

HIV Infektion und Auge

Th. Neß
Schwerpunkt Uveitis
Universitäts-Augenklinik Freiburg

Epidemiologie

In Deutschland sind die Zahlen der Neuinfektionen seit 1993 mit 2000 –2500 Fällen/Jahr stabil. Die neuesten Zahlen aus 2005 sprechen allerdings für einen Anstieg um 10%. Die Fälle von AIDS werden mit 750/Jahr seit 1998 angegeben. Als Konsequenz der besseren Therapie und der damit steigenden Lebenserwartung ergibt sich eine steigende Zahl Infizierter bei abnehmender Zahl von Patienten im Stadium AIDS (5, 9).

Immunpathogenese

Ursächlich für die HIV Infektion ist ein Retrovirus, das über eine hohe genetische Variabilität verfügt. Dies ermöglicht ihm sich schnell an den Wirt anzupassen, sich dem Immunsystem zu entziehen und schnell Resistenzen gegen Medikamente zu entwickeln (11). In Europa und USA findet sich vorwiegend HIV1 während in Afrika und Asien HIV2 verbreitet ist. Die Übertragung erfolgt über Sexualkontakte, Blut oder Mutter-Kind Kontakt. Die primären Wirtszellen sind CD4 positive Zellen (T-Helferzellen, Monozyten, Langerhanszellen, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen). Nach Bindung an den CD4 Rezeptor vermehrt sich das Virus mittels der eigenen reversen Transkriptase. Je aktiver die Zelle ist, desto stärker wird die in das Genom der Zelle eingebaute DNA des Virus vermehrt. Das Virus ist zytopathogen für die CD4 Zellen, deren Lebensdauer auf 1/3 reduziert wird.

Stadien der HIV Infektion

Stadium A: akute HIV Krankheit

2-3 Wochen nach der Infektion kommt es zum Befall der Immunorgane verbunden mit einer ausgeprägten Virämie und einer besonders starken Infektiosität. Die Hälfte der Infizierten leidet in dieser Phase an einer fiebrigen, mononukleoseähnlichen Erkrankung mit Exanthem, Lymphknotenschwellung, Pharyngitis, Myalgien. Der Rest ist asymptomatisch. Nach 3 – 4 Wochen ist ein Antikörpernachweis möglich.

Stadium B: Phase der klinischen Latenz

Nach ca. 6 Monaten erfolgt der Übergang ins Stadium der persistierenden HIV Infektion. Die Virusreplikation geht auf meist niedrigem, individuellen Niveau mit geringer Viruslast im Blut weiter. Die CD4 Zellzahl fällt über Jahre langsam ab. Oft kommt es zu einer allmählichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit Gewichtsabnahme, Fieberschüben ohne Ursache und Diarrhoe. Die Progression ist abhängig von der Belastung der Immunorgane.

Stadium C: AIDS

Kennzeichen dieser Phase sind schwere opportunistische Infektionen und typische Tumoren, sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen. Am Auge sind dies die

CMV-Retinitis und das Kaposi Sarkom. Als Prognose Parameter dienen die CD4 Zellzahl im Blut und die Viruslast.

Antiretrovirale Therapie

Leider gibt es bislang noch keinen erfolgreichen Impfstoff. Die Verbesserung der Therapie in den letzten Jahren begründet sich auf Medikamente, die virustatisch auf das HIVirus wirken. Diese sind entweder Hemmer der reversen Virus-Transkriptase oder der Virus-Protease. Seit 2 Jahren ist noch ein Fusionshemmer hinzugekommen. Das Hauptproblem ist die schnelle Resistenzbildung. Daher wurde eine Mehrfachtherapie, die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), entwickelt. Es werden 3 verschiedene Medikamente, mindestens eines davon ZNS gängig, kombiniert. Als Indikation gilt eine CD4 Zellzahl unter 350. Ziel ist es, die CD4 Zellzahl auf über 500 zu steigern, die Lebensdauer zu verlängern und die Zahl der opportunistischen Infektionen zu vermindern (1, 15).

Augenbeteiligung bei HIV Infektion

Eine Augenbeteiligung ist in jedem Stadium der Erkrankung möglich. Die spezifischen Erkrankungen, insbesondere die CMV Retinitis, finden sich fast ausschließlich im Stadium AIDS. Daher sind augenärztliche Kontrollen nur bei CD4 Zellzahlen unter 200 Zellen und/oder bei Zytomegalievirämie/urämie erforderlich (4).

HIV-assoziierte Augenerkrankungen

HIV Retinopathie

Kennzeichen der HIV Retinopathie ist eine Mikroangiopathie ohne Sehstörungen mit cotton-wool spots, retinalen Blutungen, Teleangiektasien, Mikroaneurysmen und selten Gefäßverschlüssen. Im ERG findet sich zu dieser Zeit aber schon ein Ganglienzell- und Rezeptorschaden (3). Ursache der HIV Retinopathie soll die Ablagerung von Immunkomplexen sein. Sie ist ein Parameter für das Voranschreiten der HIV Erkrankung (2).

CMV Retinitis

Die durch das Zytomegalievirus (CMV) verursachte Netzhautentzündung ist die wichtigste und häufigste Infektion des Auges im Rahmen der HIV Infektion. Das Zytomegalievirus gehört zur Gruppe der Herpesviren und seine Replikation wird durch das HIVirus gefördert. Neben der Infektion im Auge kommt es auch zu einem Befall des Gastrointestinaltraktes und des Zentralnervensystems. Durch die moderne antiretrovirale Therapie haben die Fälle mit CMV Retinitis abgenommen. Ein Risiko besteht bei CD4 Zahlen unter 200, CMV Nachweis im Urin und einer CMV Virämie. Das okuläre klinische Bild ist peripher gekennzeichnet von weisslich granulären Herden (cottage cheese) und zentral von Weissfärbung und Netzhautparenchymlutungen (pizza pie). Eine Vitritis oder anteriore Uveitis sind ungewöhnlich. Bei 15% kommt es zu einer Amotio retinae. Serologische Untersuchungen sind sinnlos und eine PCR zur Diagnosesicherung bei dem klinisch oft eindeutigen Bild nur selten erforderlich. Um die Progression sicher beurteilen zu können, sollten Fundusphotos gemacht werden, denn die Erkrankung kann auch unter Therapie sehr langsam voranschreiten (7).

Die Therapie ist virustatisch. Es stehen 3 Medikamente: Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir zur Verfügung.

Ganciclovir ist 24fach stärker gegen CMV wirksam als Aciclovir. Es kann oral, intravenös oder intravitreal gegeben werden. Zur Dauertherapie eignet sich ein implantierbares Pellet, das über 6-8 Monate eine konstante Dosis in den Glaskörperraum abgibt. Typische Nebenwirkung der systemischen Therapie ist eine Neutropenie.

Foscarnet hemmt sowohl die CMV-DNA Polymerase als auch die reverse Transkriptase des HIV1. Es kann intravenös oder intravitreal gegeben werden. Typische Nebenwirkungen sind Nephrotoxizität und eine Anämie.

Cidofovir kann nur intravenös gegeben werden. Im Gegensatz zu den anderen beiden Substanzen muss es seltener angewandt werden. Nebenwirkungen sind eine akute Tubulusnekrose, anteriore Uveitis oder okuläre Hypotonie.

Bei Rezidiven ist eine Re-Induktionstherapie und/oder die Gabe eines zusätzlichen Wirkstoffes erforderlich. Unter erfolgreicher HAART Therapie kann eine Beendigung der Therapie bei guter Immunrestitution erwogen werden (14). Die Netzhautablösung lässt sich mit Vitrektomie und Silikonöl gut behandeln.

Akute Retinaneurose (ARN)

Die akute Retinaneurose kommt vor allem bei Immunkompetenten aber auch bei HIV Patienten, aber mit guter Zellzahl vor. Auslöser sind das Varizellen-Zoster-Virus (VZV) oder das Herpes simplex Virus (HSV). Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine Vitritis, Schmerzen und periphere Netzhautnekrosen mit schneller Progredienz nach zentral. Die Therapie besteht in der sofortigen Gabe von Aciclovir (8).

Progressive äussere Retinaneurose (PORN)

Auslöser dieses seltenen Krankheitsbildes können alle Herpesviren, v.a aber das Varizellen-Zoster-Virus, sein. Typisch ist eine kürzlich durchgemachte oder gleichzeitige Zosterdermatitis bei eher sehr niedrigen CD4 Zellzahlen. Es finden sich multifokale, tiefgelbe Fundusveränderungen, die um Gefässe herum aufklaren. Schmerzen bestehen nicht. Die Prognose ist ungünstig. Es kommt oft zu einer Amotio. Die Therapie besteht aus der Kombination verschiedener Virustatika.

Toxoplasmose

Die Toxoplasmose Retinitis ist die zweithäufigste Infektion bei AIDS. Es kommt häufig zu einer ZNS Beteiligung (50% Enzephalitis). Typisch ist eine einseitige Vitritis mit solitärem Herd, selten auch ein Bild wie bei akuter Retinaneurose. Eine Therapie mit Sulfadiazin/Pyrimethamin und Folsäure, Clindamycin oder Atovaquone sollte im Gegensatz zur Infektion beim Immunkompetenten immer erfolgen (12).

Pneumocystis carinii

Bei der seltenen Chorioiditis durch Pneumocystis carinii treten symptomfreie, gelb-orange, leicht cremige subretinale Herde auf. Die Therapie erfolgt mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Pentamidin (7, 10).

Lues

Die Prävalenz der Lues unter HIV Infizierten beträgt 14-36%, allerdings nur selten mit einer Augenbeteiligung. Diese kann nahezu alle Strukturen betreffen. Der Nachweis erfolgt durch die Serologie, die Therapie mit Penicillin G (6).

Mykobakterien

Mykobakterium avium intracellulare kann selten zu einer multifokalen Chorioiditis führen. Die Therapie mit Rifambutin hat als typische Nebenwirkung die Ausbildung eines Hypopyons, in schweren Fällen einer Endophthalmitis, die beide gut auf Steroide ansprechen.

Mykobakterium tuberculosis kann eine fokale Chorioiditis, aber im Rahmen einer Miliartuberkulose auch eine multifokale Chorioiditis verursachen. Die tuberkulostatische Therapie unterscheidet sich nicht von der bei pulmonaler Tuberkulose (10).

Candida-Retinitis

Eine septische Streuung von Candida spp in das Auge findet sich fast ausschließlich bei Drogenabhängigen. Klassisch ist ein weißer, solitärer Herd, seltener das Vollbild einer Endophthalmitis. Die Therapie erfolgt mit Antimykotika.

Kryptokokkose

Eine zerebrale Kryptokokken Infektion besteht bei 10-15% der Patienten im finalen AIDS Stadium. Dies kann auch zu neuroophthalmologischen Befunden wie Papillitis, Optikusatrophie oder Muskelparesen führen. Die Therapie ist antimykotisch.

Keratokonjunktivitis sicca

Eine unspezifische Benetzungsstörung ist 20mal häufiger als in Kontrollgruppen.

Molluscum contagiosum//Kutaner Herpes Zoster

Eine Dellwarze beim Erwachsenen kann das erste Zeichen einer HIV Infektion sein, ebenso wie eine Gürtelrose (13).

Tumoren

5-7% aller AIDS-Patienten leiden an Kaposi-Sarkomen, dies sind überwiegend homosexuelle Männer.

Bei sehr niedrigen Zellzahlen ($CD4 < 50$) kann es zu einem intraokularen und zerebralen Non-Hodgkin Lymphom kommen. Dies ist 100mal häufiger als in der Bevölkerung.

Literatur

1. **Anonymus.** 2000. Richtlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. *In* h. E. H. L'age-Stehr J (ed.), AIDS und die Vorstadien. Aktuelles 6/99-9/99, Springer, Berlin Heidelberg New York.
2. **Freeman, W. R., A. Chen, D. E. Henderly, A. M. Levine, J. K. Luttrull, P. T. Urrea, J. Arthur, S. Rasheed, J. L. Cohen, D. Neuberg, and et al.** 1989. Prevalence and significance of acquired immunodeficiency syndrome-related retinal microvasculopathy. *Am J Ophthalmol* **107**:229-35.
3. **Gellrich, M. M., G. Kade, J. Gerling, M. Bach, and L. L. Hansen.** 1996. Pattern, flicker, and flash electroretinography in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal study. *Ger J Ophthalmol* **5**:16-22.
4. **Gellrich, M. M., W. D. Lagreze, J. A. Rump, and L. L. Hansen.** 1996. [Indications for eye examination of HIV patients--screening parameters for cytomegalovirus retinitis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **209**:72-8.
5. **Hamouda, O.** 2003. HIV/AIDS surveillance in Germany. *J Acquir Immune Defic Syndr* **32 Suppl 1**:S49-54.
6. **Hansen, L. L.** 2000. [HIV infection and the eye]. *Ophthalmologe* **97**:718-36, quiz 735.
7. **Hansen, L. L.** 1993. [Retinal diseases in AIDS]. *Ophthalmologe* **90**:239-49.
8. **Holland, G. N.** 1994. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* **117**:663-7.
9. **Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, A. C. Moorman, M. O. Loveless, J. Fuhrer, G. A. Satten, D. J. Aschman, and S. D. Holmberg.** 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* **338**:853-60.
10. **Paul, S. M.** 2004. Opportunistic infections in HIV-AIDS. *N J Med* **101**:25-31; quiz 32-4.
11. **Rübsamen-Waigmann, H.** 1998. HIV: Natur des Virus., vol. Sekt. V/1. *In* L'age-Stehr J, Helm EB (Hrsg), Springer, Berlin Heidelberg New York.
12. **Schmitz, K., E. M. Fabricius, H. Brommer, and C. Emminger.** 1991. [Prevalence, morphology and therapy of toxoplasmosis chorioretinitis in AIDS]. *Fortschr Ophthalmol* **88**:698-704.
13. **Schulz, D., G. M. Sarra, U. B. Koerner, and J. G. Garweg.** 2004. Evolution of HIV-1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **242**:951-5.
14. **Vrabec, T. R., V. F. Baldassano, and S. M. Whitcup.** 1998. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* **105**:1259-64.
15. **Willemot, P., and M. B. Klein.** 2004. Prevention of HIV-associated opportunistic infections and diseases in the age of highly active antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2**:521-32.