

Untersuchungen zur planimetrischen Verlaufsbeurteilung der Zytomegalieretinitis unter Therapie mit Ganciclovir bei Patienten mit Aids

J. Garweg¹, M. Böhnke³ und H.J. Stellbrink²

¹ Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. J. Draeger) und

² I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Greten) der Universität, Martinistraße 52, W-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

³ Universitäts-Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. F. Körner), Inselspital, CH-3010 Bern

Investigation of planimetric evaluation of the course of cytomegalovirus retinitis during treatment with ganciclovir in patients with Aids

Zusammenfassung. Wir untersuchten anhand von 28 CMV-Retinitisschüben unter Therapie mit Ganciclovir bei 12 Patienten mit Aids den Wert der Planimetrie zur Verlaufsbeurteilung der Retinitis. Diese war in 11 von 28 Fällen aus verschiedenen methodisch-technischen Gründen nicht möglich. In den verbliebenen 17 Fällen konnte eine Korrelation zwischen Visus, Gesichtsfeld und planimetrisch ermittelter Nekrosefläche nicht gefunden werden. Dies zeigt die geringe Eignung des Visus, aber auch die eingeschränkte Verwertbarkeit der planimetrischen Auswertung routinemäßig angefertigter Fundusaufnahmen in der Verlaufsbeurteilung der Retinitis. In bestimmten ausgewählten Fällen, z.B. bei primär schlechtem Visus durch Optikusbefall, kann die planimetrische Auswertung retinaler Nekroseflächen als Ergänzung der herkömmlichen Untersuchungsmethoden (Visus, Gesichtsfeld, Photoverlaufsdokumentation) zusätzliche Information bieten.

Schlüsselwörter: HIV-Infektion – Aids – Augenbeteiligung bei Aids – Zytomegalieretinitis – CMV-Infektion – Retinitis – Diagnostik – Therapieverlaufskontrolle – Visus – Gesichtsfeld – Planimetrie – Netzhautnekrose – Ganciclovir

Summary. In 28 cases of cytomegalovirus retinitis being treated with ganciclovir we examined the relative value of planimetry and conventional investigative methods, such as visual field examination and serial fundus photographs in determination of the development of retinitis. Planimetric evaluation was not possible in 11 of the 28 cases because of technical problems inherent in the method. In 17 cases we found no correlation between visual acuity, visual field and area of retinal necrosis evaluated by planimetry. This shows the low value of visual acuity tests and planimetric evaluation of routine fundus photographs in the examination of the development of

common retinitis. In selected cases with primary visual acuity of less than 1/10 (e.g., in optic nerve involvement) the planimetry of fundus photographs seems to yield more information than the standard ophthalmological routine examinations.

Key words: HIV infection – Aids – Ophthalmological involvement – Cytomegalovirus retinitis, Infection – Retinitis – Diagnosis – Therapy – Visual acuity – Visual field – Planimetry – Retinal necrosis – Ganciclovir

Die Zytomegalie(CMV)Virusinfektion stellt eine nicht nur das Augenlicht, sondern das gesamte Leben bedrohende Komplikation der HIV-Infektion dar, oft ist sie die das Vollbild des Aids definierende Komplikation [7, 8].

Die häufigsten Manifestationen der CMV-Infektion sind die Enteritis, die Pneumonie und die Retinitis [10]. Differentialdiagnostisch kommen für das klinische Bild der Retinitis Herpes, Varicella zoster und Zytomegalie in Betracht, wobei erhebliche Unterschiede in den angewandten Therapiekonzepten bestehen [3].

Das klinische Bild der frischen Retinitis bietet einen oder mehrere, oft konfluierende Herde mit weißlichem Netzhautödem besonders am zentralen Rand, punktförmige und flächige retinale Blutungen und eine teils okklusive Begleitvaskulitis bei primär fast reizfreiem Glaskörper. Die Veränderungen beginnen bevorzugt an vorbestehenden Narben und breiten sich zentripetal entlang der Gefäße Richtung Papille aus (Tabelle 1) [1, 21]. Die Diagnosesicherung durch den Ophthalmologen basiert allein auf der Interpretation des klinischen Bildes durch den Untersucher (Tabelle 2, b) in Verbindung mit Hinweisen aus der Anamnese (Tabelle 2, a) [18]. Serologische Untersuchungen helfen wenig. In der Regel wird mit relativ hohem Aufwand von internistischer Seite der Virusnachweis in Körperflüssigkeiten angestrebt und nach weiteren Organmanifestationen gesucht (Tabelle 2, c) [22].

Ähnliche Schwierigkeiten wie die Diagnostik bietet auch die Beurteilung des Krankheitsverlaufes. In der Literatur wird der Therapieerfolg mit großer Unsicherheit beschrieben, da eine Quantifizierung des therapeutischen Effektes bislang

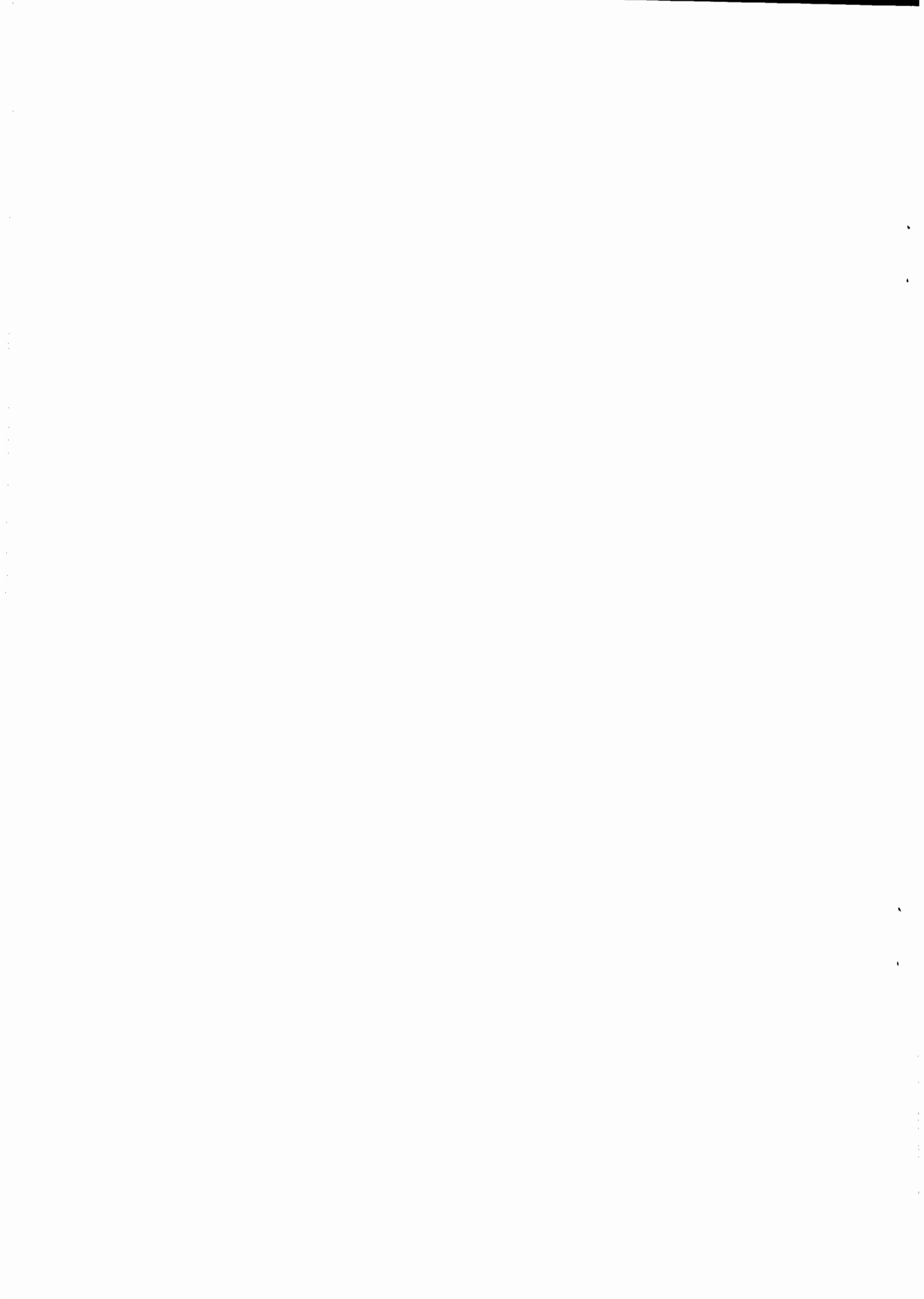


Tabelle 1. Virale Retinitis

weißliches Netzhautödem
 punktförmige und flächige retinale Blutungen
 okklusive Begleit-Vaskulitis
 Glaskörperraum fast reizfrei
 im Narbenstadium: Nervenfasern-Atrophie
 zarte retinale Pigment-Narbe

Tabelle 2. Diagnostik bei Verdacht auf virale Retinitis

-
- a) *Anamnese*
 Immunschwäche
 - autogen (kongenital)
 - endogen (z. B. Malignome)
 - exogen infektiös (z. B. systemischer Virusinfekt)
 - iatrogen (immunsuppressive Therapie, Knochenmarksdepression)
 - Senium
- b) *ophthalmologisch*
 Visus (keine Korrelation)
 Gesichtsfeld
 Begleit-Iritis/ -Konjunktivitis
 klinischer Verlauf
 Foto-Verlaufsdokumentation
 ERG (keine Korrelation)
 planimetrische Auswertung der Fundusfotografien
- c) *systemisch*
 Fieber
 andere Organmanifestationen
 Leukopenie im Blutbild
 serologischer Nachweis von Virus-Antikörpern (IgM)
 Virusnachweis in Körperflüssigkeiten und Biopaten
-

nicht möglich ist. Die quantitative Beurteilung des Krankheitsverlaufes erhält aber zunehmende Bedeutung, seit durch die Behandlungs- und Prophylaxemöglichkeiten der Pneumocystis-carinii-Pneumonie durch Pentamedine-Inhalationen und die Einführung des Azido-Deoxy-Thymidins die Langzeitprognose der Aids-Erkrankung erheblich gebessert ist. Das bedeutet nämlich, daß wir in der nächsten Zeit erheblich häufiger spätere Aids-Krankheitsstadien und damit Patienten mit einer CMV-Retinitis zu erwarten haben. Schließlich gibt es mit Foscarnet neben dem bereits seit einigen Jahren erprobten Ganciclovir eine zusätzliche Therapiemöglichkeit der CMV-Retinitis. Eine objektive Vergleichsmöglichkeit der beiden Behandlungsmethoden oder verschiedener Medikamentendosierungen ist schon wegen der teils erheblichen Nebenwirkungen unter Therapie wünschenswert [2, 5, 9, 12, 16].

Der Visus ist als Verlaufsparemeter ungeeignet, weil er auch bei Fortschreiten der Retinitis lange unbeeinflusst bleibt. Das Gesichtsfeld korreliert relativ gut mit dem Befund, wie im Vergleich eines Retinitisbefundes mit dem zugehörigen Gesichtsfeld zu erkennen (Abb. 1). Ganz periphere Befunde zeigen sich jedoch nicht im Gesichtsfeld und fallen somit aus der Beurteilbarkeit heraus. Zudem sind Retinitispatienten auch immer wieder internistisch so schwer krank, daß eine Gesichtsfelduntersuchung nicht möglich oder nicht reproduzierbar ist. Bisher ist somit der Vergleich von Fundusphotos im Verlauf die einzige einigermaßen zuverlässige Methode zur Verlaufskontrolle der Erkrankung unter Therapie [1].

Deshalb haben wir den Wert der planimetrischen Befundung von retinalen Nekroseflächen im Verlauf der Zytomegalieretinitis unter Therapie mit Ganciclovir untersucht.

Material und Methoden

In die Untersuchung wurden 12 Patienten eingeschlossen, bei denen innerhalb der letzten 2 Jahre eine Zytomegalieretinitis abgelaufen und von uns nach einem vorgegebenem Behandlungsschema behandelt worden war.

Zum Zeitpunkt der ophthalmologischen Diagnosestellung, nach 2, 6 und 12 Wochen wurden Visus, Gesichtsfeld, Vorderabschnitts- und Fundusbefund erhoben sowie eine Fundusphotografie durchgeführt.

Nach Diagnosestellung wurden alle Patienten sofort internistisch durchuntersucht auf Hinweise weiterer Organmanifestationen. Unverzüglich wurde eine Therapie mit Ganciclovir in einer Dosierung von 2mal 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 14 Tage begonnen, dann auf eine langfristige Erhaltungstherapie mit 6 mg/kgKG an 5 Tagen pro Woche übergegangen [11, 13]. Einige immunologisch besonders schwer beeinträchtigte Patienten erhielten eine Zusatztherapie mit CMV-Hyperimmunglobulinen in einer Dosierung von 10 g pro Woche [4, 15]. Die Retinitisfläche wurde anhand von routinemäßig angefertigten Fundusfotografien planimetrisch ausgewertet und die Flächenänderung im Verlauf der Behandlung untersucht. Dabei wurde zunächst die einzelne Fläche über ein Digitizing-Scanner-System eingelesen. Als relatives Maß wurde vorher der vertikale Papillendurchmesser definiert und ebenfalls digital erfaßt. Die Fläche wurde in Quadrat-Papillendurchmesser angegeben.

Ergebnisse

In unserem Patientengut fanden wir bei 25 Patienten eine ein- oder beidseitige CMV-Retinitis. An 43 erkrankten Augen behandelten wir 54 Krankheitsschübe. Wir fanden eine Inzidenz der CMV-Retinitis von 21,4% unter unseren HIV-Patienten. Der mittlere Zeitraum vom Bekanntwerden der HIV-Infektion bis zur Erkrankung betrug 24,2 Monate. Bei 14 der 25 an einer CMV-Retinitis erkrankten Patienten waren bei Diagnosestellung beide Augen betroffen, drei weitere entwickelten im späteren Krankheitsverlauf eine Retinitis auf dem bis dahin gesunden Partnerauge. Von 12 dieser Patienten wurden die Verläufe der Retinitis unter Therapie mit Ganciclovir planimetrisch untersucht.

Unter den 28 Retinitisschüben war eine planimetrische Auswertung in 11 Fällen aus folgenden Gründen nicht möglich: Die Herde waren zu peripher und konnten deshalb fotografisch nicht erfaßt werden; eine exsudative Amotio retinae im Rahmen der Erkrankung verhinderte eine Quantifizierung der Retinitisfläche; eine reproduzierbare Abgrenzung der Retinitisfläche war nicht möglich; die Bildqualität reichte wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten und ungenügender Fixation bei Erstellung der Photos nicht aus. In 3 weiteren Fällen mußte eine willkürliche Abgrenzung des retinitischen Areals nach peripher gewählt werden, um eine Auswertung zu ermöglichen (Tabelle 3).

Die Heterogenität der Ausprägung und Lokalisation der

Tabelle 3. Planimetrie ($n = 28$ Schübe)

möglich	17
nicht möglich	11
davon	
- Herd zu peripher	5
- exsudative Amotio retinae	3
- Herdabgrenzung nicht reproduzierbar	2
- schlechte Bildqualität/schlechter AZ	1

Tabelle 4. Klinische Befunde (Zeitpunkt 1) ($n = 17$)

Schub-Nr.	Visus	Gesichtsfeld (% Ausfall)	Planimetrie Quadrat-PD
1	0,40	90	10,3
2	0,15	99	7,8
3	1,00	20	5,5
4	0,50	40	1,9
5	1,00	20	0,7
6	0,30	10	3,7
7	0,01	05	3,7
8	0,35	30	13,9
9	0,95	20	19,9
10	0,03	20	4,8
11	1,00	00	1,0
12	0,01	--	7,8
13	0,30	--	2,9
14	1,00	--	4,4
15	0,95	30	4,3
16	0,20	--	5,0
17	0,60	--	2,6

retinitischen Veränderungen ließ einen Vergleich der verbliebenen 17 Verläufe untereinander nicht zu. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Visus, Gesichtsfeldausfällen und planimetrisch ermittelter Retinitisfläche.

Die Meßergebnisse der planimetrischen Auswertung und die (anhand der ausgefallenen Sektoren geschätzten) prozentualen Gesichtsfeldschäden der ausgewerteten Retinitisfälle zum Zeitpunkt 2 Wochen nach Diagnosestellung sind aus Tabelle 4 zu ersehen. Der Zeitpunkt 2 Wochen nach Diagnosestellung wurde gewählt, da dann die Retinitisfläche ihre maximale Ausdehnung hat. Das Netzhautödem ist noch nicht abgeklungen, somit die ermittelte Retinitisfläche am ehesten mit Gesichtsfeldausfällen korrelierbar.

Diskussion

Die Inzidenz der CMV-Retinitis in unserer Patientengruppe entspricht der in der Literatur angegebenen Häufigkeit [14].

Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde der vertikale Papillendurchmesser in dem jeweiligen ausgewerteten Photo als Maßeinheit vorgegeben, da so ein von der Vergrößerung unabhängiges Maß vorhanden ist. War die Papille nicht erfaßt, wurden weitere am gleichen Tag in der gleichen Vergrößerung angefertigte Photographien herangezogen und die Bilder entsprechend der Gefäßverläufe aneinandergelagt. Die Berechnung der absoluten Fläche über die Achsenlänge, die Hornhautbrechkraft und die Brechungsabweichung des Gesamtsystems ist möglich, erschien uns bisher jedoch zur Ver-

laufsbeurteilung nicht erforderlich, wegen der Ungenauigkeit bei der Festlegung der Begrenzung der retinitischen Areale auch nicht sinnvoll [17].

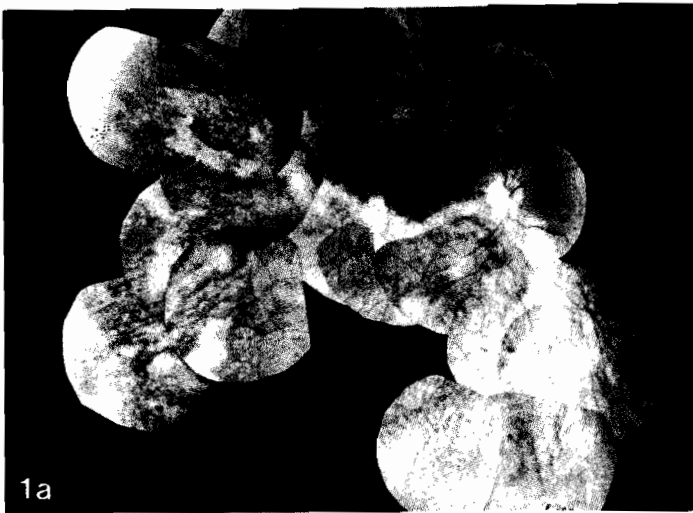
Zur Erläuterung der Probleme bei der Auswertung der Retinitisfläche sei das Beispiel eines 46jährigen Patienten vorgestellt, der auf dem Partnerauge ein Jahr zuvor an einer exsudativen Amotio im Rahmen einer CMV-Retinitis vermutlich bei Beteiligung des retinalen Pigmentepithels erblindet war [6, 20]. Zum Zeitpunkt der Erkrankung des rechten Auges (Abb. 2 a-d) war die HIV-Infektion 29 Monate bekannt, nach der CDC-Klassifikation befand er sich seit 13 Monaten im Vollbild Aids-Stadium IV C1 bzw. WR6. Auf Abb. 2 a die frische Erkrankung, daneben (Abb. 2 b) der Befund nach 2 Wochen, unten nach 6 (Abb. 2 c) und nach 12 Wochen (Abb. 2 d). Die Ausmessung des Retinitisflächen-Verlaufs ist in Abbildung 3 dargestellt. Zunächst einmal sieht man an den beiden unabhängig voneinander durchgeführten Planimetrien der Fotos (gestrichelte und durchgezogene Linie), daß eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gegeben ist. Die Zeitpunkte 0, 1 und 3 liegen fast auf einer Geraden. Das Meßergebnis zum Zeitpunkt 2 nach 6 Wochen liegt aber in beiden Messungen deutlich darüber. Betrachtet man nun das Fundusbild (Abb. 2b) daraufhin, bemerkt man, daß das Retinitisareal nach peripher kaum abgrenzbar ist und peripher einzelne Netzhautblutungen und Pigmentunregelmäßigkeiten vorhanden sind. Anhalt für ein Rezidiv gibt es jedoch nicht. Der gering regressive Verlauf der Geraden vom Zeitpunkt 0 bis 3 entspricht dem Rückgang des retinalen Ödems als Ausdruck der Vernarbung. In den Abb. 2 a und 2 c wurden zur Erläuterung die der Planimetrie zugrundegelegten Grenzen eingezeichnet.

Wie oben dargestellt, bietet die Abgrenzung der Retinitis, insbesondere der Narben, ihre Schwierigkeiten [14]. Zweitens können Blutungen am Rande retinitischer Areale, die in der Regel infolge der okklusiven Begleitvaskulitis oder in Form einer thrombozytopenischen Netzhautblutung infolge der blutbildschädigenden virustatischen Therapie vorkommen, nicht sicher von entzündlichen Netzhautveränderungen getrennt werden [19]. Drittens ist der periphere Rand des Herdes oft nicht fotografisch erfaßt, so daß das retinitische Areal nach peripher willkürlich an markanten Punkten begrenzt werden muß.

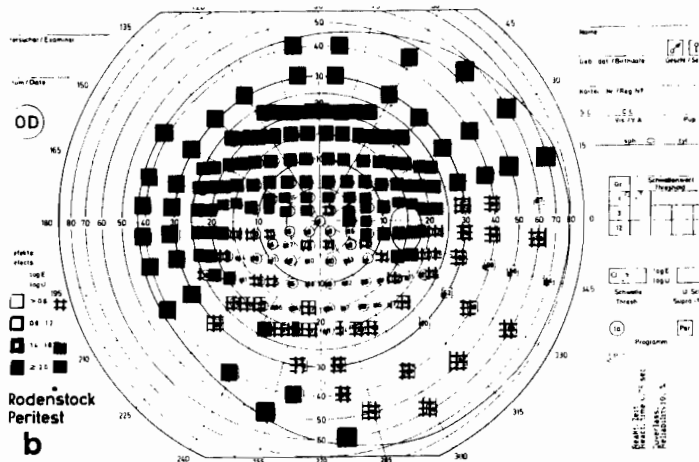
Eine andere Möglichkeit der planimetrischen Auswertung retinaler Nekrosen ist die Ausmessung nur der frisch-ödematösen Retinitiszone, die vermutlich mehr Aussage über die Prognose des einzelnen Kranken, nicht aber über das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie zuläßt. Denn eine im Verlauf konstante Ausdehnung der frischen retinitischen Fläche bedeutet lediglich Neuzuwachs in dem gleichen Maß, wie die retinale Vernarbung fortschreitet, und nicht Stabilisierung des Verlaufs.

Eine Verfeinerung der Methode durch Projektion der Fundusbilder im Verlauf übereinander, welche unter entsprechendem Mehraufwand möglich ist, läßt mit Sicherheit eine differenziertere Aussage über den individuellen Krankheitsverlauf zu.

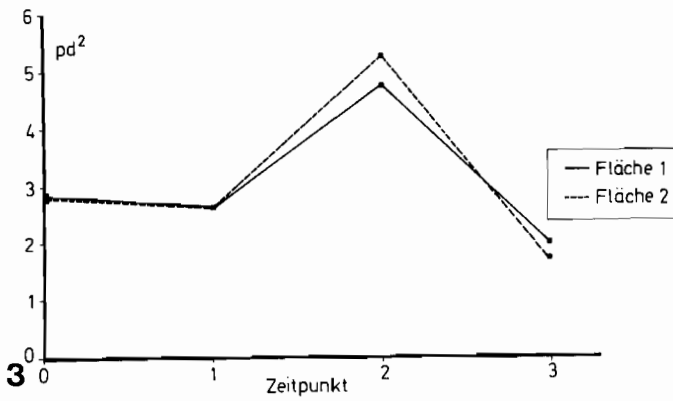
Da die virale Retinitis im wesentlichen zu einer Zerstörung der retinalen Nervenfaserschicht führt, ist eine Steigerung der Aussagekraft der Methode durch die Auswertung rotfreier Aufnahmen denkbar, nach wie vor bleibt aber die Unsicherheit der Begrenzung betroffener Areale im Bereich retinaler



1a



b

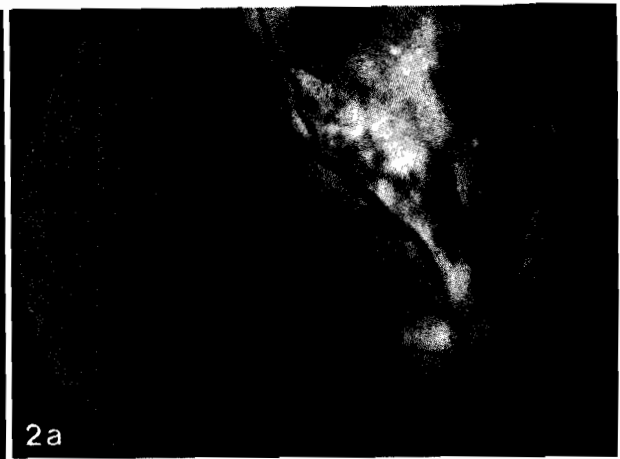


3

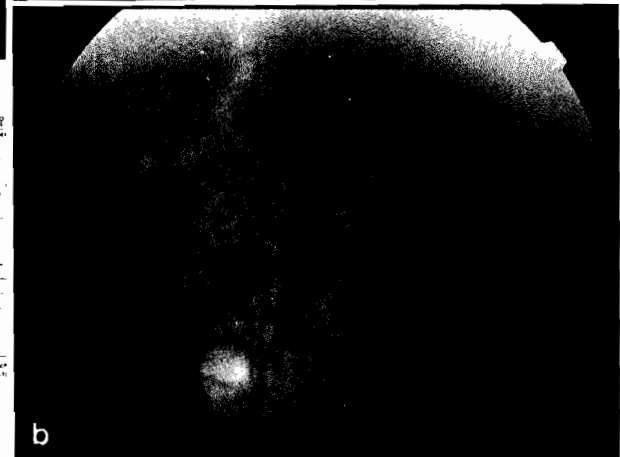
Abb. 1. a Patient K.P., CMV-Retinitis, klinisches Bild, **b** Patient K.P., CMV-Retinitis, Gesichtsfeld

Abb. 2 a Patient P.J., 46 J., CMV-Retinitis, Befund bei Diagnose. Die durchgezogene Linie markiert die Begrenzung des retinitischen Areal. **b** gleicher Patient, 2 Wochen nach Behandlungsbeginn. **c** gleicher Patient, 6 Wochen nach Behandlungsbeginn. Die durchgezogene Linie markiert die Begrenzung des retinitischen Areal. **d** gleicher Patient, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn

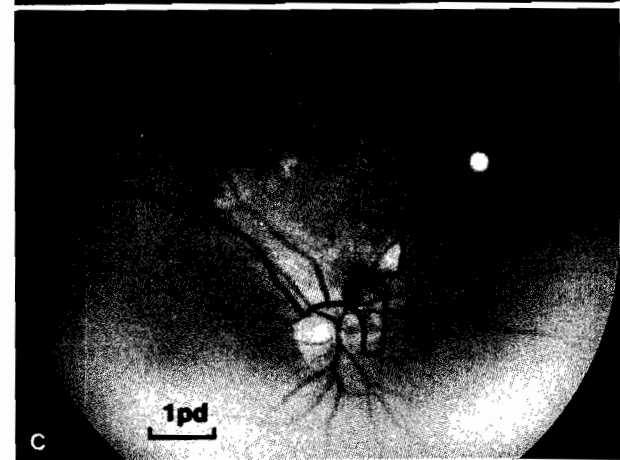
Abb. 3. Gleicher Patient, Entwicklung der retinalen Nekrosefläche in der Planimetrie



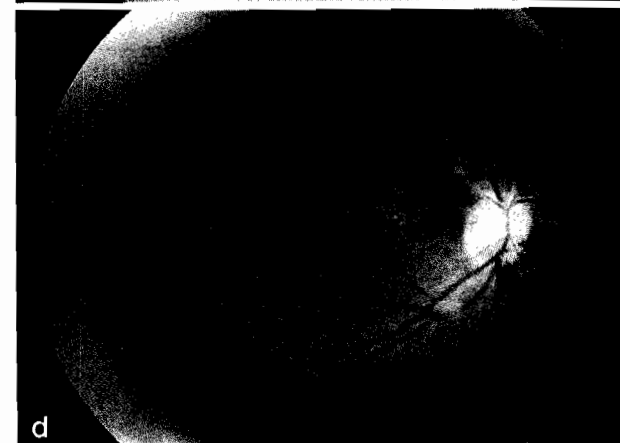
2a



b



c



d

Blutungen. Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor. Demnach ist die Methode der Planimetrie folgendermaßen in das Diagnostikpaket der Retinitis einzuordnen: Bei Befall ausreichend zentraler Areale kann eine Quantifizierung durch eine vergleichende Untersuchung der Gesichtsfeldausfälle einfacher und genauer erreicht werden, solange ein ausreichender Visus erhalten ist.

Die Abgrenzung von retinitischen Narben mit dem hier angewandten Verfahren der Planimetrie ist unsicher.

Bei primärem Visus unter 0,1, z.B. bei Optikusbefall oder Makulabeteiligung, bietet die Planimetrie als Ergänzung der bisherigen Parameter zusätzliche diagnostische Information.

Die Planimetrie ist vieler Information der Photos beraubt und auf eine Zahlengröße reduziert. Nicht im Einzelfall, jedoch bei ausreichenden Patientenzahlen hat diese Methode ihren diagnostischen Wert.

Literatur

- Bloom JN, Palestine AG (1988) The diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 109:963-969
- Cantrill HL, Henry K, Melroe NH, Knobloch WH, Ramsay RC, Balfour HH jr (1989) Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. Long-term results. *Ophthalmology* 96: 367-374
- Drew WL, Buhles W, Ehrlich KS (1988) Herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus). How to use ganciclovir (DHPG) and acyclovir. *Infect Dis Clin North Am* 2:495-509
- Emanuel D, Peppard J, Chehimi J, Hammerling U, O'Rheilly R (1987) The diagnostic, prophylactic, and therapeutic uses of monoclonal antibodies to human cytomegalovirus. *Transplant Proc [Suppl 7]* 19:132-137
- Erice A, Chou S, Biron KK, Stanat SC, Balfour HH jr, Jordan MC (1989) Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 320:289-293
- Freeman WR, Henderly DE, Wan WL, Causey D, Trousdale M, Green RL, Rao NA (1987) Prevalence, pathophysiology, and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 103:527-536
- Hansen LL, Wiecha I, Witschel H (1987) Erstdiagnose des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) durch den Augenarzt. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 191:133-136
- Henderly DE, Freeman WR, Smith RE, Causey D, Rao NA (1987) Cytomegalovirus retinitis as the initial manifestation of the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 103: 316-320
- Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH jr (1987) Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 103:17-23
- Jacobsen MA, Mills J (1988) Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 108:585-594
- Jacobson MA, de Miranda P, Cederberg DM, Burnette T, Cobb E, Brodie HR, Mills J (1987) Human pharmacokinetics and tolerance of oral ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1251-1254
- Jacobson MA, O'Donnell JJ, Brodie HR, Wofsy C, Mills J (1988) Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *J Med Virol* 25:339-349
- Jabs DA, Wingard JR, Bustros S de, Miranda P de, Saral R, Santos GW (1986) BW B759U for cytomegalovirus retinitis: intraocular drug penetration. *Arch Ophthalmol* 104:1436-1437
- Jabs DA, Enger C, Bartlett JG (1989) Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 107:75-80
- Kapoor N, Copelan EA, Tutschka PJ (1989) Cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients: use of intravenous gamma globulin as a prophylactic and therapeutic agent. *Transplant Proc* 21:3095-3096
- Kotler DP, Culpepper-Morgan JA, Tierney AR, Klein EB (1986) Treatment of disseminated cytomegalovirus infection with 9-(1,3 dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine: evidence of prolonged survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Res* 2:299-308
- Littmann H (1988) Zur Bestimmung der wahren Größe eines Objektes auf dem Augenhintergrund des lebenden Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 192:66-67
- Palestine AG (1988) Clinical aspects of cytomegalovirus retinitis. *Rev Infect Dis [Suppl]* 10:515-521
- Robinson MR, Teitelbaum C, Taylor-Findlay C (1989) Thrombocytopenia and vitreous hemorrhage complicating ganciclovir treatment. *Am J Ophthalmol* 107:560-561
- Rosecan LR, Laskin OL, Kalman CM, Haik BG, Ellsworth RM (1986) Antiviral therapy with ganciclovir for cytomegalovirus retinitis and bilateral exudative retinal detachments in an immunocompromised child. *Ophthalmology* 93:1401-1407
- Schulman JA, Peyman GA (1988) Management of viral retinitis. *Ophthalmic Surg* 19:876-884
- Wong TW, Warner NE (1962) Cytomegalic inclusion disease in adults. Report of 14 cases with review of literature. *Arch Pathol* 74:403