



Virale Erkrankungen des Auges

Berliner Immunologie-Seminar tagte als Hybrid-Veranstaltung

Das diesjährige Berliner Immunologie-Seminar fand aufgrund von pandemiebedingten Einschränkungen durch das Coronavirus SARS-CoV-2 am 12. Juni als Hybridveranstaltung, einer Kombination aus Präsenz- (traditionell im Kaiserin-Friedrich-Haus in Berlin) und Onlineveranstaltung, unter der Leitung von Prof. Uwe Pleyer, Augenklinik der Charité Berlin, statt und wurde als Livestream übertragen, sodass die zuvor angemeldeten Teilnehmer online an der Veranstaltung teilnehmen konnten. Im Zentrum des Berliner Immunologie-Seminars standen „Virale Erkrankungen des Auges – Eine interdisziplinäre Herausforderung in Pandemiezeiten“. Ein Bericht von Dr. Simon Trick (Ulm).

Wenn in Pandemiezeiten, wie die des Jahres 2021, von viralen Erkrankungen gesprochen wird, werden die meisten zunächst an das Virus mit der Bezeichnung SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) denken, das uns seit Dezember 2019 bekannt ist und im Alltag teils zu erheblichen Einschränkungen und Veränderungen geführt hat. Aus diesem wichtigen Grund lag der Schwerpunkt des diesjährigen Berliner Immunologie-Seminars (BIS) 2021 neben viralen Erkrankungen des Auges auf dem Virus SARS-CoV-2 und den damit assoziierten Augenveränderungen.

Virusinfektionen im Wandel der Zeit

Zum Auftakt des diesjährigen BIS erörterte Prof. Martin Mielke, Leiter der Abteilung für Infektionskrankheiten am Robert Koch-Institut in Berlin, die Frage: „Virusinfektionen im Wandel der Zeit, was haben wir gelernt?“. Coronaviren konnten erstmals 1965 nach ihrer Anzucht auf humanen embryonalen Flimmerepithelzellen als Erreger von Respirationstrakt-Infektionen identifiziert werden. Als besorgniserregende, neue Form dieser Virusgruppe wurde im Jahr 2002 das SARS-CoV-1 beschrieben. Im Dezember 2019 kam es dann zur Beschreibung von SARS-CoV-2 und der durch dieses Virus ausgelösten Infektionskrankheit COVID-19 (coronavirus disease 2019). Rückblickend auf den Beginn der Pandemie macht sich die Geschwindigkeit der virologischen Beschreibung deutlich: Am 7. Januar 2020 erhielt das neue Virus

die Bezeichnung SARS-CoV-2. Wenige Tage später, am 13. Januar, war bereits ein PCR-Protokoll verfügbar, das dann für die Detektion in den Laboratorien in Deutschland zur Verfügung gestellt werden konnte. Anfang Februar wurde eine Meldepflicht eingeführt, sodass mit der Fähigkeit der Detektion und dem etablierten Meldesystem eine epidemiologische Überwachung möglich war. Zu dieser Zeit wurde auch bekannt, dass der Rezeptor von SARS-CoV-2 auf dem Spikeprotein sitzt. Dort gibt es eine Domäne, die fähig ist, an den ACE2-Rezeptor, der weit verbreitet auf humanen Epithel-, Endothel- und Darmzellen zu finden ist, zu binden. Hierdurch kommt es zum Eindringen des Virus in die Zelle mit Freisetzung der Ribonukleinsäure (RNA), die dann zur Vermehrung des Virus und erneuter Freisetzung führt. Die mittlere Inkubationszeit liegt zwischen drei und sieben Tagen, wobei die schweren Komplikationen sieben Tage bis zwei Wochen nach Infektion mit dem Virus auftreten, was eine immunologische Mitbeteiligung wahrscheinlich macht, weil die Zeitdauer bis zur Bildung von Antikörpern in etwa sieben Tage beträgt.

„Hot topic“: SARS-CoV-2 und Auge?

Unter diesem Thema gab Dr. Maria K. Casagrande (Hamburg) einen Überblick über den Einfluss von SARS-CoV-2 auf das Auge. Der ACE-Rezeptor und nach einer COVID-19-Infektion auch SARS-CoV-2-Bestandteile konnten an einigen Strukturen des Auges nachgewiesen werden. Eine direkte klinische Relevanz

bekommt das Virus im Bereich der Kornea unter anderem für die Hornhautspende: Nach einer aktuellen Empfehlung der Global Alliance of Eye Bank Associations inc. (ALERT UP-DATE, 2020) sollte bei SARS-CoV-2 positiven Patienten mit Nachweis innerhalb der letzten 14 Tage und symptomatischen Patienten (innerhalb der letzten 28 Tage) keine Hornhautspende erfolgen. Bei einem positiven Nachweis vor mehr als 14 Tagen ist entsprechende Vorsicht geboten. Generell ist eine Visusminderung durch SARS-CoV-2 selten beschrieben (1,4 Prozent). Bezogen auf Retina, Nervus opticus und den hinteren Augenabschnitt spielt das Virus klinisch eher keine relevante Rolle. Es kann bei koexistenten Risikofaktoren zum Auftreten von Begleiterkrankungen kommen, die nicht spezifisch bezogen auf SARS-CoV-2 sind.

Update: Keratokonjunktivitis sicca in Pandemiezeiten

Priv.-Doz. Dr. Tina Dietrich-Ntoukas (Berlin), aus der Augenklinik der Charité, präsentierte ein „Update: Keratokonjunktivitis sicca in Pandemiezeiten – alles „MADE“ (Mask-Associated Dry Eye) oder doch nur Office-Eye?“. Studien konnten bereits mehrere durch die Pandemie verursachte Auswirkungen auf den menschlichen Körper aufzeigen: unter anderem wurde eine Gewichtszunahme beschrieben und bei Kindern wurde eine Zunahme von Kopf- sowie Bauchschmerzen verzeichnet. Nun stellt sich die Frage, ob es Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf die Augen gibt. Gibt es eine steigende Inzidenz des Trockenen Auges? Gibt es ein MADE? Ist das Trockene Auge bei Keratokonjunktivitis sicca eine Folge des Maskentragens oder eine Folge des Home-Office mit langen Bildschirmarbeitszeiten?

Es ist nachgewiesen, dass sich die Lidschlussfrequenz während der Bildschirmnutzung von etwa 18 Mal pro Minute auf 3 bis 4 Mal pro Minute reduziert. Zudem ist der Lidschluss häufig inkomplett und weniger fest ist, was eine Benetzungsstörung induzieren kann. Durch das Maskentragen entweicht ein Teil des Luftstroms nach oben und trägt zur vermehrten Evaporation des Tränenfilms bei. Man könnte also davon ausgehen, dass ein so genanntes Home-Office-Eye-Syndrom aufgetreten ist. Hierzu gab es Publikationen, die einen starken Anstieg an Trockenem Auge während der Bildschirmtätigkeit verzeichnen konnten, ohne dass konkrete Zahlen genannt wurden. Durch das Maskentragen kann der Wärmeverlust durch den Respirationstrakt verringert sein, es kann zu einer Zunahme der Herzfrequenz und zu einer Störung der Temperaturregulation mit Dyskomfort-Gefühl kommen. Des Weiteren wurde eine höhere Luftfeuchtigkeit und Temperatur des Luftstroms und ein „air escape“, also ein Luftstrom an der Maske vorbei, beschrieben. Es solle deswegen nicht auf das Maskentragen verzichtet werden. Gegenmaßnahmen sind eine gut sitzende Maske, benetzende Augentropfen und der Versuch, weitere Expositionsfaktoren gering zu halten.

Zusammenfassend sind ein Anstieg von DED (Dry Eye Disease) und Blepharitis durch die Pandemie möglich. Das Office-Eye-Syndrom mag in der Pandemie ein Home-Office-Eye-Syndrom geworden sein, epidemiologische Daten sind bisher nicht vorhanden und daher weitere Analysen abzuwarten. Pathophysiologische Überlegungen machen die Hypothese plausibel. Als Prophylaxe des von einigen Studien beschriebenen MADE-Syndroms wird ein korrekter Maskensitz (gegebenenfalls mit Klebeband), benetzende Tropfentherapie, der Verzicht auf Augenreiben sowie die Einhaltung der 20-20-20-Regel, das heißt bei der Bildschirmarbeit alle 20 Minuten für 20 Sekunden bei ungefähr 20 Fuß (etwa 6 Meter) in die Ferne zu schauen), empfohlen.

Glaukommanagement in der Pandemie: Besonderheiten...

Unter diesem Thema führte Prof. Carl Erb (Berlin) diagnostische Auswirkungen auf die Glaukomversorgung und strategische Überlegungen zur Führung von Glaukompatienten unter Pandemiebedingungen aus. Hauptübertragungsweg von SARS-CoV-2 ist die Tröpfcheninfektion. Aerosole, die bei Atemwegsaktivitäten entstehen, sind als Infektionsweg grundsätzlich denkbar, bis jetzt konnte jedoch noch keine aktive Replikation von SARS-CoV-2 aus Partikelproben nachgewiesen werden. Zudem konnte bis heute durch eine Tränenfilminfektion keine COVID-19-Erkrankung gezeigt werden. Nur bei schweren Verläufen der Erkrankung (Patienten auf der Intensivstation) zeigte sich das Infektionsrisiko über die Tränenflüssigkeit beziehungsweise durch den Kontakt mit der Augenoberfläche signifikant erhöht. Dieses Patienten-Kollektiv gehört jedoch nicht zum Alltag von Klinik oder Praxis.

Bei aktiver Infektion sollten die glaukomtypischen Untersuchungen nur im Notfall durchgeführt werden (beispielsweise bei massiver Tensiodekompensation). Ansonsten gelten die üblichen Hygienemaßnahmen wie Atemschutzschild an der Spaltlampe oder Unterhaltungsstopp während der Augenuntersuchung. Für die Durchführung der Non-Contact-Tonometrie ist eine Aerosolbildung über den Luftstoß möglich, allerdings ist die Aerosol-Ausbreitung so gering, dass diese als nicht gefährdend für die einzelnen Patienten einzustufen ist. Demnach ist der Einsatz der Non-Contact-Tonometrie möglich, sie sollte jedoch nicht als Screening-Methode massenhaft eingesetzt werden. Die Goldmann-Appplanationstonometrie gilt als sicherste Tonometrie-Methode, empfohlen mit Einweg-Tonometer-Messkörpern. Zur Desinfektion der Standard-Tonometer-Messkörper sollte am besten Natriumhypochlorid eingesetzt werden, da dieses die beste desinfizierende Wirkung hat. Nach Empfehlung der American Academy of Ophthalmology kann auch 70-prozentiger Alkohol eingesetzt werden.

Erforderliche Kriterien ARN:

- | ein oder mehr Netzhautinfiltrate, die alle Schichten betreffen (Retinitis), unscharfe Ränder, Makulabeteiligung möglich
- | schnelle Progredienz durch neue Läsionen oder Läsionsausbreitung
- | zirkumferentielle Ausbreitung
- | okklusive Arteriitis
- | Uveitis anterior/Vitritis

Diagnoseunterstützende, nicht erforderliche Kriterien:

- | Optikusneuritis/-atrophie
- | Skleritis
- | Schmerzen

Tab. 1: Diagnosekriterien der akuten Retinaneurose (ARN) nach Holland (1994).

Zur Perimetrie bei Glaukompatienten sollten nach Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und dem Berufsverband der Augenärzte (BVA) spezielle Maßnahmen berücksichtigt werden: Bei bestehender und bei Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion sollte keine Perimetrie durchgeführt werden. Bei Patienten ohne auf SARS-CoV-2-Infektion weisende Symptome soll auf guten Sitz der Maske geachtet werden, damit der Luftstrom der Ausatemluft nicht nach oben geht und damit die Korrekturgläser nicht beschlagen. Zudem sollen Gespräche auf ein Minimum reduziert und Einmal-Okklusionspflaster verwendet werden. Zu beachten ist auch, dass durch die Maske ein Gesichtsfelddefekt in der unteren Hälfte entstehen kann. Die Empfehlung, nach jeder Untersuchung den Raum über mehrere Minuten zu lüften, scheint für die Praxis eher unrealistisch, alternativ können raumlufttechnische Anlagen mit 100 Prozent Frischluft oder speziellen Filtern eingesetzt werden. Kontaktstellen sind entsprechend zu desinfizieren (zum Beispiel mit alkoholischen Wischtüchern). Bei progredienten Glaukomverläufen muss weiter kontrolliert und bei hohen Augeninnendruckwerten therapiert werden. Es wird empfohlen, wenn ein Glaukom nicht beherrschbar ist, innerhalb kurzer Zeit danach operativ tätig zu werden, ebenso beim progredienten Glaukom innerhalb von Tagen bis zwei Wochen. Bevor die Patienten in den OP-Bereich gelangen, sollte ein aktueller negativer Test vorliegen.

Zusammenfassend sollten Patienten mit COVID-19-Infektion nicht direkt untersucht werden. Bei asymptomatischen Patienten gibt es keine Einschränkungen. Luftstoß- und Applantationstonometrie sind verwendbar. Für die Perimetrie sind Besonderheiten zu beachten. Da eine Infektiosität durch Aerosol bisher nicht nachgewiesen werden konnte, macht ein Auswischen der Perimetriekugel nach jeder Untersuchung keinen Sinn. Diese sollte am

Erforderliche Kriterien PORN:

- | primärer Netzhautaußenschichtbefall mit anfangs minimaler Beteiligung der Netzhautinnenschichten
- | keine primäre Vaskulitis, erst im Verlauf auftretend, Vaskulitis nur angrenzend an oder in retinalem Nekrosegebiet
- | eher multifokale Retinitis, ohne granuläre Grenzen, mit Ausbreitung zum hinteren Pol, spätere Konfluierungstendenz
- | Lokalisation: periphere Retina mit/ohne Makulabeteiligung
- | geringe Vitritis/Uveitis anterior
- | extreme Progressionsgeschwindigkeit

Diagnoseunterstützendes, nicht erforderliches Kriterium:

- | perivenöse Aufhellung retinaler Infiltrate

Tab. 2: Diagnosekriterien der progressiven äußeren Retinaneurose (PORN).

Ende des Tages ausgewischt werden. Die regelhafte Betreuung von Glaukompatienten ist auch zu Pandemiezeiten ein Muss und ist bei nicht regelmäßiger Durchführung unethisch (sowie rechtlich problematisch).

„GAU“ am Auge – Virale Retinitis

Die von Prof. Antonia Jousen umfassend aufgeführten viralen Retinitiden stellen oft ein Chamäleon dar und erfordern vor allem die Aufmerksamkeit darauf, dass die anfangs kleinen, zunächst nur punktuell zu findenden, peripheren Netzhautinfiltrate den Beginn einer viralen Retinitis darstellen können. Grundsätzlich wird die nekrotisierende (1. akute Retinaneurose=ARN, 2. progressive äußere Retinaneurose=PORN, 3. CMV-Retinitis) und nicht nekrotisierende herpetische Retinitis unterschieden.

Die ARN (Tab. 1) wurde erstmalig durch Akira Urayama 1971 beschrieben. Die noch etwas stärkere Variante PORN (Tab. 2) wurde 1990 durch Forster von der ARN abgegrenzt. Pathogenetisch handelt es sich um eine Ausbreitung von Herpesviren: Alpha-Herpesviren (VZV, HSV1 und HSV2), Beta-Herpesviren (CMV) oder Gamma-Herpesviren (EBV). Diagnosekriterien wurden bereits 1994 durch die American Uveitis Society aufgestellt. Für aggressive Verlaufsformen der ARN sind genetische Prädispositionen bekannt, insbesondere beim HLA-DR9-Phänotyp. Bei der PORN handelt es sich primär um einen Netzhautaußenschichtbefall mit zunächst minimaler Beteiligung der Netzhautinnenschichten. Primär zeigt sich keine Vaskulitis, sondern eher eine multifokale Retinitis, die innerhalb weniger Tage wie ein Steppenbrand über die Netzhaut zieht. Die extreme Ausbreitungsgeschwindigkeit ist charakteristisch für die PORN und sollte mit der Weitwinkelbildgebung dokumentiert werden. Zudem sollten diagnostisch Immundefekte ausgeschlossen werden. Die rein

quantitative Herpes-Serologie ist kein ausreichender Nachweis für eine ARN. Im Frühstadium muss der Goldmann-Witmer-Koeffizient (GWK) zum Nachweis einer intraokularen Antikörperproduktion bestimmt werden.

Die Therapie hat sich in den letzten Jahren kaum verändert. Entscheidend ist es, diese ausreichend und lange durchzuführen. Zu Beginn wird in der Regel intravenös Aciclovir gegeben. Ein Steady-State (es zeigen sich keine neuen Läsionen) sollte nach zwei Tagen erreicht sein, nach vier Tagen ist eine Regression zu erwarten und eine vollständige Remission nach ungefähr einem Monat. Patienten mit Resistenz auf Aciclovir (insbesondere bei immunsupprimierten Patienten oder durch Mutation des Virus) wird auf Alternativmedikamente zurückgegriffen: Cidofovir oder Foscarnet. Beide sind nephrotoxisch, weshalb häufige Kreatinin-Kontrollen durchgeführt werden sollten.

Nach zehntägiger intravenöser Therapie sollte dann im Falle eines Steady-State oder sogar einer Rückbildung der Läsionen auf eine orale Therapie (Brivudin, Valaciclovir, Valganciclovir oder Famciclovir) umgestiegen werden. Diese wird dann über einen längeren Zeitraum fortgeführt: bei Immunsupprimierten mehrere Monate (mindestens sechs Monate), um das Bilateralisierungsrisiko zu senken (innerhalb von vier Monaten liegt das Bilateralisierungsrisiko bei etwa 80 Prozent). Die oben bereits genannte Weitwinkelbildung kann hilfreich sein, um den Therapieerfolg abzubilden und Patienten herauszufiltern, bei denen Wirkstoffe nicht den gewünschten Effekt zeigen. Bei ausbleibender Besserung innerhalb von vier Tagen sollte über eine Therapieumstellung nachgedacht werden. Bei Patienten mit schwerer Verlaufsform und bei der PORN können zusätzlich intravitreale Injektionen durchgeführt werden, bis sich die Retinitis stabilisiert. Insbesondere bei Patienten mit HIV, anderweitiger Immunsuppression, PORN oder Oculus ultimus-Situation wird ein aggressives Therapieregime mit Kombination aus intravenöser und intravitrealer Therapie empfohlen. Zudem kann ein frühzeitig vierreihiger Laserriegel im Bereich der gerade noch gesunden Netzhaut die zentrale Netzhaut vor folgenschweren Komplikationen (Amotio retinae, zystoides Makulaödem, Macular Pucker, Vaskulitis mit Gefäßverschluss, Optikusatrophy und Phthisis bulbi) schützen.

Aktuelle und neue antivirale Therapien für den Augenarzt

Apotheker Jochen Thorwarth (Berlin) stellte aktuelle topische und intravitreale antivirale Ophthalmika vor und gab einen Ausblick auf noch zu erwartende Wirkmechanismen sowie deren Substanzen. Die topisch anwendbaren Ophthalmika sind uns als Aciclovir und Ganciclovir bekannt. Beide sind Nukleosid-Analoga mit Hemmung der viralen Polymerase und konsekutivem Kettenabbruch. Ein weiteres Nukleosid-Analogon ist Brivudin (Zostex), das als Rezeptur zur Augentropfenherstellung ehemals

zur Verfügung stand, derzeit jedoch nicht mehr hergestellt wird. Eine weitere topische Alternative könnte in Foscarnet-Augentropfen bestehen: In Studien zeigte eine kleine Fallserie mit 1,4-prozentigen Augentropfen eine gute Abheilung am Hornhautepithel und -stroma einer Herpes-Simplex-Keratitis. Bei höher dosierten (1,9-prozentigen) Augentropfen zeigten sich jedoch bereits Epithelschäden.

Durchaus ihre Bedeutung in der täglichen Arbeit in den Kliniken haben Immunmodulatoren als konservierte Augentropfen. Der Wirkstoff Interferon alfa-2b führt zu einer Modifizierung des Abwehrmechanismus des Immunsystems gegen die Viren. Die Augentropfen werden off-label hergestellt und haben eine kurze Haltbarkeit von 14 Tagen auch bei Kühlung. Die Leitlinien der American Academy of Ophthalmology (AAO) zur HSV-Keratitis (2014) beschreiben, dass die klinische Anwendung von topischem Interferon nach wie vor einen experimentellen Status hat. Ein weiteres Wirkprinzip haben als Antiseptikum Povidon-Iod-Augentropfen. Diese zeigten in Studien bei Keratokonjunktivitis epidemica eine deutliche Überlegenheit im Therapieerfolg im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Bei den intravitrealen antiviralen Therapien haben nach einer Übersichtsarbeit von Peyman et al. (2009) lediglich zwei Wirkstoffe (Ganciclovir und Foscarnet) hohe Schwellen für eine retinale Toxizität gezeigt. Bei bestimmten Indikationen (zum Beispiel akuter Retinaneurose) werden intravitreale Injektionen mit Ganciclovir (200 bis 2.000 g/2x pro Woche) oder Foscarnet (1.200 g/2x pro Woche) angewandt.

Die bereits bekannten Wirkstoffe Foscarnet, Cidofovir und Aciclovir hemmen die virale Polymerase. Ein weiterer Wirkmechanismus findet sich mit zwei Substanzen (Pritelivir und Amenamevir) in der klinischen Prüfung. Die beiden Wirkstoffe greifen den viralen Helikase-Primase-Komplex an, ein Enzymkomplex, der die Auffaltung der Desoxyribonukleinsäure zu Beginn der Replikation sowie den Start der Replikation steuert.

Amenamevir (Amenalief) ist in Japan zur Behandlung des Herpes Zoster seit 2017 zugelassen. Pritelivir wird zur Behandlung Aciclovirresistenter Herpes-Infektionen untersucht. Ein dritter Wirkmechanismus ist in der Lage, den UL97-Proteinasekomplex zu hemmen, der eine wichtige Rolle bei der Verkapselung des Virus zum Ende der Replikation und kurz vor der Freisetzung aus der Wirtszelle spielt. Der Wirkstoff heißt Maribavir und besitzt seine Relevanz beim Zytomegalievirus.

Dr. Simon Immanuel Trick, PhyTA

Augenzentrum Dres. Schütte & Nietgen, Ulm

E-Mail: drsimontrick@gmail.com