

Die Inhibitoren von Tumor Nekrose Faktor alpha zur Behandlung von Arthritis und Uveitis im Kindesalter

Heiligenhaus, Arnd <sup>1#</sup>, Horneff, Gerd <sup>2</sup>, Greiner, Kathrin <sup>3</sup>, Mackensen Friederike <sup>4</sup>, Zierhut, Manfred <sup>5</sup>, Foeldvari, Ivan <sup>6</sup>, Michels, Hartmut <sup>7</sup>

1 Augenabteilung am St. Franziskus Hospital, Münster; Universität Duisburg-Essen

2 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin an der Asklepios Klinik, St. Augustin

3 Augenklinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus

4 Interdisziplinäres Uveitiszentrum, Universitäts-Augenklinik, Heidelberg

5 Universitäts-Augenklinik, Tübingen

6 Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, am Klinikum Eilbek, Hamburg

7 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

#Korrespondierender Autor

Schlüsselwörter: Uveitis im Kindesalter, juvenile idiopathische Arthritis, Tumor Nekrose Faktor, Infiximab, Etanercept, Adalimumab

Key words: uveitis in childhood, juvenile idiopathic arthritis, tumor necrosis factor, infliximab, etanercept, adalimumab

TNF- $\alpha$  Inhibitoren bei juveniler Arthritis und Uveitis

TNF- $\alpha$  inhibitors in juvenile arthritis and uveitis

## Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronische Uveitis im Kindesalter ist eine häufige Komplikation bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die nicht selten zum Visusverlust führt. Neben den Kortikosteroiden und systemischen Immunsuppressiva werden zunehmend häufig die TNF- $\alpha$  Inhibitoren eingesetzt.

Material und Methoden: Übersicht der bis September 2006 publizierten Literatur und zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit von TNF- $\alpha$  Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) zur Behandlung der JIA- assoziierten Uveitis.

Ergebnisse: TNF- $\alpha$  Inhibitoren können erfolgreich zur Behandlung der chronischen Uveitis bei Kindern eingesetzt werden. Die Ansprechrate der Uveitis auf Etanercept betrug etwa 50%, aber es traten sowohl weitere als auch erste Schübe und neue Komplikationen auf. Infliximab und Adalimumab scheinen zur Behandlung von Uveitis besser geeignet als Etanercept.

Schlussfolgerungen: Die Therapie mit TNF- $\alpha$  Inhibitoren ist teuer und erhöht das Langzeitrisiko für Zweiterkrankungen, wie z.B. für Tuberkulose und möglicherweise für Lymphome. TNF- $\alpha$  Inhibitoren sollten nur bei therapierefraktärer aktiver Uveitis im Kindesalter eingesetzt werden, deren Verlauf durch Kortikosteroide und mindestens eines der etablierten Immunsuppressiva nicht beeinflusst werden konnte.

## Schlüsselworte

Juvenile idiopathische Arthritis, Uveitis, Iridozyklitis, Kortikosteroide, Immunsuppression, TNF- $\alpha$  Inhibitoren, Etanercept, Adalimumab, Infliximab.

## Abstract

**Background:** Chronic uveitis in childhood is a common complication from juvenile idiopathic arthritis (JIA) that frequently leads to loss of vision. Aside from corticosteroids and immunosuppressive drugs, TNF- $\alpha$  inhibitors are used more frequently.

**Materials and Methods:** The literature published before September 2006 was evaluated for the usefulness of TNF- $\alpha$  inhibitors (etanercept, infliximab, adalimumab) for the treatment of JIA-associated uveitis.

**Results:** TNF- $\alpha$  inhibitors are effective drugs for the treatment of chronic uveitis in childhood. The response rate of uveitis in childhood to etanercept was approximately 50%. However, disease recurrence, first manifestations of uveitis and new complications occurred during treatment. Infliximab and adalimumab appeared to be more effective for the treatment of uveitis in childhood than etanercept.

**Conclusions:** The therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors is expensive and increase the long-term risk for secondary diseases, as tuberculosis and probably malignant lymphoma. Their use should be restricted to uveitis patients not responding to corticosteroids and at least one of established immunosuppressive drugs.

**Key words:**

Juvenile idiopathic arthritis, uveitis, iridocyclitis, corticosteroids, immunosuppression, TNF- $\alpha$  inhibitors, etanercept, adalimumab, infliximab

## Grundlagen für die immunsuppressive Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Die chronische Uveitis ist eine häufige Komplikation bei juveniler idiopathischer Arthritis im Kindesalter, die nicht selten zum Visusverlust führt. Die Häufigkeit der Erkrankung und der typischen Komplikationen werden an anderer Stelle in diesem Sonderheft dargestellt.

Ziel der Behandlung ist die Remission der Erkrankung und das Vermeiden von Komplikationen und Visusverlust. Zunächst erfolgt eine Lokalbehandlung mit Kortikosteroiden. Gegebenenfalls wird eine niedrigdosierte Erhaltungsdosis fortgesetzt. Bei unzureichendem Entzündungsrückgang oder Komplikationen im hinteren Augenabschnitt werden gelegentlich Kortikosteroide auch systemisch gegeben. Systemische Immunsuppressiva werden bei unzureichender Wirksamkeit nach etwa 3 Monaten, bei zu hoher Kortikosteroiderhaltungsdosis und bei okulären oder systemischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden eingesetzt. Zur Anwendung kommen insbesondere Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil [6], und heutzutage selten Cyclophosphamid (weitere Details an anderer Stelle in diesem Sonderheft).

Bei ausbleibender Reizfreiheit, Rezidiven unter kombinierter Therapie mit Kortikosteroiden und mindestens einem systemischen Immunsuppressivum oder Nebenwirkungen der Medikamente werden zunehmend häufig Medikamente eingesetzt, welche gezielt die Interaktionen von löslichen Mediatoren und Oberflächenmarkern von Zellen des Immunsystems beeinflussen, die sogenannten Biologicals.

### Tumor Nekrose Faktor (TNF) alpha

Das proinflammatorische Zytokin Tumor Nekrose Faktor (TNF)-alpha ( $\alpha$ ) wird von vielen Zellen des Immunsystems produziert, wie z.B. von Makrophagen, T-Zellen und natürlichen Killerzellen, und auch von ortsständigen Zellen im Auge, wie z.B. RPE- und Müller-Zellen. TNF- $\alpha$  ist ein aus 3 identischen Untereinheiten gebildetes lösliches 17kd Protein. Es bindet an zwei spezifischen Rezeptoren auf der Zellmembran der Zielzelle, einen 55kd und einen 75kd Rezeptor. TNF- $\alpha$  verstärkt Entzündungsreaktionen durch eine Kostimulation von T-Zellen, B-Zellen und neutrophilen Granulozyten. TNF- $\alpha$  induziert die Expression von MHC-Klasse II Molekülen, Interleukin (IL)-2 Rezeptor, Adhäsionsmolekülen, die Produktion von IL-1 und die Synthese von Prostaglandinen. Da TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Uveitis zugeschrieben wird, erscheinen die entsprechenden Inhibitoren als Erfolg versprechende Immuntherapie.

### Kommerziell verfügbare TNF- $\alpha$ Inhibitoren

Es stehen drei Wirkstoffe zur Verfügung, um die biologische Aktivität von TNF- $\alpha$  zu neutralisieren. Etanercept (Enbrel®) ist ein Fusionsprotein aus dem rekombinanten p75 TNF- $\alpha$  Rezeptor und der Fc $\gamma_1$ -Kette, welches lösliches TNF- $\alpha$  und Lymphotoxin- $\alpha$  bindet und inaktiviert. Etanercept wird im Kindesalter zweimal wöchentlich in einer Dosis von 0,4 mg/Kg subkutan injiziert.

Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1 Antikörper, der an lösliche und transmembrane Formen von TNF- $\alpha$  bindet. Infliximab

wird in einer Dosis von 3 bis 10mg/Kg appliziert. Die Infusionen werden initial meist in 2 bis 4-wöchigen, später in 6 bis 8-wöchigen Intervallen gegeben. Eine Zulassung für das Kindesalter besteht nicht.

Adalimumab (Humira®) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die TNF- $\alpha$  Rezeptoren p55 und p75 bindet und die biologische Wirkung von löslichem und membrangebundenem TNF- $\alpha$  hemmt. Adalimumab wird in einer Dosis von 24 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen subkutan appliziert. Nach Abschluss der Zulassungsstudie ist mit der Zulassung für das Kindesalter zu rechnen.

### TNF- $\alpha$ Inhibitoren zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen im Kindesalter

Es ist gezeigt worden, dass TNF- $\alpha$  Inhibitoren den Verlauf von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasisarthritis, ankylosierender Spondylitis, Morbus Behçet und Sarkoidose verbessern können. Dabei bestanden deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Inhibitoren.

Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen von Etanercept wurden bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis untersucht. In multizentrischen Studien ist gezeigt worden, dass mit Etanercept bei etwa 80% der Kinder mit schwerer methotrexatresistenter polyartikulärer Arthritis wirksam ist und dass auch eine mehrjährige Therapie gut vertragen wird [10,15]. Etanercept oder Infliximab wurden auch erfolgreich bei Spondylarthritis und Psoriasisarthritis im Jugendalter eingesetzt [9].

Adalimumab wurde erfolgreich zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei

Erwachsenen eingesetzt [4]. Dabei verhinderte Adalimumab in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbesserte die körperliche Funktionsfähigkeit. Eine Behandlung mit Adalimumab hatte auch einen positiven Einfluss auf den Verlauf der JRA

### TNF- $\alpha$ Inhibitoren zur Behandlung der Uveitis im Kindesalter

Erste Beobachtungen zeigen, dass TNF- $\alpha$  Inhibitoren auch erfolgreich zur Behandlung der chronischen Uveitis bei Kindern eingesetzt werden können. In der prospektiven unkontrollierten Studie von Reiff und Mitarbeitern (2001) ist gezeigt worden, dass Etanercept den Verlauf der chronischen Uveitis bei JIA Patienten bessern kann. Die Studie wurde an 10 Kindern mit schwerer Uveitis durchgeführt. Sieben davon hatten eine oligoartikuläre Arthritis, acht wurden bereits mit Immunsuppressiva behandelt. Die Therapie gestattete bei 3 Patienten eine Reduktion der systemischen Immunsuppression. Die Ergebnisse müssen kritisch bewertet werden, denn als Erfolg wurde entgegen den allgemeinen Empfehlungen eine Minderung der Vorderkammerzellzahl von nur einer Stufe gewertet. Oft blieb eines der beiden betroffenen Augen entzündet, und bei einem Patienten trat eine Uveitisexazerbation auf.

In einer plazebokontrollierten prospektiven Studie wurde kein Vorteil von Etanercept gegenüber Plazebo bei der Behandlung der Uveitis bei JIA beobachtet [26]. In der Studie wurden 7 Patienten mit Etanercept behandelt, während 5 Patienten ein Plazebo erhielten. Bei 4 von 7 Patienten in der Etanerceptgruppe und bei 2 von 5 in

der Plazebogruppe wurde die Behandlung als erfolgreich beurteilt. Die kleine Patientenzahl stellt eine wesentliche Limitierung der Studie dar, wodurch auch geringe oder moderate Behandlungseffekte nicht aufgedeckt werden konnten.

Die Daten von mehreren prospektiven Studien zur Therapie mit TNF- $\alpha$  Inhibitoren bei über 700 Patienten mit ankylosierender Spondylitis zeigten hingegen auch eine signifikante Minderung der Schübe der anterioren Uveitis [3]. Verschiedene Kasuistiken bei Erwachsenen weisen aber auf einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Beginn der Etanercepttherapie und den Schüben einer anterioren Uveitis hin [12,20]. Die Auswertung eines bundesweiten Patientenregisters zur Etanercepttherapie bei Arthritis im Kindesalter verdeutlichte, dass unter der Behandlung auch bei Kindern mit nicht-HLA-B27 assoziierten Arthritiden sowohl weitere als auch erste Schübe einer Uveitis und neue Komplikationen auftreten können [24]. Zusammengefasst betrug die Ansprechrate der Uveitis im Kindesalter auf Etanercept in unterschiedlichen Studien knapp über 50% [21,23,26]). Etanercept schien besser auf die Arthritis zu wirken als auf die Uveitis [25].

In anderen Studien wurde die Wirksamkeit von Infliximab zur Behandlung der Uveitis im Kindesalter beschrieben. Bei 8 Kindern mit JIA-assoziiierter Uveitis wurde Infliximab in einer Dosis von 3-5 mg/kg alle 4-6 Wochen für 6 Monate gegeben. Nach 3 Monaten wiesen 5 Patienten eine Besserung der Entzündung auf. Nach 6 Monaten entwickelten 2 Patienten einen Schub. Bei 4 Kindern konnten die lokalen, und bei 5 die systemischen Kortikosteroide reduziert werden [8].

Mangge und Mitarbeiter (2003) analysierten die Ergebnisse bei einem JIA Patienten mit Uveitis sowie Richards und Mitarbeiter (2005) bei weiteren sechs. Während die Uveitis trotz Immunsuppressiva aktiv blieb, besserte sie sich unter Infliximab, sodass



die Dosis der anderen Immunsuppressiva reduziert werden konnte.

Rajaraman und Mitarbeiter (2006) haben über 6 Kinder mit aktiver Uveitis unter Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva berichtet, 3 davon hatten eine JRA. Mit Infliximab konnte bei allen Patienten eine Kontrolle der Uveitis erzielt werden und bei vielen auch eine Reduktion der Immunsuppression.

Kahn und Mitarbeiter (2006) haben die Erfahrungen mit einer hochdosierten Infliximabtherapie bei Uveitis im Kindesalter beschrieben. Bei allen Patienten zeigte sich bereits nach wenigen Infusionen ein deutlicher Rückgang der Uveitisaktivität, sodass die Dosis der weiteren Immunsuppressiva reduziert werden konnte.

Saurenmann und Mitarbeiter (2006) haben über den guten Effekt von TNF- $\alpha$  Inhibitoren zur Behandlung der Uveitis im Kindesalter berichtet, welche unter mindestens einem Immunsuppressivum aktiv geblieben war. Bei einigen Patienten konnte die systemische Immunsuppression reduziert werden. Von den 21 Patienten hatten 12 eine JIA. Der Anteil von Patienten mit gutem und moderatem Effekt war bei Infliximab signifikant höher als bei Etanercept. Es fand sich kein Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen TNF- $\alpha$  Inhibitoren zwischen den Uveitispatienten mit und ohne JIA [23].

Es ist weiterhin gezeigt worden, dass die Wirksamkeit von Infliximab entweder durch eine Verkürzung der Intervalle von 6 bis 8 auf 4 bis 6 Wochen [8] oder eine Steigerung der Dosis auf 5-10mg/kg [22] verbessert werden kann. Welchem Therapieschema unter Würdigung der unerwünschten Wirkungen der Vorzug gegeben werden sollte, ist bislang unklar. In Analogie zur Therapie der Arthritis könnte eine Dosis von 3 mg/kg alle 4-8 Wochen auch für einige Uveitiskinder zu

gering sein. Zudem waren bei Kindern mit einer polyartikulären JIA Nebenwirkungen bei einer Dosis von 6mg/kg seltener als bei einer Dosis von 3mg/kg und es kam seltener zur Antikörperbildung gegen Infliximab. Diese sind prinzipiell auch in der Lage einen sekundären Wirkverlust zu induzieren [16].

Es liegen sehr wenige publizierte Daten zur Adalimumabtherapie bei Patienten mit JIA Uveitis vor. Vazquez-Cobian und Kollegen (2003) behandelten 6 Kinder mit unterschiedlichen Uveitisformen mit Adalimumab. Während zuvor mehrere immunsuppressive Medikamente, bei 2 Kindern auch Etanercept erfolglos geblieben waren, zeigten 5 mit Adalimumab eine deutliche Verbesserung.

Biester und Mitarbeiter (2006) haben ihre Erfahrungen bei 18 Kindern beschrieben, die wegen einer aktiven Uveitis unter systemischer Immunsuppression mit Adalimumab behandelt wurden. Bei 16 Patienten führte die Adalimumabtherapie zur Rezidivfreiheit oder senkte die Rezidivrate, nur bei einem Kind zeigte sich kein Effekt. Eine retrospektive Studie von Kotaniemi und Mitarbeitern (2005) umfasst 35 Kinder mit JIA, die wegen einer aktiven Uveitis unter Immunsuppression behandelt wurden. Bei 2 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Infliximab konnte mit Adalimumab eine Reizfreiheit erzielt werden [7].

#### Unerwünschte Wirkungen bei der Behandlung mit TNF- $\alpha$ Inhibitoren

Bei den mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten ist eine gesteigerte Inzidenz von Infektionen beobachtet worden [13,29], von besonderer Bedeutung ist die Tuberkulose.

Da Infliximab zu 30% aus murinem Protein besteht, können anti-chimere Antikörper

induziert werden, die zur Minderung der Wirksamkeit und zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen führen können. Daher sollte Infliximab nur unter ärztlicher Überwachung in Notfallbereitschaft gegeben werden.

Unter der Behandlung kann es zur Ausbildung von Autoantikörpern, insbesondere von antinukleären Antikörpern oder Antikörpern gegen ds-DNS, aber auch zu einem Lupus-ähnlichen Syndrom kommen. Bei einzelnen Patienten, die Etanercept oder Infliximab erhielten, wurden neu auftretende demyelinisierende Erkrankungen beobachtet [18].

Infliximab führte in hoher Dosis gelegentlich zur Verschlechterung einer mäßiggradigen oder schweren Herzinsuffizienz. Das Langzeitrisiko für maligne Erkrankungen scheint durch die TNF- $\alpha$  Inhibitoren zu steigen [2,5].

### Schlussfolgerungen

Die Therapie mit TNF- $\alpha$  Inhibitoren ist teuer und kann aktuell je nach Körpergewicht bis zu 35.000€ im Jahr kosten. Das Langzeitrisiko für Zweiterkrankungen ist erhöht, wie z.B. für Tuberkulose und möglicherweise für Lymphome. Die TNF- $\alpha$  Inhibitoren sind für die Behandlung der Uveitis nicht zugelassen und können nur „off label“ eingesetzt werden. Sie sollten nur bei therapierefraktären aktiven Erkrankungen eingesetzt werden, deren Verlauf durch Kortikosteroide und mindestens eines der etablierten Immunsuppressiva nicht beeinflusst werden konnte. Infliximab und Adalimumab scheinen zur Behandlung von Uveitis bei Kindern besser geeignet als Etanercept. Eine zusammenfassende Beurteilung der Wirkung von TNF- $\alpha$  Inhibitoren bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und assoziierter Uveitis entsprechend der

Graduierung des Evidenz (Tabelle 1) haben die Autoren in Tabelle 2 zusammengefasst. Ein empfohlenes Monitoring vor und unter der Therapie mit TNF- $\alpha$  Inhibitoren findet sich in Tabelle 3. Die Autoren propagieren, dass möglichst alle Erfahrungen in Registern zusammengetragen werden sollten und prospektive Studien durchgeführt werden sollen, um den Stellenwert der TNF- $\alpha$  Inhibitoren im Therapieplan der Uveitis im Kindesalter besser beurteilen zu können.

## Literatur

1. Biester S, Michels H, Haefner R et al. Etanercept in the treatment of chronic anterior uveitis in children. Invest Ophthalmol Vis Sci Abstract ARVO 2004 2668
2. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled studies. JAMA 2006; 295: 2275-2285
3. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Arthritis Rheum 2005; 52: 2447-2451
4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006; 54: 26-37
5. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2005; 32: 2130-2150
6. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. Br J Ophthalmol 2006 Jul 6; [Epub ahead of print]
7. Foeldvari I, Kümmerl-Deschner J, Nielson S et al. Tumor necrosis factor alpha blocker are effective in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis refractory to second line agents: results of the multinational survey. 2005 Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Diego, Ca., USA.

Arthritis Rheum 2005, 52 (Suppl): A 1416

8. Honkanen V, Lappi M, Koskinen L et al. Infliximab treatment in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Arthritis Rheum 2001; 44 (Suppl): 292

9. Horneff G, Burgos-Vargas R. TNF-alpha antagonists for the treatment of juvenile-onset spondylarthritides. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 137-142

10. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German Etanercept Registry for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1638-1644

11. Kahn P, Weiss M, Imundo LF et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006; 113: 860-846

12. Kaipainen-Seppänen O, Leino M. Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondylarthropathy associated with tumour necrosis factor inhibitors. Ann Rheum Dis 2003; 62: 88-89

13. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104

14. Kotaniemi K, Tynjälä P, Honkanen V. New biological agents in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. 103. DOG Congress 2005

15. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 1987-1994

16. Lovell DJ, Ruperto N, Cuttica R et al. Comparison of safety, efficacy and pharmacokinetics for 3 and 6 mg/kg infliximab plus methotrexate therapy in JRA

patients. *Arthritis Rheum* 2005, 52: S.724

17. Mangge H, Heinzl B, Grubbauer HM et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarthritis juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 258-261

18. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-2869

19. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006; 113: 308-314

20. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 925

21. Reiff A, Takei S, Sadeghi S et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-1415

22. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K et al. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 461-468

23. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB et al. Tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology* 2006: Feb 3; [Epub ahead of print]

24. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1008-1011

25. Smith JR, Levinson RD, Holland GN et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-257

26. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 18-23
27. Tappeiner C, Heinz C, Zurek-Imhoff B et al. Treatment of juvenile uveitis with TNF-a inhibitors. 104. DOG Congress 2006
28. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Agle LMA et al. Treatment of resistant uveitis in children with adalimumab. Abstract SY24, Poster 475 ACR Meeting 2003
29. Wallis Wj, Burge Dj, Holman J, et al. Infection reports with etanercept (Enbrel) therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S.78

#Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus, Uveitis Zentrum, Augenabteilung am St. Franziskus Hospital, Hohenzollernring 74, 45145 Münster, Telefon #49-251-933080, Fax: #49-251-9330819, E-Mail: arnd.heiligenhaus@uveitis-zentrum.de



## Tabelle 1

### Graduierung der Evidenz

- I  $\geq 1$  randomisierte kontrollierte Studie
- II  $\geq 1$  kontrollierte, aber nicht randomisierte Studie, Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum, Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
- III Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

### Graduierung der Empfehlungen

- Grad A Gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
- Grad B Mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
- Grad C Wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
- Grad D Mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
- Grad E Gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

Tabelle 2

Zusammenfassende Beurteilung der Wirkung von TNF-a Inhibitoren bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und assoziierter Uveitis

	JIA	Uveitis
Etanercept	IA	IC*
Infliximab	IA	IIA
Adalimumab	IIIA	IIIA

\*Studie mit sehr kleiner Patientenzahl

### Tabelle 3

#### Empfohlenes Monitoring vor und unter Therapie mit TNF- $\alpha$ Inhibitoren

##### Vor Therapiebeginn:

1. Ausführliche körperlich-klinische und neurologische Untersuchung.
2. Laboruntersuchungen: Blutbild inklusive Thrombozytenzahl, Differentialblutbild, BSG, CRP, ASAT, ALAT, AP, Kreatinin, Kreatinkinase, ANA und Antikörper gegen Doppelstrang-DNS.
3. Ausschluss einer aktiven oder früheren Tuberkulose mittels Tuberkulinhauttest (GT10), ggf. Röntgenbild des Thorax, ggf. Tb-Elispot

##### Unter Therapie:

1. Ausführliche körperlich-klinische und neurologische Untersuchung (1-2 monatlich). Insbesondere ist auf das Auftreten von bakteriellen und viralen Infektionen, auch durch opportunistische Keime zu achten.

##### 2. Laboruntersuchungen

nach 2 und 4 Wochen, danach monatlich im ersten Behandlungsjahr, anschließend vierteljährlich: Blutbild inklusive Thrombozytenzahl, Differentialblutbild, CRP, ASAT, ALAT, AP, Kreatinin, Kreatinkinase,

vierteljährlich: Komplement C3 und C4, ANA und Antikörper gegen Doppelstrang-DNS

### Zusammenfassung:

TNF- $\alpha$  Inhibitoren können erfolgreich zur Behandlung der chronischen Uveitis bei Kindern eingesetzt werden. Infliximab und Adalimumab scheinen zur Behandlung von Uveitis besser geeignet als Etanercept. TNF- $\alpha$  Inhibitoren sollten nur bei therapierefraktärer aktiver Uveitis im Kindesalter eingesetzt werden, deren Verlauf durch Kortikosteroide und mindestens eines der etablierten Immunsuppressiva nicht beeinflusst werden konnte.