

Uveitis

Johannes-Peter Haas

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Die Vorderkammer des Auges stellt immunologisch eine sogenannte „immunoprivileged site“ dar, d.h. eine Region in der normalerweise keine spezifische Immunreaktion stattfindet. Nur so kann bei ständigem Kontakt mit der Außenwelt eine fortwährende Inflammation, welche die Transparenz der brechenden Medien einschränken würde, verhindert werden.

Es gibt eine Fülle von verschiedenen Krankheitsbildern, die eine Uveitis hervorrufen können (siehe Tabelle 1). Am häufigsten findet sich die Uveitis bei der JIA, sie kann allerdings auch bei Vaskulitiden, Kollagenosen, der Sarkoidose, der Lyme-Borreliose, dem CINCA/NOMID Syndrom und im Rahmen von Infektionen bei immunkompromittierten Patienten auftreten [23].

Die anatomische Einteilung erfolgt nach der Lokalisation der Entzündung innerhalb des Auges:

1. *Uveitis anterior*: vorderer Bereich der Uvea, vor allem der Iris und des Ziliarmuskels. Sind nur Zellen in der Augenvorderkammer, spricht man von einer *Iritis*, sind auch wenige Zellen hinter der Linse, u. a. im vorderen Glaskörper, spricht man von einer *Iridozyklitis*. Begleitend können Ödeme der Macula und/oder der Papille auftreten.
2. *Uveitis intermedia*: mittlerer Abschnitt der Uvea. Sammeln sich die Entzündungszellen im Glaskörperraum, spricht man von Schneebällen (engl.: *snowballs*). Begleitend können eine *Periphlebitis retinae* (Gefäßentzündung von Netzhautvenen, Vaskulitis), ein Maculaödem und ein Papillenödem auftreten.
3. *Uveitis posterior*: entzündliche Veränderungen (Infiltration mit Entzündungszellen) auch an Netz- und Aderhaut. Je nach Befall *Retinitis*, *Chorioiditis* und *Chorioretinitis* bzw. *Retinochorioiditis*.
4. *Panuveitis*: Entzündung in allen 3 Abschnitten

Tabelle 1: Differentialdiagnostik der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen [17, 25]

Gruppe	Erkrankung	Konjunktivitis	anterior	Inter-media	posterior
		Panuveitis			
Autoimmun	JIA:				
	• Oligo-JIA		X	x	X
	• Poly-JIA		X	x	
	• Entesitis assoziierte JIA	X	X	x	
	• Psoriasis-JIA		X	x	
	Morbus Behçet	X	X	X	X
	Kawasaki Syndrom	X	X		
	SLE			X	X
	Takayasu Arteriitis				X
	Granulomatöse Polyangiitis	X		X	X
Cogan Syndrom				X	
Autoinflammatorisch	Sarkoidose (Blau Syndrom)		X	X	
	CAPS:				
	• FCAS	X			
	• Muckle-Wells Syndrom	X	X	X	
CINCA/NOMID		X	X	X	
Infektiös	Borreliose		X	X	
	Toxoplasmose				X
	Kongenitale Syphilis	x		X	X
	Endogene Enophthalmitis (Streptokokken, Pseudomonas, Candida bei Früh- und Neugeborene)	X	X	X	X
	Toxocariasis				X
	Tuberkulose	x	X	X	x
	EBV	x	X	X	X
	HIV	x	X		
	HSV		X	X	x
	Mumps	x	X		
	VZV	x			X
Idiopathisch	Meist Mädchen 10-15 Lbj. (ca. 1/3 d.F. insgesamt)		X	X	x
Andere	Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis Syndrom (TINU)		X		
	Retinoblastom		x	x	
	Fuchs-Heterochrome-Iridozyklitis		X	X	
	IgA-Mangel (inkl. CVID)	X	x		

X – bezeichnet die regelhafte Manifestationslokalisation. x – eine mögliche Lokalisation. Beachte: viele Formen verlaufen ohne Beteiligung der Konjunktiven

Die Lokalisation hat wesentlichen Einfluss auf die subjektiven Beschwerden des Patienten und damit auf die Früherkennung. Zu Beginn der Entzündung wird eine Uveitis nur bei Beteiligung der Konjunktiven als unangenehm und schmerzhaft von den Patienten

empfunden. Auch das für Laien sichtbare Frühsymptom der konjunktivalen Injektion entsteht nur bei Mitbeteiligung der vorderen Abschnitte. Die Uveitis intermedia bzw. die posteriore Uveitis sind fast immer initial symptomlos, aber auch die Uveitis anterior bei Oligo-JIA kann ohne subjektive Beschwerden beginnen. Die Patienten erleben dann erst die Einschränkungen des Visus, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr therapierbare Dauerschäden am Auge entstanden sein können. Daher ist bei Patienten mit Uveitis ein regelmäßiges Screening der Augen essentiell.

Die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist u.a. mit dem Auftreten einer chronischen anterioren Uveitis assoziiert, die allerdings zumeist subjektiv asymptomatisch beginnt. D.h. die betroffenen Kinder haben kein Augenbrennen, keine konjunktivale Reizung o.ä., sondern beklagen Sehstörungen häufig erst, wenn bereits Folgeschäden eingetreten sind. Eine Uveitis findet sich bei 12% aller Kinder mit JIA, insbesondere bei der Oligoarthritis (in 15-40%) als asymptomatische Uveitis anterior. Sie korreliert mit dem Nachweis von ANA und ist mit den HLA-Allelen HLA-DRB1*1104 und HLA-DRB1*08 assoziiert [6, 7]. Patienten mit „extended Oligoarthritis“ haben ein höheres Risiko (ca. 25%) als bei der persistierenden Form (ca. 16%). Aber auch bei Psoriasisarthritis (bei Kleinkindern bis 20%), der seronegativen Polyarthritis und der undifferenzierten Arthritis (ca. 5-10%) besteht ein erhöhtes Risiko für die Uveitis anterior [11].

Im Gegensatz hierzu zeigen Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis ein erhöhtes Risiko (von 5-10%) für eine symptomatische anteriore Uveitis, die mit einer Konjunktivitis einhergeht und daher vom Patienten und seiner Umgebung bemerkt wird. Bei Rheumafaktor-positiver Polyarthritis und bei Systemischer JIA [12] besteht keine nennenswerte Assoziation zum Auftreten einer Uveitis. Dennoch sollten auch diese Patienten ein Screening erhalten. Bei der S-JIA ist bei Auftreten einer Uveitis differenzialdiagnostisch an eine infantile Sarkoidose (Blau-Syndrom [28]) zu denken.

Der Beginn der Uveitis bei der JIA ist schleichend und führt v.a. bei jungen Kindern nicht zu bemerkbaren Symptomen, so dass in vielen Fällen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Spätschäden eingetreten sind. Eine augenärztliche Untersuchung mit Hilfe einer Spaltlampe kann zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung des Entzündungsprozesses beitragen und sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Tabelle 2: Empfehlungen zum Screening bei Uveitis (nach [9])

JIA Kategorie	ANA	Erkrankungsalter (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre)	Empfohlene Frequenz von Spaltlampenuntersuchungen (Monate - bei Kindern ohne vordiagnostizierte Uveitis)
Oligoarthritis	+	≤6	≤4	3*
RF- Polyarthritis	+	≤6	>4	6
Psoriasisarthritis	+	≤6	≥7	12
Unklassifizierte Arthritis	+	>6	≤2	6
	+	>6	>2	12
	-	≤6	≤4	6
	-	≤6	>4	12
	-	>6	n.r.	12
Entesitis-assoziierte Arthritis	n.r.	n.r.	n.r.	12
RF+ Polyarthritis	n.r.	n.r.	n.r.	12
Systemische JIA	n.r.	n.r.	n.r.	12
Patienten mit vordiagnostizierter Uveitis	n.r.	n.r.	n.r.	Angepasst an den individuellen Verlauf

*n.r. = nicht relevant; * im ersten Jahr der Erkrankung können 6-wöchl. Abstände sinnvoll sein (fehlende Studiendaten)*

Ein augenärztliches Screening mittels Spaltlampe auf Uveitis wird bei jedem Patienten mit JIA bei jeder stationären Aufnahme angestrebt. Seit Jahren existieren Empfehlungen zur Frequenz von Spaltlampenuntersuchungen bei Kindern mit JIA, die die wesentlichen Risikofaktoren: (I) Subtyp der Arthritis, (II) Alter bei Erkrankungsbeginn und (III) Nachweis von antinukleären Antikörpern berücksichtigen. Die aktuellste Empfehlung findet sich in der von Heiligenhaus et al. Zuletzt 2018 aktualisierten AWMF-Leitlinie [9] (siehe Tab. 2).

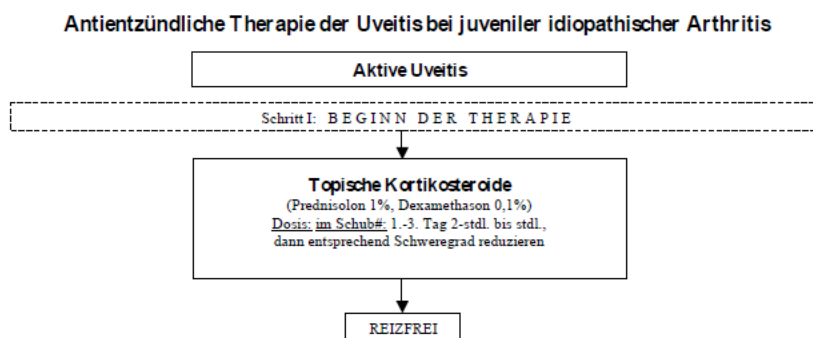
Therapie:

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Sie erfordert immer die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Ophthalmologen. Die aktuellen AWMF Leitlinien [9] empfehlen ein schrittweises Vorgehen mit zunächst topischen Steroiden. Im zweiten Schritt neben lokalen und systemischen Glucocorticoide den Einsatz von Methotrexat [14]. Bei Therapieversagern und auch bei Sarkoidose und M. Behçet haben anti-TNF α Antikörper (Adalimumab [13, 15, 18, 19] Infliximab [5, 8, 19, 20, 29] oder Golimumab [2, 3, 26]) ihre Wirksamkeit in guten Studien belegt. Adalimumab besitzt eine Zulassung zur Behandlung der kindlichen Uveitis (auch ohne JIA !). Enbrel ist bei der Therapie der akuten Uveitis deutlich weniger wirksam hat jedoch bei der Behandlung der JIA einen protektiven Effekt

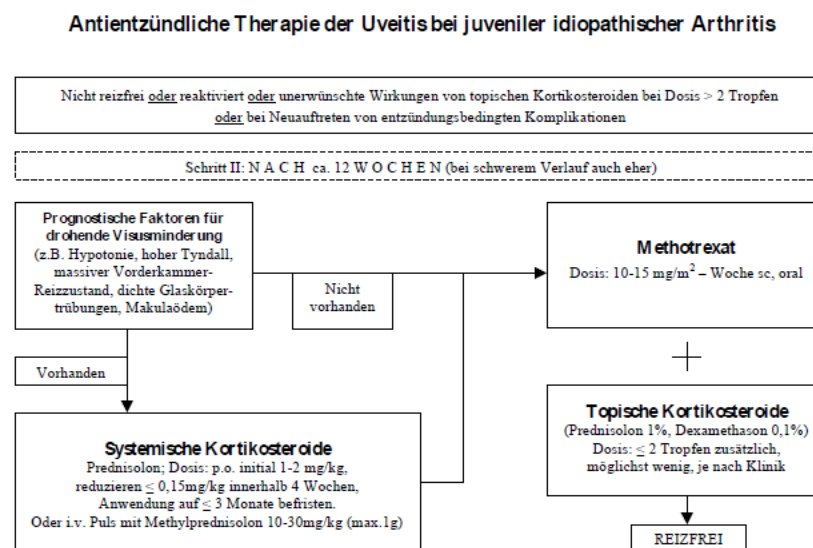
[27]. Als weitere Optionen bei Versagen der anti-TNF α Therapien stehen für Therapieversager weitere Biologika zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Abatacept [1, 4, 30], Tocilizumab [21, 22] und Rituximab [10, 16, 24] wurde bislang nur in Fallkohortenstudien nachgewiesen. Auch sind alle drei Medikamente nur als „off-label“ Therapie für die Uveitis verfügbar.

Abbildung 1: Therapiealgorithmen aus den aktuellen AWMF-Therapieempfehlungen zur Uveitis [9]

Therapiealgorithmus Schritt 1

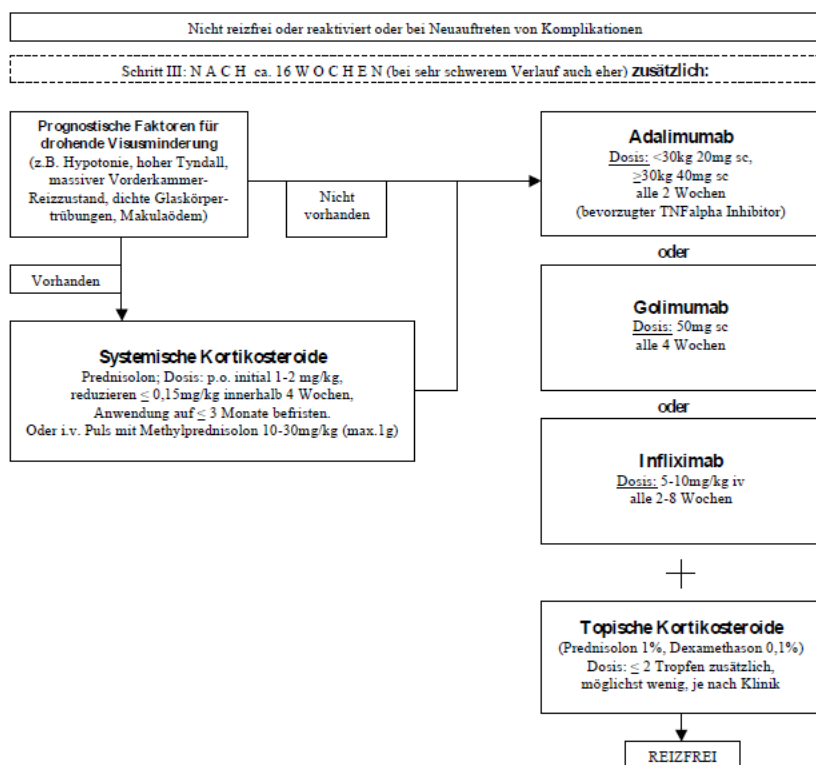


Therapiealgorithmus Schritt 2



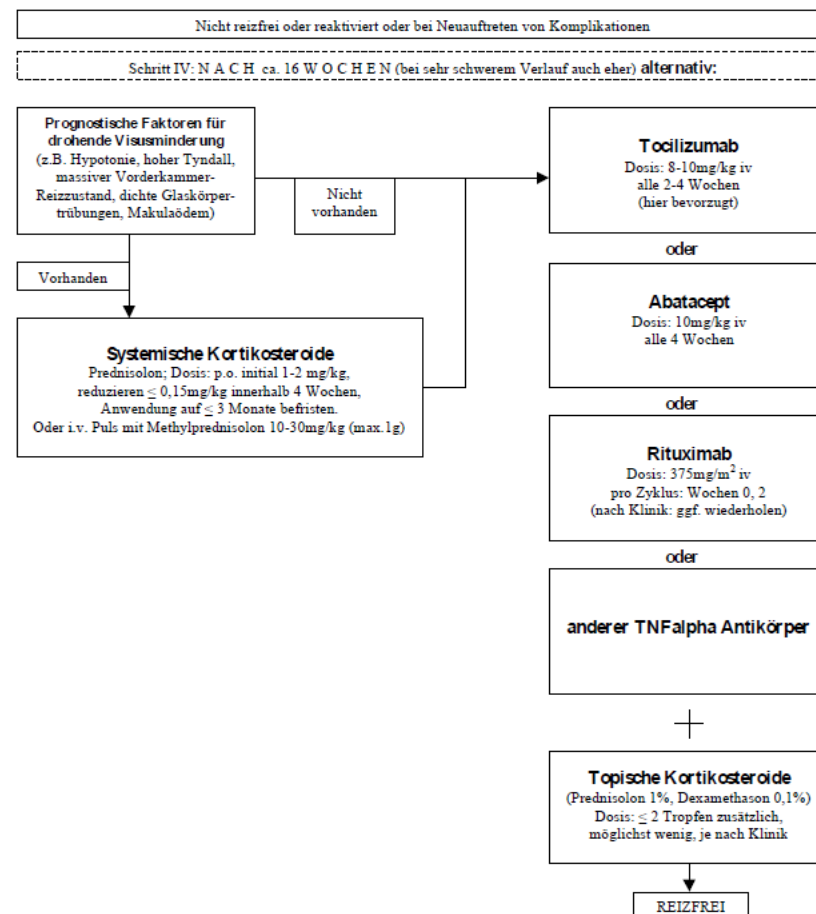
Therapiealgorithmus Schritt 3

Antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis



Therapiealgorithmus Schritt 4

Antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis



Literatur:

1. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T (2008) Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis- a case report. *J Rheumatol* 35:1897-1898
2. Cordero-Coma M, Salom D, Diaz-Llopis M et al. (2011) Golimumab for uveitis. *Ophthalmology* 118:1892 e1893-1894
3. Faez S, Lobo AM, Sobrin L et al. (2014) Treatment of seronegative spondyloarthritis-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol* 42:392-395
4. Foeldvari I (2014) Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*
5. Gedalia A, Khan TA, Shetty AK et al. (2015) Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clinical rheumatology*
6. Haas JP (2010) [Genetic background of juvenile idiopathic arthritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 69:488-495
7. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C et al. (1994) Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clinical and experimental rheumatology* 12 Suppl 10:S7-14
8. Heiligenhaus A, Horneff G, Greiner K et al. (2007) [Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood]. *Klin Monbl Augenheilkd* 224:526-531
9. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. (2018) Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis In:AWMF, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-012.html
10. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C et al. (2011) Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)* 50:1390-1394
11. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G et al. (2007) Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 46:1015-1019
12. Huggle B, Hinze C, Lainka E et al. (2014) Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course. *Pediatric rheumatology online journal* 12:28
13. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I et al. (2014) Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clinical and experimental rheumatology* 32:S58-62
14. Kalinina Ayuso V, Van De Winkel EL, Rothova A et al. (2011) Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 151:217-222
15. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B et al. (2014) Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes* 7:316
16. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L et al. (2016) Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 100:782-786
17. Samsom CM, Ekong A, Foster CS (2001) Uveitis in children: diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin* 41:199-216
18. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I et al. (2014) Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol* 66:2580-2589
19. Semeraro F, Arcidiacono B, Nascimbeni G et al. (2014) Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Drug Des Devel Ther* 8:341-348
20. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P et al. (2013) High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 40:1749-1755
21. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G et al. (2012) Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 39:1294-1295
22. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C (2014) Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm* 22:155-157
23. Tyndall A, Steiger U (1993) [Ocular manifestations of rheumatic diseases. Cooperation between internist/ophthalmologist]. *Klin Monbl Augenheilkd* 202:352-355
24. Umrans RMR, Shukur ZYH (2018) Rituximab for sight-threatening refractory pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Mod Rheumatol* 28:197-199
25. Wegscheider BL, De Smet MD (2008) Diagnostic evaluation of children with uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 48:9-19
26. William M, Faez S, Papaliodis GN et al. (2012) Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2:231-233
27. Windschall D, Muller T, Becker I et al. (2015) Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 34:61-69
28. Wouters CH, Maes A, Foley KP et al. (2014) Blau Syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 12:33
29. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM et al. (2013) Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol* 40:74-79
30. Zulian F, Balzarin M, Falcini F et al. (2010) Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:821-825