



Monitoring entzündlicher Augenerkrankungen

Berliner Immunologie Seminar 2016

Unter dem Titel „Monitoring bei entzündlichen Augenerkrankungen: Wie? Wann? Was?“ stand das diesjährige Berliner Immunologie Seminar (BIS) im Kaiserin Friedrich-Haus in Berlin-Mitte. Welche Erkenntnisse sich aus einem systematischen Monitoring zu unterschiedlichen Aspekten wie unter anderem dem Einsatz von Biologika-Therapien oder der Adhärenz-Problematik ableiten lassen, stellten die Referenten auch aus interdisziplinärer Perspektive dar. Dr. Dominika Pohlmann und Prof. Uwe Pleyer (Berlin) fassen einige ausgewählte Fragestellungen und Ergebnisse zusammen.

Dem „Monitoring bei entzündlichen Augenerkrankungen“ werde nur selten die notwendige Beachtung geschenkt, begründete Tagungsleiter Prof. Uwe Pleyer zum Auftakt des Seminars die Wahl des diesjährigen Hauptthemas. Es bestehe zudem Unsicherheit hinsichtlich der Definition des Begriffes, der nicht nur die unmittelbare Erfassung und Messung eines Vorganges umfasst, sondern in der Aufgabenstellung auch darauf zielt, zusätzliche Daten und Erkenntnisse zu gewinnen und damit auch neue Hypothesen zu überprüfen.

Immunvermittelte Systemerkrankungen

Die „Erfahrungen zum Monitoring bei immunvermittelten Systemerkrankungen“, pointiert dargestellt von Priv.-Doz. Dr. Eugen Feist, Leiter der Abteilung für Neue Therapien, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, leiteten die Veranstaltung ein. Er ging dabei im Besonderen auf die Behandlung mit Biologika ein, die in den letzten Jahren einen regelrechten Siegeszug in der Therapie entzündlicher

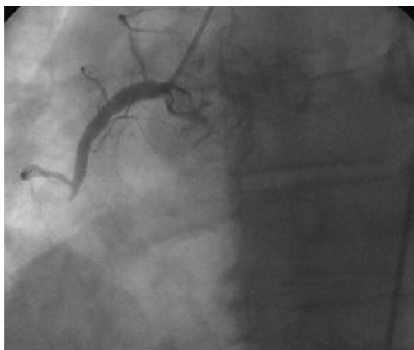


Abb. 1: Beispiele für Nebenwirkungen einer Biologika-Therapie mit TNF-Blocker. (© E. Feist)

Erkrankungen vorweisen können. Während diese Behandlung in vielen internistischen Disziplinen und in der Dermatologie bereits seit längerem erfolgt, war bei entzündlichen Augenerkrankungen bisher nur eine Off-Label-Behandlung möglich. Mit der aktuell erfolgten Zulassung von Adalimumab, einem bereits bewährten TNF-Blocker, hat sich dies nun in der Behandlung der posterioren nicht-infektiösen Uveitis in Europa geändert. Daher ging Feist auf einige aktuelle Aspekte in der Zusammenarbeit von Rheumatologen und Augenärzten ein. Mit der Frage „Welche Sicherheitsbedenken sind im Vorfeld von Biologika-Therapien mit TNF-Blockern zu bedenken“ führte er auf:

- | Immunsuppression (atypische Infektionen, wie Tuberkulose, Herpes Zoster)
- | Hyperlipidämie und kardiovaskuläre Ereignisse
- | Medikamentös-toxische Reaktionen (Hepatotoxizität, Neutropenie)
- | Gastrointestinale Nebenwirkungen (Divertikulitis, Perforation)
- | Maligne Erkrankungen (Haut- und Lymphsystem)
- | Immunreaktionen (allergisch/autoimmun, Anti-drug-Antikörper)

Daher sind eine kritische Prüfung von Nutzen und Risiko, sowie ein Ausschluss von Begleiterkrankungen und eine ausführliche Patienteninformation essentiell. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist ein kritischer Blick auf den Impfstatus der Patienten vor Behandlungsbeginn notwendig. Während Totimpfstoffe wie Konjugat- und rekombinante Impfstoffe problemlos angewendet werden können, sind attenuierte Lebendimpfstoffe (gegen Varizellen, Röteln, Gelbfieber) während oder innerhalb von drei Monaten nach der Biologika-Therapie nicht zu empfehlen. Eine häufig geäußerte Problematik betrifft den Zustand nach primärer Infektion mit Mykobakterien, die häufig lebenslang latent persistieren. Liegt ein positives Ergebnis eines Interferon-Gamma-release-Assay oder ein positiver Tuberkulin-Hauttest vor, sollte eine INH-Monotherapie über etwa neun Monate parallel eingesetzt werden.

Überschätzt, so Feist weiter, werde häufig das Malignitätsrisiko unter TNF-Blockern. Bisher vorliegende Daten konnten kein erhöhtes Karzinomrisiko belegen, jedoch werden Hauttumore häufiger beobachtet. Entsprechend sollte ein dermatologisches Monitoring vor und während der Behandlung mit TNF-Blockern erfolgen. Ein Augenmerk ist ebenfalls auf Infektionen zu legen. Hier liegen Daten aus Therapieregistern vor, die eine klare Aussage zu neuen Infektionen unter TNF-Therapie bieten. Unter Standarddosierung liegt das relative Risiko (RR) zwischen 1,08 und 1,48. Daher sollte beispielsweise bei elektiven Eingriffen dieses erhöhte Infektionsrisiko berücksichtigt werden und vor allem im ersten Halbjahr der Therapie mit Biologika kein Eingriff geplant werden. Bei größeren Operationen sollten mindestens zwei Halb-

Ansatz	Wirkstoff	HWZ	Abstand zur OP
IL-1 Inhibition	Anakinra	4-6 h	2x HWZ
	Canakinumab	21-28 d	
	Rilonacept	67 h - 7 d	
TNF-Inhibition	Etanercept	4-5 d	2x HWZ 2 Wochen
	Infliximab	10-14 d	} 1 Monat
	Adalimumab	12-16 d	
	Golimumab	12-15 d	
	Certolizumab	14 d	
IL-6 Inhibition	Tocilizumab	8-14 d	
B-Zell gerichtet	Rituximab		4 Wo. nach Infusion
T-Zell gerichtet	Abatacept		

Tab. 1: Empfehlung zur Pausierung von zugelassenen Biologika. (© E. Feist)

wertzeiten vor dem geplanten Eingriff Biologika abgesetzt werden (Tab. 1). Gleichzeitig sei positiv hervorzuheben, so der Referent abschließend, dass die Mortalität unter Biologika bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse deutlich verringert ist und die entzündungshemmende Wirkung offensichtlich auch viele andere Organsysteme positiv beeinflusst.

Uveitis bei Kindern

Ebenfalls sehr günstige Erfahrungen konnte Prof. Arnd Heiligenhaus (Münster) vorstellen, der gleichzeitig auf die besondere Situation des Monitorings bei Uveitis-Kindern hinwies. Auch er hob hervor, dass der Impfstatus der Kinder und das Abwägen von Nutzen zu Risiko zunächst im Vordergrund stehen. Die sehr günstigen Erfahrungen in der Behandlung kindlicher Gelenkerkrankungen mit Biologika haben dazu geführt, dass bei Kindern mit gleichzeitiger JIA-assoziiertes Uveitis Biologika relativ rasch angewendet werden. Als einen interessanten Aspekt für das Monitoring der entzündlichen Grunderkrankung, konnte Heiligenhaus herausstellen, dass erstmals ein serologischer Marker gefunden werden konnte. Untersuchungen der Kinderreumatologen in Münster hatten bereits vor einigen Jahren darauf hingewiesen, dass Kalzium bindende Proteine (wie S100) einen entzündlich aktivierten Makrophagentyp charakterisieren, der sich in großen Mengen im Gelenkinfiltrat nachweisen lässt. Zusammen mit einigen anderen Proteinen sind diese auch im Serum bei aktiver Gelenkentzündung detektierbar und haben sich als deutlich besserer Verlaufparameter als die herkömmlich verwendeten Blutbefunde herausgestellt. Interessant ist, dass diese Proteine auch im Kammerwasser bei Kindern mit JIA-assoziiertes Uveitis deutlich erhöht nachweisbar waren. Dies könnte laut Heiligenhaus auch für das Monitoring

der intraokularen Entzündung in Zukunft einen erheblichen Fortschritt bieten. Bisher stehen allerdings Ergebnisse aus prospektiven Untersuchungen noch aus.

Okuläre Toxoplasmose

Benötigen wir überhaupt Zusatzinformationen zum Monitoring bei entzündlichen Augenerkrankungen? Ist die klinische Beurteilung beispielsweise bei okulärer Toxoplasmose nicht bereits ausreichend? Diese Fragen stellte Prof. Justus Garweg (Bern). In einigen klinischen Patientenbeispielen und Fundus-Befunden konnten die Seminarteilnehmer ihre diagnostischen Fähigkeiten unter Beweis stellen (Abb. 2).

Für den weiteren Verlauf, insbesondere die Rezidiv-Problematik, waren allerdings eher statistische Aussagen als rein klinisch erkennbare Parameter hilfreich. Offensichtlich ist ein jüngeres Patientenalter mit einem höheren Rezidiv-Risiko behaftet; dies sei wichtig zu berücksichtigen, da nach jeder Entzündungsepisode etwa 50 bis 60 Prozent aller Patienten ein Rezidiv erleiden. Unterschiede existieren offensichtlich zwischen den klinischen Verläufen in Europa und Südamerika, die auf unterschiedliche Parasitenstämme zurückgeführt werden. Insofern könnte ein „Monitoring“ bezüglich variierender Genotypen und immunologischer Parameter interessant sein, was in Hinblick auf eine Sekundärprophylaxe bei „Risikopatienten“ wichtig zu sein scheint. Unter niedrig dosierter Behandlung mit Cotrimoxazol ließ sich die Rezidivrate signifikant verringern, so Garweg.

Adhärenz fördern

Wird beim Monitoring entzündlicher Augenerkrankungen festgestellt, dass sich ein abweichender Verlauf einstellt und nicht erklärt werden kann, stellt sich die Frage, inwiefern ein Adhärenz-Compliance-Problem vorliegt. Wie können wir die Adhärenz unserer Patienten fördern? Diese Frage erörterte Priv.-Doz. Dr. Eva M. J. Peters (Universität Gießen und Berlin Charité Universitätsmedizin Klinik für Psychosomatische Medizin und Neuroimmunologie). Viele Handlungsanweisungen, um die Adhärenz von Patienten zu fördern, lassen sich durch neue

Erkenntnisse aus der Neuroimmunologie herleiten. Peters wies darauf hin, dass Reize, die an Grenzflächen zur Umwelt (wie beispielsweise an der Haut) aufgenommen werden, mit der zentralen Stressaktivierung offensichtlich interagieren. Wirken zum Beispiel akuter Lärmstress und gleichzeitig Allergenprovokationen im Tiermodell ein, so potenziert sich das Entzündungsgeschehen und führt zu ausgeprägtem Stress. Gleichzeitig stellt sich bei den Tieren ein konfliktvermeidendes Verhalten ein. Offenbar kommt dem kombinierten psychogenen und somatogenen Stressreiz ein besonders hohes Potenzial für die Verschlechterung chronischer Erkrankungen zu. Was kann daraus konkret für unsere Patienten gefolgert werden? Es ist ausgesprochen wichtig, bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen durch medizinische Aufklärung die Behandlungserwartungen konkret mit dem Patienten zu klären, um zusätzliche psychogene Stressoren zu mindern, betonte Peters. Eine leitliniengerechte medizinische Aufklärung, die den Nutzen einer Behandlung herausstellt, verbessert die Behandlungserwartungen. Dazu sind auch psychosoziale Interventionen (wie Schulungsprogramme, kognitiv-behaviorale Kurzzeittherapien) vielversprechende Ansätze, um den klinischen Verlauf bei somatischen Erkrankungen zu verbessern. Beim ungünstigen Verlauf sind chronische Erkrankungen häufig durch depressive Störungen des Patienten kompliziert, die damit die Behandlungsadhärenz reduzieren. Es liegen Beobachtungen vor, so Peters, dass bei etwa 40 Prozent somatischer Erkrankungen zugleich Angststörungen und Depression vorliegen. Dies unterstreicht eindrücklich die eminente Bedeutung einer entsprechenden Patientenführung und des Monitorings insbesondere bei chronisch entzündlichen Erkrankungen.

Herpeskeratitis

Der häufig chronische Verlauf ist bei Infektionen der Kornea ein zentrales Problem. In klinischen Beispielen stellte Prof. Bertold Seitz (Universitäts-Augenklinik Homburg/Saar) das breite Spektrum der Herpeskeratitis vor. „Einmal Herpes – immer Herpes“ – unter diesem Aspekt müsse das Monitoring der Patienten mit dieser Infektion gesehen werden. Klare diagnostische Kriterien und ebenso klare Anlei-

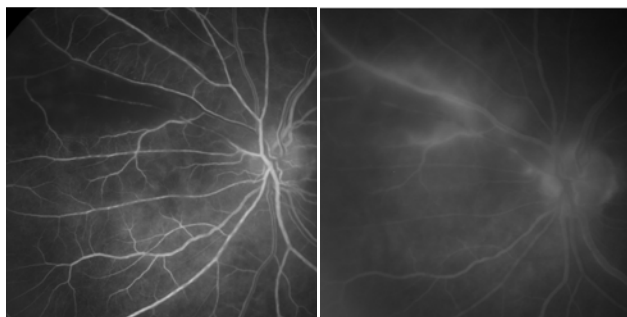


Abb. 2: Herausforderung in der Diagnostik: Angiographie einer retinalen Vaskulitis. Auch eine OT – oder vielleicht doch nicht? (© J. Garweg)

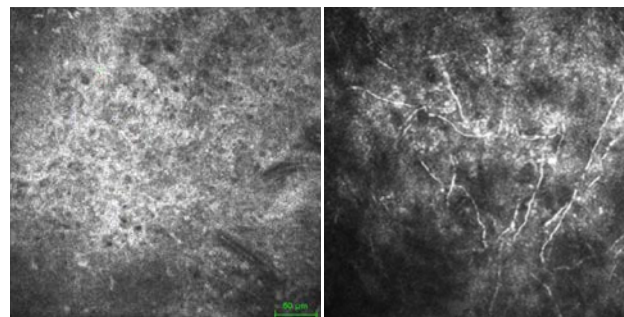


Abb. 3: Diagnostik von Fusarien (Rostock-Cornea-Modul-HRT II). (aus: Behrens-Baumann et al.: Ophthalmic Res 2012; Klin Monatsbl Augenheilkd 2015;754-764)

tungen zur Behandlung standen im Mittelpunkt der Ausführungen des Referenten. Die Verwendung von Vitalfarbstoffen zur Verlaufsbearbeitung bei epithelialen Hornhautschäden war ebenso Thema, wie die Therapieoptionen mit konservativen sowie chirurgischen Maßnahmen. Wenn auch ein individualisiertes Vorgehen das Monitoring bei diesen Patienten bestimmt, sind doch Grundsätze, wie die Langzeitbehandlung mit systemischen Aciclovir bei HSV-assoziiertem Endothelitis und nekrotisierender stromaler Keratitis mehrfach betont worden. Als Resümee formulierte Seitz folgende Kernsätze:

- | Die Herpeskeratitis ist heute gut behandelbar, sofern die unterschiedlichen Erscheinungsformen korrekt erkannt werden und entsprechend darauf reagiert wird.
- | Es gibt ein Problem der Übertragung von Herpes-simplex-Viren (HSV) zwischen Spender und Empfänger.
- | Eine adäquate prophylaktische Aciclovir-Therapie bei tiefer, aktiver HSV-Keratitis ist von großem Nutzen.

Während der Langzeitprophylaxe muss darauf geachtet werden, dass auch Resistenzen, insbesondere bei immunkompromittierten Patienten, auftreten können und ein Wechsel des Virusstatikums

vorgenommen werden sollte. Auch hier gilt, dass die Patientenaufklärung einen wichtigen Aspekt für das „Management“ der Erkrankung und des Monitorings einnimmt.

Keratomykose

Sehr viel seltener, jedoch nicht minder problematisch, sind Keratomykosen. Zwar weisen Infektionen der Hornhaut mit Pilzen ein sehr buntes, variables klinisches Erscheinungsbild auf, so Prof. Wolfgang Behrens-Baumann (Emeritus Universitäts-Augenklinik Magdeburg). Jedoch sind auch hier, so betont er, einige klinische Hinweise sehr hilfreich und können zu einer raschen Verdachtsdiagnose beitragen. Eine engmaschige Verlaufskontrolle kann unter Umständen Hinweise auf ein „zähes Hypopyon“ mit pyramidenförmiger Ausbildung lenken. Als ein weiteres typisches Zeichen sind „Satellitenphänomene“, landkartenartige Infiltrate und eine frühe intrastromale Ausbreitung der Infiltrate hinweisend. Unverzichtbar ist jedoch, so Behrens-Baumann, den Verdacht durch diagnostische Maßnahmen eindeutig zu sichern. Dazu eignen sich unter anderem die konfokale Mikroskopie der Hornhaut (Abb. 3), die mikrobiologische Diagnostik durch Anzucht der Erreger mit Sensibilitätsprüfung sowie die PCR. Neuere Ver-

Stufe	Klinik	Medikament, Konz.	Handelsname	Dosierung	Bemerkung
Ia	Keratomykose Erreger unbekannt	Voriconazol-Tr. 2 % (!)	Vfend®	½- bis 1-stdl.	Apothekenherst.
		Prednisolon-Tr. 1 %		2- bis 3x tgl.	
Ib	Fusarium sp.	Natamycin-Tr. 5 % (!)	Natacyn®	½- bis 1-stdl.	Intern. Apotheke
		Prednisolon-Tr. 1 %		2- bis 3x tgl.	Abrasio corneae
Ic	Misserfolg	Amphotericin-B-Tr. 0,5 %	Amphoter.B®	1-stdl.	Apothekenherst.
		Prednisolon-Tr. 1 % oder Terbinafin, Polyhexanid, Posaconazol		2x tgl.	Abrasio corneae 2-tägig
II	Hypopyon Erreger unbekannt	wie Ia, Ib bzw. Ic plus			Apothekenherst.
		Amphotericin B 7,5 µg	Amphoter.B®	täglich bis alle 2 Tage	intrakameral
		oder Voriconazol	Vfend®	täglich bis alle 2 Tage	Apothekenherst. intrakameral
III	Endophthalmitis exogen, endogen Erreger unbekannt	Voriconazol	Vfend®	2x 4 mg/kg KG oder 600 mg oral	209,00 € täglich
		Amphotericin B 7,5 µg		je nach Befund mehrf. wiederh.	Apothekenherst. intravitreal
		oder Voriconazol 100 µg/0,1 ml	Vfend®	je nach Befund mehrf. wiederh.	Apothekenherst. intravitreal

Tab. 2: Therapieschema bei Mykosen nach Behrens-Baumann 2016. (© W. Behrens-Baumann)

fahren, wie das MALDI-TOF-Verfahren, sind nicht überall und einfach verfügbar, ermöglichen allerdings eine rasche spezifische Diagnostik. Auch bei korrekter Diagnostik der Keratomykose und adäquater Therapie ist der Verlauf der Infektionen in der Regel sehr langwierig und bedarf einer sehr individuellen Betreuung der Betroffenen (Tab. 2). Ein engmaschiges Monitoring ist essentiell. Aufgrund der ausgeprägten zellulären Infiltration hat sich unter adäquater antimykotischer Therapie ein früher Behandlungsbeginn mit Steroiden klinisch bewährt, so Behrens-Baumann. Besonders wies er darauf hin, dass die Antimykotika in der Regel als Sonderanfertigung eingesetzt werden müssen und bislang kein ausreichend wirksames, kommerzielles Präparat zur Verfügung steht. Zudem ist das hohe Molekulargewicht der Substanzen einer einfachen Anwendung als Tropfapplikation abträglich. In der Praxis bedeutet dies, dass viele Substanzen nur bei wiederholt abradierter Hornhautepithel eine ausreichende Penetration in die Hornhaut aufweisen. Zum Stellenwert des häufig favorisierten Crosslinking bei Hornhautinfek-

tionen äußerte sich Behrens-Baumann bezüglich der Mykosen eher zurückhaltend. Hier liegen lediglich kasuistische Berichte vor. Die psychische Führung der Betroffenen, mahnte Behrens-Baumann, wird oft unterschätzt und sollte ist bei dem oft schweren und langwierigen Krankheitsgeschehen entsprechend berücksichtigt werden.

Fazit

Offensichtlich wurde mit dem Aspekt des Monitorings entzündlicher Augenerkrankungen ein Thema gewählt, das bei den Teilnehmern auf großes Interesse stieß. Der sehr gut besetzte Hörsaal und die rege Diskussion zeigte einmal mehr, das durch die Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen ein praxisrelevantes, aktuelles Thema angesprochen wurde, das nicht oft auf der Fortbildungsagenda steht.

Dr. Dominika Pohlmann

Augenlinik der Charité Universitätsmedizin Berlin

E-Mail: dominika.pohlmann@charite.de