

UVEITIS

Eine Erkrankung mit vielen Facetten

Dr. Michael Müller

Stellenwert der Uveitis in der Augenarztpraxis

- Schaut man sich Websites von Augenärzten an, dann findet man verschiedene Leistungen, so u.a.
 - Laser, Linsen
 - Katarakt, Glaukom
 - AMD, Netzhauterkrankungen
 - Diagnostische Verfahren, IVOM
- Was habe ich nicht gefunden?
 - Uveitiden!!

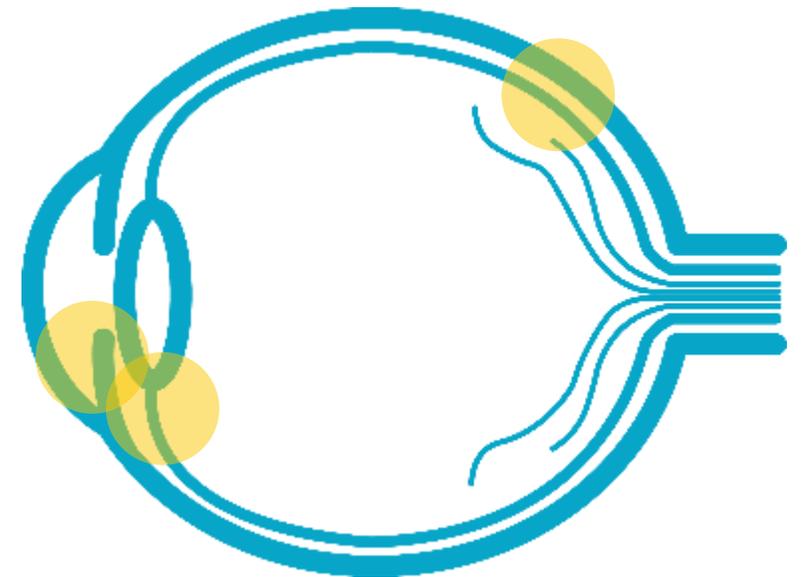
Warum ist das so?

- Eine Uveitis ist eine Erkrankung, die viel Mühe macht, viel Aufwand erfordert (speziell schon in der Diagnose)
- Es ist (oft) eine chronische Erkrankung
- Patienten stehen meist in der Mitte ihrer Berufstätigkeit und sind daher sehr fordernd
- Die Erkrankung ist (vergleichsweise) selten

Was ist eine Uveitis?

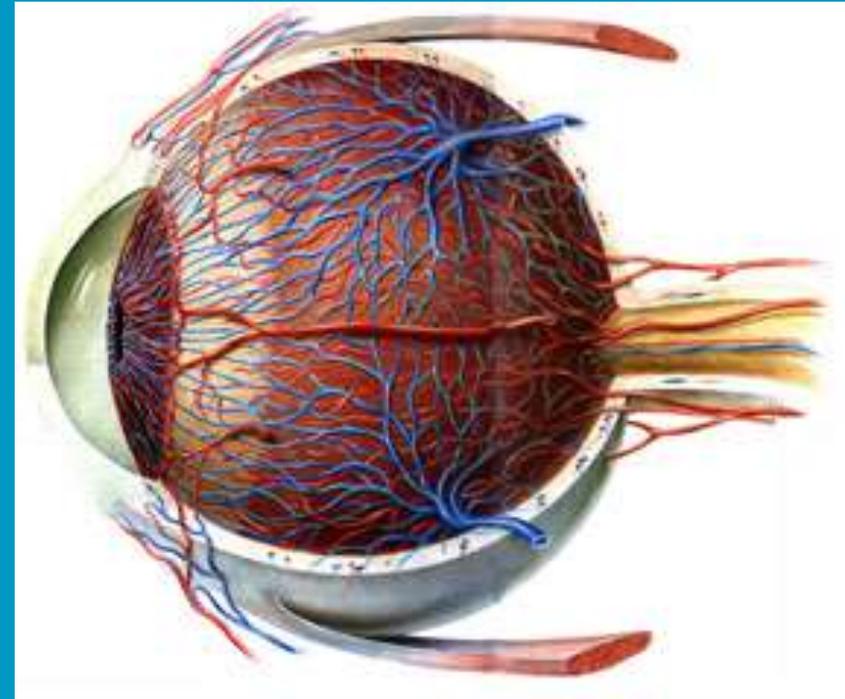
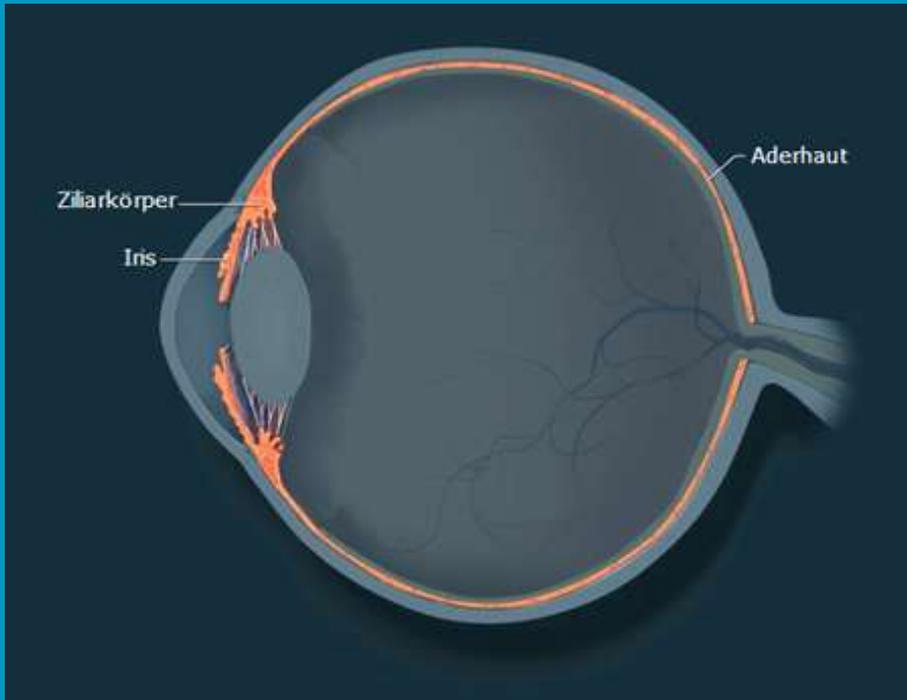
Die Uveitis ist eine Entzündung eines oder aller Bereiche der Uvea oder des Gefäßbereichs zwischen der Netzhaut und der Sklera.

Von den verschiedenen Formen (**Uveitiden**) können **Kinder** als auch **Erwachsene** betroffen sein und die **Ätiologie** (Ursache) ist häufig **idiopathisch** (unabhängig von anderen Krankheiten entstanden)



Die Uvea

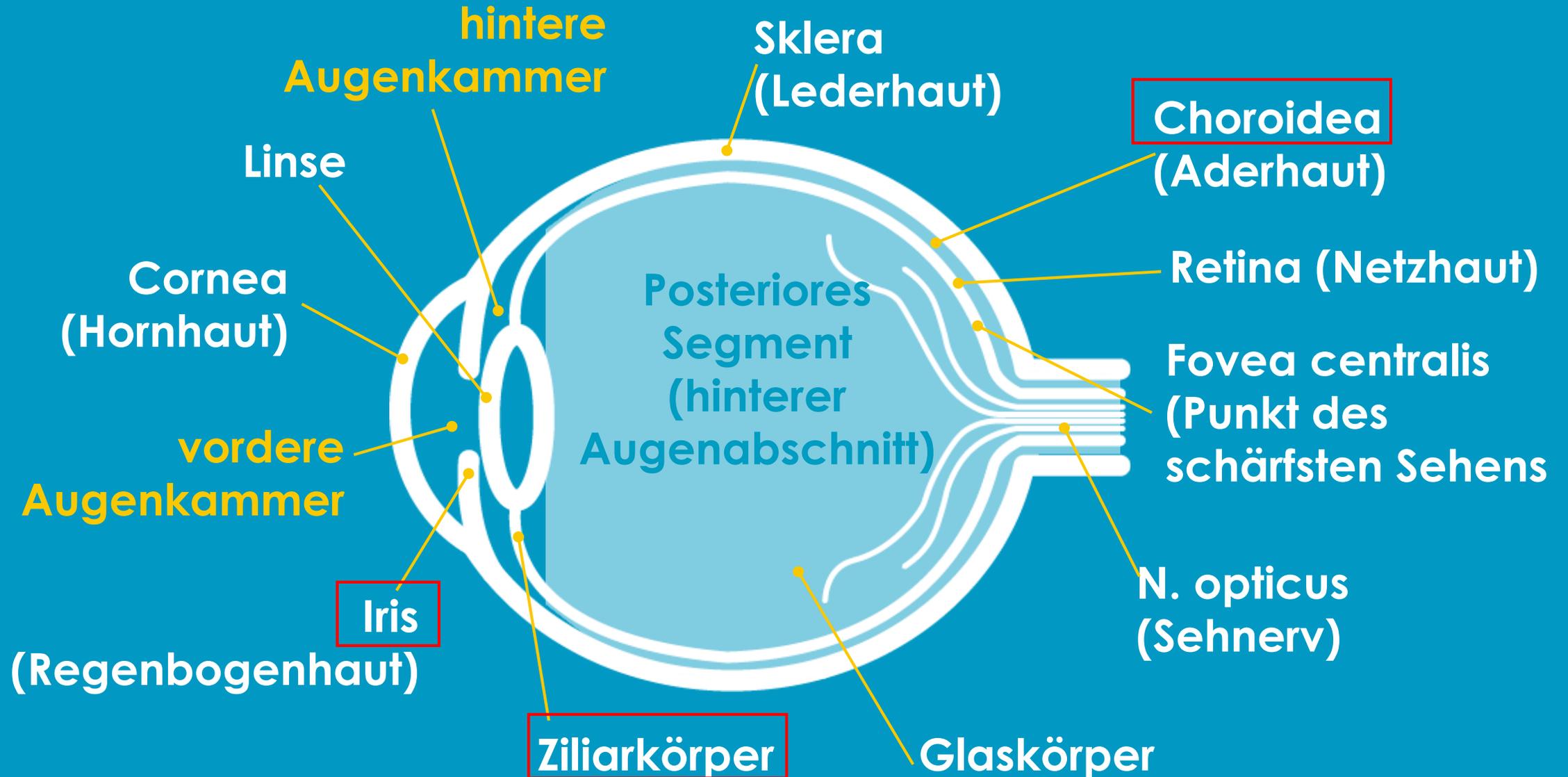
ist die mittlere Augenhaut und wird aus der Choroidea, Corpus ciliare und der Iris, gebildet



Aufgaben der Uvea:

- Iris (Regenbogenhaut) Adaptation
- Corpus ciliare (Ziliarkörper) Akkommodation und Kammerwasserproduktion
- Choroidea (Aderhaut) Ernährung der Netzhaut, Abtransport von entstehender Wärme und mechanisches Polster

Anatomie des Auges



Die **Uveitis** umfasst etwa **30 entzündliche Krankheitsbilder** (Uveitiden), die durch **intraokuläre Entzündung** gekennzeichnet sind. Uveitis ist eine der Hauptursache für Sehverlust bei Menschen im erwerbsfähigen Alter

Betrifft Personen im Alter von **20** bis **50**

5. häufigste Ursache von Sehstörungen in den westlichen Industrieländern

Verantwortlich für **10%** der Patienten mit einer **Sehbehinderung** nach der **gesetzlichen Definition**

Bei rund **41 %** bis **67 %** der Patienten sind **beide Augen** betroffen (bilateral)

44% der Patienten leiden unter Visusverlust aufgrund eines **Makulaödems**



- Inzidenz (Europa) 17-60/100.000/Jahr
- Prävalenz ca. 38/100.000/Jahr

- Anteil an schwerwiegender Visusminderung
- ca. 35 % (ein-beidseitig) Visus < 0,3
- ca. 20 % Visus ≤ 0,1

Unterschied zwischen DMÖ und Uveitis?

DMÖ

Chronische, niedriggradige Entzündung

Glukotoxizität und
Ischämien verursachen retinale
Gefäßleckagen in der Netzhaut

Freigabe und Aktivierung von VEGF
und anderen Zytokinen

Uveitis

Entzündung der Uvea

Infektion, systemische
Autoimmunerkrankungen, Trauma oder
idiopathische

**Zentraler Visusverlust wird durch ein
Makulaödem verursacht**

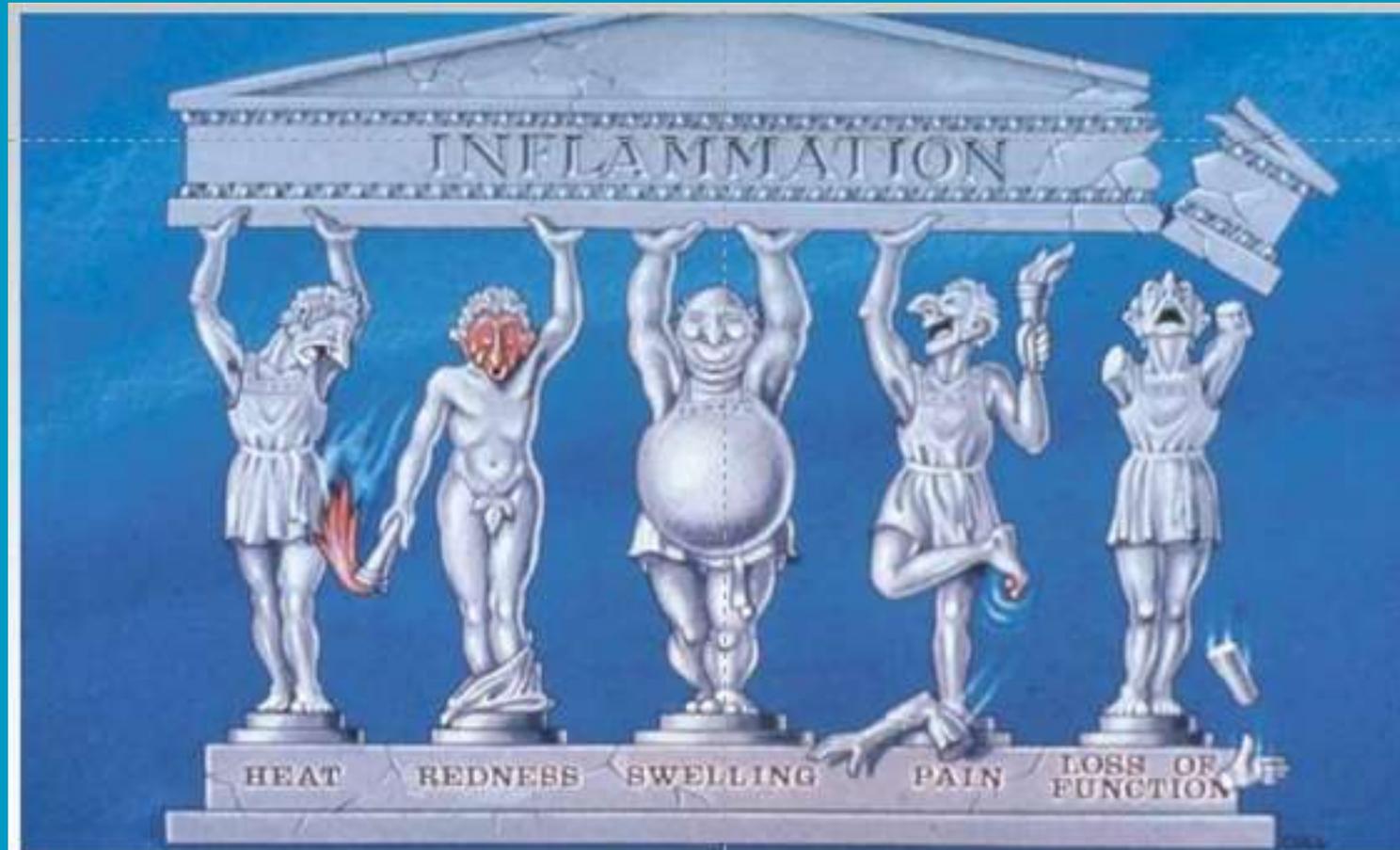
Wie entsteht eine **Entzündung**?

Die Entstehung der Entzündung ist ein multifaktorieller Prozess mit vielen „Spielern“ und „Gegenspielern“, wobei viele „Regeln“ außer Kraft gesetzt werden!



Entzündung

„**Immunologische Antwort** des biologischen Systems **auf schädigende Reize** mit dem Ziel, den **Reiz zu inaktivieren** und **zu entfernen** und das geschädigte **Gewebe zu reparieren**“



Überwärmung
(Calor)

Rötung
(Rubor)

Schwellung
(Tumor)

Schmerz
(Dolor)

Gestörte Funktion
(Functio laesa)

Autoimmunerkrankung

Autoimmunerkrankung ist in der Medizin ein Überbegriff für Krankheiten, denen eine gestörte Toleranz des Immunsystems gegenüber dem eigenen Körper zugrunde liegt.

Das Immunsystem löst eine entzündliche Reaktion aus, wodurch der Körper sein eigenes Gewebe schädigt. Der Körper reagiert, als wäre normales Gewebe infiziert oder irgendwie abnormal.

Ursachen der Uveitis

können unterteilt werden in:



Infektiöse Formen

wie z.B.

Herpes-simplex-Virus (HSV),
Herpes Zoster Virus,
das Zytomegalievirus (CMV),
HIV, Borreliose,
Toxoplasmose, Tuberkulose,
Syphilis, und Histoplasmose.



Nicht-infektiöse Formen

wie z.B.

seronegative
Spondylarthritiden,
entzündliche
Darmerkrankungen,
Autoimmunerkrankungen,
Sarkoidose, multiple
Sklerose, und
Traumata am Auge.



Idiopathische Formen

(am häufigsten)

Keine bekannte
Ursache

Risikofaktoren: systemische Erkrankung

Prävalenz für Uveitis nach ethnischen Gruppen

Kaukasier

Autoimmunstörungen aufgrund
Leukozyten Antigen (HLA B27)
Multiple Sklerose.

Afrikaner

Sarkoidose, SLE

Asiatischer Raum

Morbus Behcet

Mittelmeer und naher Osten

Morbus Behcet

Risikofaktoren: Geschlecht

Im Allgemeinen gibt es keine **geschlechterspezifische Veranlagung**

Ein Unterschied gibt es bei den **Sekundärformen** und dem **Bezug zur systemischen Grunderkrankung**, wie zum Beispiel bei der juvenilen rheumatoide Arthritis (JRA) und dem systemischer Lupus erythematodes (SLE). Beide Krankheitsbilder treten häufiger bei Frauen auf.

Risikofaktoren: Alter



Die Erkrankung tritt bei den meisten
im Alter von 20 bis 50 Jahren auf.

Genese: Trauma

Eine traumatische Verletzung am Auge kann zu einer entzündlichen Reaktion am Auge führen und damit zum Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke



Die Freisetzung potenter Entzündungsmediatoren (Prostaglandine und Leukotriene) führen zu Gefäßleckagen und zum Einströmen von Entzündungszellen.

Genese: Infektion

Mikroorganismen führen zu intraokulären Schäden, entweder durch direkte Lyse von Wirtszellen oder durch Erzeugen von Endo – oder Exotoxinen. Diese sind für die Mikroumgebung des Auges toxisch.



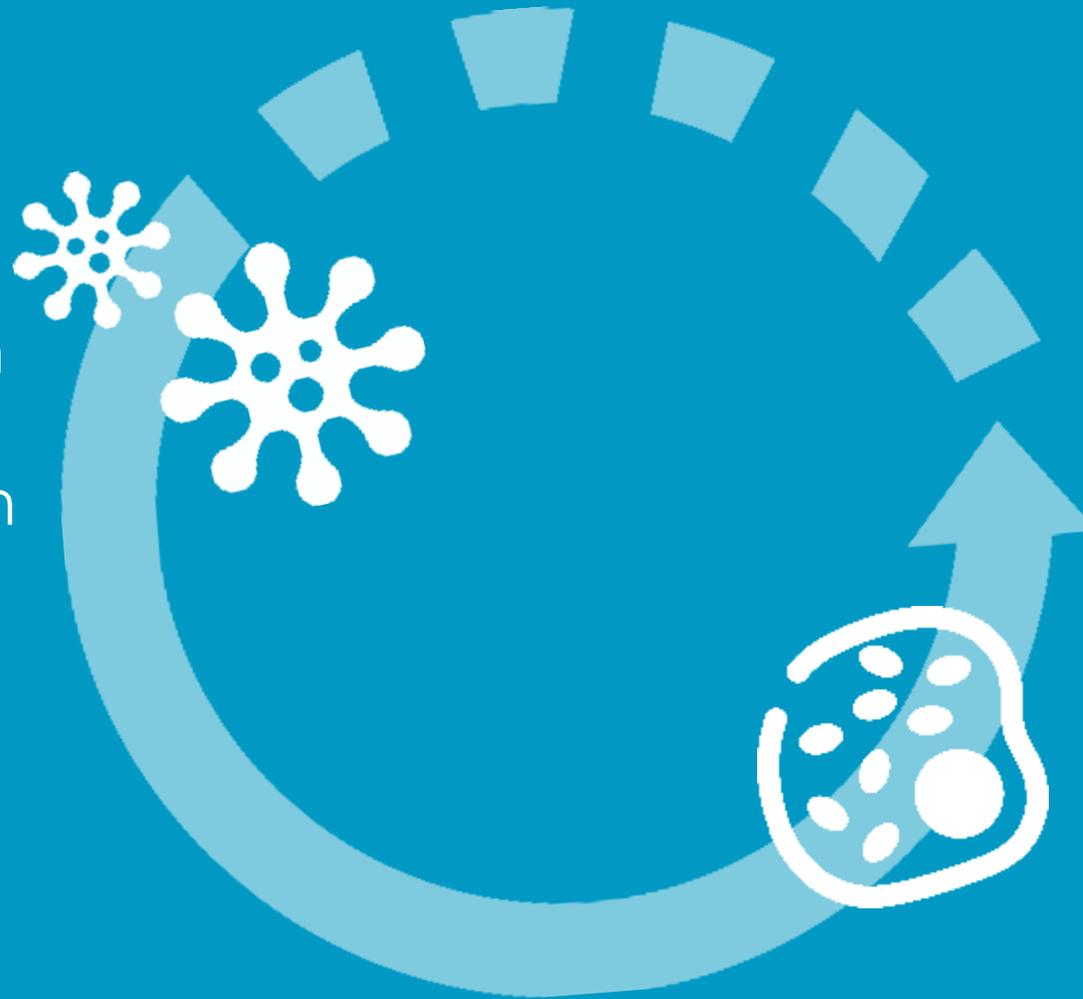
Diese Abbauprodukte induzieren eine Immunantwort (Makrophagen und Neutrophile) und führen zur Freisetzung von freien Radikalen und Enzymen zur Beseitigung der Infektion.



Dabei treten
weitere
Gewebsschäden
auf!

Nicht-infektiöse Genese

Eine Autoimmunreaktion beginnt mit einer Antigen-spezifischen Immunantwort (T-Zellen und B-Zellen) der okulären Antigene.



Autoantikörper können spezifische Antigene binden, das Komplement wird aktiviert und Makrophagen werden lokal rekrutiert.



Dies führt zu
direkten
Gewebsschäden



Klassifizierung nach Verlauf

Akut

Plötzlicher Beginn, begrenzte Dauer

Rezidivierend

Wiederholtes Auftreten akuter Schübe mit therapiefreien Pausen von mind. 3 Monaten (Rezidiv = Rückfall)

Chronisch

Persistierende Uveitis, welche nach Absetzen der Therapie wieder auftritt (innerhalb von 3 Monaten)

Remission

Wenn auch nach Absetzen der Medikamente nach 3 Monaten noch inaktiv

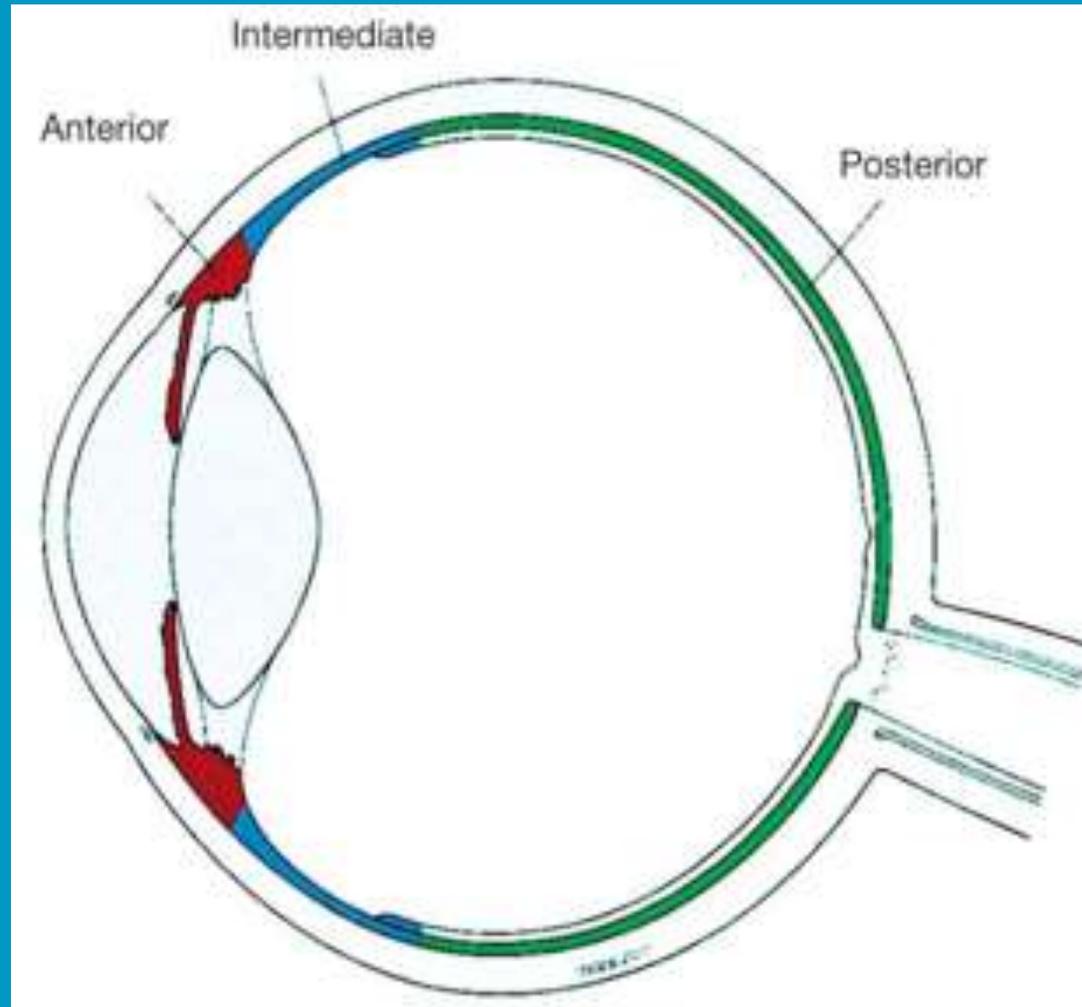
Anatomische Klassifikation



Lage:

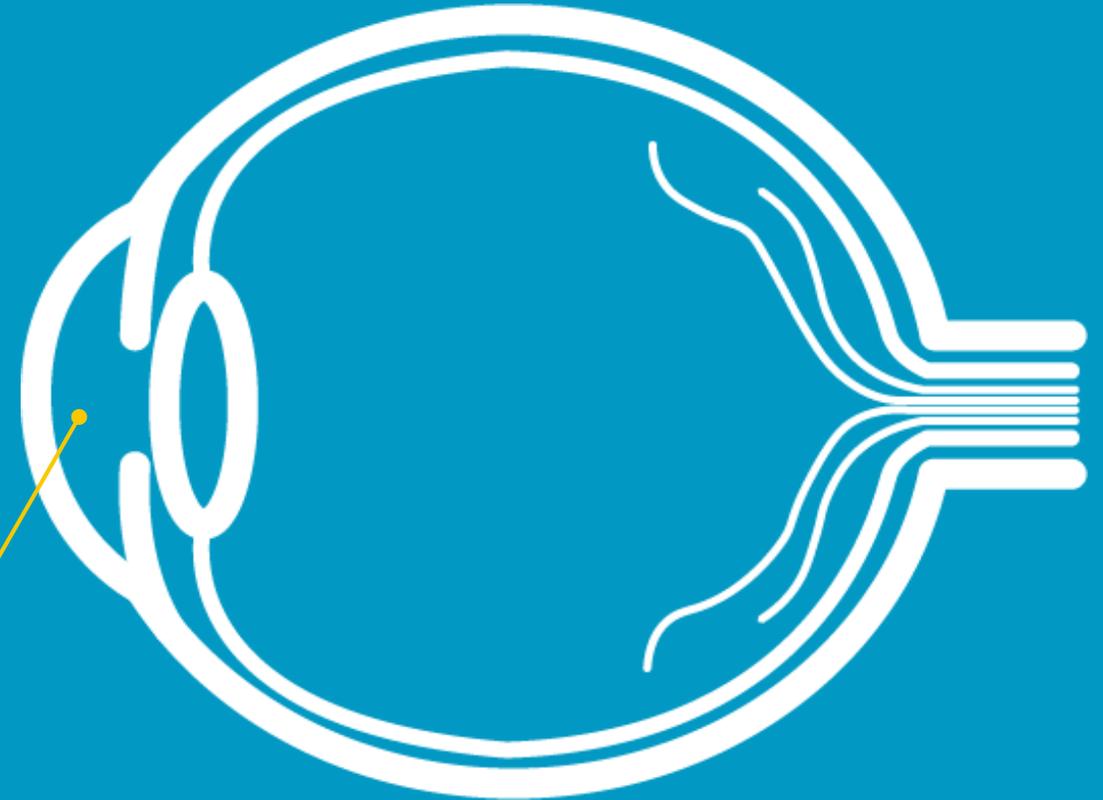
- Uveitis anterior
- Uveitis intermedia
- Uveitis posterior
- Panuveitis (diffus)

Alle Formen der Uveitis bergen die prinzipielle Gefahr der Erblindung. 12-15% aller Uveitiden sind eine Uveitis posterior, eine damit seltene, aber potenziell schwer verlaufende Erkrankung mit einer schlechten Prognose.

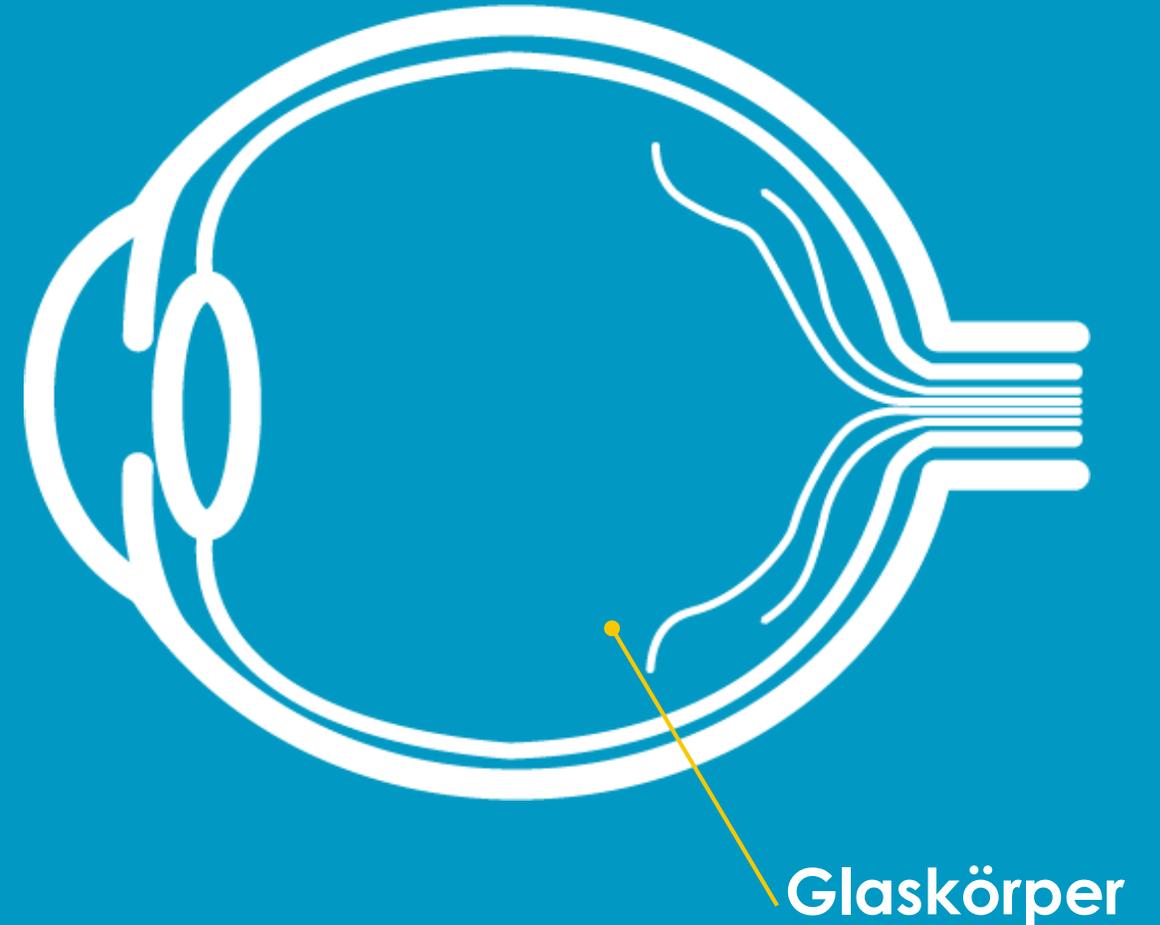


Typ	Primärer Ort der Entzündung	Manifestation
Uveitis anterior	Vorderkammer	Iritis anteriore Zyklitis Iridozyklitis

Vorderkammer

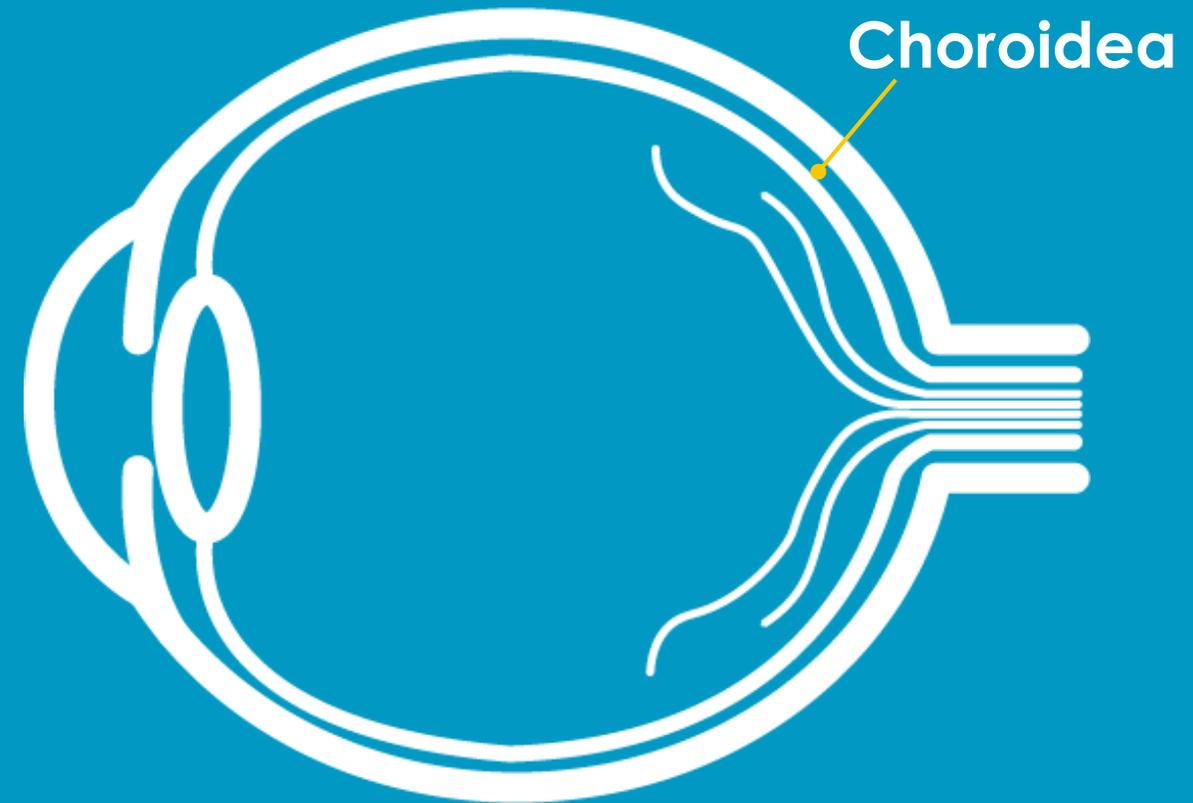


Typ	Primäre Ort der Entzündung	Manifestation
Uveitis anterior	Vorderkammer	Iritis anteriore Zyklitis Iridozyklitis
Uveitis intermedia	Glaskörper	Vitritis oder Hyalitis/ posteriore Zyklitis Pars planitis



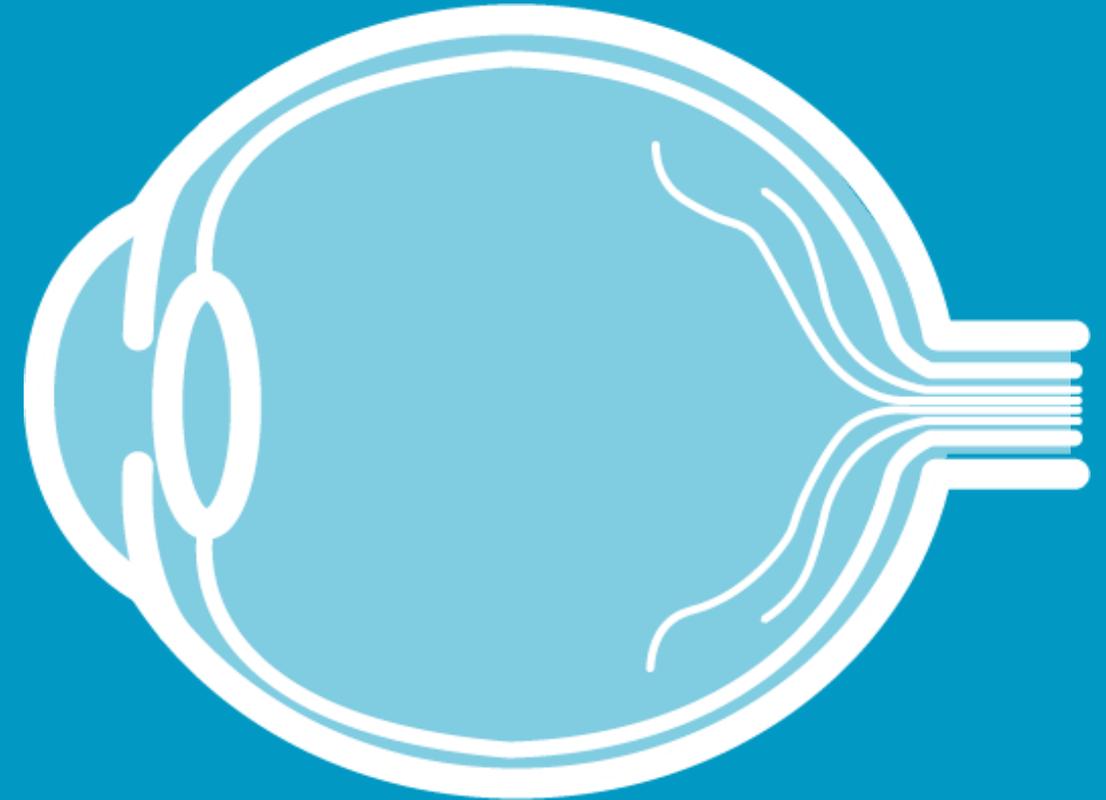
Betrifft die hintere Augenkammer, Teil des Ziliarkörpers und des Glaskörper

Typ	Primäre Ort der Entzündung	Manifestation
Uveitis anterior	Vorderkammer	Iritis anteriore Zyklitis Iridozyklitis
Uveitis intermedia	Glaskörper	Vitritis oder Hyalitis posteriore Zyklitis Pars planitis
Uveitis posterior	Choroidea	Choroiditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis



Im hinteren Augenabschnitt, einschließlich Netzhaut und Aderhaut

Typ	Primärer Ort der Entzündung	Manifestation
Uveitis anterior	Vorderkammer	Iritis anteriore Zyklitis Iridozyklitis
Uveitis intermedia	Glaskörper	Vitritis oder Hyalitis posteriore Zyklitis Pars planitis
Uveitis posterior	Choroidea	Choroditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Gesamte Uvea betroffen	diffus



Entzündung des gesamten Uvealtrakt
(vorderer und hinter Augenabschnitt)

Die Symptome bei der Uveitis hängen im Allgemeinen vom **Ort** der Entzündung in der Uvea ab, was bei der Unterscheidung zwischen anteriorer und posteriorer Uveitis nützlich ist.

Nur durch eine **gründliche Augenuntersuchung** kann die Diagnose bestätigt werden

Die Symptome des Patienten sind weniger nützlich für die weitere Klassifizierung wenn es sich um eine intermediäre- oder Pan-Uveitis handelt.

Beginn und Dauer der Symptome am Auge bieten einen Hinweis auf die Ursache der Erkrankung.

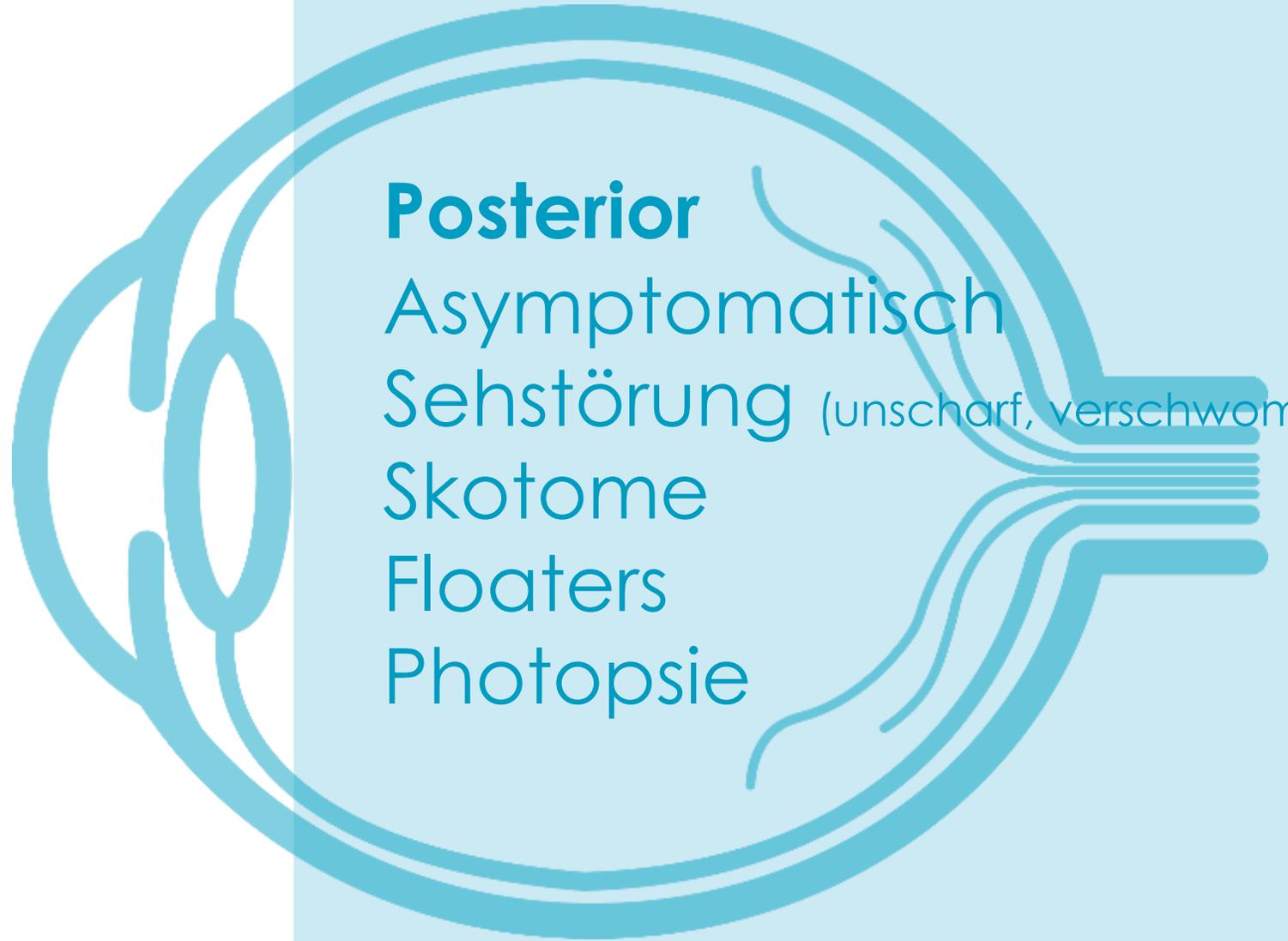
Symptome einer Uveitis

Anterior

Rötung
Schmerzen
Photophobie
Tränen

Posterior

Asymptomatisch
Sehstörung (unscharf, verschwommen)
Skotome
Floaters
Photopsie



Bei der posterioren Uveitis kommt es typischerweise durch die Entzündung und Ödembildung zu einer **Schädigung der Photorezeptorzellen**, die das Sehvermögen beeinträchtigt.

Uveitis ist sehr variabel in Bezug auf die klinischen Manifestationen und den Krankheitsverlauf.

Kann **alleinstehend** auftreten

z. B., idiopathische Uveitis & Birdshot-Chorioretinopathy

Teil einer **systemischen Erkrankung**

z.B. Morbus Behcet oder juvenile idiopathische Arthritis

Eines oder beide Augen

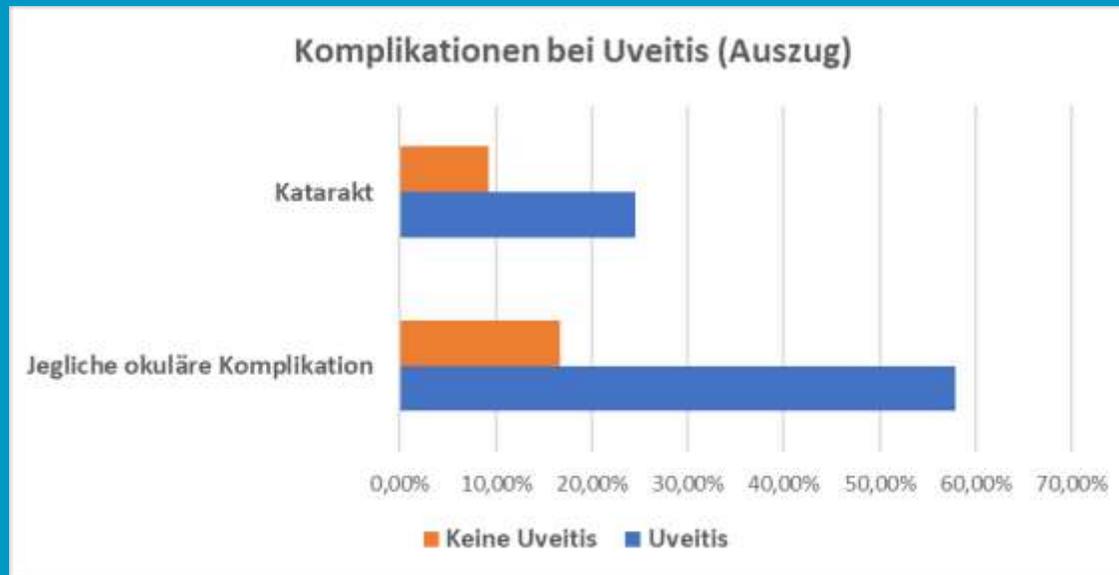
Bilaterale Ausprägung meist bei systemischer Erkrankung

Therapieziele bei Uveitis

- Abklingen der aktiven intraokulären Entzündung
 - Rezidive verhindern, Schubdauer verkürzen
 - Visus-bedrohende Komplikationen vermeiden
 - Nebenwirkungen der Langzeit-Therapien vermindern
-
- Denn: Eine fortwährende okulare Entzündung verschlechtert den Visus – kumulative Schädigungen vermeiden!

Ist das so?

- Komplikationen kommen bei Uveitis deutlich häufiger vor als bei anderen Augenerkrankungen



Prognostische Faktoren bei Uveitiden

- Zeit bis zum Uveitis-Spezialisten
- Dauer der Erkrankung
- Eher „posteriore“ Erkrankung
- Anzahl erlebter Schübe
- Komplikationen wie z.B. CMÖ, Glaukom

Therapieziele bei Uveitis

Entzündung unterdrücken;
Rezidive vermeiden!!!

Entzündung

- Episodisch
- Chronisch

Kumulativer
Schaden

- CMÖ, Neovaskularisation, Glaukom
- Katarakt, Netzhautablösung etc.

Visusverlust

- reversibel
- irreversibel

Ursachen der Uveitis

können unterteilt werden in:



Infektiöse Formen

wie z.B.

Herpes-simplex-Virus (HSV),
Herpes Zoster Virus,
das Zytomegalievirus (CMV),
HIV, Borreliose,
Toxoplasmose, Tuberkulose,
Syphilis, und Histoplasmose.



Nicht-infektiöse Formen

wie z.B.

seronegative
Spondylarthritiden,
entzündliche
Darmerkrankungen,
Autoimmunerkrankungen,
Sarkoidose, multiple
Sklerose, und
Traumata am Auge.



Idiopathische Formen

(am häufigsten)

Keine bekannte
Ursache

Wichtig!

- Da in der Regel bei der Therapie Medikamente eingesetzt werden, die das Immunsystem unterdrücken, muss eine infektiöse Uveitis unbedingt ausgeschlossen werden!!!
- Es helfen die Leitlinien
 - 14a Uveitis anterior
 - 24a Uveitis intermedia
 - 24b Nicht-infektiöse Uveitis posterior
 - Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und entzündlicher Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis

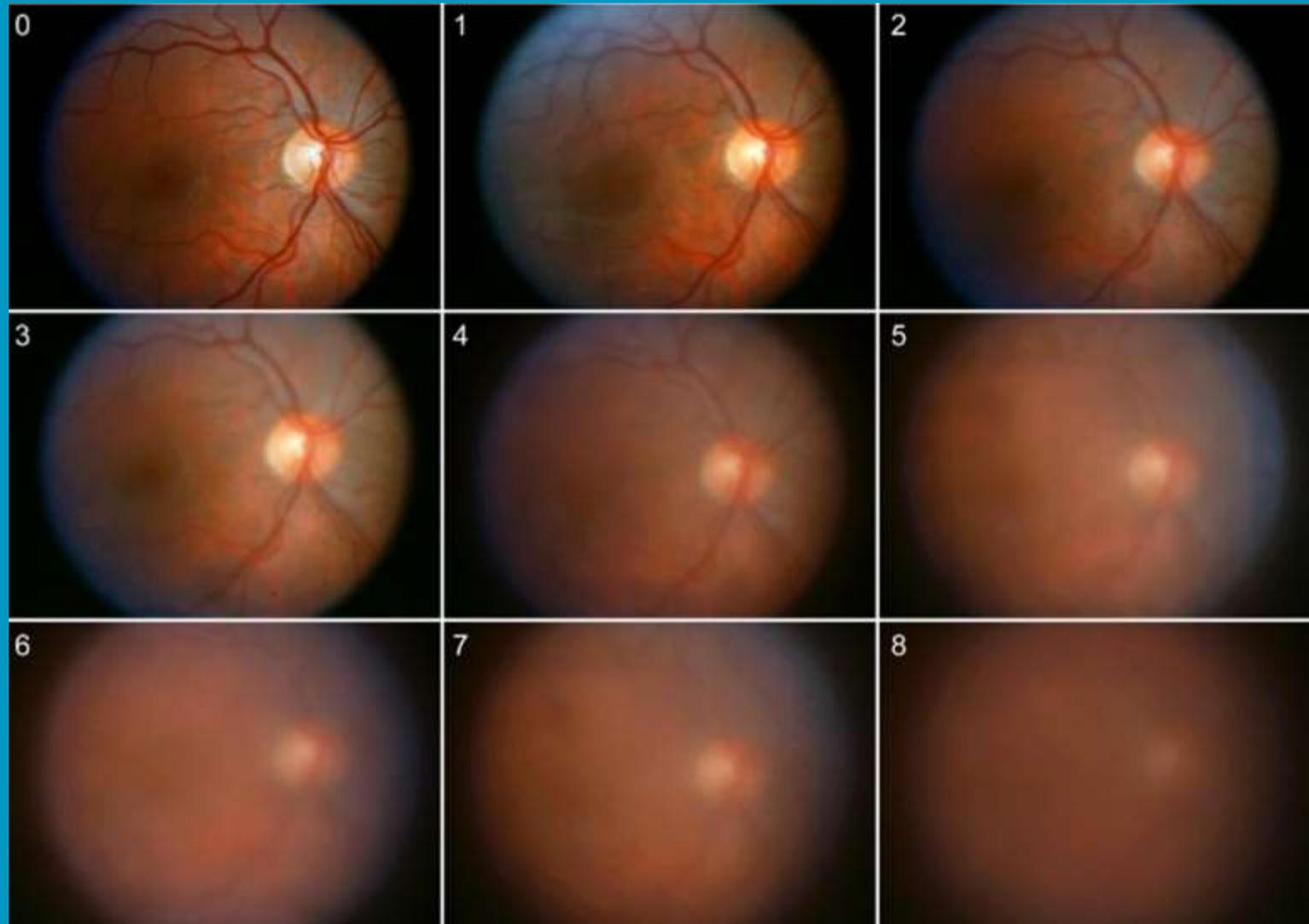
Diagnostisches Vorgehen

- Bestimmung der Lokalisation der Entzündung und Klassifikation gemäß SUN-Kriterien
- Bestimmung des Schweregrades der Entzündung gemäß SUN-Kriterien
- Möglichst frühzeitige Diagnose und ggf. Therapie von Erkrankung, Rezidiven und Komplikationen
- Untersuchung hinsichtlich assoziierter Erkrankungen und differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Genese sowie ggf. Identifizierung einer möglichen Systemerkrankung

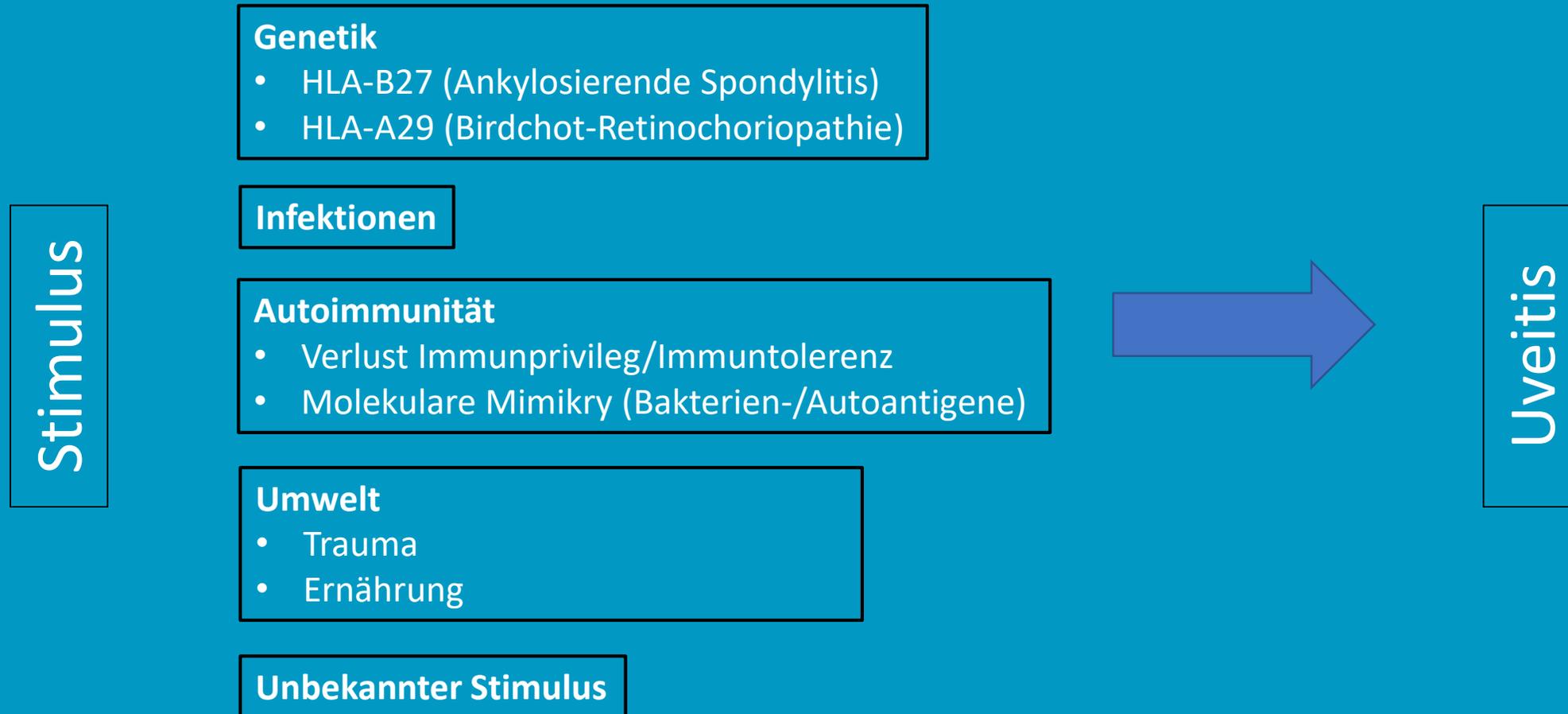
Diagnostisches Vorgehen

- Bestimmte Symptome kommen vor (oder auch nicht)
 - Beispiele: Heterochromie, Hypopyon, Irisgranulome
- Andere dienen der Aktivitätsbestimmung
 - Beispiele: Anzahl Vorderkammerzellen, Glaskörpertrübungen
- Wichtig: Immer komplette Untersuchung (Mydriasis, Tensio) – Kombination aus Befunden kann auf Ätiologie hinweisen
- Fotodokumentation zur Verlaufskontrolle wichtig

Glaskörper-Trübung
„Vitrious Haze“



Diagnostisches „Work-Up“



Was gehört denn so dazu? (Beispiele)

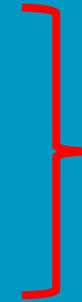
- Anamnese Bewegungsapparat – was kann sich dahinter verbergen?
 - Arthritis, M. Behçet, Sarkoidose, SLE, Juvenile idiopathische Arthritis
 - Borreliose, Syphilis
 - ...
- Kopf, ZNS, Haut, Serologie, Bildgebung (MRT, Röntgen/CT Thorax)
- Ggf. Proben – VK-Punktion, diagnostische Vitrektomie, chorioretinale Biopsien

Umfangreiche augenärztliche Untersuchung

- Nach durch Anamnese erstellter Verdachtsdiagnose
 - Funduskopie
 - OCT
 - FAG, ICG
 - OCT-A
 - Fundus-Autofluoreszenz
- Bei Bedarf auch
 - Abklärung Hornhaut-/Sklerabeteiligung
 - Elektrophysiologie

Infektionen als Ursache einer Uveitis

- Viren – Herpes
 - Herpes simplex, Herpes Zoster, EBV, CMV
- Neu: Dengue-, Chikungunya-Viren



(Meist)
Anteriore
Uveitis

- T-T-T
 - Toxoplasmose-Treponema-Tuberkulose
- HIV
 - Cave: Sekundärinfektionen (z.B. Candida albicans)



(Meist)
Posteriore
Uveitis

Wichtig!

- Häufig erbringt erst und nur die intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit Erfolg in Diagnose und Therapie
- Daher müssen und sollen die Erstdiagnose und wichtige therapeutische Entscheidungen möglichst in einem spezialisierten Zentrum getroffen werden.



Die **frühzeitige Überweisung** an einen Ophthalmologen mit Erfahrung in der Behandlung der Uveitis ist **unbedingt notwendig**.

Behandlung der nicht-infektiösen Uveitis

Die Behandlung zielt auf eine **sofortige** und **langfristige Kontrolle** der Erkrankung. Bei der Auswahl der Wirkstoffe stehen Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vordergrund.



Substanzen zur sofortigen Krankheitskontrolle sind **möglicherweise nicht** für die langfristige Behandlung geeignet und umgekehrt.

Sofortige Krankheitskontrolle bedeutet hier die sofortige Bekämpfung der aktiven Entzündung mit Substanzen, die langfristig **möglicherweise nicht** nachhaltig wirken; hoch dosierte Kortikosteroide gehören beispielsweise in diese Kategorie.

Behandlung der nicht-infektiösen Uveitis

Der **entscheidende** erste Schritt in der Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen ist die **sofortige Krankheitskontrolle**.

Die langfristige Krankheitskontrolle umfasst die **Prävention eines Entzündungsrezidivs** nach Deaktivierung.

Erschwert wird dies durch **zahlreiche Nebenwirkungen**, aufgrund derer die überwiegend zur unmittelbaren Krankheitskontrolle eingesetzten **Kortikosteroide** für eine Langzeittherapie kontraindiziert sind.

zystoides Makulaödem

Glaukom

choroidale Neovaskularisation

Die U. posterior ist bei Uveitis-Patienten **die häufigste Ursache für den Verlust des Sehvermögens**. Verschiedene Vorgänge können dafür verantwortlich sein:

subretinale Fibrose

Katarakt

Optikusatrophie

Netzhautablösung



Die **größte Herausforderung**
in der Praxis ist meist die
langfristige Kontrolle der Uveitis.

Implikationen für die Behandlung

Kortikosteroide

greifen in die normale Funktion des Immunsystems ein

schalten verschiedene entzündungsfördernde Gene aus

Immunsuppressiva

hemmen/unterbinden die Aktivität des Immunsystems

Unbedingt bedenken:

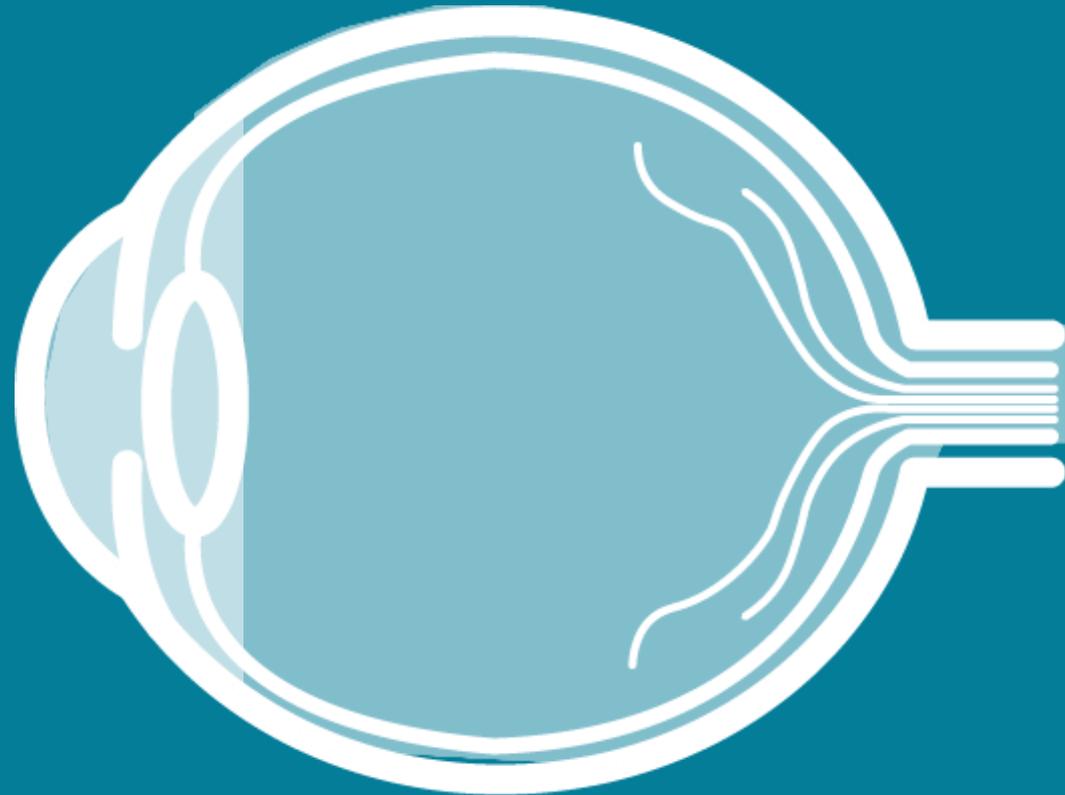
Solche Therapien sind bei einer infektiös verursachten Uveitis nicht angezeigt.

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Steroiden, ist die zuverlässige Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung.

Eine Steroidgabe bei infektiöser Uveitis kann sich schwerwiegend auf das Sehvermögen auswirken.

topisch: Steroid-Augentropfen

Vorrangig angezeigt bei Uveitis anterior oder als adjuvante Therapie bei systemischer Behandlung der Panuveitis, da nur sehr geringe Mengen in den hinteren Augenbereich gelangen.



topisch:

Steroid-Augentropfen

Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung mit Kortikosteroidtropfen ist eine sehr **häufige Verabreichung** zu Beginn der Therapie.

Für **optimale Wirksamkeit** ist wie bei der systemischen Therapie die **absolute Therapietreue seitens des Patienten** erforderlich. Der häufigste Grund für ein Therapieversagen bei der Entzündungsbekämpfung mit topischen Kortikosteroiden ist die zu geringe, respektive zu seltene Dosierung des Wirkstoffs.

lokal:

Injektionen; Implantate

Fluocinolonacetonid-Implantat
Dexamethason-Implantat

Triamcinolonacetonid –
intravitreal, parabulbär

Nebenwirkungen

erhöhter Augeninnendruck
Katarakt
Endophthalmitis
Schmerzen
Hypotonie

Die bei dieser Methode vergleichsweise geringe systemische Steroidbelastung **erspart dem Patienten die üblichen Komplikationen einer systemischen Steroidtherapie.**

Rezidive erfordern möglicherweise **wiederholte Injektionen**; das Auslassen von Injektionen kann das **Behandlungsergebnis beeinträchtigen**; dann **hohe Behandlungslast**; **Gefahr von Nebenwirkungen bei wiederholten Eingriffen.**

Häufiger bei unilateraler Uveitis angewendet.

systemisch

Prednisolon

Nebenwirkungen

Cushing-Habitus:
Vollmondgesicht
Aurdünnung der Haut
Gewichtszunahme
Erschöpfung

Unterstützt die **langfristige Krankheitskontrolle** bei intraokularen Entzündungen.

Die systemische Therapie ist insbesondere bei der **Behandlung der bilateralen Uveitis** im Zusammenhang mit einer systemischen Entzündung sinnvoll, hat jedoch **verschiedene unerwünschte systemische Nebenwirkungen**.

Hinweis: Zum Erreichen einer therapeutisch wirksamen intraokularen Wirkstoffkonzentration sind möglicherweise hohe Dosen systemischer Steroide erforderlich.

Systemische Immunsuppression

Antimetabolite

z. B. Methotrexat, Azathioprin,
Mycophenolat

Calcineurinhemmer

z. B. Ciclosporin, Tacrolimus

Alkylanzien

z. B. Cyclophosphamid,
Chlorambucil

Nebenwirkungen

Diarrhoe

Übelkeit

Erbrechen

Infektanfälligkeit

Systemische Steroide **verringern das intraokulare Entzündungsgeschehen**. Nebenwirkungen oder ein unvollständiges Ansprechen auf die Therapie haben jedoch unter fachärztlicher Behandlung bei Erblindungsgefahr zur **vermehrten Anwendung einer Zweitlinien-Therapie mit Immunsuppressiva** geführt.

Sie können einem Behandlungsschema auf Basis von Kortikosteroiden **hinzugefügt** werden, um hoch dosierte systemische Steroide zu vermeiden oder **bei einer Steroidunverträglichkeit als Monotherapie angewendet werden (steroidsparende Behandlungsoption)**.

Die sichere Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie durch den Ophthalmologen erfordert eine **allgemeinmedizinische Ausbildung** oder die Zusammenarbeit mit einem Allgemeinmediziner vor Ort.

Evtl. sind **häufige** Laborkontrollen erforderlich.

Biologika

Humira

(Adalimumab)

Remicade

(Infliximab)

Nebenwirkungen

Reaktionen an der
Injektionsstelle

Infektionen aufgrund der
Wirkung auf das Immunsystem

Der Tumornekrosefaktor- α (TNF α) ist als Signalprotein (Zytokin) an **systemischen Entzündungsreaktionen** beteiligt.

Die systemische Gabe selektiver TNF α -Inhibitoren, wie Humira und Remicade, ermöglicht wahrscheinlich eine **punktuelle Hemmung der Immunfunktion**.

Selektive TNF α -Inhibitoren kommen in der Behandlung der chronischen nicht-infektiösen Uveitis (posterior) zum Einsatz; **häufig in Fällen, bei denen andere Behandlungsansätze erfolglos waren**.

Uveitis – eine (Augen-)Erkrankung mit vielen Facetten?

- Unbedingt!!!
- Eine sehr variable, herausfordernde Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Erscheinungsbildern, Symptomen, Verläufen und Risiken.
- Sowohl die Diagnose wie auch die Therapie stellen eine Herausforderung dar, die oft nicht nur den Augenarzt fordert, sondern einer interdisziplinären Zusammenarbeit bedarf.

kuje

Ευχαριστώ

難う

Obrigado

谢谢

תודה

Merci

Dank

Gracias

Thank you

Grazie

ありがとう

감사합니다

شكرا