



CrossMark

A. Heiligenhaus<sup>1</sup> · C. Tappeiner<sup>2</sup> · K. Walscheid<sup>1</sup> · C. Heinz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Augenabteilung, St. Franziskus Hospital, Münster, Deutschland

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Augenheilkunde, Inselspital, Universität Bern, Bern, Schweiz

# Juvenile idiopathische Arthritis-assoziierte Uveitis

## Optimierung der immunmodulierenden Therapie

**Uveitis ist eine häufige Begleiterkrankung der juvenilen idiopathischen Arthritis. Traditionell wird diese Uveitisentität mit einer schlechten Visusprognose verbunden. Wegen der hohen Rate von visusmindernden Komplikationen und dem schlechten Therapieansprechen auf Kortikosteroide sind zur Behandlung häufig konventionelle Immunsuppressiva erforderlich. Mit der Einführung der biologischen immunmodulierenden Substanzen (sog. Biologika), die Immunreaktionen an sehr gezielten Stellen beeinflussen können, konnte die Langzeitprognose wesentlich verbessert werden.**

Biologika werden auf der Basis des molekularen Verständnisses der Krankheitspathogenese ausgewählt und mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)-assoziierten Uveitis bereits häufiger verwendete Biologika sind Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren. Weiterhin finden andere Biologika Anwendung, wie z. B. Lymphozyteninhibitoren und spezifische Rezeptorantagonisten. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht der aktuell im klinischen Alltag verwendeten Biologika.

### Häufigkeit und Relevanz der juvenilen idiopathischen Arthritis und der assoziierten Uveitis

JIA beschreibt eine Gruppe chronischer Gelenkerkrankungen im Kindesalter, bei der eine Arthritis unbekannter Ursache bei Kindern vor dem 16. Lebensjahr auftritt und für mindestens 6 Wochen besteht. Gegenüber der JIA müssen andere mögliche Krankheitsursachen ausgeschlossen werden. Entsprechend der International League of Associations for Rheumatology (ILAR)-Klassifikation werden 7 JIA-Subtypen entsprechend klinischer Charakteristika (z. B. Zahl der betroffenen Gelenke, extraartikuläre Manifestationen) und Laborbefunde (z. B. antinukleäre Antikörper [ANA] und Rheumafaktoren [RF]) differenziert. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen (2:1). Die Geschlechtswendigkeit variiert aber zwischen den Subgruppen (z. B. ausgeglichen bei systemischer JIA und jungengewidig bei Enthesitis-assoziiierter Arthritis).

Die JIA-Prävalenz beträgt in Deutschland etwa 100/100.000 Kinder, was ungefähr 15.000 Betroffenen entspricht. Bei etwa 10 % der Patienten tritt eine anteriore Uveitis auf. Die Prävalenz dieser Uveitis wird mit etwa 12/100.000 Kinder angegeben, wonach die Patientenzahl in Deutschland auf etwa 1700 geschätzt wird. Die Augenbeteiligung manifestiert sich häufig gleichzeitig mit oder kurz nach dem Auftreten der Arthritis,

gelegentlich aber auch vor oder mehrere Jahre nach Arthritisbeginn [7].

Bei der JIA-assoziierten Uveitis handelt es sich um eine chronische anteriore Uveitis (85 % bilateral). Meistens (85–90 %) verläuft die Uveitis ohne äußerlich sichtbare Krankheitszeichen (am „weißen Auge“), hingegen seltener als akute anteriore Uveitis – insbesondere bei HLA-B27-positiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis.

Das Risiko für das Auftreten einer Uveitis bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter variiert geografisch erheblich und ist nach aktueller Datenlage in Europa höher als in den USA oder Asien. Etwa jeder zehnte JIA-Patient entwickelt demnach eine Uveitis. Eine Uveitis entwickelt sich besonders häufig in den ersten 4 Erkrankungsjahren, beim Nachweis von ANA, erhöhter BSG und bei Mädchen mit früh manifestierender Arthritis [10]. Das Uveitisrisiko differiert zwischen den JIA-Subgruppen erheblich und ist erhöht bei oligoartikulärer Arthritis, RF-Faktor-negativer Polyarthrit, Psoriasisarthrit und Enthesitis-assoziiierter Arthritis.

» Etwa jeder zehnte JIA-Patient entwickelt eine Uveitis

Die JIA-assoziierte Uveitis ist eine visusgefährdende Erkrankung mit einer hohen Rate (50–75 %) potenziell visusmindernder Komplikationen. Zu den typischen Komplikationen zählen Ka-

tarakt, Bandkeratopathie, Makulaödem und Glaukom [7, 10, 26]. Die Uveitis weist im typischen Fall einen biphasischen Verlauf auf mit gesteigerter Entzündungsaktivität im früheren Kindesalter sowie während oder nach der Pubertät. In der zweiten Erkrankungsphase ist der Verlauf oft schwerer und mit höherem Medikamentenbedarf behaftet [11].

## Entzündungshemmende Therapie der JIA-assoziierten Uveitis

Zu den Therapiezielen zählen Reizfreiheit, Schubprophylaxe sowie Prävention und Therapie von Komplikationen. Zusätzlich sind Verlauf und Schwere der Arthritis zu berücksichtigen. Ein angestrebtes Fernziel ist eine Uveitisprävention.

Die Therapie der JIA-assoziierten Uveitis wird in 3 Stufen eingeteilt [9]. Eine aktive Uveitis wird anfangs mit topischen Kortikosteroiden behandelt, die zu Beginn in hoher Dosierung (bis zu stündlicher Gabe) appliziert und anschließend entsprechend dem individuellen Verlauf ausgeschlichen werden. Anfangs werden hochpotente Kortikosteroide bevorzugt (Prednisolonacetat 1 % oder Dexamethasonacetat 0,1 %), nach Dosisreduktion und zur Langzeittherapie dann ggf. niedrigpotente Zubereitungen (z. B. Rimexolon oder Loteprednol). Bestehen bereits initial prognostische Faktoren für eine mögliche spätere Visusminderung (schlechter Visus, Glaukom, Katarakt, okuläre Hypotension, Makulaödem, dichte Glaskörpertrübung), sollten zudem zeitlich befristet systemische Kortikosteroide verabreicht werden. Orale oder intravenöse Kortikosteroide sollten nur befristet eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung schwerer Entzündungen.

### » Bei chronischem Uveitisverlauf kommen Immunsuppressiva zur Anwendung

Bei chronischem Uveitisverlauf ist zur Steroideinsparung die Anwendung von Immunsuppressiva angezeigt. Aktuell

wird Methotrexat (MTX) bevorzugt (Dosis 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche oral oder subkutan). Azathioprin gilt als mögliche Alternative [6]. Die topischen Kortikosteroide sollten auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden ( $\leq 3$  Tropfen täglich), um das Kataraktisiko zu senken. Reizfreiheit und die Verwendung von Immunsuppressiva waren in einer Studie der Systemic Immunosuppressive Therapy of Eye Diseases (SITE)-Kohortenstudie eindeutig mit einer besseren Visusprognose verbunden. Obschon Immunsuppressiva den Verlauf häufig verbessern, führen sie selten zur kompletten Ausheilung der Uveitis [12]. Wird damit innerhalb von 4 Monaten keine anhaltende Reizfreiheit erzielt, kommen zusätzlich TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (aktuell bevorzugt Adalimumab) zum Einsatz [4, 9].

## Biologika

Mit der Einführung der Biologika konnte die Langzeitprognose wesentlich verbessert werden. Biologika, die zur Behandlung der JIA-assoziierten Uveitis bereits Verwendung finden, sind gegen Zytokine oder Zytokinrezeptoren (TNF- $\alpha$ , Interleukinrezeptoren von IL-6), Lymphozytenantigene (CD20) und Lymphozyten-kostimulatorische Moleküle (CD80/CD86) gerichtet.

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

#### Etanercept

Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) ist ein Fusionsprotein aus einem humanen Fc-Molekül und 2 p75-TNF-Rezeptoren, die freies TNF- $\alpha$  und - $\beta$  binden. Die publizierten Daten weisen auf eine gute Wirksamkeit – ähnlich anderen TNF-Inhibitoren – bei der Arthritis hin. Eine erste prospektive Open-label-Multicenterstudie bei JIA-assoziierten Uveitis zeigte vorerst eine gute Wirksamkeit, aber einen häufigen Wirkungsverlust bereits innerhalb von 1 Jahr [18]. In einer weiteren prospektiven Studie mit sehr kleiner Fallzahl konnte kein Wirksamkeitsunterschied gegenüber der Placebokontrollgruppe beobachtet werden [21].

#### Infliximab

Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der sowohl an zirkulierende als auch membrangebundene TNF- $\alpha$ -Moleküle bindet. Die Wirksamkeit bei JIA-assoziierten Uveitis ist in mehreren retrospektiven Studien beobachtet worden [27]. Bei vielen Patienten trat bereits nach wenigen Infusionen eine Reizfreiheit auf. Im Vergleich zu Erwachsenen werden aber teilweise höhere Dosierungen oder kürzere Infusionsintervalle benötigt.

#### Adalimumab

Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) ist ein komplett humanisierter Antikörper gegen TNF- $\alpha$ . Die ersten Studien weisen bereits auf die gute Wirksamkeit bei JIA-assoziierten Uveitis hin. Eine prospektive nicht randomisierte Studie mit 14 Kindern (JIA = 9, idiopathisch = 5) beschreibt eine Reizfreiheit bei 81 % der betroffenen Augen [28]. In einer retrospektiven Studie wurden Reizfreiheit von Uveitis und Arthritis bei 80 % der Patienten beobachtet [3]. Eine aktuelle multizentrische prospektive Studie mit 39 Patienten weist auf den guten Effekt von Adalimumab auf die Uveitisaktivität und das Makulaödem hin – bei gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden und klassischen Immunsuppressiva [5]. Der Therapieerfolg erschien besonders gut, wenn Adalimumab als erstes Biologikum verwendet wurde.

In einer aktuellen Metaanalyse von Publikationen aus den Jahren 2000 bis 2012 wurde die Wirksamkeit von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auf die chronische Uveitis im Kindesalter analysiert [20]. Ausgewertet wurden 22 retrospektive Arbeiten und eine prospektive randomisierte klinische Studie. Von den insgesamt 229 Patienten (151 mit JIA-assoziierten Uveitis) in der Analyse erhielten 31 Adalimumab, 54 Etanercept und 144 Infliximab. Mit Infliximab und Adalimumab wurde eine Reizfreiheit nach 10 bis 12 Wochen erreicht. Die gepoolten Daten weisen auf Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den unterschiedlichen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren hin. Die Wirksamkeiten von Adalimumab (87 %) und Infliximab (72 %) waren ähnlich gut. Etanercept war weniger wirksam (33 %), was auch in frü-

Hier steht eine Anzeige.



heren Studien und Metaanalysen bereits beobachtet wurde.

Die publizierten Daten belegen, dass beim Wirkungsverlust von Infliximab ein Wechsel zu Adalimumab sinnvoll sein kann. Mehrere Studien zeigen übereinstimmend, dass eine Reizfreiheit der Uveitis häufiger mit Adalimumab als mit Infliximab erzielt werden kann. In der prospektiven Studie von Simonini et al. [19] mit 33 Patienten (davon 22 mit JIA-assoziiierter Uveitis) wurde eine Uveitisinaktivität nach  $\geq 40$  Monaten mit Adalimumab bei 60 % und mit Infliximab bei 19 % beobachtet. Die Daten aus dem nationalen Register in Italien [29] mit 93 Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis zeigten nach  $\geq 12$  Therapiemonaten mit Adalimumab eine Uveitisinaktivität bei 67 % und mit Infliximab bei 43 %. Eine gute Langzeitwirkung von Adalimumab wurde bereits in Studien beschrieben.

» Eine immunmodulierende Therapie kann bei JIA das Uveitisrisiko signifikant reduzieren

In der Studie von Tappeiner et al. [25] werden die Querschnittsdaten zu Inzidenz und Verlauf der JIA-assoziierten Uveitis aus dem prospektiven rheumatologischen und Uveitisregister in Deutschland beschrieben. Im Untersuchungszeitraum zwischen 2002 und 2013 wird eine abnehmende Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika und Kortikosteroiden bei gleichzeitig steigendem Einsatz von MTX und biologischen Immunmodulatoren (in 2002: 3 %, in 2013: 32 %) dokumentiert, insbesondere von Adalimumab (in 2002: 2 %, in 2013: 24 %). In dem prospektiven rheumatologischen Datensatz ( $n = 18.555$  Patienten) wird ein statistisch signifikanter Rückgang der Uveitisinzidenz bei JIA-Patienten nachgewiesen. Die Daten aus dem prospektiven Add-on-Uveitismodul ( $n = 1381$  Patienten) verdeutlichen zudem, dass unter der DMARD („disease modifying antirheumatic drug“)-Therapie signifikant häufiger eine Uveitisinaktivität erzielt wurde und dass weniger Patienten okuläre Kom-

Ophthalmologe 2016 · 113:391–397 DOI 10.1007/s00347-016-0262-4  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

A. Heiligenhaus · C. Tappeiner · K. Walscheid · C. Heinz

## Juvenile idiopathische Arthritis-assoziierte Uveitis. Optimierung der immunmodulierenden Therapie

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA)-assoziierte Uveitis ist eine visusgefährdende Erkrankung mit einer hohen Komplikationsrate. Neben einer Früherkennung durch Screeningprogramme ist eine adäquate Therapie essenziell, um die Langzeitprognose zu verbessern. Häufig ist eine Kortikosteroidtherapie nicht ausreichend. Neben konventionellen Immunsuppressiva bieten heute immunmodulierende Medikamente – sog. Biologika – neue Möglichkeiten zur Therapie.  
**Fragestellung.** Es wird der Frage nachgegangen, welche Biologika für die Therapie der JIA-assoziierten Uveitis aktuell klinisch verwendet werden.

**Material und Methode.** Es erfolgen eine Literaturübersicht, Zusammenfassung von Therapieempfehlungen und eine Diskussion von Therapieoptionen für therapierefraktäre Patienten.

**Ergebnisse.** Entsprechend den aktuellen Therapieempfehlungen werden Tumornekro-

sefaktor (TNF)-Inhibitoren eingesetzt, wenn mit Kortikosteroiden und im nächsten Schritt mit konventionellen Immunsuppressiva (bevorzugt Methotrexat) keine Uveitisinaktivität erzielt werden kann. Nach aktueller Datenlage wird dann Adalimumab bevorzugt. Bei Wirkungsverlust unter Langzeittherapie und/oder Rezidiven stellen neuere Biologika interessante Therapieoptionen dar (z. B. Lymphozyteninhibitoren oder spezifische Rezeptorantagonisten).

**Schlussfolgerungen.** TNF-Inhibitoren haben einen wichtigen Stellenwert in der Therapie der JIA-assoziierten Uveitis. Erkenntnisse aus prospektiven Registern und Studien sind wünschenswert, um die Rolle von TNF-Inhibitoren und anderen Biologika vergleichend beurteilen zu können und die Therapieempfehlungen zu optimieren.

### Schlüsselwörter

Biologika · Immunsuppressiva · Visus · Komplikationen · TNF-Inhibitoren

## Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Optimization of immunomodulatory therapy

### Abstract

**Background.** Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis (JIA-associated uveitis) is a vision-threatening disorder with a high complication rate. Besides early diagnosis within screening programs an adequate therapy is essential for improvement of the long-term prognosis. Corticosteroid therapy is often insufficient. In addition to conventional immunosuppression, immunomodulatory drugs, so-called biologicals, are novel highly effective treatment modalities.

**Objective.** A systematic search of the literature was carried out for biologicals currently used in the treatment of JIA-associated uveitis.

**Material and methods.** Review of current publications, summary of treatment guidelines and discussion of treatment options for therapy refractive patients.

**Results.** In accordance with the current recommendations tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are administered if uveitis

inactivity cannot be achieved with topical corticosteroids and in the next stage with immunosuppressants (methotrexate preferred). According to the currently available data adalimumab is then preferred. When the effectiveness of TNF inhibitors ceases during long-term administration and/or recurrences, other biological response modifiers are attractive treatment options (e. g. lymphocyte inhibitors or specific receptor antagonists).

**Conclusion.** The TNF inhibitors are of major importance for the treatment of JIA-associated uveitis. Prospective studies and registries would be desirable in order to be able to compare the value of TNF inhibitors and other biologicals and for optimization of treatment recommendations.

### Keywords

Biologicals · Immunosuppressants · Visual acuity · Complications · TNF inhibitors

**Tab. 1** Charakteristika, Administrationsroute, und spezifische Targets der geläufigen Biologika bei juveniler idiopathischer Arthritis-assoziiierter Uveitis

Generischer Name	Handelsname	Spezifischer Target	Applikationsart
<i>TNF-Inhibitoren</i>			
Infliximab	Remicade®	TNF-α	i.v.
Adalimumab	Humira®	TNF-α	s.c.
Etanercept	Enbrel®	TNF-α	s.c.
Golimumab	Simponi®	TNF-α	s.c.
<i>Lymphozyteninhibitoren</i>			
Rituximab	MabThera®	B-Zellen (CD20)	i.v.
Abatacept	Orencia®	T-Zellen (CTLA-4)	i.v., s.c.
<i>Spezifischer Rezeptor</i>			
Tocilizumab	RoActemra®	IL-6-Rezeptor	i.v.

*TNF* Tumornekrosefaktor, *i.v.* intravenös, *s.c.* subkutan

pplikationen entwickelten und Augenoperationen unterzogen werden mussten.

In einer weiteren Arbeit von Tappeiner et al. [24] werden die Longitudinaldaten zu Inzidenz und Langzeitverlauf der JIA-assoziierten Uveitis analysiert. Studienziel war, den Einfluss von Methotrexat und TNF-α-Inhibitoren auf die Uveitismanifestation zu untersuchen. In die Studie wurden 3512 Patienten einbezogen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $3,6 \pm 2,4$  Jahre. Bei 180 Patienten (5,1 %) manifestierte sich die Uveitis innerhalb des ersten Jahres nach Arthritisbeginn, und bei weiteren 251 Patienten (7,1 %) danach. Die Beobachtungen in der Studie zeigen, dass eine immunmodulierende Therapie bei JIA das Uveitisrisiko signifikant reduzieren kann. Im Vergleich zur MTX-Monotherapie war der Effekt mit TNF-α-Inhibitoren besser und noch deutlicher unter einer kombinierten Therapie mit MTX und TNF-α-Inhibitoren.

### Golimumab

Unter der Therapie mit Golimumab (Simponi®) wurde bei 4 von insgesamt 5 Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis eine Reizfreiheit nach 2 bis 6 Monaten erzielt [15]. In einer nachfolgenden retrospektiven Studie von Miserocchi et al. [16] mit 17 Uveitiskindern (davon 13 mit JIA-assoziiierter Uveitis) zeigten 14 der Kinder mit Golimumab eine Besserung der Uveitis, und 12 auch noch nach 2 Therapiejahren (■ **Tab. 1**).

### Anti-CD20-Therapie

Leider spricht die JIA-assoziierte Uveitis nicht immer auf die Therapie mit MTX und/oder TNF-α-Inhibitoren an oder rezidiert während der Langzeittherapie wieder. Insofern ist bedeutsam, dass die Wirksamkeit anderer biologischer DMARDs belegt wurde, beispielsweise einer Anti-CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab (MabThera®).

In einer histopathologischen Arbeit ist die Dominanz von B-Zellen und Plasmazellen im nichtgranulomatösen entzündlichen Infiltrat eines Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis nachgewiesen worden [17], was eine B-Zell-Blockade als sinnvolle Therapieoption vermuten ließ. Rituximab ist ein chimärer Maus-humaner monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Oberflächenmolekül von B-Zellen gerichtet ist und deren Apoptose induzieren kann.

### » Die Langzeitwirksamkeit der Behandlung mit Rituximab bei JIA-assoziiierter Uveitis ist gut

In einer retrospektiven Fallserie [8] wurde unter der Therapie mit Rituximab eine Reizfreiheit bei 7 von 11 behandelten Patienten erzielt, in einer weiteren retrospektiven Studie [14] bei 7 von 8 damit behandelten Patienten. Patienten mit assoziierter Oligoarthritis schienen besser auf die Therapie anzusprechen als jene mit Polyarthritis [8]. Die Folgestudie weist auf die gute Langzeitwirksamkeit

der Behandlung mit Rituximab bei JIA-assoziiierter Uveitis hin.

### Inhibition der Lymphozytenkostimulation

Das mit zytotoxischen T-Lymphozyten assoziierte Antigen (CTLA)-4 verhindert die Kostimulation von T-Lymphozyten, indem es die Bindung von CD28 an CD80/CD86 verhindert. Abatacept (Orencia®) – ein chimäres Protein aus dem Immunglobulin Fc-Teil und dem extrazellulären Teil von CTLA-4 – hat sich als weitere wirksame Option zur Behandlung der JIA herausgestellt, während die Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit bei der JIA-assoziierten Uveitis widersprüchlich sind. Erste Kasuistiken weisen auf einen positiven Effekt von Abatacept hin [2]. Zulian et al. [30] beschreiben in ihrer retrospektiven Studie mit 7 Patienten weiterhin einen Rückgang der Rezidivrate. In der multizentrischen Studie von Tappeiner et al. [23] mit 21 Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis war Abatacept hingegen bei 10 Patienten ineffektiv und bei weiteren 11 Patienten nur befristet wirksam.

### Anti-Interleukin-6

Tocilizumab ist ein komplett humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) gerichtet ist. Die Wirksamkeit einer Anti-IL-6R-Therapie mit Tocilizumab (RoActemra®) ist derzeit lediglich kasuistisch belegt [22]. Bei 2 von 3 behandelten Patienten in dieser Studie wurde eine Reizfreiheit erzielt. Auf den guten Effekt von Tocilizumab auf das uveitische Makulaödem weist die Studie von Adan et al. [1] hin. Derzeit werden die Daten aus einer multizentrischen Studie der Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIW-GUC) zur Wirkung von Tocilizumab bei JIA-assoziiierter Uveitis ausgewertet.

### Länge der Behandlung mit Biologika

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchen Lerman et al. [13] das Reaktivierungsrisiko der Uveitis bei Thera-



pie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Untersucht wurden die Beobachtungen bei 50 Patienten mit Uveitis im Kindesalter ( $n = 45$  mit Infliximab und  $n = 5$  mit Adalimumab). Die Studie untersuchte die Inzidenz von Uveitisreaktivierungen bei Kindern  $\leq 18$  Jahre mit Reizfreiheit unter TNF- $\alpha$ -Inhibition. Den Ergebnissen zufolge bestand unter TNF- $\alpha$ -Therapie bei 75 % der Patienten eine Reizfreiheit nach 1 Jahr. Schließlich wurde die Rezidivhäufigkeit unter Therapie ( $n = 39$ , davon mit JIA  $n = 17$ ) und nach Therapieende ( $n = 19$ ; davon mit JIA  $n = 8$ ) verglichen. Dabei war die Inzidenz einer Reaktivierung unter Therapie 21,6 % und nach Therapieende 63,8 %. Das Rezidivrisiko war mit Adalimumab signifikant größer als mit Infliximab (Hazard Ratio [HR] 13,4;  $p = 0,01$ ), bei höherem Alter zu Uveitisbeginn größer (HR 1,3;  $p = 0,09$ ), aber unabhängig von der Therapiedauer – sofern vor Absetzen der Therapie eine Reizfreiheit von mehr als 1,5 Jahren bestanden hatte.

Wie lang das reizfreie Intervall unter einer immunmodulierenden Therapie generell sein sollte, um ein Uveitisrezidiv nach Absetzen der Therapie zu vermeiden, muss in künftigen Studien ermittelt werden. Die Beobachtungen aus Skandinavien, wonach eine Uveitis unter Therapie mit MTX und auch Biologika nicht selten bis ins Erwachsenenalter persistieren kann, legen die Notwendigkeit einer Langzeitanwendung – zumindest für eine noch nicht definierte Subgruppe – nahe.

### Bessere Langzeitprognose bei frühzeitiger Behandlung mit Immunmodulatoren

Entsprechend früheren Beobachtungen sind einer Beurteilung des Grades von Entzündung und Komplikationen und eine Einschätzung der Langzeitprognose oft schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose möglich. Die Daten von Tappeiner et al. [24, 25] belegen, dass eine frühzeitige immunmodulierende Therapie den Langzeitverlauf der JIA-assozierten Uveitis verbessern kann, und bestätigen die wichtige Beobachtung, nach der eine früh nach der Arthritismanifestation begonnene Immunmodulation das Auftreten einer Uveitis sogar verhin-

dern kann. Der Beginn der MTX-Therapie im ersten Jahr nach JIA-Beginn war mit dem niedrigsten Uveitisrisiko verbunden. Demnach könnte – neben der schweren Arthritis – die Uveitisprävention auch eine wichtige Indikation zur frühzeitigen immunmodulierenden Therapie bei einer anhand von klinischen und Biomarkern zukünftig noch zu definierenden Subgruppe von JIA-Patienten mit einem hohen Uveitisrisiko darstellen.

### Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit klassischen Immunsuppressiva und Biologika im Kindesalter

Ähnlich klassischen Immunsuppressiva steigern Biologika das individuelle Risiko für Infektionserkrankungen. Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind mit einem höheren Risiko von multipler Sklerose und Tuberkuloseaktivierungen verbunden, sodass ein entsprechendes Screening vor Therapiebeginn erfolgen muss. Der allgemein empfohlene Impfschutz der Kinder sollte vor Therapiebeginn vervollständigt werden, da Lebendimpfstoffe während einer Biologikatherapie nicht verwendet werden dürfen. Wegen eines möglicherweise erhöhten Tumorrisikos unter Biologikatherapie ist bei ihrer Verwendung im Kindesalter eine besondere Aufmerksamkeit geboten.

### Fazit für die Praxis

- Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis müssen regelmäßig vom Augenarzt hinsichtlich einer Uveitis entsprechend den Screeningempfehlungen untersucht werden.
- Die Therapie ist abhängig von Entzündungsaktivität und Verlauf der Uveitis, den Komplikationen und von den Risikofaktoren für eine Visusminderung. Dabei muss auch die entzündlich rheumatische Grunderkrankung berücksichtigt werden.
- Wenn mit topischen Kortikosteroiden keine anhaltende Reizfreiheit erzielt wird, sind konventionelle Immunsuppressiva indiziert (aktuell bevorzugt Methotrexat) und bei ausbleibender Reizfreiheit dann additiv Biologika (aktuell bevorzugt Adalimumab). Bei

ausbleibender Besserung kommen ggf. andere Biologika zum Einsatz.

- Die immunmodulierende Therapie setzt Erfahrungen im Umgang und Monitoring der jeweiligen Präparate voraus. Patienten mit schwerem JIA-assozierten Uveitisverlauf sollten von entsprechend erfahrenen Augenärzten sowie Kinder- und Jugendrheumatologen gemeinsam betreut werden.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. A. Heiligenhaus**  
Augenabteilung, St. Franziskus Hospital  
Hohenzollererring 74,  
48145 Münster, Deutschland  
and.heiligenhaus@  
uveitis-zentrum.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Tappeiner und K. Walscheid geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. A. Heiligenhaus weist auf folgende Beziehungen hin: Forschungsförderung von Pfizer und Novartis; klinische Studien Abbvie, Allergan, Alimera Sciences, pSivida, Santen, Servier, XOMA; Vortragstätigkeit: Bayer, Novartis. C. Heinz weist auf folgende Beziehungen hin: klinische Studien: Abbvie, Allergan, pSivida, Santen, Servier, XOMA; Vortragstätigkeit: Bayer, Novartis.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Adan A, Mesquida M, Llorens V et al (2013) Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:2627–2632
2. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T (2008) Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis – a case report. *J Rheumatol* 35:1897–1898
3. Biester S, Deuter C, Michels H et al (2007) Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 91:319–324
4. Bou R, Adan A, Borrás F et al (2015) Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 35:777–785
5. Garcia-De-Vicuna C, Diaz-Llopis M, Salom D et al (2013) Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*. doi:10.1155/2013/560632
6. Goebel JC, Roesel M, Heinz C et al (2011) Azathioprin as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol* 95:209–213

7. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G et al (2007) Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 46:1015–1019
8. 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* 50:1390–1394
9. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C et al (2012) Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 32:1121–1133
10. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C et al (2013) Review of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm* 21:180–191
11. Hoeve M, Kalinina AV, Schaliy-Delfos NE et al (2012) The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol* 96:852–856
12. Kalinina AV, Winkel EL, van de, Rothova A et al (2011) Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 151:217–222
13. Lerman et al (2015) Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Am J Ophthalmol* 160:193–200
14. Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G et al (2011) Rituximab for uveitis. *Ophthalmology* 118:223–224
15. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I et al (2013) Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 31:320–321
16. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I et al (2014) Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 22:90–95
17. Parikh JG, Tawansy KA, Rao NA (2008) Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Ophthalmology* 115:1833–1836
18. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al (2003) Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 48:1093–1101
19. Simonini G, Taddio A, Cattalini M et al (2011) Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 63:612–618
20. Simonini G, Druce K, Cimaz R et al (2014) Current evidence of anti-tumor necrosis factor a treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systemic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1073–1084
21. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM et al (2005) A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 53:18–23
22. 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
23. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B et al (2015) Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 42:706–711
24. Tappeiner C, Klotsche J, Schenk S et al (2015) Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nation-wide study. *Clin Exp Rheumatol*: (in print)
25. Tappeiner C, Schenk S, Niewerth M et al (2015) Impact of anti-inflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: longitudinal analysis from a nation-wide paediatric rheumatological database. *Arthritis Care Res*. doi:10.1002/acr.22649
26. Thorne JE, Woreta FA, Kedhar SR et al (2007) Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 143:840–846
27. Tynjälä O, Lindahl P, Honkanen V et al (2007) Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 66:548–550
28. Vasquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ (2006) Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 149:572–575
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, Balzarini M, Falconi 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

## Neue genetische Risikofaktoren für Myopie entdeckt

Mit dem Ziel, Genmutationen für Myopie nachzuweisen und die Entstehung der Erkrankung besser zu verstehen, hat die internationale Forschergruppe Consortium for Refractive Error and Myopia (CREAM) eine Meta-Analyse von 34 Studien mit insgesamt mehr als 50.000 Teilnehmern durchgeführt. Als statistische Analysetechnik berücksichtigen sie sowohl die Einflüsse von Umweltfaktoren als auch die erblichen Faktoren.

Sie entdecken 9 bisher unbekannte genetische Risikofaktoren. Diese stehen mit Proteinen im Zusammenhang, die bei der Signalübertragung im Auge wichtige Funktionen übernehmen. Eines dieser Gene spielt eine wichtige Rolle für die Übertragung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) spielt. Wissenschaftliche Untersuchungen haben zuvor gezeigt, dass das betreffende Gen bei kurzsichtigen Augen stärker aktiviert ist. Aktuelle Forschungen stimmen mit dieser Erkenntnis überein. Damit haben die Forscher einen ersten wichtigen Erkenntnisfortschritt darüber gewonnen, wie die Wechselwirkungen zwischen den genetischen Ursachen und dem Bildungsgrad als umweltbedingter Faktor zur Heterogenität der Myopie beitragen. Zur Klärung der Frage, wie die Prozesse konkret ablaufen und ineinandergreifen, bedarf es weiterer Forschungen.

Literatur: Fan Q et al. (2016) Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nature communications*, doi:10.1038/ncomms11008

Quelle: **Universitätsmedizin Mainz,**  
[www.unimedizin-mainz.de](http://www.unimedizin-mainz.de)