

Universitäts-Augenklinik Freiburg

Ärztlicher Direktor
Universitätsprofessor
Dr. Thomas Reinhard

Killianstrasse 5
79106 Freiburg
Tel.: 0761/270-40010

255. Augenärzteabend am 14.10.2011

1.	Dr. Eberwein	Steroide in der Behandlung von Hornhauterkrankungen
2.	Dr. van Oterendorp	Steroidresponse – klinische Fragestellungen
3.	Dr. Neß	Alternativen zu Steroiden bei Uveitis
4.	Prof. Agostini	Die CATT-Studie: Was ändert sich für unsere AMD-Patienten?

Steroide in der Behandlung von Hornhauterkrankungen

Dr. P. Eberwein, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Steroide wirken **antientzündlich, immunsuppressiv und angiostatisch**. Prednisolon-Acetat-Verbindungen penetrieren besser als Prednisolon-Phosphat-Verbindungen, diese besser als Dexamethason-Phosphat-Verbindungen. Bei akuten und starken Entzündungen empfiehlt sich folglich der Einsatz eines Prednisolon-Päparates, bei langfristigem Gebrauch der Einsatz eines konservierungsmittelfreien Dexamethason-Präparates.

Bei **autoimmun** bedingten entzündlichen Hornhautveränderungen werden lokale und ggf. systemische Steroide bereits von Beginn der Therapie an eingesetzt, da bei diesen Erkrankungen die Aufhebung der überschießenden Immunreaktion an der Hornhaut einen entscheidenden Faktor darstellt.

Bei der Behandlung **bakterieller Infektionen** der Cornea werden Steroide v.a. zur Vermeidung einer überschießenden Entzündungs- und Vernarbungsreaktion nach intensiver antibiotischer Therapie eingesetzt.

Bei **herpetischen Infektionen** der Cornea stellen Steroide eine entscheidende Säule der Therapie dar, sollten als Augentropfen jedoch erst nach Schluss vorhandener Epitheldefekte, ansonsten subkonjunktival appliziert werden. Generell gilt, dass Steroide immer in Kombination mit einer antiviralen Therapie eingesetzt werden. Hieraus ergibt sich, dass sie

- bei der *Dendritica* mit stromaler Beteiligung erst im späteren Verlauf (sonst Gefahr der Keratitis geographica),
 - bei ausschließlich *stromalen und endothelialen* Veränderungen von Beginn an eingesetzt werden.
- Systemische Steroide (in niedriger Dosierung) sind bei der *Herpes-Trabekulitis*, in Kombination mit einer systemischen antiviralen Therapie, dringend indiziert.

Prophylaktisch werden lokale Steroide **nach Keratoplastik** (perforierend oder lamellär) zur Reduzierung des Risikos für Abstoßungsreaktionen (und des chronischen Endothelzellverlustes) eingesetzt. Meist genügen 1-2 Tropfen Dexamethason AT langfristig, um das Transplantatüberleben zu verbessern.

Als unerwünschte **Nebenwirkungen** sind Steroidresponse, Kataraktentwicklung, Destabilisierung des Tränenfilms und eine erhöhte Infektionsgefahr zu nennen. Daher nur in Ausnahmefällen bei einer Verbandslinse und dann nur antibiotisch kombiniert.

Insbesondere bei chronischer Anwendung empfiehlt sich eine Prüfung alternativer entzündungshemmender Medikamente mit geringerem Nebenwirkungsprofil.

Calcineurininhibitoren (Ciclosporin AT, Tracrolimus / Pimecrolimus AS) können alternativ zur chronischen Behandlung von immunologisch bedingten Hornhauterkrankungen und einer schweren Keratokonjunktivitis sicca eingesetzt werden. Außerdem wurde für Makrolid-Antibiotika neben der antimikrobiellen Wirkung eine Entzündungshemmung beschrieben.

Steroidresponse – klinische Fragestellungen

Dr. C. van Oterendorp, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Inzidenz und Risikogruppen: *Normalbevölkerung:* Druckanstieg nach 4-wöchiger Behandlung mit Dexamethason 0,1 % AT: um ca. 30% 5-16 mmHg, ca. 5% > 16 mmHg. Bei *Kindern* eher etwas größeres Risiko vor allem im Alter unter 5 Jahren. Weitere Risikofaktoren bei Erwachsenen: *hohe Myopie* (> -5 Dioptrien), *rheumatische Bindegewebserkrankungen* und *Diabetes mellitus*.

Pathogenese: *Erhöhung des Abflusswiderstands im Trabekelmaschenwerk* durch strukturelle Veränderungen von Trabekelmaschenwerkszellen und extrazellulärer Matrix.

Applikationsformen, die einen Steroidresponse auslösen können:

Topisch: (Augentropfen/-injektionen, Hautsalben, vor allem im Gesicht) höchste Inzidenz; Druckanstieg *innerhalb weniger Wochen*. **Systemisch:** Druckanstieg deutlich langsamer (*oft mehrere Monate*) aber kontinuierlicher Anstieg über Jahre möglich.

Bronchial- und Nasenspray: äußerst geringes Risiko aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus der verwendeten Steroide. Auch bei bekannter Steroidresponse anwendbar.

Allgemein: **Chance für Drucknormalisierung nach Absetzen >95%. Latenz meist 1-4 Wochen.**

Sind Vexol, Eflumidex oder Lotemax Augentropfen eine Alternative?

Langsamere und weniger stark ausgeprägter Druckanstieg als bei Dexamethason und Prednisolon. *Intraokulare Wirksamkeit aber geringer* als bei Prednisolon.

Steroidresponse nach intravitrealer Depotinjektion (TAC oder Ozurdex):

Nach **Triamcinolon**-Injektion ca. 40% *behandlungsbedürftige Response*. Nach **Ozurdex** Druckanstieg um >10 mmHg bei ca. 33%. Bei beiden Medikamenten: Zur Druckregulation 1 topisches Medikament (neu oder zusätzlich) meist ausreichend. *Keine weitere Risikoerhöhung bei Re-Injektion*. Drucknormalisierung in der Regel ca. 6 Monate nach Injektion. Wenn möglich spontanen Rückgang abwarten. Operation (Glaukom-Operation oder Vitrektomie) nur bei nicht beherrschbarem Druckanstieg. Dann nach Einzelfallerfahrungen in unserer Klinik Trabekulotomie ab interno mit dem Trabektom gute Therapieoption.

Ist ein topischer Steroidtest vor intravitrealer Injektion sinnvoll?

Nein, da *Sensitivität 25%* und *negativ prädiktiver Wert nur 62%*.

Alternativen zu Steroiden bei Uveitis

Dr. T. Neß, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Eine Immunsuppression als Alternative zur Steroidtherapie bei Uveitis sollte erwogen werden, wenn der **initiale Therapiebedarf über 60 mg Prednisolon** liegt, **nach einem Monat keine komplette Remission** eingetreten ist, eine **Dauertherapie mit mehr als 7,5 mg Prednisolon** erforderlich ist oder **intolerable Nebenwirkungen** der Steroide auftreten.

Zur Auswahl stehen sowohl klassische Immunsuppressiva als auch Biologika.

Die **klassischen Immunsuppressiva** umfassen

Antimetaboliten (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil/säure, Leflunomid),

T-Zell Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus, LX 211),

Alkylantien (Cyclophosphamid, Chlorambucil).

Nur Cyclosporin ist in Deutschland zur Behandlung der Uveitis zugelassen. Der **Therapieerfolg** (komplette Remission) liegt für alle Substanzen nach 6 Monaten bei 40-50 % und nach 1 Jahr bei bis zu 2/3 der Patienten. Die niedrigsten Remissionsraten werden mit Cyclosporin A erreicht. Da sich die Wirkung der Immunsuppressiva nicht wesentlich unterscheidet, sollte für die Auswahl einer Substanz auch das **Nebenwirkungsprofil** beachtet werden. Insgesamt gibt es bei Uveitispatienten keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko der Entstehung von malignen Tumoren durch Immunsuppressiva, mit Ausnahme der *Alkylantien*, die ein *mindestens 1%iges Risiko der Entstehung von Malignomen* haben.

Alle Substanzen erfordern eine Therapieüberwachung. Hierfür stehen Informationsbögen des Rheumazentrums Südbaden oder der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Verfügung www.dgrh.de/therapieueberwachen.html

Biologika sind eine Gruppe von modernen Medikamenten, die natürlich vorkommenden Wirkstoffen entsprechen. In klinischen Einsatz in der Augenheilkunde sind **TNF α Antagonisten** (HLA B27 assoziierte Uveitis, juvenile idiopathische rheumatoide Arthritis, Morbus Behcet JIA) **Interferone** (IFN β bei Multipler Sklerose; IFN α bei M. Behcet und therapieresistentem Makulaödem) und **Anti CD20 Antikörper** (primär intraokulares Lymphom; Skleritis bei Morbus Wegener).

Bei den **TNF α Antagonisten** wirken die monoklonalen Antikörper im Gegensatz zum Rezeptorfusionsprotein gut bei der Uveitis. Kontraindiziert ist die Gabe von TNF α Antagonisten bei Multipler Sklerose und Tuberkulose. Zurzeit in Studien getestet werden: AIN457 (ein Antikörper gegen Interleukin 17), Sirolimus und FTY 720 (als Fingolimod zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen, LX211 (Kalzineurin-Inhibitor) und für Adalimumab (TNF α Antagonist).

Die CATT-Studie (CATT): Was ändert sich für unsere AMD-Patienten?

Prof. Dr. H. Agostini, Universitäts-Augenklinik Freiburg

[Studiendetails zur CAT-Studie: Zusammenfassung 254. Augenärzteabend: Dr. Stahl]

Neben der Wahl des Medikamentes erlaubt die CAT-Studie auch **Aussagen zu den Behandlungs- und Kontrollschema nach Injektion. Im Prinzip bestätigt die CAT-Studie, dass ein PRN-Schema zu ähnlich guten Visusergebnissen führen kann wie die regelmäßige monatliche Injektion von VEGF-bindenden Medikamenten.**

Im Vergleich der Studien zeigt sich auch, dass die bildgebenden Verfahren mit dem Spectral-Domain-OCT und die Behandlung durch IVOM, bis keine subretinale oder sub-RPE-Flüssigkeit mehr nachweisbar ist, der sensitivste Verlaufsparameter ist und eine frühe Indikation zur Reinjektion erlaubt, bevor es zu einem Visusabfall kommt. Die quantitative Netzhautdickenmessung spielt eine untergeordnete Rolle.

In Zukunft wird es notwendig sein, die Logistik für die monatlichen Erhaltungskontrollen aufzubauen, die nach Abschluss eines Injektionszyklus schon bei geringen morphologischen Veränderungen die Indikation zur erneuten Injektion rechtzeitig gestellt werden kann. Neben der **Verlaufskontrolle mit dem Spectral-Domain-OCT** ist bei diesen Erhaltungskontrollen die Erhebung der **Sehschärfe** sowie eine gezielte **Anamnese** nach plötzlicher Sehverschlechterung wichtig. Im Zweifelsfall muss eine funduskopische Untersuchung in Mydriase bzw. eine Angiographie angeschlossen werden.

Für die gemeinsame Betreuung des Patienten durch Operateur und betreuendem Augenarzt müssen die **Voraussetzungen für den Datenaustausch** geschaffen werden. Hierfür werden Netzwerklösungen wie das Augennetz Südbaden oder eine intensivere Zusammenarbeit mit den Augendiagnostik-Zentren oder Praxen mit Spectral-Domain-OCT notwendig sein.

Für die Universitäts-Augenklinik Freiburg wurde nebenstehendes **Behandlungs- und Kontrollschema** für Patienten mit exsudativer Makulaerkrankung ins-besondere bei AMD erarbeitet; jeder Injektion folgen eine bis zwei postoperative Kontrollen, welche im Schema nicht aufgeführt sind.

