

Antientzündliche Therapie bei Kataraktchirurgie bei Uveitis

Arnd Heiligenhaus, Carsten Heinz

Augenabteilung am St. Franziskus Hospital, Hohenzollernring 74, 48145 Münster,
Telefon: 251 933080; Fax: 0251 9330819, e-mail: arnd.heiligenhaus@uveitis-zentrum.de

Zusammenfassung:

Bei Uveitispatienten wird nach Kataraktoperationen häufig ein Aufflammen der Entzündung beobachtet. Dies kann u.a. zu posterioren Synechien, okulärer Hypotonie, Kapsel­fibrose und Makula­ödem führen. Die antientzündliche Therapie muss sich am Patientenalter, der Uveitisform, dem bisherigen Entzündungsverlauf und den anderen Komplikationen orientieren. Vor der Operation sollte eine längerfristige (etwa 3-monatige) Reizfreiheit erzielt werden, ggf. unter Verwendung von Immunsuppressiva. Eine additive lokale und/oder systemische Kortikosteroidapplikation ist erforderlich. Die postoperative antientzündliche Therapie muss dem Operationsumfang angepasst werden. Bei Uveitispatienten ist generell eine längere Gabe und höhere Dosierung von Kortikosteroiden erforderlich, wobei unterschiedliche Applikationsformen (Augentropfen, subkonjunktival, parabolbär, intraokular, peroral, intravenös) und Dosierungsschemata verfügbar sind. Die Basistherapie mit Immunsuppressiva muss nach der Operation fortgesetzt werden. Wenn die Therapie dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst wird, werden oft gute Operationsergebnisse erzielt

Einleitung

Die Kataraktbildung zählt zu den sehr häufigen Komplikationen der Uveitis. Sie wird bei etwa 50% der Patienten mit anteriorer und intermediärer Uveitis beobachtet (Hooper et al., 1990). Obschon nach der Operation einige Komplikationen gehäuft auftreten, können bei adäquater Patientenselektion, Operationsmethode und perioperativer antientzündlicher Therapie oft gute Visusresultate erzielt werden (Heeger et al., 1994).

Es ist zu berücksichtigen, dass mit Beginn der Operation die Blut-Kammerwasser-Schranke (BAB) gestört wird. Dies ist umso stärker, je mehr Irismanipulationen vorgenommen werden müssen, insbesondere wenn ausgedehnte fibrovaskuläre Membranen von der Linse zu lösen sind. Die mittlere Zeit bis zum Verschluss der BAB beträgt 3 Monate (Sanders et al., 1982). Die Zunahme der Zellzahl und Zytokinkonzentration in der Vorderkammer beeinflusst den Grad der uvealen und kapsulären Biokompatibilität. Mit der Aktivierung des Komplementsystems auf der Oberfläche der Intraokularlinse (IOL) wird die Entzündung initiiert. C3 Fragmente binden auf der IOL Oberfläche und C5 werden in das Kammerwasser sezerniert (Kazatchkine und Carreno 1988). Chemotaktische C5 Peptide fördern den Influx von neutrophilen Granulozyten in die Vorderkammer. Neutrophile binden dann an die oberflächengebundenen C3 Fragmente und unterstützen die Adhäsion und Aggregation anderer Zellen (Mondino und Rao 1983).

Eine gewisse Fremdkörperreaktion kann nach allen Kataraktoperationen beobachtet werden. Doch bilden sich die wenigen Makrophagen im Normalfall nach wenigen Wochen wieder zurück. Bei Uveitispatienten ist aber eine spätere verstärkte Fremdkörperreaktion typisch, wobei es zu einer dichten Zellablagerung kommen kann. In der Vorderkammer von Uveitispatienten finden sich viele Makrophagen. Die meisten Zellen stammen aus den uvealen Gefäßen und den Synechien. Auf der IOL werden innerhalb weniger Minuten Proteine, wie z.B. Fibrinogen, Albumin und Fibronectin, abgelagert (Anderson et al., 1985). Die Beschaffenheit des Biofilms wird für die uveale und kapsuläre Biokompatibilität mit verantwortlich gemacht (Linnola et al., 2000). Die kapsuläre Biokompatibilität wird durch die Migration der Linsenepthelien, die anteriore und posteriore kapsuläre Opacifikation (ACO und PCO) geprägt. Diese Parameter werden maßgeblich von der Störung der BAB und der Proteinabsorption auf der IOL beeinträchtigt.

Komplikationen nach Kataraktchirurgie bei Uveitis

Die Rezidivrate der Entzündung in der ersten postoperativen Phase ist von der Form der Uveitis abhängig. Rezidive werden bei bis zu 50% der Patienten mit anteriorer Uveitis beobachtet (Foster et al., 1989, Foster et al., 1992), und ganz besonders häufig bei

Kindern. Schwere Schübe mit postoperativer Fibrinreaktion sind bei posteriorer Uveitis hingegen seltener. In der ersten postoperativen Woche wird bei Uveitispatienten gehäuft eine vorübergehende okuläre Hypotonie beobachtet. Bei Uveitispatienten ist eine höhere PVR Rate beobachtet worden. Synechien zwischen Iris und IOL oder Linsenkapsel sind häufige Folge einer schweren, persistierenden Entzündung. Den Synechien können die Ausbildung von Iris bombata oder Kammerwinkelglaukomen folgen. Patienten mit Fuchs'scher Heterochromiezyklitis, herpetischer Iridozyklitis oder Vaskulitis entwickeln postoperativ gehäuft Hyphämata. Im Vergleich zur Alterskatarakt ist die PCO Rate bei Uveitispatienten, und insbesondere im Kindesalter, deutlich höher. PCO wurde in bis zu 80% der Fälle beobachtet (Okhravi et al. 1999; Rauz et al., 2000). Bei Uveitispatienten werden häufig Zelldeposits auf der IOL beobachtet. Zu den gefürchteten Komplikationen nach der Kataraktoperationen bei Uveitispatienten zählt auch das chronische zystoide Makulaödem (CME), das bei bis zu 50% der Patienten gefunden wurde. Das CME ist der häufigste Grund für ein schlechtes Visusresultat nach Kataractchirurgie bei Uveitispatienten (Alio et al., 2002, Belfort und Nussenblatt, 1990, Foster et al., 1992, Okhravi et al., 1999).

„Basis“-Therapie der Uveitis vor der Operation optimieren

Eine hohe Komplikationsrate und ein schlechtes Visusergebnis wird insbesondere dann beobachtet, wenn die Kataraktoperation an einem Auge mit aktiver Uveitis erfolgt. Daher ist es besonders wichtig, die Uveitis vor der Operation optimal einzustellen und Reizfreiheit zu erzielen. Gegebenfalls müssen Immunsuppressiva oder Biologika eingesetzt werden.

Die antientzündliche Therapie muss sich an der Uveitisform, dem Patientenalter, dem bisherigen Verlauf der Uveitis und den anderen Uveitiskomplikationen orientieren. Die Therapieplanung setzt eine möglichst exakte Charakterisierung der Uveitisätiologie voraus. Dies erfordert einen kompletten ophthalmologischen Status, eine ausführliche Anamnese und eine gut konzipierte klinische, serologische und bildgebende Diagnostik. In die Entscheidung über die individuelle antientzündliche Therapie gehen der typische und individuelle Verlauf der Erkrankung und die typischen und individuellen Uveitiskomplikationen ein.

Bei vielen Patienten mit nichtinfektiöser anteriorer Uveitis ist eine lokale Kortikosteroidtherapie mit Augentropfen oder Gelen, etwa mit Prednisolonacetat 1%, Dexamethason 0.1% oder Rimexolon 1% ausreichend. Gelegentlich sind, insbesondere bei intermediärer oder posteriorer Uveitis oder bei CME, subkonjunktivale oder parabulbäre Injektionen von kurzwirksamen (Dexamethason 4 mg) oder länger wirksamen (Triamcinolon Acetonid 40 mg) Steroiden sinnvoll (Riordan-Eva und Lightman 1994). Die lokale Therapie hat sicherlich den Vorteil, dass sie am Auge eine hohe Wirksamkeit entfalten kann, ohne aber bei vielen Patienten mit systemischen Nebenwirkungen behaftet zu sein. Dennoch darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass ein großer Teil der am Auge applizierten löslichen Steroide im Serum nachgewiesen werden kann, also auch systemische Nebenwirkungen hervorrufen kann (Weijtens et al., 1997). Über die Verwendung einer intraokularen Injektion von Triamcinolon Acetonid, mit der selektiv eine mehrwöchige bis mehrmonatige Besserung von Entzündung und CME erzielt werden kann, muss im Einzelfall entschieden werden (Antcliff et al., 2001). Künftig stehen hoffentlich auch die in multizentrischen Studien bereits sehr erfolgreich verwendeten intraokularen Steroiddepots (Envision® Implantat) zur Verfügung, die eine selektive Freisetzung von Steroiden in das erkrankte Auge über mehrere Jahre gestatten (Jaffe et al., 2000).

Zur systemischen Kortikosteroidanwendung stehen verschiedene Therapieschemata zur Verfügung. Die Hochdosistherapie (1 bis 2 mg / Kg Prednisonäquivalent täglich) ist sehr effektiv und weist einen schnellen Wirkungseintritt auf, ist aber nach mehreren Wochen immer mit ernsthaften Nebenwirkungen behaftet. Dieses Schema wird oft zur Induktion der Uveitistherapie verwandt. Die Niedrigdosistherapie (<0,2 mg / Kg Prednisonäquivalent täglich) ist zur Langzeittherapie geeignet. Da dieses Therapieschema bei vielen Uveitispatienten eine recht gute Wirksamkeit aufweist und von verhältnismäßig wenigen Nebenwirkungen begleitet wird, steht es bei vielen Uveitispatienten vor der Verwendung von Immunsuppressiva. Die Infusionsstosstherapie (> 5 bis 10 mg / Kg Methylprednisolon täglich über 3 bis 5 Tage) ist extrem effektiv und hat einen sehr raschen Wirkungseintritt. Diese Therapie wird bei sehr schwerer Uveitis und bei Vaskulitiden eingesetzt (Wakefield et al., 1986). Bei Intervallen von 4 oder mehr Wochen treten weniger Nebenwirkungen als bei der Hochdosistherapie. Dennoch gibt es wenige Langzeiterfahrungen bei Uveitispatienten.

Bei Patienten mit schwerer nichtinfektiöser Uveitis, bei visusgefährdenden Komplikationen, unzureichender Stabilisierung mit lokalen und systemischen Kortikosteroiden und / oder steroidalene Nebenwirkungen, sollte die Verwendung von Immunsuppressiva überprüft werden. Immunsuppressiva sind bei Patienten mit idiopathischer anteriorer Uveitis seltener indiziert (6%) als bei Patienten mit Iridozyklitis bei juveniler idiopathischer Oligoarthritis (40-50%) oder posteriorer Uveitis bei Morbus Behçet (über 90%). Hinsichtlich der Planung der Kataraktoperation ist besonders wichtig, dass die Immunsuppression rechtzeitig begonnen wird. Die meisten der Medikamente müssen 2 bis 3 Monate gegeben werden, bevor sie eine ausreichende antientzündliche Wirkung entfalten. Anwendung finden Antimetabolite (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil), Immunmodulatoren (Cyclosporin A, Tacrolimus), alkylierende Substanzen (Cyclophosphamid, Chlorambucil) oder Biologika (Tumor-Nekrose-Faktor Inhibitoren, Interferone). Die unterschiedlichen Uveitisformen benötigen auch unterschiedliche Therapieschemata.

Perioperative antientzündliche Therapie

Ein bis 2 Wochen vor der Operation sollte eine additive Kortikoidtherapie begonnen werden. Bei vielen Patienten ist eine topische Applikation in höherer Dosis ausreichend. Bei Patienten mit besonders schweren Uveitis, bei chronischem Verlauf, insbesondere bei der intermediären und posterioren Form, bei schwerer Entzündung nach einem früheren intraokularen Eingriff und bei bereits bestehendem CME sollte auch eine systemische Therapie erfolgen. Obschon die optimalen Dosierungen nicht genau definiert sind, kann eine Prednisondosis von 0,5 bis 1mg / Kg für 3 bis 14 Tage vor dem Eingriff oder / und eine intraoperative Methylprednison-Infusion empfohlen werden. In einer sehr rezenten Arbeit wurde gezeigt, dass eine 2-wöchige orale Prednisontherapie, die nach der Operation fortgesetzt wurde, eine bessere Stabilisierung der BAB erzielte als eine intraoperative Methylprednisolon-Infusion (Meacock et al. 2004).

Zum Zeitpunkt der Operation sollte eine komplette Reizfreiheit der Uveitis bestehen. Dies bedeutet, dass der Zellgehalt in der Vorderkammer unter 5 bis 10 Zellen im Spalt von 1x2 mm betragen sollte (BenEzra et al., 1991). Eine aktive Entzündung in der Vorderkammer und im Glaskörper stellt eine Kontraindikation gegen die Operation dar.

Bei persistierender oder rezidivierender Entzündung sollte der Eingriff verschoben werden. Es werden zumeist 6 bis 8 Wochen der Reizfreiheit vor der Kataraktoperation empfohlen (Okhravi et al., 1999).

Postoperative antientzündliche Therapie

Nach der Operation sollten lokale Kortikosteroide in ausreichender Dosis gegeben werden. Während der ersten Woche sollten die Augentropfen oder Gele mindestens 2-stündlich appliziert werden. Unter Beachtung des Entzündungsgrades über 2 Monate können sie dann langsam reduziert werden. Generell sind die höher potenten lokalen Steroiden (Prednisolon 1% oder Dexamethason 0,1%) zu bevorzugen. Der Nutzen von additiven nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Uveitispatienten ist unklar.

Ist aufgrund von Uveitisform, Uveitis im Kindesalter oder Umfang der Irismanipulation von einer postoperativen Fibrinreaktion auszugehen, ist eine subkonjunktivale oder parabulbäre Injektion von Dexamethason 4 mg sinnvoll. Aufgrund der kurzen Wirkungszeit sollten weitere Injektionen eingeplant werden. Nach subkonjunktivalen Injektionen werden höhere Vorderkammerkonzentration erzielt als bei den parabulbären oder retrobulbären Gaben. Es ist gezeigt worden, dass eine parabulbäre Injektion von Triamcinolon Acetonid 40 mg während der Kataraktoperation eine prolongierte antientzündliche Wirkung entfalten kann, deren antientzündlicher Effekt dem einer mehrwöchigen Dexamethason-Tropftherapie entspricht (Pagnelli et al., 2004)

Sollte aufgrund des hohen individuellen Risikos für eine schwere postoperative Entzündungsreaktion bereits vor der Operation mit einer höher dosierten Prednisontherapie begonnen worden sein, sollte diese Behandlung über 6 bis 8 Wochen weiter fortgesetzt werden. Die Dosis kann während dessen langsam reduziert werden. Wenn der vor der Kataraktoperation beobachtete Entzündungsverlauf der Uveitis eine Immunsuppression erforderlich machte, ist die Therapie für mindestens drei Monate nach der Operation fortzusetzen.

Es ist kürzlich über die Verwendung von intrakameralen Dexamethason-Pellets (Surodex®) bei Kataraktoperationen berichtet worden, mit denen eine mehrwöchige Kortisonfreisetzung in das Auge erzielt wurde (Wadood et al., 2004). Erfahrungen über

den Einsatz bei Uveitispatienten liegen bislang noch nicht vor. Alternativ kann eine Injektion von 2 bis 4mg Triamcinolon Acetonid in die Vorderkammer oder den Glaskörper erfolgen. Mögliche Indikationen stellen eine schwere Uveitis, Rubeosis iridis, CME oder eine schlechte Compliance (z.B. bei Kindern) dar. In einer Pilotstudie bei Kindern mit juveniler idiopathischer Oligoarthritis haben wir bei Lentektomie und anteriorer Vitrektomie intraoperativ Triamcinolon 4mg in die Vorderkammer und den Glaskörper injiziert. Dies gestattete, die Häufigkeit der Steroid-Tropfengabe zu reduzieren. Zudem konnte auf eine additive hoch-dosierte und prolongierte systemische Steroidtherapie verzichtet werden. Dies war insofern von Vorteil, als die Mehrzahl der Kinder wegen der Kortisonerhaltungsdosis bei chronischer Arthritis bereits eine cushingoide Stoffwechsellage aufwies. Nach der Operation war es bei keinem Patienten zu einer Fibrinbildung gekommen. In einem Fall war ein vorübergehender Tensioanstieg, in einem anderen eine passagere Hypotonie und einem weiteren ein fibrosierender Nachstar beobachtet worden.

Es ist nicht möglich, die perioperative antientzündliche Therapie bei Uveitispatienten zu standardisieren. Das Therapieschema muss sich an der Ätiologie der Uveitis, dem früheren Entzündungsverlauf (Matsuo et al., 2001), dem Umfang des operativen Eingriffs und der postoperativen Entzündungsreaktion orientieren. Der goldene Standard ist, die Dosis der Kortikosteroide vor und nach der Operation zu steigern und dem Entzündungsgrad anzupassen (Foster und Rashid 2003, Okhravi et al., 2000). Es ist besonders wichtig, dass die gesteigerten Dosierungen bei Uveitispatienten über 8 bis 12 Wochen bis zur Normalisierung der BAB fortgesetzt werden (Abela-Formanek et al., 2002, Suresh und Jones, 2001). Ein vorzeitiges Absetzen hat oft die Ausbildung von okulärer Hyotonie, posterioren Synechien, Zellablagerungen auf der IOL und CME zur Folge.

Obschon die Kataraktchirurgie mit einem höheren Risiko für intra- und postoperative Komplikationen einhergeht, werden oft sehr gute anatomische und funktionelle Resultate erzielt (Alio et al., 2002, Foster et al., 1989, Heger et al., 1994, Okhravio et al., 1999, Rauz et al., 2000). In früheren Studien wurde bei 56 bis 95% der Patienten eine Visusbesserung und bei 50 bis 87% ein postoperativer Visus von 0,5 oder besser beobachtet (Okhravi et al., 1999, Rauz et al., 2000, Estafanous et al., 2001). Die

Operationsergebnisse sind allerdings bei den unterschiedlichen Uveitisformen sehr unterschiedlich. So waren die Langzeitresultate bei Patienten mit Fuchs'scher Heterochromiezyklitis meist besonders positiv, während sie bei Patienten mit bestimmten Uveitiskomplikationen (Glaukom, Makulopathologien, Amblyopie) oder assoziierten Erkrankungen (juvenile Oligoarthritis, Sarkoidose) besonders schlecht waren (Kanski 1992).

Es ist wichtig, die Kataraktoperation bei Uveitispatienten individuell zu planen. Dies muss das Patientenalter, die anderen Uveitiskomplikationen, die Uveitisätiologie und den bisherigen Entzündungsverlauf berücksichtigen. Das wichtigste Ziel in der perioperativen Betreuung ist die Reizfreiheit. Viele Fragen hinsichtlich des optimalen Therapieschemas sind aber noch offen

Literatur

1. Abela-Formanek C, Amon M, Schauersberger J, et al. (2002) Uveal and capsular biocompatibility of 2 foldable acrylic lenses in patients with uveitis or pseudoexfoliation syndrome. Comparison to a control group. *J Cataract Refract Surg* 28: 1160-1172.
2. Alio JL, Chipont EC, BenEzra D, et al. (2002) Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. *J Cataract Refract Surg* 28: 2096-2108.
3. Anderson JM, Kottke-Marchant K (1985) Platelet interactions with biomaterials and artificial devices. *Crit Rev Biocomp* 1: 111-181.
4. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. (2001) Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 108: 765-72.
5. Belfort R Jr, Nussenblatt RB (1990) Surgical approaches to uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 30: 314-317.
6. BenEzra D, Forrester JV, Nussenblatt RB, et al. (1991) Uveitis Scoring system. Berlin, Springer Verlag, pp 1-13.

7. Estafanous MFG, Lowder CY, Meisler DM, et al. (2001) Phacoemulsification cataract extraction and posterior chamber lens implantation in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 131: 620-625.
8. Foster CS, Fong LP, Singh G (1989) Cataract surgery and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Ophthalmology* 96: 281-288.
9. Foster RE, Lowder CY, Meisler DM, Zakov ZN (1992) Extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation in uveitis patients. *Ophthalmology* 99: 1234-1241.
10. Foster CS, Rashid S. Management of coincident cataract and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 1-6.
11. Heger H, Drolsum L, Haaskjold E (1994) Cataract surgery with implantation of IOL in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol Copenh* 72: 478-482.
12. Hooper PL, Rao NA, Smith RE (1990) Cataract extraction in uveitis patients. *Surv Ophthalmol* 35: 120-144.
13. Jaffe GJ, Bennum J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2024-2033.
14. Kanski JJ (1992) Lensectomy for complicated cataract in juvenile chronic iridocyclitis. *Br J Ophthalmol* 76: 72-75.
15. Kazatchkine MD, Carreno MP (1988) Activation of the complement system at the interface between blood and artificial surfaces. *Biomaterials* 9: 30-35.
16. Linnola RJ, Werner L, Pandey SK, et al. (2000) Adhesion of fibronectin, vitronectin, laminin, and collagen type IV to intraocular lens materials in pseudophakic human autopsy eyes. Part 1: histological sections. *J Cataract Refract Surg* 26: 1792-1806.
17. Matsuo T, Takahashi M, Inoue Y, et al. (2001) Ocular attacks after phacoemulsification and intraocular lens implantation in patients with Behçet disease. *Ophthalmologica* 215: 179-182.

18. Meacock WR, Spalton DJ, Bender L, Antcliff R, Heatley C, Stanford MR, Graham EM. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1122-1124.
19. Mondino BJ, Rao H (1983) Hemolytic complement activity in aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 101 (3): 465-468.
20. Okhravi N, Lightman SL, Towler HMA (1999) Assessment of visual outcome after cataract surgery in patients with uveitis. *Ophthalmology* 106: 710-722.
21. Okhravi N, Towler HMA, Lightman SL. Cataract surgery in patients with uveitis. *Eye* 2000; 14: 689-690.
22. Pagnelli F, Cardillo JA, Melo LAS, Oliveira AG, Skaf M, Costa RA. A single intraoperative sub-tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation. *Ophthalmology* 2004; 111: 2102-2108.
23. Rauz S, Stavrou P, Murray PI (2000) Evaluation of foldable intraocular lenses in patients with uveitis. *Ophthalmology* 107: 909-919.
24. Riordan-Eva P, Lightman S. Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis. *Eye* 1994; 8: 66-69.
25. Sanders DR, Kraff MC, Lieberman HL, et al. (1982) Breakdown and reestablishment of blood-aqueous barrier with implant surgery. *Arch Ophthalmol* 100: 588-590.
26. Suresh PS, Jones NP (2001) Phacoemulsification with intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Eye* 15: 621-628.
27. Wadood AC, Armbrecht AM, Aspinall PA, Dhillon B. Safety and efficacy of a dexamethasone anterior segment drug delivery system in patients after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 761-768.
28. Wakefield D, McCluskey PJ, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 874-851.

29. Weijtens O, van der Sluijs FA, Schoemaker RC, Lentjes E, Cohen AF, Romijn F, van Meurs JC. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 358-363.