

Ophthalmologie 2020 · 117:1080–1086
<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01099-1>
 Online publiziert: 15. April 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020



Larissa Christina Brönnimann¹ · Stefan Zimmerli² · Justus Gerhard Garweg^{3,4}

¹ Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Olten, Olten, Schweiz

² Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

³ Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Swiss Eye Institute, Bern, Schweiz

⁴ Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

Neues zur Therapie der okulären Tuberkulose

Die tuberkulöse Uveitis (TU) präsentiert sich sehr variabel. In Europa findet sich am häufigsten eine multifokale Choroiditis (**Abb. 1**), gelegentlich auch eine anteriore oder intermediäre Uveitis, eine posteriore oder Panuveitis (**Abb. 2**), eine Serpiginosa-artige („serpiginous-like“) Choroiditis oder retinale Vaskulitis. Nur selten werden eine Skleritis, ein Tränenrüsenbefall oder eine orbitale Affektion beobachtet. Bei den ansonsten meist gesund wirkenden jüngeren Patienten ist die TU anfangs meist wenig aggressiv. Wegen nur geringer visueller Beeinträchtigung ist eine ungezielte serologisch-immunologische Abklärung meist wenig ergiebig. Da eine spezifische Ätiologie nicht nachgewiesen wird, erfolgt ein Therapieversuch mit Steroiden, eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* wird erst bei Verschlechterung unter Steroiden in Betracht gezogen und die Diagnostik in dieser Richtung ausgeweitet [1]. Da eine Lungentuberkulose in nur 4 % vorliegt [2], bieten bildgebende Verfahren des Thorax selten diagnostische Hinweise. Die Verdachtsdiagnose der Tuberkulose (TB) gilt auch bei positivem Interferon- γ -Freisetzungs-Assay (IGRA) nicht als gesichert, da dieser Test den spezifischen Kontakt, aber nicht die Aktivität der Infektion anzeigt. Als gesichert gilt sie erst, wenn der Erreger in Biopsien oder Punktaten nachgewiesen wird. Selbst der Nachweis der Erreger-DNA beweist nicht die aktive Infektion. Auch in Granulomen mit kontrollierter oder supprimierter bakterieller Replikation (latente TB) kann der PCR-Test positiv ausfallen, wohingegen die Kultur kein Wachstum zeigt. Die TU befällt in

über 70 % die hinteren Augenabschnitte [1], die einer Biopsie oder Punktion mit verhältnismäßig hohem Risiko zugänglich sind. Deshalb wird auf eine invasive Diagnostik (Biopsie für PCR und Kultur) gerne verzichtet [3]. Da meist nur sehr wenige Erreger in einer Biopsie zu finden sind, erreicht die diagnostische Sensitivität des Erregernachweises in Kultur und PCR nur etwa 60–70 % [4, 5]. Bei fehlendem Erregernachweis ist zu bedenken, dass eine lokale Infektion nicht zwingend vorhanden sein muss. Eine TU kann auch durch eine Hypersensitivitätsreaktion gegen mykobakterielle Antigene ohne okuläre Infektion ausgelöst werden [6].

Selten finden sich klinische Manifestationen der TB in anderen Organen. Zusatzuntersuchungen sind entsprechend meist wenig ergiebig, aber zum Ausschluss anderer möglicher Differenzialdiagnosen erforderlich [1]. Wenn mögliche Differenzialdiagnosen, insbesondere eine Sarkoidose, unwahrscheinlich sind und eine Röntgenuntersuchung des Thorax keine Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung ergeben hat, ist bei Fehlen extraokularer Organmanifestationen (z. B. Haut, Nieren) eine Fluoreszin- und Indocyaningrünangiographie indiziert. Eine antituberkulöse Therapie wird in Abhängigkeit von der Charakteristik des klinischen Bildes sowie zusätzlichen diagnostischen Hinweisen meist erst begonnen, wenn die Diagnose interdisziplinär abgeklärt und als wahrscheinlich oder gesichert eingestuft ist. In den letzten Jahren haben die Uveitisexperten weltweit einen Konsensus bezüglich Pathogenese, diag-

nostischen Kriterien, sowie Beginn und Dauer der antituberkulösen Therapie erarbeitet [7–9].

Material und Methode

In der „PubMed“-Datenbank des National Institute of Health der USA (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) wurde eine Literaturrecherche durchgeführt zu den Stichworten <„uveitis“ AND „tuberculosis“ AND „treatment“>. Unter den Abstracts aller Publikationen seit 2010 wurden prospektive Studien, Fallserien mit mehr als 20 Fällen sowie Übersichtsartikel zusammen mit den darin zitierten Querverweisen basierend auf der Expertise der Autoren für die Erstellung der vorliegenden Übersicht ausgewertet.

Zur klinischen Pathophysiologie der okulären Tuberkulose

Die Ausbreitung der Mykobakterien erfolgt häufig, aber nicht ausschließlich hämatogen nach Etablierung eines Infekti-

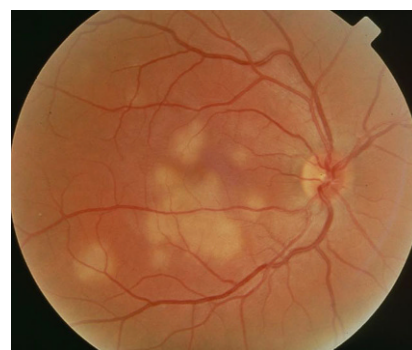


Abb. 1 ▲ Multifokale tuberkulöse Choroiditis, M 32 Jahre, gesund

onsherdes in der Lunge [10]. Daneben wurden Einzelfälle kutaner oder intestinaler Primärinfektionen berichtet. Mykobakterien benötigen gut durchblutete, sauerstoffreiche Gewebe für die Proliferation [11], was die Prädilektion auch der Aderhaut für die Erregerproliferation bei extrapulmonaler Tuberkulose erklärt. Die Angaben zu Häufigkeiten von Expositionsanamnese, spezifischen Symptomen und Befunden bei okulärer Tuberkulose schwanken stark zwischen den einzelnen Studien. Dies mag daran liegen, dass die Diagnose immer noch zu selten gestellt wird. Nach einer kürzlich erschienenen britischen Publikation liegt die Inzidenz der okulären Tuberkulose bei unter 1/1.000.000. Die richtige Einordnung ist gerade deshalb wichtig, da bei 87,5 % der Patienten mit TU das Vorliegen einer TB vorher nicht bekannt war und erst durch den Augenarzt erkannt wurde. Interessanterweise stammten 71 % der in England diagnostizierten Patienten in dieser Studie nicht aus Europa [12]. Die Prävalenz der Tuberkulose ist in Asien, insbesondere Indien und China, und im südlichen Afrika um ein Vielfaches höher als in Europa. Da folglich bei Patienten mit asiatischem und südafrikanischem Hintergrund oder einer entsprechenden Reiseanamnese ein erhöhtes Risiko für eine TB vorliegt, sollte dies systematisch erfasst werden [13–15]. Dies bestätigt auch eine Metaanalyse publizierter Daten zur TU [3].

Diagnostik

Es berichten 12–71 % der Patienten, Kontakt mit Tuberkulosekranken gehabt zu haben, 5–10 % geben an, schon einmal an einer Tuberkulose erkrankt zu sein. Hinweisende systemische Befunde wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust fehlen in aller Regel. Ebenso sind bei der nur langsam progressiven Entzündung, die kaum akut eskaliert, systemische Entzündungsparameter unauffällig. Die radiologische Thoraxdiagnostik inklusive Computertomographie des Thorax ist in 5–56 % vereinbar mit einer latenten oder aktiven pulmonalen Tuberkulose, erst eine Bronchoskopie mit Biopsie bietet robustere Hinweise [1].

Hier steht eine Anzeige.



L. C. Brönnimann · S. Zimmerli · J. G. Garweg

Neues zur Therapie der okulären Tuberkulose

Zusammenfassung

Hintergrund. Die tuberkulöse Uveitis (TU) ist anfangs meist wenig akut, von geringen Sehstörungen begleitet und betrifft oft gesund wirkende jüngere Patienten, sodass die Diagnose häufig primär verpasst wird.

Ziel dieser Arbeit. Ziel ist ein Update zu den therapeutischen Aspekten bei Verdacht auf TU.

Material und Methoden. Anhand einer Literaturrecherche in PubMed zu den Stichworten <„uveitis“ AND „tuberculosis“ AND „treatment“> wurden alle Studien, größere Fallserien sowie Übersichtsartikel der letzten 10 Jahre und darin zitierte Querverweise basierend auf der Expertise der Autoren ausgewertet.

Ergebnisse. Wenn der Verdacht auf eine TU sich nicht erhärten lässt, müssen Risiken und

Nutzen der Therapie abgewogen werden. Das Ansprechen der Uveitis auf die antituberkulöse Therapie (ATT) in 82 % ist ein wichtiger diagnostischer Hinweis. In Anbetracht dieser bemerkenswert guten Ansprechrate und vertretbarer Nebenwirkungen der ATT erscheint eine großzügige Indikationsstellung akzeptabel. Fehlendes Ansprechen oder eine paradoxe Verschlechterung der TU unter Therapie bei extrapulmonalen Tuberkulosemanifestationen sind vermutlich Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion auf mykobakterielle Antigene und bedürfen einer zusätzlichen systemischen Steroidtherapie. Der Morbus Eales wird als vaskulitische Verlaufsform mit der TU assoziiert, spricht auf eine ATT nicht an und wird durch Lasertherapie der Ischämieareale behandelt.

Diskussion. Eine TU tritt oft bei sonst gesunden Personen meist ohne extraokuläre Manifestationen auf. Ein früher Beginn der ATT möglichst vor einer systemischen Steroidtherapie ist entscheidend für die langfristige funktionelle Erholung. Ein Therapieerfolg, definiert als Ausbleiben von Uveitisrezidiven innerhalb 6 Monaten nach Beendigung der Therapie ist damit in mindestens 82 % zu erwarten. Bei paradoxer Verschlechterung oder fehlendem Ansprechen ist zusätzlich eine Kontrolle der Entzündungsreaktion erforderlich.

Schlüsselwörter

Serpiginöse Choroiditis · Toxizität · Paradoxe Verschlechterung · Antituberkulöse Therapie · *Mycobacterium tuberculosis*

Treatment of ocular tuberculosis—an update

Abstract

Background. Tuberculous uveitis (TU) is initially usually not acute, accompanied by only slight visual disorders and affects otherwise healthy individuals so that the diagnosis is frequently primarily overlooked.

Objective. This study was carried out to provide an update of the treatment options in suspected TU.

Material and methods. A PubMed search was undertaken using the key terms uveitis AND tuberculosis AND treatment for manuscripts published within the last decade. Cross-identified articles relevant to the topic were also evaluated regarding their evidence based on the authors' expertise.

Results. When the suspicion of a TU is not supported by further investigations, the

decision has to weigh up the risks and benefits of treatment. A response of the uveitis to antituberculous treatment (ATT) in 82% represents an important diagnostic indication. Based on this remarkably good response rate and an acceptable side effect profile of ATT, a generous indication seems reasonable. A lack of response or a paradox worsening of uveitis under treatment for manifestations of extrapulmonary tuberculosis, probably represent a hypersensitivity reaction to mycobacterial antigens and require additional corticosteroid treatment. Eales' disease, an isolated retinal vasculitis, is associated with TU but does not respond to ATT and requires laser ablation of the ischemic area.

Conclusion. TU typically affects otherwise healthy individuals without extraocular manifestations. Early consideration of TU and initiation of ATT ideally before the start of systemic corticosteroids is decisive for long-term functional recovery. Treatment success, defined as absence of new uveitic flares within 6 months of treatment cessation, is to be expected in at least 82%. In cases of paradox worsening or lack of response, additional anti-inflammatory treatment is required.

Keywords

Serpiginous-like choroiditis · Toxicity · Paradox worsening · Antituberculous therapy · *Mycobacterium tuberculosis*

Unter Steroiden, bei Kachexie und Sarkoidose und bei ca. 20 % aller aktiven Tuberkulosen kann der Tuberkulintest falsch negativ sein. Nach Tuberkuloseimpfung wird er positiv, was die Aussagekraft dieses Tests einschränkt [16]. Ein positiver IGRA bestätigt den Kontakt und die spezifische Exposition gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*, kann jedoch nicht zwischen latenter und aktiver Infektion unterscheiden. Der IGRA ist in 12–30 % trotz aktiver Tuberkulose falsch negativ [3, 17],

vermutlich weil Mykobakterien unter bestimmten Umständen die Freisetzung von Interferon- γ durch Makrophagen hemmen können [18, 19]. Der IGRA erreicht bei Patienten mit TU eine Sensitivität von knapp 90 % und eine Spezifität von maximal 85 %, weshalb bei negativen Testergebnissen die TB-Anamnese und Kontakt zu Risikogruppen zu erfragen sind [20–22]. Wegen der relativ geringen Wahrscheinlichkeit zusätzlicher extraokulärer Manifestation basiert die Diagnose der TU also im Wesentlichen

primär auf der richtigen Einordnung der okulären Befunde [23]. Wenn eine Tuberkulose vom klinischen Befund her möglich ist, sich jedoch sonst keine Hinweise für die Erhärtung der Diagnose finden, muss zwischen Risiken und Nutzen einer empirischen Therapie sorgsam abgewogen werden [24]. Ein Ansprechen auf die ATT ist bei okulärer Tuberkulose in bis zu 85 % der Fälle anzunehmen und gilt als wichtiger Hinweis für die Verdachtsdiagnose [1, 25, 26].

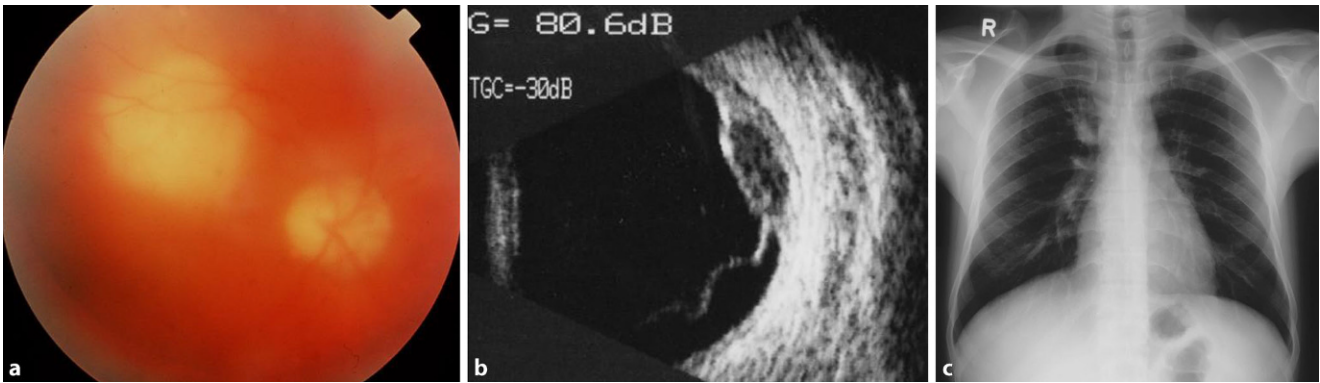


Abb. 2 ▲ **a** Ausgeprägte posteriore Uveitis mit großem, solitärem chorioretinitischem Herd, m, 34 Jahre, gesund. **b** Ultraschallbild: Der Befund zeigt einen von der Sklera gut abgrenzbaren choroidalen Prozess mit den für die Tuberkulose typischen Septierungen sowie eine seröse Abhebung der Netzhaut 10 Tage nach der Erstpräsentation. *Mycobacterium-tuberculosis*-Nachweis (PCR) aus dem Gaskörper negativ, aus der Aderhautbiopsie positiv. **c** Thoraxröntgenaufnahme: altersentsprechender Normalbefund

Latente Tuberkulose und TU

Weltweit rechnet man mit mehr als 56 Mio. latent infizierten Personen. Bei diesen ist lebenslang eine Replikationsfähigkeit von *Mycobacterium tuberculosis* zu erwarten, sodass irgendwann eine aktive Erkrankung entstehen und auf andere übertragen werden kann. Latent infizierte Patienten dürften auch ein wesentliches Reservoir für die Uveitispatienten darstellen, was für eine eher großzügigere als restriktive Indikation zur antituberkulösen Therapie spricht [27]. Bei Patienten mit Uveitis und klinisch latenter TB reduziert die ATT das Risiko von Rezidiven um 50%. In den Fällen, in denen Rezidive auftreten, wird die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven um das 2,5-fache verlängert [28, 29]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Uveitis durch eine Immunantwort gegen lokale oder zirkulierende Mykobakterienantigene ausgelöst und unterhalten wird, die trotz klinischer Latenz bzw. subklinischer Aktivität freigesetzt werden [30].

Eine Uveitisinduktion durch tuberkulöse Antigene bei latenter Tuberkulose wird auch bei der Serpiginosa-ähnlichen oder „serpiginous-like“ Choroiditis vermutet [31]. Eine typische Choroiditis bei aktiver TU präsentiert sich als solitäre Läsion oder als multifokale Choroiditis. Daneben beobachtet man gelegentlich eine diffuse serpiginös fortschreitende Choroiditis. Diese ist vermutlich die Folge einer chronisch progressiven Chorioka-

pillaropathie mit sekundärer Netzhautbeteiligung, die sich typischerweise zentrifugal von der peripapillären Region ausbreitet. Lange wurde vermutet, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, weshalb Steroide und Immunsuppressiva eingesetzt wurden. Ein positiver Tuberkulintest oder IGRA und ein Fortschreiten der Erkrankung unter Immunsuppression sprechen für eine latente Tuberkulose als ätiologischen Faktor, was ein positiver Verlauf unter ATT untermauert [31–33].

Morbus Eales

Die retinale Vaskulitis bei Patienten mit positivem Tuberkulintest oder IGRA stellt möglicherweise eine weitere Manifestation der latenten Tuberkulose dar. Bei immerhin 24% der Patienten mit retinaler Vaskulitis findet man einen positiven IGRA, wobei die Rolle der latenten TB bei retinaler Vaskulitis bisher nicht geklärt ist [34].

Der Morbus Eales wird als vaskulitische Verlaufsform der TU zugeordnet, obwohl in weniger als der Hälfte der Fälle (42%) Mykobakterien-DNA im Glaskörper nachweisbar ist [35]. Dabei handelt es sich um eine okklusive Vaskulopathie mit nur diskreter entzündlicher Komponente und ausgeprägter retinaler Ischämie, die zu vitreoretinalen Proliferationen und in der Folge rezidivierenden Glaskörperblutungen führt. Die Ätiologie ist bisher nicht letztlich geklärt, möglicherweise liegt ähnlich wie bei para-

doxer Verschlechterung eine Hyperreagibilität gegenüber *M. tuberculosis*-Antigenen vor. Unbehandelt entstehen Proliferationen auf der Papille und in der Netzhautperipherie, die nicht nur zu rezidivierenden Glaskörperblutungen, sondern auch zu einer Traktionsamotio der Netzhaut führen können und oft bilateral auftreten. Die Behandlung ist symptomatisch und schließt eine panretinale Photokoagulation der anterioren Netzhaut ein, wenn die Neovaskularisation noch nicht zu ausgeprägt ist. Intravitreale Anti-VEGF-Injektionen sind wirksam, wenn die Proliferationen nur intraretinal liegen. Sobald vitreoretinale Proliferationen vorliegen, können diese eine traktive Netzhautablösung auslösen, sodass diese Therapie nur in Vitrektomiebereitschaft erfolgen darf. Die Diagnose wird allerdings ohnehin meist erst infolge einer Glaskörperblutung der bis dahin asymptomatischen Patienten gestellt. Deshalb ist oft primär eine Pars-plana-Vitrektomie erforderlich. Da die Vaskulitis sich wohl nicht auf der Basis einer lokalen Infektion entwickelt, scheint es wenig überraschend, dass eine antituberkulöse Therapie den Verlauf der ischämischen Vasculopathie nicht begünstigt [36].

Allgemeine therapeutische Aspekte

Bisher fehlen allgemeine Richtlinien für Diagnostik und Therapie, sowohl bezüglich Beginn und Dauer der antituberkulösen Therapie als auch, was

Tab. 1 Kombinationstherapie mit 4 Medikamenten – am weitesten verbreiteter therapeutischer Standard^a

Isoniazid ^b	5 mg/kg pro Tag	6 bis 9 Monate
Rifampicin	10 mg/kg pro Tag	6 bis 9 Monate
Pyrazinamid	20–25 mg/kg pro Tag	2 Monate
Ethambutol	15 mg/kg pro Tag	2 Monate

^aAmerican Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines [38]

^bPyridoxin 20 mg/Tag wird zur Verhinderung einer Isoniazid-vermittelten Neuropathie bei Personen mit erhöhtem Risiko (z. B. Schwangere, gestillte Kinder, HIV-Infizierte, Personen mit Diabetes, Alkoholismus, Mangelernährung oder chronischer Niereninsuffizienz sowie betagte Personen) zusätzlich empfohlen

die Rolle einer systemischen Kortikosteroid- und Immunsuppressionstherapie bei isolierter okulärer Tuberkulose angeht [8, 37]. Der weltweit am häufigsten angewandte Therapieplan folgt den Empfehlungen des Center for Disease Control and Prevention der USA [38] und den Richtlinien der Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group [39] mit einer Vierfachtherapie über 2 Monate, gefolgt von einer Zweifachtherapie über 4 Monate. In 26 von 28 publizierten Fallserien (93 %) wurde eine über 4 bis 9 Monate verordnete, jedoch minimal 2 Monate gegebene antituberkulöse Therapie in einer Mehrzahl der Fälle durch systemische Steroide (Anfangsdosierung 1 mg/kg Körpergewicht), in 6 Studien (21 %) zusätzlich durch Immunsuppressiva zur Kontrolle einer reaktiven Uveitisverschlechterung und eines reaktiven Makulaödems ergänzt, wobei die Prognose schlechter zu sein scheint, wenn eine primäre Steroidtherapie der Uveitis erst sekundär durch eine antituberkulöse Therapie ergänzt wird [3].

Wegen der niedrigen Proliferationsrate der Erreger ist ein rasches Ansprechen auf die Therapie nicht zu erwarten und empirisch eine Therapie mit 3 oder 4 antituberkulösen Medikamenten zu empfehlen [1, 3, 38, 39]. Diese schließt neben Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid bei visusbedrohenden Uveitiden auch Ethambutol ein (■ Tab. 1). Bei isolierter okulärer Tuberkulose ist bei der erwarteten niedrigen Keimlast eine Dreifachtherapie in aller Regel erfolgreich. Nur bei Patienten mit bekannter Lebererkrankung oder bei Therapiebeginn erhöhten Leberparametern ist ein Monitoring der Leberfunktion im Verlauf erforder-

lich, um eine Hepatotoxizität frühzeitig zu erkennen. Bei allen anderen Patienten ist eine monatliche Nachfrage nach subjektiven Nebenwirkungen der antituberkulösen Therapie ausreichend [38–40].

Die Wirksamkeit und Sicherheit in der antituberkulösen Kombinationstherapie bei TU wurde kürzlich in einer Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 1917 Patienten zusammengefasst [3]. Entscheidende Ergebnisse dieser Metaanalyse sind eine Remission in 84 % (95 %-Konfidenzintervall 79–89 %) der behandelten Patienten und vergleichbare Ergebnisse nach ATT ohne (85 % Therapieerfolg [95 %-Konfidenzintervall 25–100 %]) oder mit begleitender systemischer Steroidtherapie (82 % [95 % Konfidenzintervall 73–90 %]). Patienten mit Verdacht auf TU profitieren ebenso von der Therapie wie Patienten mit gesicherter Tuberkulose, wobei unbehandelte Verläufe zum Vergleich fehlen. Problematisch für den Vergleich der publizierten Daten sind das Fehlen von einheitlichen Kriterien für die Einordnung der Diagnose als möglich, wahrscheinlich oder gesichert sowie das Fehlen von standardisierten Protokollen für Behandlungsbeginn und Dauer [3].

Paradoxe Reaktion unter Behandlung der Tuberkulose

Als „paradoxe Reaktion“ unter der ATT versteht man eine Verschlechterung der TB-Aktivität oder die Entwicklung neuer Läsionen nach anfänglichem Ansprechen auf die Therapie. Klinisch kann eine paradoxe Verschlechterung oft kaum von einem Behandlungsversagen z. B. durch Arzneimittelresistenz und bei schlech-

ter Compliance abgegrenzt werden. Eine solche paradoxe Verschlechterung mit Zunahme der Entzündungsaktivität wird bei extrapulmonaler TB in mindestens 20 % beobachtet, die Ursache ist nicht geklärt. Vermutlich bewirkt die ATT eine erhöhte Exposition gegenüber mykobakteriellen Antigenen, was eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ auslöst [6]. Es ist aber auch denkbar, dass eine Antigenähnlichkeit z. B. mit retinalen Antigenen eine Autoimmunität induziert [30, 41].

Paradoxe Reaktionen bei TU

Sowohl das Auftreten neuer Läsionen als auch die Verschlechterung bestehender Läsionen wurde auch bei der TU berichtet [42–44]. In Fällen paradoxer Verschlechterung, aber auch bei Serpiginosa-ähnlicher Choroiditis führt eine zusätzliche höher dosierte systemische, evtl. intravenöse Steroidtherapie zu einer deutlichen Besserung, wohingegen der primäre Beginn mit Steroiden ohne ATT eine Ausbreitung der Infektion in andere Organe inklusive das Gehirn nach sich ziehen und die Prognose verschlechtern kann. Nur selten wird zusätzlich eine immunsuppressive Therapie erforderlich, um die Entzündungsreaktion zu kontrollieren [45]. Ein fehlendes Therapieansprechen rechtfertigt also nicht ein sofortiges Absetzen der antituberkulösen Therapie. Es ist wichtig, die Patienten bereits bei Therapiebeginn darauf hinzuweisen und die antituberkulöse Therapie bei Zunahme der Glaskörperinfiltration oder neu auftretendem Makulaödem möglichst frühzeitig durch systemische Kortikosteroide zu ergänzen. Nur so kann eine dauerhafte Visusverschlechterung aufgefangen werden [1, 3, 7].

Nebenwirkungen der ATT

Schwere Nebenwirkungen der ATT werden in immerhin etwa 7 % beobachtet, darunter v. a. Hepatotoxizität (6 %) und Hautausschlag (0,6 %). Gastrointestinale Nebenwirkungen, okuläre Toxizität, Angioödem und andere Nebenwirkungen sind mit unter 0,4 % vergleichsweise selten. Eine rechtzeitige Diagnose der okulären Toxizität, die v. a. den N. opticus

betrifft, ist aber entscheidend, um den damit verbundenen möglichen Funktionsverlust zu verhindern [46–48]. Während für die Ethambutol-Toxizität keine Risikofaktoren bekannt sind, wird eine Toxizität gegenüber Isoniazid v. a. in der älteren Bevölkerung beobachtet [49].

Eine Neurotoxizität oder toxische Optikusneuritis äußert sich in bis zu 3% als Visusverschlechterung, in 8–10% mit Gesichtsfeldausfällen, insbesondere Zentrozökalskotomen, zusätzlich vermindertem Kontrastsehen und gestörtem Farbsehen, ohne dass sonstige klinische Veränderungen der Netzhaut oder des Sehnerven erkennbar wären [50]. Sie ist abhängig von der Dosis und Therapiedauer, betrifft beide Augen gleichermaßen, was für die Abgrenzung gegenüber einem Visusverlust infolge der TU hilfreich ist, und wurde meist gegenüber Ethambutol, jedoch auch Isoniazid berichtet [47, 48]. In fast 15% zeigen sich darüber hinaus subklinische Veränderungen im Pattern-ERG. Morphologisch findet sich passend zu den funktionellen Veränderungen in mindestens 3% der Augen innerhalb 2 Monaten nach Beginn der ATT eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht temporal in der optischen Kohärenztomographie (OCT) [50, 51]. Diese kann mit der Dauer der Therapie und bis 6 Monate nach deren Absetzen zunehmen [52] und sich bis 12 Monate nach Beendigung der Therapie wieder erholen [53].

Die Funktionsstörungen treten nach 1 bis 2 Monaten auf und sind bei einer Therapiedauer unter 2 Monaten und einer Ethambutol-Dosis von unter 20 mg/kg/Tag unwahrscheinlich und in mehr als 90% innerhalb 2 bis 3 Monaten reversibel [47, 54–56]. Deshalb werden ophthalmologische Kontrollen nur in Ausnahmefällen erforderlich. Eine Neurotoxizität von Isoniazid kann durch die Gabe von Vitamin B₆ bei Kachexie und HIV-infizierten Patienten weitestgehend vermieden werden, eine generelle Substitution ist bei der reichhaltigen mitteleuropäischen Ernährung nicht sinnvoll. Trotzdem sollten Patienten, bei denen eine ATT durchgeführt wird, bei Funktionsverschlechterung umgehend den Augenarzt konsultieren [47–49].

Fazit für die Praxis

Mit einer okulären Beteiligung ist in bis zu 4% der aktiven und latenten Tuberkulosefälle zu rechnen. Die Diagnose einer TU wird immer noch zu selten, nämlich infolge einer Verschlechterung der Uveitis unter empirisch begonnener Steroid- und immunsuppressiver Therapie erwogen. Eine TU ist anzunehmen, wenn ein eine posteriore Uveitis dem Bild einer TU entspricht und der IGRA positiv ist. Dann drängt sich eine Kombinationstherapie mit 3 bis 4 Tuberkulosemedikamenten über 2 Monate auf, gefolgt von einer Zweifachtherapie über weitere 4 Monate. Unter dieser Therapie ist ein Therapieerfolg, definiert als Ausbleiben von Uveitisrezidiven innerhalb 6 Monaten nach Beendigung der Therapie in mindestens 82% zu erwarten. Ein möglichst früher Beginn der ATT, am besten vor Beginn einer systemischen Steroidtherapie, ist entscheidend für die langfristige funktionelle Erholung. Eine paradoxe Verschlechterung der Uveitis nach Therapiebeginn ist in bis zu 20% der Fälle zu erwarten und bedarf einer zusätzlichen frühzeitigen Kortikosteroidtherapie, um die paradoxe Entzündungsreaktion und den damit verbundenen Funktionsverlust zu kontrollieren. Therapieindikation und -ausgestaltung sollten im interdisziplinären Gespräch festgelegt werden.

Korrespondenzadresse

Justus Gerhard Garweg, M.D.
Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Swiss Eye Institute
Bremgartenstr. 119, 3012 Bern, Schweiz
justus.garweg@augenklinik-bern.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.G. Garweg übt bzw. hat eine Beraterfunktion ausgeübt für verschiedene pharmazeutische Unternehmen (Alcon, Allergan Bayer, Chengdu-Khanghong, Novartis) und nimmt an zahlreichen Industrie-gesponsorten internationalen Studien teil. Dies hatte keinen Einfluss auf die vorliegende Arbeit, die nicht durch externe Mittel unterstützt wurde.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Agrawal R, Gunasekaran DV, Grant R, Agarwal A, Kon OM, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V, Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Study Group (2017) Clinical features and outcomes of patients with tubercular uveitis treated with antitubercular therapy in the collaborative ocular tuberculosis study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol* 135:1318–1327
2. Oliveira SBV, Passos AF, Hadad DJ, Zbyszynski L, de Almeida Júnior PS, Castellani LGS, Dietze R, Palaci M (2018) The impact of ocular tuberculosis on vision after two months of intensive therapy. *Braz J Infect Dis* 22:159–165
3. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, Gupta B, Lee CS, Gunasekaran DV, Jayabalan N, Grant R, Kon OM, Gupta V, Westcott M, Pavesio C, Agrawal R (2016) Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 61:628–653
4. Wroblewski KJ, Hidayat AA, Neafie RC, Rao NA, Zapor M (2011) Ocular tuberculosis: a clinicopathologic and molecular study. *Ophthalmology* 118:772–777
5. Balne PK, Modi RR, Choudhury N, Mohan N, Barik MR, Padhi TR, Sharma S, Panigrahi SR, Basu S (2014) Factors influencing polymerase chain reaction outcomes in patients with clinically suspected ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 4:10. <https://doi.org/10.1186/1869-5760-4-10>
6. Ganesh SK, Abraham S, Sudharshan S (2019) Paradoxical reactions in ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 9:19. <https://doi.org/10.1186/s12348-019-0183-x>
7. Ang M, Chee SP (2017) Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol* 101:6–9
8. Lou SM, Larkin KL, Winthrop K, Rosenbaum JT, Uveitis Specialists Study Group (2015) Lack of consensus in the diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists. *Ocul Immunol Inflamm* 23:25–31
9. Lou SM, Montgomery PA, Larkin KL, Winthrop K, Zierhut M, Rosenbaum JT, Uveitis Specialists Study Group (2015) Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: the international perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 23:32–39
10. Gupta V, Gupta A, Rao NA (2007) Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol* 52:561–587
11. Berney M, Cook GM (2010) Unique flexibility in energy metabolism allows mycobacteria to combat starvation and hypoxia. *Plos One* 5:e8614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008614>
12. Shirley K, Dowlut S, Silvestri J, Pavesio C, Foot B (2020) Presumed ocular tuberculosis in the United Kingdom: a British Ophthalmological Surveillance Unit (BOSU) study. *Eye*. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0748-9>
13. Dobler CC, Fox GJ, Douglas P, Viney KA, Khan AF, Temesgen Z, Marais BJ (2018) Screening for tuberculosis in migrants and visitors from high-incidence settings: present and future perspectives. *Eur Respir J* 52:1800591. <https://doi.org/10.1183/13993003.00591-2018>
14. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M (2018) The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med* 6:299–314
15. Couvin D, Reynaud Y, Rastogi N (2019) Two tales: worldwide distribution of Central Asian (CAS) versus ancestral East-African Indian (EAI) line-

- ges of mycobacterium tuberculosis underlines a remarkable cleavage for phylogeographical, epidemiological and demographical characteristics. *PLoS ONE* 14:e219706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219706>
16. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP (2012) Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye* 26:658–665
 17. Nguyen DT, Teeter LD, Graves J, Graviss EA (2018) Characteristics associated with negative interferon- γ release assay results in culture-confirmed tuberculosis patients, Texas, USA, 2013–2015. *Emerg Infect Dis* 24:534–540
 18. Singh PP, LeMaire C, Tan JC, Zeng E, Schorey JS (2011) Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naive macrophages. *Plos One* 6:e18564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018564>
 19. Moreira-Teixeira L, Sousa J, McNab FW, Torrado E, Cardoso F, Machado H, Castro F, Cardoso V, Gaifem J, Wu X, Appelberg R, Castro AG, O'Garra A, Saraiva M (2016) Type I IFN inhibits alternative macrophage activation during mycobacterium tuberculosis infection and leads to enhanced protection in the absence of IFN- γ signaling. *J Immunol* 197:4714–4726
 20. Llorenç V, González-Martin J, Keller J, Rey A, Pelegrín L, Mesquida M, Adán A (2013) Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis-related uveitis: from the tuberculin skin test to the new interferon gamma release assays. *Acta Ophthalmol* 91:e99–e107
 21. Ang M, Kiew SY, Wong WL, Chee SP (2014) Discordance of two interferon- γ release assays and tuberculin skin test in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 98:1649–1653
 22. Ang M, Wong WL, Li X, Chee SP (2013) Interferon γ release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol* 97:1062–1067
 23. Van Gelder RN (2017) Uveitis—the tortured tale of the tubercle. *JAMA Ophthalmol* 135:1328–1329
 24. Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A (2011) Managing the adverse events of antitubercular agents. *Rev Mal Respir* 28:542–555
 25. Zhang M, Zhang J, Liu Y (2012) Clinical presentations and therapeutic effect of presumed choroidal tuberculosis. *Retina* 32:805–813
 26. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T (2002) Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology* 109:851–857
 27. Haley CA (2017) Treatment of latent tuberculosis infection. *Microbiol Spectr*. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0039-2016>
 28. Tomkins-Netzer O, Leong BCS, Zhang X, Lightman S, McCluskey PJ, Sydney-London Latent Ocular TB Study Group (2018) Effect of antitubercular therapy on uveitis associated with latent tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 190:164–170
 29. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bamberg P, Arora SK (2008) Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 146:772–779
 30. Schrijver B, Hardjosantoso H, Ten Berge JCEM, Schreurs MWJ, Van Hagen PM, Brooimans RA, Rothova A, Dik WA (2020) No evidence for circulating retina specific autoreactive T-cells in latent tuberculosis-associated uveitis and sarcoid uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020(8):1–7. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1698752>
 31. Babu K, Bhat SS, Philips M, Subbakraishna DK (2016) Review of results of QuantiFERON TB gold test in presumed ocular tuberculosis in a south Indian patient population. *Ocul Immunol Inflamm* 24:498–502
 32. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bamberg P, Dogra MR, Agarwal A (2003) Presumed tubercular serpigino-like choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology* 110:1744–1749
 33. Dutta Majumder P, Biswas J, Gupta A (2019) Enigma of serpigino-like choroiditis. *Indian J Ophthalmol* 67:325–333
 34. Brunner DR, Zweifel SA, Barthelmes D, Meier F, Böni C (2018) Review of people with retinal vasculitis and positive QuantiFERON[®]-TB Gold test in an area nonendemic for tuberculosis. *Int Ophthalmol* 38:2389–2395
 35. Biswas J, Therese L, Madhavan HN (1999) Use of polymerase chain reaction in detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol* 83:994
 36. Errera MH, Pratas A, Goldschmidt P, Sedira N, Sahel JA, Benesty J (2016) Eales' disease. *J Fr Ophtalmol* 39:474–482
 37. Yeh S, Sen HN, Colyer M, Zapor M, Wroblewski K (2012) Update on ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 23:551–556
 38. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A (2016) Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 63:e147–e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
 39. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen YS, Agarwal A, Kon OM, Barisani-Asenbauer T, Kempen JH, Gupta A, Jabs DA, Smith JR, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V, Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group (2020) Collaborative ocular tuberculosis study consensus guidelines on the management of tubercular uveitis-report 1: guidelines for initiating antitubercular therapy in tubercular choroiditis. *Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.008>
 40. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R (2017) Ocular tuberculosis: position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol* 23:31–38
 41. Garip A, Diedrichs-Möhning M, Thurau SR, Deeg CA, Wildner G (2009) Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology* 116:2457–2462.e2
 42. Basu S, Nayak S, Padhi TR, Das T (2013) Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. *Eye* 27:657–662
 43. Ganesh SK, Ali BS (2017) Paradoxical worsening of a case of TB subretinal abscess with serpigino-like choroiditis following the initiation of antitubercular therapy. *Indian J Ophthalmol* 65:761–764
 44. Yilmaz T, Selcuk E, Polat N, Mutlu K (2015) Choroidal tuberculosis showing paradoxical worsening in a patient with miliary TB. *Ocul Immunol Inflamm* 23:97–99
 45. Basu S, Das T (2010) Pitfalls in the management of TB-associated uveitis. *Eye* 24:1681–1684
 46. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC (2015) Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol* 21:144–150
 47. Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D (2013) Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 17:447–455
 48. Garg P, Garg R, Prasad R, Mishra AK (2015) A prospective study of ocular toxicity in patients receiving ethambutol as a part of directly observed treatment strategy therapy. *Lung India* 32:16–19
 49. Kokkada SB, Barthakur R, Natarajan M, Palaian S, Chhetri AK, Mishra P (2005) Ocular side effects of antitubercular drugs—a focus on prevention, early detection and management. *Kathmandu Univ Med J* 3:438–441
 50. Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R (2009) Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 93:1251–1254
 51. Kandel H, Adhikari P, Shrestha GS, Ruokonen EL, Shah DN (2012) Visual function in patients on ethambutol therapy for tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther* 28:174–178
 52. Pavan Taffner BM, Mattos FB, Cunha MCD, Saraiva FP (2018) The use of optical coherence tomography for the detection of ocular toxicity by ethambutol. *PLoS ONE* 13:e0204655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204655>
 53. Kim KL, Park SP (2016) Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutan Ocul Toxicol* 35:228–232
 54. Goutelle S, Bourguignon L, Maire P, Jelliffe RW, Neely MN (2014) The case for using higher doses of first line anti-tuberculosis drugs to optimize efficacy. *Curr Pharm Des* 20:6191–6206
 55. Ganesh SK, Kandel H, Adhikari P, Shrestha GS, Ruokonen EL, Shah DN (2012) Visual function in patients on ethambutol therapy for tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther* 28:174–178
 56. Goyal JL, De Sarmi, Singh NP, Bhatia A (2003) Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis: a prospective study. *J Commun Dis* 35:230–243