

TNF α -Inhibitoren in der Uveitistherapie

Die gegenwärtige Standardtherapie der nichtinfektiösen Uveitis basiert auf immunsuppressiven Medikamenten, die relativ unspezifisch in die Aktivierung des Immunsystems eingreifen. Die Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen immunologischer Prozesse, die bei der Uveitis eine Rolle spielen, ermöglichen den klinischen Einsatz von Substanzen, die gezielt einzelne Komponenten des Immunsystems aktivieren oder inhibieren. Die Entwicklung von Inhibitoren des Tumor-Nekrose-Faktors α (TNF α) ist dafür ein wichtiges Beispiel.

Physiologie und Pathophysiologie von TNF α

TNF α wird in löslicher und membrangebundener Form von verschiedenen Zellpopulationen des Immunsystems produziert. Dieses Zytokin wurde zunächst durch seine apoptoseinduzierende Wirkung bei Tumoren identifiziert. In den vergangenen Jahren konnte die Charakterisierung der pleiotropen Wirkung von TNF α auf das Immunsystem wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen beitragen [19]. Die Wirkung von TNF α wird durch zwei Rezeptoren an der Zelloberfläche, p55 TNFR und p75 TNFR, vermittelt [3]. TNF α kann auf die zellulären Komponenten des Immunsystems sowohl stimulierend als auch supprimierend wirken (■ Abb. 1). Diese Effekte werden zumindest teilweise über die Sekretion anderer

Zytokine vermittelt und spielen eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Infektionen [19]. Bei einigen Erkrankungen kann jedoch eine unausgeglichene Wirkung von TNF α zu überschießenden Entzündungsreaktionen mit irreversiblen Gewebeschäden führen. Dies wurde insbesondere bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn demonstriert.

Erhöhte Konzentrationen von TNF α wurden im Kammerwasser und im Serum von Uveitispatienten gemessen [22]. Eine veränderte Expression von TNF α durch Polymorphismen im Promoter-Bereich des TNF α -Gens scheint mit dem M. Behçet assoziiert zu sein [1]. Wichtige Erkenntnisse über die zentrale Rolle von TNF α bei der nichtinfektiösen Uveitis erbrachten tierexperimentelle Untersuchungen. Eine Inokulation von TNF α induziert eine intraokulare Entzündungsreaktion [6]. Eine i.v.-Gabe von TNF α zerstört die Integrität der Blut-Retina-Schranke und führt bei Mäusen innerhalb von 24 h zum Makulaödem [4]. Mäuse, denen der p55- oder p75-TNF-Rezeptor fehlt, zeigen eine verminderte okuläre Entzündung nach Induktion einer Uveitis mit Endotoxin [24]. Im Modell der experimentellen Autoimmunuveitidis, das der humanen posterioren Uveitis ähnelt, konnte das Ausmaß der retinalen Gewebeschädigung durch eine pharmakologische Neutralisierung von TNF α vermindert werden [7].

TNF α -Inhibitoren

Die Erkenntnisse über die Schlüsselrolle von TNF α als proinflammatorisches

Zytokin bei einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen führten zur Entwicklung pharmakologischer Konzepte zu seiner Hemmung. Aktuell sind drei TNF α -Inhibitoren für den klinischen Einsatz verfügbar: Etanercept, Infliximab und Adalimumab (■ Tabelle 1). Diese drei Substanzen sind für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Etanercept hat zusätzlich die Zulassung für die Behandlung der Spondylitis ankylosans, der juvenilen idiopathischen Arthritis und der Psoriasis erhalten. Infliximab kann auch für die Therapie des M. Crohn eingesetzt werden [29]. Etanercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein und besteht aus zwei p75-TNF-Rezeptoren, die mit dem Fc-Anteil des humanen IgG1 fusioniert sind. Infliximab ist ein monoklonaler chimärer anti-TNF α -Antikörper. Adalimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler anti-TNF α -Antikörper. Obwohl alle drei Substanzen die Wirkung von TNF α inhibieren, gibt es hinsichtlich der immunologischen Wirkung einen wesentlichen Unterschied zwischen dem Fusionsprotein Etanercept und den anti-TNF α -Antikörpern. Antikörper, die membrangebundenes TNF α binden, können über eine Aktivierung des Komplementsystems eine Lyse von TNF α -exprimierenden Zellen induzieren. Durch die Lyse dieser Zellen verstärken die anti-TNF α -Antikörper ihre immunsuppressive Wirkung. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich die Ursache für die unterschiedliche Wirksamkeit von Etanercept und Infliximab bei Patienten mit M. Crohn. Die immunologische Bedeutung der unterschiedlichen

Tabelle 1

TNF α -Inhibitoren			
	<i>Etanercept</i> p75-TNFr-IgG1- Fusionsprotein	<i>Infliximab</i> Chimärer IgG1-Antikörper	<i>Adalimumab</i> Humaner IgG1-Antikörper
Bindet freies TNF α	ja	ja	ja
Bindet membrangebundenes TNF α und lysiert Zellen	nein	ja	ja
Bindet TNF β	ja	nein	nein
Halbwertszeit (Tage)	4	8–9	14
Applikation	2-mal pro Woche s.c.	alle 8 Wochen i.v.	alle 2 Wochen s.c.
Wirksamkeit bei Morbus Crohn	nein	ja	ja

Tabelle 2

Prospektive Studien mit Infliximab bei Morbus Behçet			
	Sfikakis et al. 2004 [23]	Ohno et al. 2004 [18]	Tugal-Tutkun et al. 2004 [28]
Patientenzahl	25 (15)	13	10
Dosierung (mg/kg)	5	5 und 10	5
Dosierungsinter- valle (Wochen)	0,4,8,16,24	0,2,6,10	0,2,6,14
Visusanstieg (Zahl der Patienten)	24/25	9/13	
Rezidivhäufigkeit	2,5 → 0,5/32 Wochen	3,8 → 1,0/14 Wochen	2,3 → 0,8/26 Wochen

Tabelle 3

Infektionsrisiko unter Therapie mit TNF α -Inhibitoren [14]	
Vergleich	Schwerwiegende Infektionen in %
Infliximab/Plazebo	6,2/6,8
Etanercept/Plazebo	1,0/1,0
Adalimumab/Plazebo	1,7/1,4

Tabelle 4

Tuberkuloserisiko unter Therapie mit TNF α -Inhibitoren [14]			
	Häufigkeit einer Tuberkulose (pro 100.000 Patienten)		
	Ohne TNF α -Inhibitoren	Infliximab	Etanercept
USA	6	37	24
Europa	20	150	?

Affinität der TNF α -Inhibitoren (■ Tabelle 4) für TNF β ist bislang unklar.

TNF α -Inhibitoren in der Uveitistherapie

Die bisherigen Erkenntnisse aus der experimentellen Ophthalmologie unterstüt-

zen die These, dass TNF α ein wichtiger Initiator proinflammatorischer Prozesse bei den nichtinfektiösen Formen der Uveitis ist. Daher ist die gezielte Blockade der TNF α -assoziierten Signalwege ein vielversprechender Ansatz in der Uveitistherapie, insbesondere bei Patienten, deren intraokuläre Entzündung trotz inten-

siver immunsuppressiver Therapie nicht kontrolliert werden kann. Die nichtinfektiösen Uveitiden stellen aus pathophysiologischer und klinischer Perspektive eine heterogene Gruppe dar. Es ist deshalb sinnvoll, die Wirksamkeit der TNF α -Inhibitoren bezüglich einzelner Untergruppen zu betrachten.

Posteriore Uveitis

Patienten mit okulären Manifestationen eines M. Behçet stellen bislang die größte Patientenpopulation dar, bei der im Rahmen von klinischen Studien TNF α -Inhibitoren eingesetzt wurden (■ Tabelle 2). Die Arbeitsgruppe um Sfikakis hat die klinische Wirksamkeit von Infliximab in einer prospektiven Studie bei 25 Patienten mit M. Behçet untersucht [23]. Die Therapieindikation war eine akute Exazerbation der posterioren Uveitis trotz immunsuppressiver Therapie bei 22 Patienten. Zunächst erhielten alle Personen eine Infusion von 5 mg/kg Infliximab. Bei 24 der 25 Studienpatienten führte diese Therapie zu einer schnellen und kompletten Remission der Vitritis und Retinitis. Bei 90% der betroffenen Augen kam es innerhalb von 4 Wochen zur Rückbildung des zystoiden Makulaödems. Die Remission der posterioren Uveitis war bei allen Patienten mit einer Visusverbesserung verbunden. Eine Untergruppe von 15 Personen erhielt weitere Infliximab-Infusionen nach 4, 8, 16 und 24 Wochen. Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 32 Wochen reduzierte sich die Häufigkeit von Rezidiven der posterioren Uveitis von $2,5 \pm 0,6$ vor der Behandlung mit Infliximab auf $0,5 \pm 0,7$ unter dem Medikament. Von den 15 untersuchten Patienten blieben 9 in diesem Zeitraum rezidivfrei.

Die Arbeitsgruppe um Ohno untersuchte 13 Patienten mit posteriorer Uveitis bei Morbus Behçet, die erfolglos mit Steroiden und Ciclosporin A behandelt wurden [18]. Die Patienten erhielten Infliximab-Infusionen in einer Dosierung von entweder 5 oder 10 mg/kg zu Studienbeginn und nach 2, 6 und 10 Wochen. Als Begleitmedikation waren innerhalb des Studienzeitraums nur Steroide und Colchicin gestattet. Bei 9 von 13 Patienten kam es unter Infliximab zu einer Verbesserung des Visus. In einem Beobachtungs-

Zeitraum von 14 Wochen nach Beginn der Therapie mit Infliximab blieben 10 Patienten rezidivfrei. Diese hatten innerhalb von 14 Wochen vor Therapiebeginn minimal ein und maximal 6 Rezidive. Die Häufigkeit von Rezidiven unter Infliximab war zwischen den beiden Dosisgruppen nicht signifikant unterschiedlich. In einer Studie mit 10 Patienten mit therapierefraktärer Uveitis bei M. Behçet konnten Tugul-Tutkun et al. durch wiederholte Gaben von Infliximab (0, 2, 6, 14 Wochen) ebenfalls die Häufigkeit von Rezidiven signifikant senken [28].

Weitere Studien untersuchten die Wirksamkeit von TNF α -Inhibitoren bei anderen Formen der posterioren Uveitis. In einer eigenen prospektiven Studie wurden 17 Patienten mit therapierefraktärer posteriorer und intermediärer Uveitis mit einem p55-TNFR-Fusionsprotein behandelt [17]. Die große Mehrheit dieser Patienten hatte eine langjährige Uveitisanamnese mit ausgedehnten retinalen Gewebestrukturen. Innerhalb von 4 Wochen nach einmaliger Gabe dieses TNF α -Inhibitors konnte bei 9 Patienten eine Visusverbesserung um 0,2 logMAR beobachtet werden. Parallel dazu kam es zur signifikanten Verringerung des BIO-Scores als Indikator für die intraokuläre Entzündungsaktivität und zur kompletten Remission eines Makulaödems in 5 von 9 betroffenen Augen. Ein wichtiger Sekundärparameter in dieser Studie war die visusassoziierte Lebensqualität, die mittels des VCM1-Scores quantifiziert wurde [11]. Eine signifikante Veränderung dieses Parameters zeigte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit diesem TNF α -Inhibitor.

Andere prospektive Studien sind noch nicht abgeschlossen. Vorläufige Ergebnisse zeigen jedoch ein gutes Ansprechen verschiedener Formen der posterioren Uveitis auf TNF α -Inhibitoren, das in vielen Fällen mit einer Visusverbesserung verbunden ist [5, 26].

Anteriore Uveitis

Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von TNF α -Inhibitoren bei der anterioren Uveitis ist teilweise widersprüchlich. Obwohl mehrere Fallberichte den erfolgreichen Einsatz von Infliximab bei sekun-

Ophthalmologie 2005 · 102:335–340
DOI 10.1007/s00347-004-1165-3
© Springer Medizin Verlag 2005

K. Greiner · J. Plskova

TNF α -Inhibitoren in der Uveitistherapie

Zusammenfassung

Der Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) ist ein pleiotropes Zytokin, das eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie chronisch-entzündlicher Erkrankungen spielt. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass TNF α auch bei der nichtinfektiösen Uveitis eine wichtige Komponente proinflammatorischer Prozesse ist. Daher ist die gezielte Blockade von TNF α durch TNF-Rezeptorfusionsproteine oder monoklonale Antikörper ein vielversprechender Ansatz in der Uveitistherapie. Zudem haben die aktuell verfügbaren TNF α -Inhibitoren im Ver-

gleich zu den konventionellen Immunsuppressiva ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die bisherigen Studien zeigen eine gute Effizienz von TNF α -Inhibitoren in der Therapie der posterioren Uveitis. Die aktuelle Datenlage lässt jedoch noch keine endgültige Aussage über die Wirksamkeit der TNF α -Inhibitoren bei der anterioren Uveitis zu.

Schlüsselwörter

Uveitis · Morbus Behçet · TNF α · Zytokine · Klinische Studien

TNF α inhibitors in the treatment of uveitis

Abstract

Tumor necrosis factor α (TNF α) is a pleiotropic cytokine that plays a pivotal role in chronic inflammatory diseases. Data from animal experiments indicate that TNF α is an important part of the pro-inflammatory processes in non-infectious uveitis. Neutralization of TNF α with TNF receptor fusion proteins or monoclonal antibodies, therefore, represents a promising strategy for the treatment of uveitis. In addition, the currently available TNF α inhibitors demonstrate a favourable profile of side ef-

fects compared to conventional immunosuppressive agents. Previous studies showed the immunological efficacy of TNF α inhibitors in the treatment of posterior uveitis. However, the available data on anterior uveitis are inconclusive with respect to the clinical efficacy of these agents.

Keywords

Uveitis · Behçet's disease · TNF α · Cytokines · Clinical trials

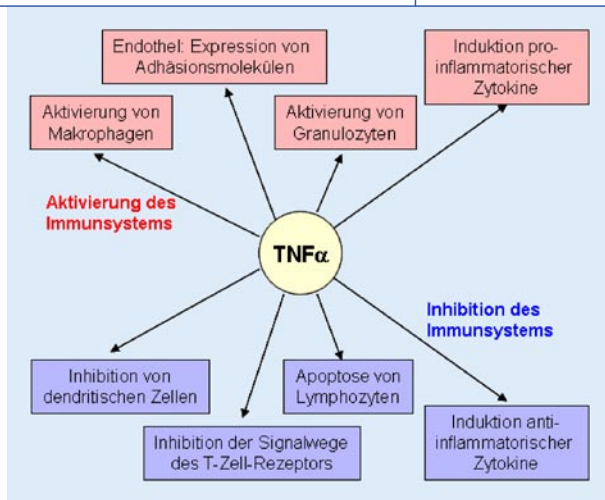


Abb. 1 ◀ Wirkungsprofil von TNFα

därer Uveitis dokumentieren, sind die Informationen aus klinischen Studien sehr begrenzt. Insgesamt lassen sich jedoch bereits aufgrund der aktuellen Daten grundsätzliche Unterschiede im Ansprechen der anterioren und der posterioren Uveitis auf TNFα-Inhibitoren feststellen.

Smith et al. [25] untersuchten retrospektiv Fälle mit anteriorer Uveitis, die mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verbunden waren. In insgesamt 6 Fällen kam Etanercept aufgrund arthritischer oder okulärer Beschwerden zum Einsatz. Nur bei 2 dieser Patienten konnte ein Ansprechen der Uveitis dokumentiert werden. In einer weiteren Studie wurde Infliximab (10 mg/kg) als Monotherapie bei 7 Patienten mit HLA-B27-assoziiierter anteriorer Uveitis eingesetzt [8]. Bei 6 Patienten kam es innerhalb von 17 Tagen zur vollständigen Remission der anterioren Uveitis. Die Gruppe um Reiff [21] hat Etanercept zur Behandlung von 10 Kindern mit anteriorer Uveitis verwendet. Bei 4 dieser Kinder konnte nach einem Jahr noch ein Benefit dokumentiert werden. Eine Exazerbation der Uveitis trat bei einem Kind unter Etanercept und bei 2 Kindern nach Absetzen von Etanercept auf. In einem Abstract hat die Gruppe um Zierhut eine retrospektive Studie mit 19 Kindern mit anteriorer Uveitis vorgestellt [2]. Nur bei 7 von ihnen kam es unter der Therapie mit Etanercept zu einer geringgradigen Verminderung der Rezidivhäufigkeit. Interessanterweise sprachen jedoch fast alle Kinder (88%) mit juveniler idiopathischer Arthritis bezüglich der Gelenkbeschwerden auf Etanercept an. In der Zukunft ist zu klären, ob diese Studienergebnisse auf die unter-

schiedliche biologische Wirkung von Etanercept und Infliximab oder auf pathogenetisch heterogene Studienpopulationen zurückzuführen sind. Gegen die Wirksamkeit von Etanercept bei anteriorer Uveitis spricht eine Häufung von Fallberichten über akute anteriore Uveitiden unter Etanercept-Therapie rheumatischer Erkrankungen [13, 20].

Während die meisten der bisher dargestellten Arbeiten Interventionsstudien bei akuter Uveitis darstellen, hat sich eine Untersuchung von Foster et al. [10] mit dem Einsatz von TNFα-Inhibitoren zur Prophylaxe von Rezidiven beschäftigt. In dieser randomisierten Studie wurden jeweils 10 Patienten mit verschiedenen Uveitisformen, die bislang mit Methotrexat kontrolliert wurden, einem Behandlungsarm (Etanercept) oder dem Placeboarm zugeordnet. Im Behandlungsarm rezidierten 3 Patienten, im Placeboarm 5. Die Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten ist jedoch wesentlich zu gering, um bei dieser Differenz eine statistisch zuverlässige Aussage treffen zu können.

Nebenwirkungen

Wichtige Daten über das Nebenwirkungsprofil der TNFα-Inhibitoren stammen aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die für die Zulassung dieser Substanzen durchgeführt wurden. Nach der Markteinführung von Etanercept und Infliximab wurden bis 2003 weltweit mehr als 400.000 Patienten behandelt [9].

Häufig auftretende Nebenwirkungen nach Applikation von TNFα-Inhibitoren

sind Injektions- und Infusionsreaktionen, die jedoch in den meisten Fällen als leichtgradig einzustufen sind. Das immunologische Wirkungsprofil von TNFα-Inhibitoren stellt zwei Klassen von potenziellen Nebenwirkungen in den Vordergrund: Infektionen (■ Tabelle 3, 4) und Neoplasien. Bezüglich des Neuauftretens schwerwiegender Infektionen, die zu einer Hospitalisierung führen, konnten in den RCT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungs- und den Placeboarmen gefunden werden [14]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Patientengruppen der betreffenden RCT durch ihre Grunderkrankung (z. B. rheumatoide Arthritis, M. Crohn) bereits eine erhöhte Infektnähegung haben. Hinsichtlich der Tuberkulose besteht ein deutlich erhöhtes Risiko durch eine Therapie mit TNFα-Inhibitoren (■ Tabelle 4). In einer Studie von Wolfe et al. [30] konnte jedoch gezeigt werden, dass bei negativem Hauttest oder Isoniazid-Prophylaxe das Risiko einer Tuberkulose deutlich reduziert ist.

Für Pilzinfektionen oder eine Reaktivierung von Hepatitis-B-Virusinfektionen existieren bei bislang noch unklaren Inzidenzen Hinweise für eine erhöhte Gefährdung [14]. Aufgrund dieser Daten sind eine sorgfältige Untersuchung auf Hinweise für Infektionen vor und ein engmaschiges Monitoring während der anti-TNFα-Therapie erforderlich.

Die Blockade eines wichtigen Apoptose-induzierenden Mechanismus durch TNFα-Inhibitoren lässt vermuten, dass diese Substanzen mit einem erhöhten Risiko maligner Neoplasien assoziiert sind. Bezüglich solider Tumoren konnte diese These bislang nicht bestätigt werden [14]. In den RCT sind bei insgesamt sehr geringen Inzidenzen sämtliche Lymphomfälle auf die Therapiearme konzentriert. Auch wurde in Fallberichten eine Remission von Lymphomen nach Absetzen von TNFα-Inhibitoren dokumentiert. Daher ist zumindest von einer permissiven Wirkung der TNFα-Inhibitoren für Lymphome auszugehen [14].

Durch das MedWatch-Programm der FDA [29] wurden 38 Fälle von Herzinsuffizienzen identifiziert, die unter TNFα-Inhibitoren neu aufgetreten sind. Bei 19 dieser Patienten waren vorher keine klinischen

Risikofaktoren bekannt [15]. Daher ist unter anti-TNF α -Therapie verstärkt auf Zeichen der Herzinsuffizienz zu achten.

Eine immunogene Wirkung von TNF α -Inhibitoren ist aufgrund des pleiotropen Wirkungsprofils denkbar (■ **Abb. 1**). Eine Studie zum Einsatz eines p55-TNFr-Fusionsproteins zur Therapie der multiplen Sklerose (MS) hat vermehrte Exazerbationen unter TNF α -Blockade gezeigt [27]. Daher sind TNF α -Inhibitoren bei bekannter MS kontraindiziert. Eine erhöhte Inzidenz von MS unter anti-TNF α -Therapie bei anderen Indikationen konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden. Infliximab und Etanercept können die Bildung von Autoantikörpern induzieren, deren klinische Bedeutung jedoch noch unklar ist [16]. Epidemiologische Daten über Autoimmunerkrankungen unter Therapie mit Infliximab oder Etanercept liegen nicht vor. Interessant ist jedoch eine Häufung von Vasculitidenfällen [12].

Fast alle Studien über den Einsatz von TNF α -Inhibitoren bei ophthalmologischen Indikationen haben von einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil berichtet. Jedoch war der Beobachtungszeitraum in diesen Untersuchungen im Vergleich zu anderen Indikationsstellungen kurz. In einem Abstract berichtet die Gruppe um Rosenbaum [26] von schwerwiegenden systemischen und Organkomplikationen (Herzinfarkt, Lungenembolie, Glaskörperblutungen) unter der Behandlung mit Infliximab.

Ausblick

Obwohl der endgültige Beweis der Wirksamkeit von TNF α -Inhibitoren in der Uveitistherapie noch durch randomisierte und kontrollierte Studien zu erbringen ist, kann man durch die aktuell vorliegenden Studienergebnisse von einer Wirksamkeit dieser Substanzen für die initiale Behandlung posteriorer Uveitiden ausgehen. Die Modalitäten einer langfristigen Anwendung bei diesen Patienten sind jedoch noch im Detail zu bestimmen. Dies betrifft insbesondere die Applikationsintervalle und Dosierungen, aber auch die Einordnung in optimierte Kombinations- und Eskalationsschemata. Da diese Fragestellungen den zukünftigen Einsatz dieser Substanzgruppe, insbesondere auch

bezüglich der Kostenerstattung, wesentlich mitbestimmen, sollten Uveitispatienten mit Indikationen für TNF α -Inhibitoren möglichst im Rahmen von Studien behandelt werden.

Fazit für die Praxis

Durch die gegenwärtige Datenlage kann man von einer Wirksamkeit von Infliximab für die Therapie einer akuten Uveitis bei Morbus Behçet ausgehen. Auch andere posteriore Uveitiden scheinen gut auf TNF α -Inhibitoren anzusprechen. Die Wirksamkeit von TNF α -Inhibitoren, insbesondere Etanercept, bei anteriorer Uveitis ist unklar. Es scheint sogar bei der juvenilen idiopathischen Arthritis ein Risiko der Exazerbation einer Uveitis unter TNF α -Blockade zu bestehen. Die entsprechenden Kinder sind daher regelmäßig auf Zeichen einer anterioren Uveitis zu untersuchen.

Im Vergleich zu den bisher in der klinischen Routine verwendeten Immunsuppressiva zeigen die TNF α -Inhibitoren ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die wichtige Rolle von TNF α in der Infektabwehr zwingt jedoch zu einer engmaschigen Überwachung der Uveitispatienten vor und während der Behandlung mit TNF α -Inhibitoren. Insbesondere ist vor der Therapie eine Tuberkulose auszuschließen. Andere potenzielle Nebenwirkungen mit jedoch deutlich geringeren Inzidenzen, wie z. B. Herzinsuffizienz und Lymphome, erfordern ebenfalls ein adäquates Monitoring.

Korrespondierender Autor

Dr. Dr. K. Greiner

Augenklinik, Carl-Thiem-Klinikum,
Thiemstraße 111, 03048 Cottbus
E-Mail: k.greiner@ctk.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Literatur

1. Ahmad T, Wallace GR, James T et al. (2003) Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 48:807–813
2. Biester S, Michels H, Haefner R, Deuter CM, Schlote T, Kuemmerle-Deschner J, Zierhut M (2004) Etanercept in the treatment of chronic anterior uveitis in children (abstract). Association for Research and Vision in Ophthalmology 2004 Annual Meeting, Program #2668
3. Chen G, Goeddel DV (2002) TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 296:1634–1635
4. Derevjanik NL, Vinoso SA, Xiao WH et al. (2002) Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2462–2467
5. De Smet MD (2004) Remicade european study for chronic uveitis (abstract). European Association for Vision and Eye Research 2004 Annual Meeting, Program #1311
6. De Smet MD, Chan CC (2001) Regulation of ocular inflammation – what experimental and human studies have taught us. *Prog Retin Eye Res* 20:761–797
7. Dick AD, Duncan L, Hale G, Waldmann H, Isaacs J (1998) Neutralizing TNF-alpha activity modulates T-cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Autoimmun* 11:255–264
8. El-Shabrawi Y, Hermann J (2002) Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 109:2342–2346
9. Fleischmann R, Yocum D (2004) Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther* 6 [Suppl 2]:S12–18
10. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserochi E, Baltatzis S, Vredevelde CM (2003) Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 121:437–440
11. Frost NA, Sparrow JM, Durant JS, Donovan JL, Peters TJ, Brookes ST (1998) Development of a questionnaire for measurement of vision-related quality of life. *Ophthalmic Epidemiol* 5:185–210
12. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, Emery P (2003) Antitumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 30:2287–2291
13. Kaipainen-Seppanen O, Leino M (2003) Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondyloarthritis associated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 62:88–89
14. Khanna D, McMahon M, Furst DE (2004) Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 27:307–324
15. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM (2003) Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 138:807–811
16. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA (2003) Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 30:2557–2562
17. Murphy CC, Greiner K, Pliskova J et al. (2004) Neutralizing tumor necrosis factor activity leads to remission in patients with refractory noninfectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 122:845–851
18. Ohno S, Nakamura S, Hori S et al. (2004) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31:1362–1368
19. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P (2002) Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2:37–45
20. Reddy AR, Backhouse OC (2003) Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 87:925
21. Reiff A (2003) Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum* 48:2079–2080
22. Santos Lacomba M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez Chamond R, Omar M (2001) Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 33:251–255
23. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodosiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N (2004) Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 140:404–406
24. Smith JR, Hart PH, Coster DJ, Williams KA (1998) Mice deficient in tumor necrosis factor receptors p55 and p75, interleukin-4, or inducible nitric oxide synthase are susceptible to endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:658–661
25. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT (2001) Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 45:252–257
26. Suhler EB, Smith JR, Lauer AK, Kurz DE, Wertheim MS, Pickard TD, Rosenbaum JT (2004) A prospective trial of Infliximab therapy for patients with refractory uveitis: interim analysis of safety and efficacy outcomes (abstract). Association for Research and Vision in Ophthalmology 2004 Annual Meeting, Program #3370
27. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group (1999) TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 53:457–465
28. Tugal-Tutkun I, Gul A, Mudun A, Inanc M, Kamali S, Urgancioglu M (2004) Efficacy of Infliximab in the treatment of uveitis resistant to the combination of Azathioprine and Cyclosporin in Behçet's disease (abstract). Association for Research and Vision in Ophthalmology 2004 Annual Meeting, Program #2670
29. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD (2004) <http://www.fda.gov>
30. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K (2004) Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 50:372–379

Das neue Gesicht von Nukleinsäuren
Alarmsignal für das Immunsystem

Seit einiger Zeit wird eine bestimmte Form von kurzen Nukleinsäure-Stückchen, so genannte kurze interferierende Ribonukleinsäure (short interfering RNA, siRNA) eingesetzt, um die Bildung beliebiger Proteine in der Zelle ganz gezielt abzuschalten (RNA-Interferenz). Diese Technik hat die Möglichkeiten zur Entschlüsselung des menschlichen Erbguts revolutioniert.

Gunther Hartmann, Veit Hornung und weitere Mitarbeitern der Universität München gelang es nun die Interaktion von siRNA mit dem Immunsystem aufzuklären. Die bisher vorherrschende Meinung war, dass siRNA zu klein ist, um durch das Immunsystem wahrgenommen zu werden, bzw. um zu einer Aktivierung des Immunsystems zu führen. Nun konnte hingegen eine hochspezialisierte Zelle des Immunsystems identifiziert werden, die tatsächlich in der Lage ist, siRNA effektiv zu erkennen. Dabei handelt es sich um die sog. plasmazytoide dendritische Zelle. Diese detektiert ganz spezifisch Viren und aktiviert daraufhin das Immunsystem zur Ausschüttung von Interferon. Die Münchner Wissenschaftler haben entdeckt, dass die Erkennung von siRNA durch das Immunsystem von der Sequenzabfolge der Nukleinsäure abhängt, und über einen auf diesen Vorgang spezialisierten Rezeptor erfolgt – den Toll-like receptor 7. Weiterhin wurden hierbei bestimmte Sequenzmotive identifiziert, die das Immunsystem in einen besonders effektiven Alarmzustand versetzen, wie dies bei einer tatsächlich vorliegenden Virusinfektion der Fall ist.

Aus der Entdeckung ergeben sich 3 wichtige Konsequenzen:

- ein neuer Mechanismus ist aufgeklärt, über den das Immunsystem Nukleinsäuren, wie sie in Viren vorkommen, erkennt und diese abwehrt,
- beim therapeutischen Einsatz von siRNA zur gezielten Hemmung von krankmachenden Proteinen könnten ganz gezielt immunologische Sequenzmotive der siRNA eliminiert oder als zusätzliche Wirkkomponenten in diese eingesetzt werden und
- es kann nun siRNA generiert werden, mit der das Immunsystem ausschließlich und gezielt gegen Virusinfektionen gesteuert wird. Die Ergebnisse wurden in *Nature Medicine* publiziert (Hornung et al., Vol. 11, März 2005).

Quelle: *Klinikum der Universität München, www.klinikum.uni-muenchen.de*