A, Jablonowski H, Heise W, Ewald U, Peters K, Fatkenheuer G, Schrappe M Foscarnet 5 versus 7 days a week treatment for severe gastrointestinal CMV disease in HIV-infected patients. <i>Infection</i> 1996 Mar-Apr;24(2):121-4
Schimkat et al. 1995	Schimkat M, Althaus C. AIDS: infections of the retina and choroid <i>Bildgebung</i> 1995 Dec;62(4):288-301
Severin et al. 1988	Severin M, Hartmann C Endothelial alterations in AIDS with cytomegalovirus infection. <i>Ophthalmologica</i> 1988;196(1):7-10

Silverstein et al. 1998	Silverstein BE, Smith JH, Sykes SO, Jones MR, Schwartz D, Cunningham ET Jr Cystoid macular edema associated with cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. <i>Am J Ophthalmol</i> 1998 Mar;125(3):411-5
Skiest 1999	Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). <i>Am J Med Sci</i> 1999 May;317(5):318-35
SOCA 1997	Studies of Ocular complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: the HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. Studies of Ocular complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. <i>Ann Intern Med</i> 1997 Feb 15;126(4):264-74
SOCA 1994	Studies of Ocular complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group <i>Ophthalmology</i> 1994 Jul;101(7):1250-61
SOCA (2) 1996	Studies of Ocular complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Assessment of Cytomegalovirus Retinitis <i>Arch Ophtalmol.</i> 1996; 114:791-805
SOCA/ACTG 1997	Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. <i>Am J Ophthalmol.</i> 1997 Aug;124(2):141-57.
Spector et al. 1996	Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, Sparti PD, Havlir DV, Simpson G, Buhles W, Wong R, Stempien M Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1996 Jun 6;334(23):1491-7.
Stamminger 1999	Stamminger, Th. Humanes Cytomegalievirus-Grundlagen der Virologie aus Jäger, H. :Cytomegalie und AIDS Thieme Verlag 1998 S. 6 ff.

Stenson, Friedberg 1995	Susan M. Stenson; Dorothy N. Friedberg „AIDS and the Eye“ Contact Lens Association of Ophthalmologists 1995 First Edition
Stoehr 1998	Stoehr ,A. Auswirkungen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf Morbidität und Letalität der HIV-Infektion. Epidemiologisches Bulletin #BL# 1998 :13-15
Taskintuna et al. (1) 1997	Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo JF, , Banker AS, De Clercq E, Freeman WR Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in Patients with acquired immune deficiency syndrome. <i>Ophthalmology. 1997 Jun;104(6):1049-57.</i>
Taskintuna et al. (2) 1997	Taskintuna I, Rahhal FM, Rao NA, Wiley CA, Mueller AJ, Banker AS, Munguia D, Banker AS, De Clercq E, Arevalo JF, Freeman WR Adverse Events and Autopsy Findings after Intravitreal Cidofovir (HPMPC) Therapy in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. <i>Ophthalmology. 1997 Jun;104(6):1049-57.</i>
Taylor-Wiedeman et al. 1991	Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells J Gen Virol 1991 Sep;72 (Pt 9):2059-64
UNAIDS 2000	UNAIDS / WHO -2000 (UNAIDS -Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) AIDS epidemic update December 2000 http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec00/index_dec.html
Verhofstede et al. 1994	Verhofstede C, Reniers S, Van Wanseele F, Plum J. Evaluation of proviral copy number and plasma RNA level as early indicators of progression in HIV-1 infection: correlation with virological and immunological markers of disease. AIDS 1994 Oct;8(10):1421-7
Wagstaff et al. 1994	Wagstaff AJ, Bryson HM Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. Drugs 1994 Aug;48(2):199-226

Wei et al. 1995	Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995 Jan 12;373(6510):117-22
Welzl-Hinterkörner et al. 1999	Welzl-Hinterkörner E, Tholen H, Sturmer J, Opravil M, Bernauer W Bilateral cystoid macular edema after successful treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. Ophthalmologe. 1999 Feb;96(2):87-91. German
Xiong et al. 1995	Xiong X, Smith JL, Chen MS The consequences of incorporation of ([S]-1-3[hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl] cytosine) by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation. Antiviral Res 1995; 26:A231
Zack et al. 1990	Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen IS HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990 Apr 20;61(2):213-22
Zafirakis et al. 1999	Zafirakis P, Markomichelakis NN, Voudouri A, Theodossiadis GP, Theodossiadis PG Cystoid macular edema in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and past ocular history of cytomegalovirus retinitis after initiation of protease inhibitors. Doc Ophthalmol 1999;97(3-4):311-5

Anhang

Patienteninformation

Intravitreale Injektionen von Cidofovir bei CMV-Retinitis an der HHU Düsseldorf

Prof. Dr. Sundmacher PD Dr. Althaus Dr. Kersten Dr. Schweykart G.Pascha

Auf den folgenden Seiten erhalten Sie Informationen über die oben genannte, an dieser Augenklinik angebotene, neue Therapieform der Cytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis). Es sollen Risiken und Nebenwirkungen, aber auch Vorteile der Therapie dargelegt werden.

Was bedeutet es an CMV-Retinitis zu erkranken?

Die meisten Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit dem Cytomegalievirus. Beim Gesunden ist diese Infektion ohne Konsequenzen und wird nicht bemerkt, da das Immunsystem eine Vermehrung des Virus unterdrückt. Es kommt also nicht zu einer Erkrankung, doch das Virus persistiert im Körper. Bei der HIV-Erkrankung und der im Stadium AIDS daraus resultierenden deutlichen Schwächung des Immunsystems kann sich das Cytomegalievirus ungehemmt vermehren und verschiedene Organe befallen. Am häufigsten ist das Auge, genauer gesagt die Netzhaut (=Retina), betroffen. Man spricht dann von einer CMV-Retinitis. Wesentlich seltener betroffen sind der Magen-Darm-Trakt, die Leber, das Hirn und die Lunge.

Ohne Behandlung schreitet die CMV-Retinitis unaufhaltsam fort und kann in wenigen Wochen durch Befall und Zerstörung der Netzhaut, durch Netzhautab-

lösungen oder durch direkte Schädigung des Sehnerven zur Erblindung führen. Wenn eine CMV-Erkrankung am Auge einmal ausgebrochen ist, muß die antivirale Therapie i.d.R. lebenslang oder bis zur deutlichen Verbesserung des Immunstatus fortgeführt werden. Unter konsequenter Therapie kann das Fortschreiten der Entzündung und damit die Sehfähigkeit meist erhalten werden.

CMV-Retinitis-Erkrankte müssen zu Beginn wöchentlich zur augenärztlichen Untersuchung, später erfolgen die Kontrollen in zweiwöchigem Abstand.

Welche Therapieformen gibt es?

1. Infusionstherapie

Diese Therapie ist die älteste und am besten untersuchte Form. Sie gilt als Standard. Es gibt 2 Medikamente, die zur Zeit zur Verfügung stehen: *Gancyclovir* (**Cymeven®**) und *Foscarnet* (**Foscavir®**). Die Patienten erhalten zu Beginn eine hochdosierte Infusionstherapie (*Induktionsplan*), nach Einsetzen der Vernarbung wird die Therapie dann niedriger dosiert und in größeren Intervallen weitergeführt (*Maintenanceplan*).

Für die ersten Wochen des Induktionsplans werden die Patienten stationär aufgenommen, später wird die Therapie dann ambulant vorgenommen. Bei einigen Patienten kommt auch die Implantation eines Dauerverweilvenenkatheters, ein sogenannter „Port“, in Frage. Somit können die täglichen Infusionen die über mehrere Stunden laufen, auch zu Hause erfolgen.

Die folgenden Nebenwirkungen erfordern regelmäßige Kontrollen durch den betreuenden Hausarzt oder Internisten:

Gancyclovir:

- Neutropenie, Mangel an weißen Blutkörperchen ⚡ Das allgemeine Infektionsrisiko steigt.
- Thrombozytopenie, Mangel an Blutplättchen ⚡ Die Blutungsgefahr steigt.

Foscarnet:

- Nierenschäden ⚡ Die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen nimmt ab. Ferner haben beide Medikamente allgemeine unerwünschte Nebenwirkungen, die individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Dazu zählen häufig z.B. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlbefinden, Hautausschlag, Schwindel, Fieber, Kribbeln der Haut, Müdigkeit, Benommenheit und Depressionen.

Ein drittes intravenös verabreichtes Medikament ist *Cidofovir* (**Vistide®**). Die Infusionen erfolgen in ein,- bis zweiwöchigem Abstand (Induktionsplan bzw. Maintenanceplan), allerdings gilt diese Therapie nicht als Standard und ist besonderen Fällen vorbehalten. Dieses Medikament schädigt die Nieren und wird unter strenger Kontrolle und begleitender Nierenschutz-Medikation (*Probenecid*) verabreicht. Allgemeine Nebenwirkungen wie Fieber, Haarausfall, Durchfälle, Erbrechen sind bekannt. Ferner gibt es neuere Hinweise, dass es unter i.v. Cidofovir-Therapie zu Nebenwirkungen am Auge kommen kann (Druckabfall, Iritis).

2. Orale Therapie

Gancyclovir ist auch als Tablettenform (**Cytovene®**) erhältlich und kann bei abgeheilten CMV-Retinitis anstatt der niedrig dosierten intravenösen Therapie gegeben werden. Dies bedeutet eine erhebliche Entlastung für den Patienten. Allerdings ist die Wirksamkeit der oralen Form geringer und die Erfahrung zeigt, daß es unter oraler Therapie häufiger und früher zu einer Reaktivierung der CMV-Retinitis kommt. Diese Therapie wird daher als Monotherapie nur im besonders begründeten Einzelfall gewählt.

3. Lokaltherapie

Es werden hohe Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion erreicht und den ganzen Körper betreffende Nebenwirkungen, die den Patienten weiter schwächen, treten nicht auf.

a) Operative Implantation eines Gancyclovir-Depots („Pellet“) (Vitraser®)

Dem Patienten wird operativ ein kleines Reservoir von *Gancyclovir* ins Auge gesetzt. Dieser Eingriff erfolgt in einem Intervall von ca. 6 Monaten, wobei die vorhergehenden Implantate im Auge verbleiben.

Komplikationen: Wie bei der intravitrealen Injektion (s.u., b)). Darüber hinaus ergeben sich zusätzliche Risiken durch das größere Operationstrauma. Die Nebenwirkungsrate liegt deutlich höher als bei b).

b) Intravitreale Injektion von *Cidofovir*

Cidofovir liegt zur Zeit nur in einer intravenös zu verabreichenden Form vor und ist noch nicht zur intravitrealen Injektion (d.h. zur Injektion in den Glaskörper des Auges) zugelassen. Allerdings sind erste Ergebnisse aus den USA, wo diese Therapie seit längerer Zeit untersucht wird, sehr ermutigend. Das Verfahren der Medikamentengabe in den Glaskörper durch Einspritzen ist bereits seit langem bekannt und zählt zu den risikoärmeren Eingriffen am Auge. So wird bereits seit längerem in schweren Fällen von CMV-Retinitis *Gancyclovir* bzw. *Foscarnet* in gleicher Verfahrensweise in den Glaskörper injiziert, um die Abheilung zu beschleunigen, wobei die Injektionen ein,- bis zweimal pro Woche erfolgen.

Im Folgenden soll das hier durchgeführte Verfahren detailliert dargestellt werden.

Wie läuft die Therapie ab?

In einem Abstand von ca. 6 Wochen erhalten die Patienten eine Injektion mit *Cidofovir* (15µg in 0,1 ml Lösung) in den Glaskörper. Der Eingriff erfolgt unter sterilen Bedingungen im OP, um das Infektionsrisiko zu minimieren. Die Einstichstelle liegt 4 mm seitlich/unterhalb der Hornhaut. Die Injektion mit einer sehr feinen Nadel erfolgt nach Desinfektion der Lid,- und Bindehaut und unter lokaler Betäubung. Die Behandlung ist praktisch schmerzfrei und wird von den Patienten in der Regel sehr gut vertragen. Nur in seltenen Ausnahmefällen ist eine Kurz,- bzw. Vollnarkose erforderlich.

Am Tage des Eingriffs werden die Patienten morgens früh auf Station MX aufgenommen, es erfolgt eine Blutuntersuchung. Nach dem Eingriff sollten die Patienten über Nacht auf Station verbleiben, um eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig erkennen zu können.

Als begleitende Maßnahmen müssen erfolgen:

1. Am Tag des Eingriffs muß der Patient eine begleitende Medikation (*Probenecid*) einnehmen. Die Einnahme erfolgt 3 Stunden vor und 2 sowie 8 Stunden nach der Injektion. Dieses Medikament (Nebenwirkung: In einigen Fällen Übelkeit/Erbrechen, selten allergische Reaktionen) mindert unter anderem die augendrucksenkende Wirkung von *Cidofovir*.
2. Der Patient bekommt *Gancyclovir*-Tabletten zur täglichen Einnahme, um das Risiko zu verringern, daß das CMV-Virus das Partnerauge oder ein anderes Organ befällt.
3. In der Woche nach dem Eingriff muß der Patient mehrmals täglich Augentropfen nach einem bereitgestellten Plan eingeben, um einer Entzündung vorzubeugen.
4. Am 1., 3., 5., 7., 21., 35., und einen Tag vor der nächsten Injektion muß der Patient in der Augenambulanz der HHU untersucht werden. Dies dauert i.d.R. eine Stunde.
5. Eine Laserabriegelung der betroffenen Netzhautareale wird nach Abklingen der aktiven CMV-Retinitis durchgeführt, um einer Netzhautablösung (Häufigkeit \approx 30-50%) vorzubeugen. Diese Behandlung erfolgt ambulant.

Welche Komplikationen können auftreten?

1. Abfall des Augeninnendrucks, (bis zur Schrumpfung des Auges).
2. Infektion.
Ein Restrisiko läßt sich auch durch äußerste Vorsicht und antibiotische lokale Nachsorge nicht ausschließen, ist aber ebenfalls sehr selten.
3. Blutung.
Durch Verletzung kleinere Bindehautgefäße kann es zu geringen Blutungen kommen.
4. Netzhautablösung.
Der Eingriff kann zu Netzhautablösungen führen (sehr selten).
5. Sehverschlechterung.
Vor allem nach der Injektion; verschwindet gewöhnlich nach kurzer Zeit.
6. Schmerzhaftes Auge.

Die folgenden harmlose Nebenwirkungen treten in einigen Fällen auf, sind reversibel und beeinträchtigen das Allgemeinbefinden nur sehr gering: Fremdkörpergefühl, Verschwommensehen, Bindehautrötung, leichte Schmerzen.

Was spricht für diese neue Therapieform?

- *Cidofovir* wirkt durch die lokale Gabe genau dort, wo es auch wirken soll. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen z.B. der Infusionstherapie werden vermieden.
- Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß die Wirkung bereits 4 Tage nach Injektion einsetzt (gegenüber 7-10 Tagen bei *Gancyclovir* /*Foscarnet*-Infusionen).
- Resistenzen (= Unempfindlichkeit des CMV-Virus gegen Medikamente) sind bei *Cidofovir* bisher nicht beschrieben worden. Bei Infusionstherapie mit *Gancyclovir* oder *Foscarnet* über einen längeren Zeitraum

oder bei wiederholter Verabreichung wurden Resistenzen bereits beobachtet. Das heißt, *Cidofovir* wirkt auch dann noch, wenn die herkömmlichen Medikamente nicht mehr wirken.

- Durch das große Injektionsintervall von 6 Wochen wird beträchtlich an Lebensqualität gewonnen, da die belastenden Infusionen und ihre unangenehmen Nebenwirkungen wegfallen.
- Eine komplikationsreiche Portimplantation wird überflüssig.
- Die antivirale Wirksamkeit von *Cidofovir* ist deutlich höher als die der herkömmlichen Medikamente gegen das Cytomegalievirus.

Zusammenfassung

Mit *Cidofovir*-Injektionen in den Glaskörper steht dem Patienten eine vermutlich sehr wirksame, sichere und unkomplizierte Therapieform bei CMV-Infektion der Netzhaut zur Verfügung.

Die Gabe dieses Medikaments erfolgt als kontrollierte Anwendungsbeobachtung, da *Cidofovir* für die intravitreale Anwendung noch nicht zugelassen ist. Der Patient muß in Kenntnis der Alternativen die Vor,- und Nachteile dieser Therapie für sich abwägen und vor Teilnahme seine schriftliche Einverständniserklärung geben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Guido Pascha
Adresse	Comeniusplatz 3 40547 Düsseldorf
Geburtsdatum	02.06.1970
Geburtsort	Düsseldorf
Nationalität	deutsch
Konfession	römisch - katholisch
Familienstand	ledig

Werdegang

Ausbildung 1980 – 89	Humboldt - Gymnasium, Düsseldorf Hochschulreife
1990 – 91	Universität Trier Studium der Rechtswissenschaften
1991 – 92	Marienhospital, Düsseldorf Krankenpflegeausbildung
4/1992 bis 7/1999	Heinrich - Heine - Universität, Düsseldorf Studium der Humanmedizin

Wehrdienst

6/1989 - 8/1990	2./Jägerbataillon 66, Wentorf bei Hamburg
-----------------	---

Berufliche Tätigkeiten

01.08.1999 bis 31.01.2001	AiP in der Medizinischen Klinik I, Abteilung für Gastroenterologie, Onkologie und Stoffwechselerkrankungen im Philipusstift, Essen-Borbeck.
Seit 01.02.2001	Assistent der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie des Klinikum Krefeld

Abstract

Intravitreale Cidofovir-Injektionen bei HIV-Infizierten im Stadium AIDS mit CMV-Retinitis

Guido Frank Pascha

Die Cytomegalie-Virus-Retinitis (CMVR) ist eine häufige, visusbedrohende, in der Therapie schwierige ophthalmologische Erkrankung im Krankheitskomplex des Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS). Die derzeit etablierten Therapieformen sind effektiv, in der klinischen Anwendung jedoch durch hohe Nebenwirkungsraten, Resistenzentwicklungen und für die Patienten belastende Therapieregime gekennzeichnet. Ein alternativer Therapieansatz ergibt sich aus Untersuchungen der Freeman-Gruppe, San Diego, USA zur intravitrealen Gabe von Cidofovir. Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen eines Therapieversuchs unter Änderungen der Therapiemodalitäten weitere Erkenntnisse und Daten über diese Therapieform zu gewinnen. Wir modifizierten die Einzeldosis Cidofovir (15µg) und verabreichten gleichzeitig orales Gancyclovir (3 mal 1000mg) zur systemischen Prophylaxe bzw. zum Schutz des Partnerauges. Hauptziel der Untersuchung war es, die Effektivität der 15µg-Dosis in Kombination mit der oralen Therapie zu belegen und Erkenntnisse über das Nebenwirkungsspektrum zu gewinnen. Im Zeitraum vom 05.12.1996 bis zum 31.08.1997 wurden 12 Patienten (16 Augen) mit insgesamt 48 Injektionen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 147 Tage bei einem mittleren Injektionsintervall von 50 Tagen. In keinem behandelten Auge kam es zu injektionstechnisch bedingten Komplikationen. Alle behandelten Augen sprachen auf die Therapie an bzw. zeigten keinerlei Reaktivierungszeichen. Insgesamt traten in 50% der behandelten Fälle Nebenwirkungen auf. In einem Auge (6%) entwickelte sich eine nicht-reversible, visusrelevante Hypotonie mit exzessivem Flareanstieg unter dem klinischen Bild einer ausgeprägten Iridozyklitis. 4 Augen (25%) entwickelten eine mäßige bis mittelgradige Iritis begleitet von transienten Hypotonien unterschiedlichen Ausmaßes. Auffällig war, dass 75% der Patienten mit dieser Nebenwirkung in den Wochen zuvor mit parenteralem Cidofovir behandelt worden waren. Wir schließen daraus, dass bei solchen Patienten die Indikation zur intravitrealen Therapie sehr restriktiv zu stellen ist. Die Daten der Flaremetrie legen nahe, dass ein Anstieg der Werte ohne klinische Zeichen als Hinweis darauf zu sehen ist, dass bei weiteren Injektionen mit einer schwerwiegenden Iritis/Hypotonie zu rechnen ist.

In einem Auge kam es zu einer CMVR bedingten Netzhautablösung. Zwei Patienten entwickelten ein zystoides Makulaödem, welches nach unserem heutigen Erkenntnisstand nicht eine Therapienebenwirkung darstellt, sondern dem Komplex der Immune-recovery-vitritis nach CMVR und Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) zuge-rechnet werden muss.

Abschließend kann die von uns gewählte Therapiemodifikation als effektiv bezeichnet werden, allerdings bleibt die intravitreale Applikation aufgrund der doch recht hohen okulären Nebenwirkungen Mittel der zweiten Wahl. Die erhebliche Verbesserung der Lebensqualität für unsere Patienten muß bei der Indikationsstellung ausreichend Berücksichtigung finden.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Althaus, für die Überlassung des interessanten Themas und seine vorbildliche und geduldige Betreuung danken.

Mein Dank gilt darüberhinaus meiner Familie, die mich immer vorbehaltlos unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich noch Gwen für die hervorragende Motivation während der letzten Jahre danken.