

Andreas Kersten · Christoph Althaus · Tobias Hudde · Guido Pascha · Nils Schweykart ·
Rainer Sundmacher · Augenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Intravitreale Injektion von Cidofovir bei CMV-Retinitis*

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Zytomegalie-Virus (CMV)-Retinitis ist bei AIDS-Patienten mit einer Helferzellzahl $\leq 50/\mu\text{l}$ die häufigste okuläre opportunistische Infektion und Haupterblindungsursache. Cidofovir ist ein Nukleotid-analogon mit einer langen Halbwertszeit und einer hohen Wirksamkeit gegen CMV. Es kann intravenös oder intravitreal appliziert werden. Ziel der Untersuchung war, Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen eine intravenöse CMV-Therapie vorlag oder die eine solche Therapie ablehnten, die Alternative einer in längeren Zeitabständen wiederholten intravitrealen Behandlung zu bieten.

Patienten und Methoden: Es wurden 16 Augen von 12 Patienten behandelt. Insgesamt wurden 49 Injektionen mit jeweils 15 μg Cidofovir vorgenommen. Im Mittel erhielt jedes Auge 3 Injektionen. Der Beobachtungszeitraum betrug 75–295 Tage (im Median 170 Tage). Am Tag der Injektion wurde mit Probenecid oral vor- und nachbehandelt. Der Netzhautbefund wurde fotodokumentiert. Eine erneute Injektion erfolgte jeweils nach 6–10 Wochen. Zur Prophylaxe einer systemischen CMV-Manifestation wurde Ganciclovir oral verordnet.

Ergebnisse: Alle frischen CMV-Retinitiden sprachen innerhalb weniger Tage auf die Therapie an. Bei konsequenter Therapie konnte keine Progression und kein Rezidiv festgestellt werden. Bei 4 Augen kam es im Mittel 12 Tage nach der Injektion zu einer Iritis/Zyklitis mit einer Hypotonie, welche gut auf lokale Steroide ansprachen. Keines dieser Augen erlitt einen anhaltenden Visusabfall. Bei 2 Augen kam es zu einem zystoiden Makulaödem. Ein Auge erlitt eine CMV-bedingte Ablatio retinae. Zwei Patienten setzten die anti-CMV-Therapie (oral und intraokulare Injektion) ab, worauf es im Mittel nach 64 Ta-

gen zu einem Rezidiv kam. Injektionsbedingte Komplikationen traten nicht auf.

Schlußfolgerungen: Die intravitreale Cidofovir-Injektion ist eine vielversprechende Alternative in der Behandlung einer CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS, wobei das schnelle Ansprechen der frischen Entzündung besonders hervorzuheben ist. Das gelegentlich beobachtete zystoide Makulaödem in entzündungsfreien Augen ist möglicherweise durch Cidofovir bedingt. Nachteile der Injektionstechnik selbst wurden nicht beobachtet.

Schlüsselwörter

CMV-Retinitis · Cidofovir · Intravitreale Injektion

Die Zytomegalie-Virus (CMV)-Retinitis ist bei AIDS-Patienten mit einer Helferzellzahl $\leq 50/\mu\text{l}$ die häufigste okuläre opportunistische Infektion und Haupterblindungsursache [12]. Sie wurde erstmals durch Holland beschrieben [9]. Die derzeitige Standardtherapie ist eine intravenöse Applikation von Ganciclovir oder Foscarnet [18]. Diese muß nach der Induktionsbehandlung lebenslang in Erhaltungsdosis gegeben werden. Aufgrund der Kürze der Applikationsintervalle bedeutet dies eine starke Einschränkung der Lebensqualität. Derzeit gilt Foscarnet als potenteste Standardsubstanz. Trotz konsequenter Therapie kommt es zu einer Reaktivierung. Die Zeiten bis zur Progression der CMV-Retinitis betragen 62 bzw. 90 Tage. Die Überlebenszeit der Patienten wird durch die systemische i. v. Therapie deutlich verlängert [16].

Ganciclovir kann auch oral verabreicht werden. Drew ermittelte ein progressionsfreies Intervall von 57 Tagen. Die Überlebenszeit war kürzer als bei der intravenösen Applikation [6].

Als rein okuläre Behandlungsform steht die Ganciclovir- und die Foscarnet-Injektion in den Glaskörper sowie die Implantation eines Ganciclovir-Medikamententrägers mit langfristig verzögerter Wirkstoffabgabe (1–2 $\mu\text{g}/\text{d}$) in den Glaskörper zur Verfügung [14]. Die Injektion von Ganciclovir muß in der Induktionsphase extrem häufig alle 2–3 Tage, in der Erhaltungsphase immer noch 1mal wöchentlich erfolgen. Baudouin beschrieb hierunter keine Progression der CMV-Retinitis. Es traten nur wenige injektionsbedingte schwere Komplikationen bei über 2800 Injektionen bei 132 Patienten auf [1].

Bei der operativen Implantation eines Medikamententrägers in den Glaskörper wird das kumulative Risiko einer Ablatio retinae zwischen 11,4% und 23% auf 6 Monate angegeben [14, 17]. Weitere wesentliche Komplikationen sind Glaskörperblutungen und Infektionen [7]. Im Mittel kommt es nach 7 Monaten zu einer Progression [14], die eine erneute Implantation eines weiteren Medikamententrägers erforderlich macht. Die ausgedehnte Sklera- und Pars-plana-Eröffnung stellt eine Eintrittspforte für eine potentielle Endophthalmitis dar [2].

* Vortrag gehalten auf der 95. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Dr. A. Kersten
Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität,
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

A. Kersten · C. Althaus · T. Hudde ·
G. Pascha · N. Schweykart · R. Sundmacher

Intravitreal injection of cidofovir in CMV retinitis

Summary

Background: CMV retinitis is the most common opportunistic ocular infection and the main cause of blindness in AIDS patients with a T-helper cell count $\leq 50/\mu\text{l}$. Cidofovir is a nucleotide analogue with a long half-life time after phosphorylation intracellularly. It is effective against CMV and can be given intravenously and intravitreally. The aim was to offer an alternative therapy for CMV retinitis to patients who could not receive standard treatment because of contraindications or refused it. The efficacy and tolerance of intravitreal injections of cidofovir should be evaluated.

Patients and methods: We treated 16 eyes of 12 patients. The total number of injections with 15 μg of cidofovir each was 49, with an average of 3 injections per eye. The duration of follow-up was 75–295 days (median 170 days). Probenecid was given concomitantly. Injections were repeated after 6–10 weeks. Secondary prophylaxis of CMV organ infection was done with oral ganciclovir.

Results: Within a few days all areas with active retinitis turned into scars following the first injection. Under consequent treatment no reactivation was observed. Four eyes developed a mild iritis with hypotony within a mean time of 12 days after injection. All responded rapidly to topical steroids. None had a persisting loss of vision. Two eyes developed cystoid macular edema (CME). Two patients stopped anti-CMV treatment (ganciclovir orally and injections), followed by a recurrence after an average of 64 days.

Conclusions: Intravitreal injection therapy with 15 μg cidofovir and concomitant oral probenecid is a valuable and safe alternative treatment for CMV retinitis in AIDS patients. Its main complication is iritis with hypotony, which is effectively treatable with topical steroids. No complications caused by the injection technique itself were noted. The occasional observation of CME in otherwise quiet eyes, however, is probably drug-related.

Key words

CMV-retinitis · Cidofovir · Intravitreal injection

Cidofovir ist ein Nukleotidanalogo auf der Basis des Cytosins. Es wird auch in die nicht befallene Zelle aufgenommen und durch intrazelluläre Phosphorylierung wirksam, unabhängig davon, ob die Zelle bereits CMV-infiziert ist oder nicht. Diese intrazelluläre aktive Form hat eine ungewöhnlich lange Halbwertszeit und wirkt gegen CMV, HSV-1 und -2, VZV und EBV [8]. Bei intravenöser Gabe stellt Cidofovir bereits einen Fortschritt dar. Im Initialstadium muß es nur einmal wöchentlich, im Erhaltungsstadium nur alle 2 Wochen gegeben werden. Das progressionsfreie Intervall ist dennoch im Mittel auf 120 Tage verlängert [13, 19].

Die wesentlichen Komplikationen sind Nephro- und Myelotoxizität und eine temporäre okuläre Iritis und Hypotonie [4]. Die geringe therapeutische Breite macht eine lokale Behandlung mit exakter Dosierung zur Minimierung der Komplikationen wünschenswert. Bei der CMV-Retinitis ist daher eine intravitreale Injektion von Cidofovir interessant, um die Vorteile einer langen Halbwertszeit mit denen fehlender systemischer Nebenwirkung zu kombinieren. Kirsch und Mitarbeiter haben bereits über vielversprechende Ergebnisse nach Injektionen von 20 μg Cidofovir berichtet [11].

Patienten und Methoden

Patienten

In einen Therapieversuch aufgenommen wurden Patienten, die aufgrund internistischer Komplikationen (Knochenmarksdepression, Nierenschädigung o. ä.) bei einer intravenösen CMV-Behandlung diese nicht weiter erhalten durften, oder deren Retinitis auf eine solche Therapie kein ausreichendes Ansprechen zeigte, oder die eine intravenöse Therapie ablehnten.

Behandelt wurden 12 Patienten (2 Frauen, 10 Männer). 3/12 waren durch i. v. Drogenabusus und 9/12 durch Sexualkontakte HIV-infiziert worden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 42,7 Jahre. Die HIV-Infektion war im Mittel 77 Monate bekannt. Alle Patienten befanden sich in dem Stadium CDC C3.

Eine CMV-Retinitis bestand bei Studienende im Mittel 14 Monate (5 bis 33). Bei 3 Augen von 2 Patienten wurde

die Cidofovir-Injektion als primäre Behandlungsform gewählt. Eine extraokuläre Manifestation der CMV-Infektion wurde während des Beobachtungszeitraums bei 3/12 Patienten bekannt. 10/12 waren durch Ganciclovir i. v., Ganciclovir oral, Ganciclovir intravitreal, Foscarnet i. v. oder durch Kombination dieser Medikamente vorbehandelt.

Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Risiken und Möglichkeiten dieses Therapieversuchs aufgeklärt. Sie willigten schriftlich zur Behandlung ein.

Methode

Am Tag der Injektion erhielt der Patient 3 Stunden vorher 2 g und 2 sowie 8 Stunden nachher jeweils 1 g Probenecid oral. Direkt vor der Behandlung erfolgten eine Visuskontrolle, Messung des Augeninnendrucks sowie eine Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts. Der Netzhautbefund wurde fotodokumentiert. Im Operationssaal erfolgte eine subkonjunktivale Lokalanästhesie im temporal unteren Quadranten und eine Okulopression mit 30 mm Hg für 10 Minuten.

Nach Einsetzen eines Lidsperrers und Spülen des Bindehautsacks mit PVP-Jod-Lösung erfolgte der Einstich im Bereich der Pars plana des Ziliarkörpers 4 mm hinter dem Limbus mit einer 27 Gauge Kanüle, so daß die Injektion ins Glaskörperzentrum unter Kontrolle eines indirekten Ophthalmoskops vorgenommen werden konnte. Bei fehlender Pulsation der Zentralarterie der Retina über 1 Minute wurde das Auge über eine Parazentese druckentlastet. Cidofovir wurde so verdünnt, daß 15 μg Cidofovir (Vistide®, Pharmacia Upjohn) in 0,1 Milliliter NaCl-Lösung enthalten waren.

Die Patienten erhielten lokal für 3 Tage 3mal Gentamycin 3 % Augentropfen (AT), 7 Tage 4mal Prednisolonacetat 1 % AT sowie 7 Tage 2mal Cyclopentolat 1 % AT. Nachkontrollen erfolgten in der Augenklinik am 1., 3., 5., 7., 21., 35. und 41. Tag post injectionem routinemäßig. Hierbei führten wir eine Visusbestimmung, Applanationstonometrie, Spaltlampenuntersuchung und indirekte Funduskopie durch. Regelmäßige Dokumentationen erfolgten mittels Fundusfotos. Nach Vernarbung der CMV-Retinitis erfolgte als Ablatio-retinae-

Prophylaxe eine Argonlaserabriegelung des Narbengebietes.

Zum Schutz des zweiten Auges und zur Behandlung der systemischen CMV-Infektion wurden täglich 3 g Ganciclovir oral verabreicht. Eine erneute Cidofovir-Injektion erfolgte nach 6–10 Wochen. Nach einer Iritis, Ablatio retinae oder einer aus allgemeinmedizinischen Gründen eingeleiteten systemischen Cidofovir-Behandlung wurden diese Patienten nicht mehr zusätzlich durch intravitreale Injektionen behandelt.

Ergebnisse

Zwischen Dezember 1996 und September 1997 wurden 16 Augen von 12 Patienten behandelt. Insgesamt wurden 49 Injektionen vorgenommen. Im Mittel erhielt jedes Auge 3 Injektionen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 170 Tage (75–295 Tage). Bei 9 Augen lag bei der ersten Injektion eine klinisch ruhige CMV-Narbe und bei 7 Augen eine aktive bzw. reaktivierte CMV-Retinitis vor. Im Mittel bestand bereits 228 Tage vor der Injektionsbehandlung eine CMV-Retinitis.

Alle aktiven CMV-Retinitiden sprachen innerhalb von 2 bis 4 Tagen auf die Therapie an. Bei konsequenter Anwendung des obigen Behandlungsschemas kam es zu keiner Progression und keiner Reaktivierung bzw. keinem Rezidiv der Retinitis.

Ein drogenabhängiger Patient setzte nach der dritten Injektion (111 Tage nach Behandlungsbeginn) jegliche Anti-HIV- wie auch Anti-CMV-Medikation ab. Er erschien erst nach 75 Tagen mit einer CMV-Reaktivierung zur nächsten Kontrolluntersuchung. Bei einer weiteren Patientin kam es zu einer CMV-bedingten Ablatio retinae, die mittels einer Pars-plana-Vitrektomie mit Silikonauffüllung erfolgreich behandelt werden konnte. Aufgrund der Silikonölfüllung wurde von weiteren Cidofovirinjektionen abgesehen. Es kam nach 53 Tagen zu einem erneutem Netzhautbefall mit CMV. Auch diese Patientin hatte die orale Prophylaxe unterbrochen. Das arithmetische Mittel des erneuten CMV-Befalls betrug 64 Tage. Bei beiden Patienten traten die frischen CMV-Herde entfernt von der alten CMV-Narbe auf. Bei dem ersten Patienten wurde eine erneute Injektion vorge-

nommen. Die CMV-Retinitis sprach ebenso wie beim Behandlungsbeginn mit intraokularen Cidofovir-Injektionen innerhalb von wenigen Tagen an. Eine Progression war ab dem Zeitpunkt der erneuten Injektion nicht mehr feststellbar (51 Tage Nachbeobachtung).

Bei 4 Augen kam es im Mittel nach 8 Tagen (3–11) nach der Injektion (Mittel 2,3) zu einer Iritis/Zyklitis mit einer Hypotonie. Diese Augen sprachen alle gut auf lokale Steroide (Prednisolon-21-acetat 1 % AT stdl.) an. Keines dieser Augen erlitt einen anhaltenden Visusabfall.

Bei einem Patienten mit beiderseitigem CMV-Befall der Retina kam es nach der dritten Injektion zu einer beidseitigen Iritis (2/4) mit schwerer Hypotonie. Innerhalb von 10 Tagen kam es zu einer Ausheilung der Iritis mit Normalisierung der Augeninnendrucklage. Auf weitere intraokulare Cidofovir-Injektionen wurde verzichtet. Unter nur oraler Prophylaxe ist seit 7 Monaten keine Progression festzustellen.

Bei zwei Augen von 2 Patienten trat eine Iritis/Zyklitis (2/4) mit Hypotonie nach der Einleitung einer zusätzlichen intravenösen Therapie mit Cidofovir auf. Diese Applikationsform war aus internistischen Gründen dringlich indiziert, da kein anderes Medikament aufgrund von Kontraindikationen zur Therapie einer extraokulären Manifestation eingesetzt werden konnte. Beide Patienten verstarben bei Abschluß der Iritisbehandlung an einer HIV-Enzephalopathie.

Neun von 16 Augen wiesen einen geringfügig niedrigeren Augeninnendruck am Ende des Beobachtungszeitraumes auf. Im Median war jedoch nur ein Abfall von 2 mm Hg über diesen Zeitraum zu errechnen.

Bei 2 Augen kam es im Mittel 5,5 Tage nach der Injektion zu einem fluoreszenzangiographisch bestätigten zystoiden Makulaödem. Keines dieser Augen zeigte gleichzeitig eine Iritis. Vier Milligramm parabolulär injiziertes Betamethason-21-dihydrogenphosphat führte jeweils zu einer deutlichen Besserung des Befundes. In einem Fall wurde der Ausgangsvisus von 0,4 wiedererreicht. Nur in einem Fall war eine anhaltende Visusverschlechterung um 2 Zeilen von 0,4 auf 0,2 zu beklagen.

Im Median betrug der Visus aller 16 Augen vor Behandlungsbeginn 0,9 und

am Ende des Beobachtungszeitraumes 0,75.

Subjektiv begrüßten alle Patienten die Erfahrung mit der Behandlungsmethode. Für sie stand die größere Unabhängigkeit als Therapiegewinn ganz im Vordergrund.

Diskussion

Cidofovir hat sich in klinischen Studien als hochpotentes Medikament in der CMV-Behandlung herausgestellt. Seine Überlegenheit bei der regelmäßig wiederholten intravenösen Applikation gegenüber Ganciclovir und Foscarnet ist nachgewiesen worden. Lalezari ermittelte eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls auf 120 Tage [13]. Die Indikation zu einer systemischen Anwendung muß jedoch aufgrund schwerwiegender, potentieller Nebenwirkungen streng gestellt werden. Cidofovir hat eine enge therapeutische Breite [10]. Eine exakte Dosierung am Hauptwirkort ist daher wünschenswert. Somit liegt eine intraokulare Injektionstherapie bei der CMV-Retinitis nahe.

Kirsch und Mitarbeiter injizierten 37mal 20 µg Cidofovir bei 24 Augen [11]. Das progressionsfreie Intervall betrug 55 Tage nach der ersten Einzel- und 63 Tage nach der achten Folgeinjektion. Taskintuna und Mitarbeiter injizierten einmalig 10 µg Cidofovir. Das progressionsfreie Intervall lag bei 45 Tagen [20] und war damit deutlich kürzer als bei einer intraokularen Applikation von 20 µg Cidofovir.

Wir injizierten 15 µg Cidofovir intravitreal, um dosisabhängige Nebenwirkungen zu minimieren bei einer noch effektiven Dosierung. Parallel gaben wir 3 g Ganciclovir oral. Unter konsequenter Therapie kam es bei keinem unserer Patienten zu einer Progression bei einer mittleren Nachbeobachtung von 5,7 Monaten. Zwei Patienten erschienen nicht zu den Folgeinjektionen und setzten die orale Ganciclovir-Behandlung ab. Sie erlitten im Mittel nach 64 Tagen eine Reaktivierung der CMV-Retinitis.

Kirsch et al. beobachteten bei 20,8 % der Augen eine milde Iritis nach Injektionen von 20 µg Cidofovir und paralleler oraler Gabe von Probenecid [11]. Rahhal et al. beobachteten bei gleicher Dosierung bei 26 % der behandelten Augen eine Iritis [15]. Chavez de

la Paz und Mitarbeiter berichteten über 130 Injektionen von 20 µg Cidofovir bei 69 Augen mit CMV-Retinitis [3]. Fünf Patienten konnten aufgrund einer Sulfonamidallergie kein Probenecid erhalten. In dieser Gruppe trat eine Iritis bei 71 %, in der Gruppe mit begleitender Probenecidgabe bei nur 14 % der Augen auf.

Taskintuna et al. beobachteten nach Injektionen von 10 µg Cidofovir und oraler Probenecid Gabe bei nur 2,2 % der behandelten Augen eine leichte Iritis [20]. Bei allen Arbeiten sprachen die Iritiden gut auf lokale Steroide an.

Bei den oben genannten 16 Augen unserer Patienten injizierten wir 15 µg Cidofovir intravitreal. Systemische Nebenwirkungen traten nicht auf. Vier von 16 behandelten Augen erlitten eine Iritis mit einer begleitenden Hypotonie. Eine Iritis ohne begleitende Hypotonie trat nicht auf. Bei 2/4 der Augen mit einer Iritis (2/3 Patienten) wurde wegen einer extraokulären CMV-Manifestation und einer Kontraindikation gegen Ganciclovir und Foscarnet eine intravenöse Cidofovirbehandlung begonnen. Erst im Anschluß hierauf traten die Iritiden auf, so daß diese als lokale Überdosierung durch die zusätzliche i.v. Gabe zu werten sind. Die intravitrealen Injektionen waren demnach toxisch unterschwellig. Eine parallele intravenöse und intravitreale Behandlung mit Cidofovir ist nach diesen Erfahrungen kontraindiziert. Alternativ sollte nach einer intravenösen Cidofovirbehandlung ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 Wochen eingehalten werden, bevor das Mittel in den Glaskörper injiziert wird.

Ein Patient mit beidseitiger CMV-Retinitis erlitt 4 Tage nach der dritten Injektion beiderseits eine milde Iritis (2/4) mit Hypotonie. Nach 10 Tagen lokaler Steroid- und Mydriatikagabe waren beiden Augen reizfrei. Es kam zu keiner Visusverschlechterung, jedoch zu einem geringfügig niedrigerem Augeninnendruck als vor der Iritis.

Die bei unserer Anwendung von 15 µg Cidofovir ermittelte Inzidenz der Iritis von 25 % ist aufgrund der geringen Fallzahl und der genannten interferierenden Allgemeinbehandlung mit anderen Prozentangaben der Literatur nicht direkt zu vergleichen. Alle Iritiden sprachen gut auf lokale Steroide an. Mit

Besserung der Iritis normalisierte sich auch der Augeninnendruck auf geringfügig niedrigerem Niveau. Keines der vier Augen wies eine dauerhafte Sehverschlechterung auf.

Kirsch und Mitarbeiter berichten über ein Auge, bei dem es 24 Tage nach der Injektion bei einem intraokularen Druck von 1 mm Hg zu einer Aderhautamotio kam, die sich nach 14 Tagen komplett zurück bildete. Der durchschnittliche Augendruck lag 4 Wochen nach der Injektion 1 mm Hg tiefer als vor der ersten Injektion [11]. Taskintuna et al. konnten bei einer Dosierung von 10 µg Cidofovir keinen statistisch signifikanten Abfall des Augeninnendrucks messen [20]. In keiner der Studien wurden injektionsbedingte Komplikationen genannt.

In unserem Patientengut wurde im Mittel bei den behandelten 16 Augen nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,7 Monaten nur ein Abfall des Augeninnendrucks von 2 mm Hg gemessen.

Iritis und Hypotonie werden als Toxizität des Cidofovirs auf das nicht pigmentierte Epithel des Ziliarkörpers gewertet. Die aktive Aufnahme von Cidofovir in den Ziliarkörper kann durch die parallele Gabe von Probenecid gehemmt werden. Dies erklärt den positiven Effekt von Probenecid auf die Senkung der Komplikationsrate.

Wir beobachteten bei einer Patientin eine Ablatio retinae im Bereich der CMV-Narbe. Die Inzidenz von 6 % bezogen auf ein halbes Jahr liegt im unteren Bereich der publizierten Ablationen unter intravenöser Therapie [17] und ist deshalb weder von der topographischen Entwicklung, noch von der Inzidenz her als injektionsbedingte Komplikation zu werten.

Bei 2 Augen kam es nach der dritten bzw. vierten Injektion zu einem zystoiden Makulaödem. Beide sprachen sehr gut auf parabulbär injizierte Steroide an. In einem Fall blieb eine Visusminderung von 2 Zeilen zurück. Wir werten dies als möglicherweise Cidofovirbedingte toxische Reaktion. Diese Komplikation ist bisher nicht in der Literatur – weder bei der intravenösen noch bei der intravitrealen Applikation – beschrieben. Allerdings beobachteten wir auch bei einem Patienten unter einer Therapie mit intravenösem Cidofovir ein zystoides Makulaödem an dem

CMV-befallenen Auge. Eine Retinotoxizität wurde durch Dolnak ausgeschlossen [5]. Wir vermuten daher analog zur Toxizität für das Ziliarkörperepithel eine Toxizität auch für das retinale Pigmentepithel.

Fazit für die Praxis

Die Zyklomegalie-Virus(CMV)-Retinitis ist bei AIDS-Patienten mit einer Helferzellzahl $\leq 50/\mu\text{l}$ die häufigste okuläre opportunistische Infektion und Haupterblindungsursache. Als Standardtherapie gilt derzeit die intravenöse Applikation von Ganciclovir oder Foscarnet.

Cidofovir, ein Nukleotidanalogen auf der Basis des Cytosins, ist wirksam gegen CMV, HSV 1 und 2, VSV und EBV. Es muß bei intravenöser Applikation im Initialstadium nur einmal wöchentlich, im Erhaltungstadium nur alle 2 Wochen verabreicht werden. Das progressionsfreie Intervall beträgt im Mittel 120 Tage.

Wesentliche Komplikationen sind Nephro- und Myelotoxizität und eine temporäre Iritis und okuläre Hypotonie, so daß die Indikation zu einer systemischen Therapie streng gestellt werden muß. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite ist eine exakte Dosierung am Hauptwirkungsort im Sinne einer intraokularen Injektionstherapie wünschenswert. Eine parallele intravenöse und intravitreale Injektion ist kontraindiziert, nach einer intravenösen Cidofovir-Therapie sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 Wochen eingehalten werden, bevor das Mittel in den Glaskörper injiziert wird.

Die intravitreale Injektion von Cidofovir mit adjuvanter Gabe von Probenecid peroral ist eine äußerst effektive Behandlungsform der CMV-Retinitis. Die Hauptkomplikation einer Iritis mit Hypotonie ist gut beherrschbar, schwerwiegende Komplikationen mit einem dauerhaften Visusabfall sind sehr selten. Da die Fallzahlen bisher jedoch noch gering sind, sollte weiterhin eine restriktive Indikationsstellung gelten.

Literatur

1. Baudouin C, Chassain C, Caujolle C, Gastaud P (1996) **Treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients using intravitreal injections of highly concentrated ganciclovir.** Ophthalmologica 210: 329–35
2. Charles NC, Steiner GS (1996) **Ganciclovir intraocular implant, a clinicopathological study.** Ophthalmology 103: 416–421

3. Chavez-de la Paz E, Arevalo F, Kirsch LS, Munguia D, Rahhal F, de Clercq E, Freeman WR (1997) **Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMPC (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis.** Ophthalmology 104: 539–544
4. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE (1997) **Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis.** Arch Ophthalmol 115: 733–737
5. Dolnak DR, Munguia D, Wiley CA, de Clercq E, Bergoron-Lynn G, Boscher C, Connor J, Sherwood C, Capparelli E, Armani R, Freeman WR (1992). **Lack of retinal toxicity of the anti-cytomegalovirus drug HPMPC.** Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1557–1563
6. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumacker C, Follansbee SE, Spector SA, Benson CA, Friedberg DN, Hubbard L, Stemphien MJ (1995) **Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.** N Engl J Med 333: 615–620
7. Duker JS, Robinson M, Anand R, Asthon P (1995) **Initial experience with an eight-month sustained-release intravitreal ganciclovir implant for the treatment of CMV retinitis associated with AIDS.** Ophthalmic Surg Lasers 26: 442–448
8. Hitchcock MJM, Jaffe HS, Martin JC, Stagg RJ (1996) **Cidofovir, a new agent with potent anti-herpesvirus activity.** Antiviral Chem Chemother 7: 115–127
9. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY (1983) **Acquired immune deficiency syndrome: ocular manifestations.** Ophthalmology 90: 859–873
10. Kirsch LS, Arevalo F, de Clercq E, Chavez de la Paz E, Munguia D, Garcia R, Freeman WR (1995) **Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.** Am J Ophthalmol 119: 466–476
11. Kirsch LS, Arevalo F, Chavez de la Paz E, Munguia D, de Clercq E, Freeman WR (1995) **Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.** Ophthalmology 102: 533–543
12. Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, Freeman WR (1993) **Correlation between CD4 + counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Ophthalmol 115: 575–582
13. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Krammer F, Ives DV, Youle M, Robinson MR, Drew WL, Jaffe HS (1997) **Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial.** Ann Intern Med 126: 257–263
14. Marx JL, Kapusta MA, Patel SS, Labree LD, Walonker F, Rao NA, Chong LP (1996) **Use of the ganciclovir implant in the treatment of recurrent cytomegalovirus retinitis.** Arch Ophthalmol 114: 815–820
15. Rahhal FM, Arevalo F, Munguia D, Taskintuna I, Chavez de la Paz E, Azen SP, Freeman WR (1996) **Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis.** Ophthalmology 103: 1078–1083
16. Spector S (1997) **Current challenges in the treatment of cytomegalovirus retinitis.** J Acquired Immune Def Syndr Hum Retrovirol 14: 32–35
17. Friedberg DF (1995) **Cytomegalovirus Retinitis.** In: Stenson SM, Friedberg DF (eds) AIDS and eye. CLAO, New Orleans, pp 65–83
18. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with AIDS Clinical Trial group (1996) **Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The cytomegalovirus retreatment trial.** Arch Ophthalmol 114: 23–33
19. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with AIDS Clinical Trial group (1997) **Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: The HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial.** Ann Intern Med 126: 264–274
20. Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo F, Munguia D, Banker AS, de Clercq E, Freeman WR (1997) **Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS.** Ophthalmology 104: 1049–1057