

Abb. 2: Nekrotisierende Skleritis bei Rheumatoider Arthritis (A: Klinik, B: Angiografie).

Anamnese

Aufgrund der häufigen Assoziation zu Systemerkrankungen ist eine sorgfältige Abklärung geboten. In der Anamnese der betroffenen Patienten ist bei bis zu 80 Prozent bereits eine Grunderkrankung bekannt. Im Vordergrund stehen die rheumatoide Arthritis, gefolgt von der Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener). Interessant ist, dass die Aktivität der Grunderkrankung nicht mit der Augenbeteiligung korreliert. Beim überwiegenden Anteil der Skleritis-Patienten, die eine assoziierte Systemerkrankung aufweisen, ist diese bereits bekannt. Da die Skleritis jedoch als Erstmanifestation einer Systemerkrankung (10 bis 20 Prozent) auftreten kann, kommt dem Augenarzt große Verantwortung zu. Eine sorgfältige Anamneseerhebung und interdisziplinäre Abklärung sind daher geboten.

Infektiöse Genese

Infektionen als Ätiologie der Skleritis sind in Deutschland eher selten und betreffen etwa fünf Prozent der Skleritis-Patienten. Als Erreger kommen unter anderem Viren (Herpes Zoster), seltener Bakterien, Parasiten oder Pilze in Betracht. Bei den meisten Patienten kommen exogene Faktoren, wie Traumata, chirurgische Maßnahmen (Pterygium-Exzision, Schieloperation) oder

systemische Infektionen in Betracht. Klinisch präsentieren sich diese Patienten mit ähnlichen morphologischen Veränderungen wie Patienten mit nichtinfektiöser Genese. Eine sorgfältige Anamnese bezüglich vorangegangener Eingriffe beziehungsweise Traumata ist daher wichtig. Die Prognose der infektiösen Skleritis ist überwiegend ungünstig und führte in einzelnen Studien bei bis zu 20 Prozent der Betroffenen zu Enukleationen. Infektionen müssen zu Beginn einer immunsuppressiven Behandlung sehr gründlich abgeklärt werden, um fulminante Exazerbationen zu vermeiden. Die folgenden Ausführungen konzentrieren sich auf die sehr viel häufigere, nichtinfektiöse Skleritis.

Aktuelle Behandlungsmaßnahmen

Die Behandlung der Skleritis wird wesentlich bestimmt durch:

1. die gegebenenfalls zugrunde liegende Systemerkrankung und
2. durch Lokalisation und Schweregrad der klinischen Manifestation

Es liegen bisher keine spezifischen Leitlinien von Fachgesellschaften zur Skleritisbehandlung vor. Es besteht jedoch ein weitgehender Konsens darüber, dass ein stufenweises anti-inflammatorisches Behandlungskonzept bei nodulärer und diffuser anteriorer Skleritis angewendet werden sollte. Topische Kortikosteroide und

| Systemerkrankung | Typische Befunde und Symptome |
|--|--|
| Rheumatoide Arthritis (18 bis 33 %) | Morgendliche Gelenksteifigkeit, Bewegungsschmerz und Schwellung der Fingergrund- und proximalen Interphalangealgelenke, Gelenkergüsse, extraartikuläre Organmanifestation (z. B. Vaskulitis der Vasa vasorum, Perikarditis, Myokarditis, Pleuritis, Glomerulopathie) |
| Granulomatose mit Polyangiitis bzw. Morbus Wegener (7 bis 19 %) | Chronische Atemwegsentzündungen (Rhinitis, Sinusitis), Chondritis (Sattelnase, Septumperforation), Lungenrundherde, vaskulitisches Syndrom (alveoläre Hämorrhagie und Glomerulonephritis) |
| Systemischer Lupus erythematoses (4 bis 7 %) | Hautveränderungen: Schmetterlingserythem, diskoider Lupus, Organmanifestationen: Polyarthritiden, Myositis, Pleuritis, Perikarditis, Lupusnephritis, Mikrozirkulationsstörungen |
| Polychondritis (≤3 %) | Entzündung von Nasen- (Sattelnase) und Ohrknorpel, Muskel- und Gelenkschmerzen, Gelenkentzündungen, Vaskulitis, Schlaganfälle, Polyneuropathie, Myokardinfarkt |
| Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (2 bis 7 %) | Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Erythema nodosum, Arthritis, gastrointestinale Fisteln, Malabsorptionssyndrom, Darmstenosen |

Tab. 2: Häufigkeit und typische Befunde von Systemerkrankungen, die mit einer Skleritis assoziiert sind.

| Wirkstoff/Medikament | Dosierung | Nebenwirkungen | Therapieüberwachung |
|--|--|--|--|
| Ciclosporin A (CSA) [Immunosporin®, Sandimmun Optoral®] | Initial: 3-5 mg/kg/Tag Talspiegel zu Dosisanpassung, Zielspiegel: 100-150ng/ml | Arterielle Hypertonie, Tremor, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Anämie, Gingivahyperplasie, Hypertrichosis, GI-Beschwerden, Infektanfälligkeit | In den ersten 2 Monaten alle 1-2 Wochen, danach alle 4 Wo- chen: BSG, CRP, Kalium, Blutbild mit Differenzialblutbild, Nieren- und Leberwerte, Urinstatus |
| Mycophenolat Mofetil (MMF) [CellCept®] Mycophenolat Natrium (MPS) [Myfortic®] | Tabl. 500 mg 2-0-2 Tabl. 360 mg 2-0-2 | GI-Beschwerden, Leukopenie, Kopfschmerzen, Haarausfall, Infektanfälligkeit | In den ersten 2 Monaten alle 2-4 Wochen, danach alle 4-8 Wochen: Blutbild mit Differen- zialblutbild, Nieren- und Leber- werte, Elektrolyte, Urinstatus |
| Methotrexat (MTX) [z.B. Metex®, Lantarel®] | 10-25 mg/Woche subkutan oder per os | GI-Beschwerden, Übelkeit, Stomatitis, Hepatotoxizität, Haarausfall, Zytopenie, Infekt- anfälligkeit, Pneumonitis | Vor Therapie: Rö-Thorax und Lungenfunktion Unter Therapie: nach 1-2 Wo- chen, dann nach weiteren 2-3 Wochen, danach alle 4-6 Wo- chen: Blutbild mit Differenzial- blutbild, Nieren- und Leberwerte |
| Azathioprin [Imurek®] | 2-2,5 mg/kg/Tag Cave: Thiopurin-S-Methyltrans- ferase-Mangel | Knochenmarkssuppression mit Panzytopenie, Hepatotoxizität, GI-Beschwerden, Infektanfäl- ligkeit | In den ersten 2 Monaten wöchentlich, danach alle 4 Wochen: BSG, CRP, Blutbild mit Differenzialblutbild, Nieren- und Leberwerte, Urinstatus |

Anmerkung: Hinweise zur Therapieüberwachung beruhen auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (www.dgrh.de)
BSG=Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit; CRP=C-Reaktives Protein; GI=gastrointestinal; NW=Nebenwirkungen; Rö=Röntgen

Tab. 3: Immunmodulierende Wirkstoffe, die bei Skleritis verwendet werden.

nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) können initial probatorisch verwendet werden. Sie sind allerdings nur selten ausreichend wirksam und werden in der Regel bei ausgeprägtem Befund bereits initial durch systemische Kortikosteroide ergänzt (initial bis 1,5 mg/kg Körpergewicht). Die morphologischen Befunde bilden sich darunter häufig nur zögerlich zurück, ein Ansprechen ist initial eher durch eine verminderte Schmerzsymptomatik charakterisiert. Sofern die Entzündung auf die systemische Therapie angesprochen hat, werden sie schrittweise reduziert und können als Erhaltungstherapie über etwa drei Monate mit maximal 7,5 mg Prednisolon/d beibehalten werden.

Lokale Steroidinjektionen

Lange Zeit bestand große Skepsis bezüglich subtenonaler Injektionen von Steroiden. Vereinzelt Berichte aus den 70er- und 80er-Jahren hatten bei periokularer Steroidinjektion zur Skleranekrose und in einem Einzelfall zur Perforation geführt. Es muss betont werden, dass bei diesem Patienten bereits eine nekrotisierende Skleritis bekannt war. Inzwischen liegen zahlreiche, zum Teil kontrollierte, prospektive Studien zur subtenonalen Triamcinolon-Injektion vor, die ein gutes Ansprechen belegen. Die Wirkung hielt bis zu 48 Monate an, bei etwa 30 Prozent war eine zweite Injektion notwendig. Bei keinem Patienten wurden in diesen Serien Perforationen oder Skleraeinschmelzungen beobachtet. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkung sind bei rund 20










Prozent der betroffenen Augen intraokulare Drucksteigerungen zu beobachten. Eigene Beobachtungen zeigen, dass auch die transsklerale (intravitreale) Injektion von Dexamethason im Rahmen einer Sklerouveitis zu einem lange anhaltenden Therapieerfolg führt. Bei nichtnekrotisierender, schwer verlaufender Sklerouveitis konnte ein Behandlungserfolg erreicht werden. Darunter befanden sich auch Patienten, die zuvor eine Biologika-Therapie erhielten. Es muss betont werden, dass bei diesen Patienten die primäre Indikation in der Behandlung des Makulaödems bestand.

Systemische NSAID-Therapie

In der Stufenleiter wird bei Patienten ohne systemische Grunderkrankung häufig frühzeitig eine Behandlung mit systemischen NSAID eingesetzt. Die Schmerzsymptomatik kann dabei auf die anteriore und posteriore Skleritis günstig ansprechen. Diese Behandlung weist nur geringe unerwünschte Nebenwirkungen auf. Das Spektrum der Präparate schließt Paracetamol, Ibuprofen und Naproxen ein. Auch so genannte COX-2-Inhibitoren, wie Celecoxib, weisen einen sehr guten Effekt auf. Die Behandlung mit diesen Substanzen ist relativ kostengünstig und kann oft auch über einen längeren Zeitraum (<3 Monate) durchgeführt werden.

First-Line-Behandlung

Unter dem Begriff „nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) werden überwiegend unsere bereits länger

| | Molekül | Target | Struktur | Dosierung | Applikation | Zulassung* Indikation | Mono- therapie |
|--------------------|--|------------------------------------|---|--|--|---|-------------------------------|
| Infliximab | Chimärer monoklonaler Antikörper | TNF-alpha |  | Induktion: 3 mg/kg in Woche 0,2,6, dann 3-7,5 mg/kg alle 8 Wochen. Alternativ: 3 mg/kg alle 4 Wochen | Intravenös über 120 Minuten | RA, PsA, AS, PSO, MC,CU,juv. MC, juv. CU | nein |
| Etanercept | Humanes Fusionsprotein | TNF-alpha |  | 1 x 50 mg s.c./Woche oder 2 x 25 mg s.c./Woche | Subkutan als Fertig- spritze oder PEN | RA, PsA, AS, JIA, PSO, juv. PSO, juv. PsA | ja |
| Adalimumab | Humaner monoklonaler Antikörper | TNF-alpha |  | 40 mg s.c. alle 2 Wochen | Subkutan als Fertig- spritze oder PEN | RA, PsA, AS, JIA,P SO, MC, CU | ja |
| Certolizumab Pegol | Humanisiertes PEGyliertes Fab-Fragment | TNF-alpha |  | Induktion: 400 mg s.c. in Woche 0,2,4, dann 200 mg alle 2 Wochen | Subkutan als Fertig- spritze | RA | ja |
| Golimumab | Humaner monoklonaler Antikörper | TNF-alpha |  | 50 mg s.c. alle 4 Wochen | Subkutan als Fertig- spritze oder PEN | RA, PsA, AS | nein |
| Abatacept | Humanes Fusionsprotein | T-Zelle |  | Induktion: 10 mg/kg i.v.in Woche 0,2,4, dann 10 g/kg mo- natl.; 125 mg s.c. wöchentl. | Intravenös über 30 Minuten, subkutan als Fertigspritze | RA, JiA | nein |
| Rituximab | Chimärer monoklonaler Antikörper | B-Zelle |  | 2 Infusionen à 1000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen, bei GPA 4 x 375 mg/m ² wöchentl. Wiederholung bei RA alle 6 Monate empfohlen | Intravenös über 195-255 Minuten | RA, NHL, CLL | Nein (nur bei GPA/ MPA) |
| Tocilizumab | Humanisierter monoklonaler Antikörper | IL-6-Rezeptor |  | 8 mg/kg monatl. | Intravenös über 60 Minuten | RA, JiA | ja |
| Anakinra | Löslicher IL-1- Rezeptor, verkürzte Form | IL-1-Rezeptor, IL-1 alpha und beta |  | 100 mg s.c. | Fertigspritze | RA | nein |

Legende: TNF=Tumornekrosefaktor; RA=Rheumatoide Arthritis; PsA=Psoriasisarthritis; PSO=Psoriasis; AS=Ankylosierende Spondylitis; MC=Morbus Crohn; CU=Colitis ulcerosa; JiA=Juvenile idiopathische Arthritis; NH=Non-Hodgkin-Lymphom; CLL=Chronisch lymphatische Leukämie; SLE=Systemischer Lupus erythematodes; CAPS=Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome. AAV=ANCA assoziierte Vaskulitiden.

Tab. 4: Überblick über einige Biologika. (*Zulassung bezieht sich auf die Systemerkrankung)



Abb. 3: Noduläre Skleritis.

bekannt, immunmodulierenden Substanzen zusammengefasst. Sie werden bei chronischen Verläufen als First-Line-Behandlung eingesetzt. Sprechen NSAID nicht ausreichend an oder kann die Steroidtherapie nicht unter 7,5 mg Prednisolon/d reduziert werden, sollte überlappend mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen werden. Bei Patienten mit systemischer Erkrankung sind diese Therapeutika häufig bereits durch internistische Kollegen veranlasst worden und müssen gegebenenfalls in ihrer Dosis angepasst (erhöht) werden. Als Substanzen kommen Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin A oder Mycophenolat Mofetil in Betracht. Bei sehr ausgeprägten Befunden und schwerem Verlauf (nekrotisierende/posteriore Skleritis) muss gegebenenfalls initial bereits auf rascher wirksame Therapeutika umgestellt werden. Neben einer Steroid-Pulstherapie kommen Biologika (s.u.) und Cyclophosphamid in Betracht.

Die Besonderheiten dieser Substanzen, wie verzögerter Wirkeintritt, unterschiedliches Nebenwirkungsprofil und dadurch begründetes spezifisches internistisches Monitoring, sind in Zusammenarbeit mit den Fachkollegen zu berücksichtigen. Einige grundlegende Kriterien gehen aus Tabelle 3 hervor.

Second-Line-Behandlungen

Biologika als Substanzklasse haben zu einer deutlichen Erweiterung des Therapiespektrums bei entzündlichen Allgemeinerkrankungen geführt (Tab. 4). Bei vielen Skleritis-Patienten wird diese Therapie bereits unter dem Aspekt der Systemerkrankungen in Erwägung gezogen worden sein. Hier dominiert die Substanzklasse der Anti-TNF-Therapeutika. Mit Infliximab, Adalimumab und (dem bedingt wirksamen) Etanercept stehen eine Reihe von Präparaten zur Verfügung, die aus klinischer Erfahrung bereits ein gutes Ansprechen bei Skleritis aufweisen. Neuere Präparate wie Golimumab und Certolizumab sind ebenfalls aussichtsreich, wobei allerdings nur bedingt klinische Erfahrung besteht.

Weitere Biologika

Die Zielstrukturen für Biologika bei inflammatorischen Erkrankungen expandieren ständig und bieten damit neue, gezielte therapeutische Interventionsmöglichkeiten. Da bei vielen Autoimmunerkrankungen begleitend und immunpathologisch bedeutsame Autoantikörperbildung auftreten, ist eine Behandlung, die sich gegen B-Lymphozyten richtet, ein aussichtsreicher Behandlungsansatz. Monoklonale Antikörper gegen Oberflächenmoleküle an B-Lymphozyten (unter anderem CD-20-Antigen) sind vor allem bei der GPA sehr gut wirksam. Durch diese Behandlung (beispielsweise Rituximab) können zirkulierende Autoantikörper über längere Zeit (etwa sechs Monate) eliminiert oder deutlich vermindert werden und führen zu einem langanhaltenden, positiven Behandlungseffekt. Ähnlich wirksam erwies sich CAMPATH, einer der ersten therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper, der sich gegen CD-52, einen Oberflächenmarker, sowohl an B- als auch T-Lymphozyten richtet.

Das Spektrum an biologisch aktiven Substanzen, die therapeutisch eingesetzt werden, unterliegt einem ständigen Wandel und erweitert sich ständig. Einzelne Berichte weisen auch einen positiven Therapieeffekt beispielsweise bei Behandlungen mit Anti-IL-6-Antikörpern (Tocilizumab) und Anti-IL-1-Rezeptor (Anakinra) auf.

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass alle bisher genannten Biologika nur im Off-Label-Use angewendet werden. Dies erschwert bei Patienten mit isolierter Augenbeteiligung ohne Systemerkrankung die Anwendung. Dennoch sind bei Therapieversagen mit diesen Präparaten häufig sehr günstige Behandlungserfolge möglich und entsprechend sind Anstrengungen zur Verwendung dieser Substanzen gerechtfertigt.

Fazit

Die Skleritis bleibt eine wichtige diagnostische und therapeutische Herausforderung für den Ophthalmologen. Neue therapeutische Möglichkeiten erweitern zunehmend die Behandlung dieser Patienten und verbessern die Langzeitprognose insbesondere auch die der gegebenenfalls vorliegenden Systemerkrankung.

Verwiesen sei auch auf die AAD-Vorträge V03 (15. März, 9 Uhr) „Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei Uveitis - was ist wann sinnvoll?“ (Referent: Prof. U. Pleyer) sowie VA04 (16. März, 16.45 Uhr) „Episkleritis und Skleritis“ (Referent: Prof. U. Pleyer, Prof. M. Zierhut).

Prof. Uwe Pleyer, FEBO

Oberarzt Charité Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum

E-Mail: uwe.pleyer@charite.de