

Immunsuppression bei Uveitis

Eine systemische Immunsuppression bei Uveitis ist dann erforderlich, wenn eine nicht-infektiöse Uveitis vorliegt. Ist eine kausale Therapie möglich, eine Spontanheilung zu erwarten oder eine Immunsuppression kontraindiziert, so ist keine Immunsuppression erforderlich. Bei einigen Erkrankungen, z.B. einer juxtapapillären Toxoplasmose ist neben einer kausalen Therapie eine Unterdrückung der Immunreaktion des Körpers erwünscht. Unterdrückung der Immunabwehr sind Steroide. Sie können sowohl lokal als Tropfen, Salben (anteriore Uveitis), periokular (zystoides Makulaödem, intermediäre Uveitis), intravitreal, oral oder intravenös als Akuttherapie. Kein konventionelles Medikament wirkt so schnell wie Steroide. Bei der oralen Steroidtherapie sollte mit einer Dosis von 1 mg/Kg Körpergewicht begonnen werden. Für eine Dauertherapie sollte die Dosis unter 10 mg Prednisolon Äquivalent täglich liegen. Ein Magenschutz ist nur bei entsprechender Anamnese nicht aber routinemässig erforderlich. Andererseits sollte bei längerer Therapie immer eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Calcium erfolgen. Eine Immunsuppression im engeren Sinn ist notwendig, wenn der Prednison Bedarf initial über 60 mg liegt, eine Dauertherapie mit mehr als 10 mg Prednison erforderlich ist oder intolerable Nebenwirkungen der Steroidtherapie auftreten.

Die Immunsuppressiva kann man in vier Klassen einteilen: 1. Antimetaboliten; 2. T-Zell-Inhibitoren, 3. Akylantien und 4. Biologika.

In die Gruppe der Antimetaboliten gehören Azathioprin (Imurek®), Methotrexat (Lantarel®, MTX®), Mycophenolat mofetil (Cellcept®) und Leflunomid (ARAVA®).

Alle diese Substanzen zeigen erst nach 8-12 Wochen einen Wirkungseintritt.

Azathioprin (Imurek®) hemmt die DNA Replikation und die RNA Transkription, wird oral mit einer Standarddosis von 2 x 50 mg eingenommen und darf nicht mit Allopurinol kombiniert werden. Es ist zugelassen für die Therapie von rheumatischen Erkrankungen, der Multiplen Sklerose und zur Prophylaxe der

Transplantatabstossung. **Methotrexat (Lantarel®, MTX®)** ist ein Folsäure-Analogen, das die DNA-Replikation stört. Es wird gut oral resorbiert, kann aber auch i.m., i.v. oder s.c. gegeben werden. Es wird einmal wöchentlich appliziert (7,5 – 25 mg), kombiniert mit der Gabe von 5 mg Folsäure 2 Tage später. Methotrexat ist bei rheumatischen Erkrankungen und bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis zugelassen. Daher bestehen bei Kindern auch gute Erfahrungen mit Methotrexat.

Mycophenolat mofetil (MMF) (Cellcept®) hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und wird oral gut resorbiert (Standarddosis 2 x 1g). Zugelassen ist Mycophenolat mofetil zur Behandlung und Prophylaxe der Transplantatabstossung.

Leflunomid (ARAVA®) hemmt die Pyrimidinsynthese und damit die DNA-Synthese und die T-Zellproliferation. Es ist zugelassen bei rheumatischen Erkrankungen und Vaskulitiden und wird oral gegeben.

Cyclosporin A (Sandimmun®), ein Pilzprodukt, ist ein T-Zell-Antagonist, der sowohl die T-Zellproliferation als auch die Zytokinproduktion der T-Zellen hemmt. Es ist als einziges Immunsuppressivum bei der Uveitis sowie zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und zur Prophylaxe der Transplantatabstossung zugelassen. Es wird eine Dosis von 2mg/kg – 5mg/kg gegeben. Im Gegensatz zur Behandlung im Rahmen der Transplantation erfolgt die Therapie nicht nach Spiegelkontrolle.

Die Auswahl des Immunsuppressivums erfolgt nach dem zu erwartenden Nebenwirkungsprofil. Hier unterscheiden sich die einzelnen Immunsuppressiva stärker als in ihrer Wirkung. Dies sollte neben dem Wirkungsmechanismus auch bei der Kombination mehrerer Immunsuppressiva berücksichtigt werden.

Nebenwirkung	Azthioprin	Methotrexat	MMF	Cyclosporin	Leflunomid
Magen-Darm	++	+	+++	+	+
Zytopenie	+	+	+	+	+
Nieren	-	+	-	+++	-
Leber	+(++)	++	(+)	+	++
Infektionen	+	+	+	(+)	+
Hypertonie	-	-	-	++	+
Sek. Tumoren	(+)	(+)	++	++	(+)
Besonderes			Lungenödeme Hauttumore Lymphome	Gingivahyperplasie Hypertrichose Hauttumore Lymphome	

Zur Überwachung sind regelmässige anfangs 14 tägig später 4 wöchige Kontrollen durch den Hausarzt erforderlich.

Laborparameter	Azthioprin	Methotrexat	MMF	Cyclosporin	Leflunomid
DIFF-Blutbild	X	X	X	X	X
Nierenwerte	X		X	X	
Urin	X		X	X	
Leberwerte	x	x	x		X
Blutdruck				x	x

Über das Rheumazentrum Südbaden gibt es für jedes Immunsuppressivum Patienten- und Hausarzt Informationen über das Nebenwirkungsspektrum und die erforderlichen Kontrollen mit Hinweisen, wie zu reagieren ist.

Cyclophosphamid (Endoxan) und Chlorambucil (Leukeran) sind alkylierende Substanzen, die die DNA und RNA sowohl von ruhenden als auch von teilenden Zellen schädigen. Sie können oral oder i.v. applizierbar. Eigentliche Indikation sind systemische, nekrotisierende Vaskulitiden. Bei der Uveitis werden sie bei serpinginöser Chorioiditis empfohlen. Aber auch Jahre nach der Behandlung besteht noch ein erhöhte Malignomrisiko.

Kontraindikation für eine systemische Immunsuppression sind: Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Knochenmarksuppression schwerer Nieren- (ARAVA, Cellcept) oder Leberschaden, schwere Magen-Darm-Erkrankung (Cellcept), Malignome, Hypertonie (Cyclosporin, ARAVA).

Unter den **Biologika** versteht man eine Gruppe von Medikamenten, die in den Aktivierungsstoffwechsel der Entzündungsreaktion des Körpers eingreifen. Zur Zeit werden TNF α -Antagonisten, Interleukin-2-Antagonisten und als immunmodulatorische Substanz Interferon α eingesetzt. Bei den **TNF α Antagonisten** unterscheidet man zum einen **Etanercept (Enbrel®)** einen lösliche rekombinanten Rezeptor, der freies TNF α bindet. Er wird bei rheumatoider Arthritis, juveniler Arthritis, Psoriasis Arthritis und Morbus Bechterew eingesetzt. Bei der Uveitis wird nur ein Ansprechen bei 29% der Patienten angegeben. **Infliximab (Remicade®)** und **Adalimumab (Humira®)** sind monoklonale Antikörper gegen TNF α , die bei rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und Morbus Bechterew zugelassen sind. Alle TNF α -Antagonisten können eine Tuberkulose reaktivieren, eine Multiple Sklerose auslösen und zu einer schweren Sepsis führen.

Daclizumab (Zenapax®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 2, der für die renale Transplantatabstossung zugelassen ist. Bei der Uveitis ist eine Verbesserung in 60%, aber auch eine Verschlechterung bei 30% beschrieben. Hauptnebenwirkung sind Infektionen bis zur schweren Sepsis. Neben der Tatsache, dass alle Immunsuppressiva ausser Cyclosporin nicht zur Behandlung der Uveitis

zugelassen sind, also die Therapie off label erfolgt, so unterscheiden sich die Therapiekosten sehr. So kostet die Therapie mit Methotrexat im Monat nur 14 Euro, mit TNF α Antagonisten dagegen 1800 Euro.

Welches Immunsuppressivum bei welcher Uveitis? Aus Studien gibt es nur wenig Daten. Bei **HLA B27 ass Uveitis**: Antimetaboliten, Cyclosporin, TNF α -Antagonisten; **Juvenile rheumatoide Arthritis**: Methotrexat, Cyclosporin, TNF α -Antagonisten (Enbrel schlechter als Infliximab oder Humira); **Serpiginöse Chorioiditis**: Alkylantien, Kombination aus Corticosteroid, Antimetabolit und Cyclosporin. **Morbus Behcet**: Azathioprin, Cyclosporin A, Chlorambucil, TNF α -Antagonisten, Interferon α . **Chronisches zystoides Makulaödem ohne aktive Entzündung**: Interferon α .