

Uveitis und Bisphosphonate

Eine potentiell schwerwiegende und verkannte Komplikation anhand von zwei Fallbeispielen

Leila Achdari Jeanneret^a, Jean-Daniel Verrey^b, Jean Bauer^a

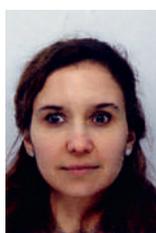
^a Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne

^b Spécialiste FMH en ophtalmologie, Lausanne

Quintessenz

- Bisphosphonate sind in der Onkologie (bei Metastasen solider Tumoren und multiplem Myelom) und in der inneren Medizin (Osteoporose, Paget-Krankheit, Hyperkalziämie) häufig verschriebene Medikamente.
- Eine Uveitis nach Bisphosphonatgabe ist eine seltene und verkannte Komplikation, die schnell festgestellt werden sollte, da sie das Sehvermögen des Patienten beeinträchtigen kann.
- Der physiopathologische Mechanismus ist noch ungeklärt, hängt jedoch wahrscheinlich mit einer zytokinvermittelten (TNF-alpha, IL-1 und -6) Immunreaktion zusammen.
- Bei der Untersuchung geht es vor allem darum, mittels intraokularer Probeentnahme und mikrobiologischer PCR-Analyse eine infektiöse Ursache auszuschliessen.
- Die Behandlung ist einfach und besteht in der Absetzung des verursachenden Medikaments und einer topischen und/oder systemischen Kortison- und Zykloplegikungabe.
- Über eine Wiederaufnahme der Behandlung, z.B. mit Kortisonprophylaxe oder einem Wirkstoffwechsel, muss von Fall zu Fall entschieden werden. Rezidive sind dabei jedoch nicht ausgeschlossen.

Einleitung



Leila Achdari Jeanneret

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bisphosphonate (BP) gehören einer häufig verwendeten Medikamentenklasse an, die bei zahlreichen onkologischen (multiples Myelom, Knochenmetastasen solider Tumoren [1]) und medizinischen Indikationen (Osteoporose, Paget-Krankheit [2], Hyperkalziämie [2, 3]) zur Anwendung kommt. In der Onkologie dienen sie bei Patienten mit Knochenmetastasen zur Reduktion der Morbidität aufgrund von Knochenereignissen, als Analgetikum und zur Reduktion des Frakturrisikos [4].

Bisphosphonate sind synthetische Derivate, deren Basisstruktur der von endogenen Pyrophosphaten (EP) gleicht. Aufgrund der Substitution des Sauerstoffatoms der EP-Bindung durch ein Kohlenstoffatom verfügen BP über eine höhere Affinität zu Hydroxylapatitkristallen [5] und wirken stark hemmend auf die Knochenresorption, indem sie die Anlagerung der Osteoklastenvorstufen an die Knochenoberfläche verhindern [6]. Wenn eine Tumorzelle im Knochen Metastasen bildet, regt sie die hämatopoetischen Stammzellen zur Differenzierung in Osteo-

klasten an, stimuliert die Reifung und sorgt für eine Erhöhung der Gesamtzahl letzterer. Die tumorbedingte Knochenzerstörung ist also eine Folge der Osteoklastenstimulation. Vor diesem Hintergrund ist eine Behandlung, welche die Entwicklung ebendieser Zellen hemmt, äusserst sinnvoll.

Darüber hinaus können BP die Apoptose von Makrophagen und reifen Osteoklasten induzieren, indem sie ein toxisches ATP-Analogon metabolisieren [7]. Auch die Osteoblasten unterliegen den Auswirkungen von Knochenmetastasen, da diese ihre Vermehrung hemmen. Zudem ist bei normokalzämischen Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen eine starke Zunahme der Serummarker für die Knochenresorption festzustellen [8]. Einige Autoren sind ferner der Ansicht, dass durch die tumorale Infiltration des Knochens über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen (TGF- β , IL-6, MIP-1 α [Macrophage Inflammatory Protein-1 α]) das Tumorwachstum und die Produktion osteolytischer Faktoren (PTHrP oder Parathormon-related protein) angeregt werden. Demzufolge hätten Bisphosphonate ebenfalls eine direkte antineoplastische Wirkung. Die derzeit auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffe sind in Tabelle 1 [↔](#) zusammengefasst.

Zoledronsäure (Zometa[®]) ist ein BP der dritten Generation, das als intravenöse Kurzinfusion verabreicht wird. Sie hat folgende bekannte klassische Neben- und toxische Wirkungen:

- *Niereninsuffizienz*, die eine aufmerksame Beobachtung der Nierenfunktion und ggf. eine Dosisanpassung erfordert,
- *Kieferosteonekrose*, aufgrund deren äusserst schwerwiegender Folgen vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Fachuntersuchung indiziert ist,
- vorübergehende *grippale Symptomatik* mit subfebrilen Temperaturen, Übelkeit, Muskel- und Gelenks- sowie Kopfschmerzen in den Stunden nach der Verabreichung.

Augenbeschwerden sind sehr viel weniger bekannt, da sie seltener auftreten (Tab. 2 [↔](#)). Eine ein- oder beidseitige Uveitis ist die schwerste Form von durch BP verursachten Augenbeschwerden. Anhand eines Literaturreviews konnten wir ca. 20 Uveitis-Fälle in den letzten 15 Jahren ausfindig machen. Eine unbehandelte Uveitis kann schwerwiegende Folgen haben, bis hin zur Erblindung. Daher muss sie schnell erkannt und ggf. richtig behandelt werden. Am häufigsten ist die Uveitis im vorderen Bereich der Uvea lokalisiert. Der physiopathologische Mechanismus ist noch ungeklärt: Bestimmte proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-6) könnten daran beteiligt sein.

Tabelle 1

BP: Die verschiedenen Wirkstoffe.

Internationale Wirkstoffbezeichnung	Handelsname	Onkologische oder medizinische Indikation	Dosis Verbreichungsart Verbreichungshäufigkeit	Dosisanpassung
Pamidronsäure	Aredia®	Knochenmetastasen, multiples Myelom, Hyperkalziämie	90 mg langsame i.v.-Injektion 1 × monatlich	Bei Kreatinincl. <30 ml/min
Zoledronsäure	Zometa®	Knochenmetastasen, multiples Myelom, Hyperkalziämie	4 mg i.v.-Kurzinfusion 1 × monatlich	Bei Kreatinincl. <60 ml/min
	Aclasta®	Osteoporose, Osteopenie, Paget-Krankheit	5 mg i.v.-Kurzinfusion 1 × jährlich	Bei Kreatinincl. <35 ml/min
Alendronsäure	Fosamax®	Osteoporose	10 und 70 mg p.o. 1 × täglich oder wöchentlich	Bei Kreatinincl. <30 ml/min
Risedronsäure	Actonel®	Osteoporose, Paget-Krankheit	5 mg täglich oder 35 mg wöchentlich p.o.	Bei Kreatinincl. <30 ml/min
Ibandronsäure	Bonviva®	Osteoporose	150 mg/Monat p.o. oder 3 mg alle 3 Monate i.v.-Bolusinjektion	Bei Kreatinincl. <30 ml/min

Tabelle 2

Augenbeschwerden unter BP-Anwendung [10].

Konjunktivitis und Episkleritis	Abklingen der Symptome durch einfache topische Kortikoidbehandlung ohne Absetzung der BP.
Skleritis	Starke toxische Wirkung in Form von Sehverlust. Daher Absetzung der BP zwingend erforderlich. Inzidenz von BP- und Verabreichungsart abhängig.
Uveitis	Meistens beidseitige, leichte oder schwere, rezidivierende Uveitis anterior, eventuell mit grippeähnlichen Beschwerden.

Klinische Fallbeispiele

Nachfolgend möchten wir zwei vor Kurzem in der ambulanten Onkologie des CHUV in Lausanne (CePO) beobachtete Fallbeispiele anführen.

Fall 1

Bei einem 89-jährigen Patienten mit hervorragendem allgemeinem Gesundheitszustand und bekannter Amblyopie des linken Auges (Sehschärfe von 0,1) wurde im August 2009 ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 5 + 4 = 9 und Knochenmetastasen diagnostiziert. Als initiale Therapie erhielt er eine analgetische Strahlenbehandlung der Wirbelsäule und gleichzeitige Hormontherapie mit einer Kombination aus einem LH-RH-Analogen und einem Androgenrezeptorblocker. Diese Behandlung führte zu einer raschen Besserung der Schmerzsymptomatik und einer deutlichen PSA-Wert-Senkung.

Der Patient erhielt eine erste intravenöse Injektion mit 4 mg Zoledronsäure ohne unmittelbare Komplikationen. Drei Tage später suchte er aufgrund eines geröteten und schmerzenden rechten Auges sowie einer plötzlichen Sehschärfeverringerng, durch die er nicht mehr lesen

konnte, notfallmässig seinen Ophthalmologen auf. Dieser stellte bei der Spaltlampenuntersuchung ein eindeutig positives Tyndall-Zeichen mit Zellen und endothelialen Präzipitaten in der Vorderkammer sowie starken beidseitigen posterioren Synechien und eine Sehschärfeverringerng des rechten Auges auf 0,3 bzw. des linken Auges auf 0,1 (bekannt) fest. Der bei der Augeninnendruckmessung festgestellte Wert von 9 mm Hg war normal. Es wurde eine schwere beidseitige Uveitis anterior diagnostiziert. Der Patient begann eine lokale Behandlung mit der täglich mehrfachen Anwendung kortisonhaltiger und zykloplegischer Augentropfen, die zu einer spektakulären, raschen und vollständigen Heilung führte. Am 16.10.2009 betrug die Sehschärfe des rechten Auges 1,0, und der Untersuchungsbefund der Vorderkammer war normal.

Fall 2

Bei einer 71-jährigen Patientin wurde im Jahr 2001 ein lobuläres invasives Mammakarzinom der linken Brust des Initialstadiums pT2pN2cM0, Grad 2, Östrogenrezeptor-positiv und Progesteronrezeptor-negativ, diagnostiziert. Nach einer Mastektomie links mit Lymphknotenraäumung der Achselhöhle erhielt sie eine lokale adjuvante Chemotherapie. Nachfolgend wurde von 2001 bis 2006 eine Hormontherapie, initial mit Tamoxifen®, dann mit einem Aromatasehemmer, durchgeführt. Im Januar 2008 wurde ein Rezidiv mit abdominalen und Knochenmetastasen diagnostiziert. Daher erhielt die Patientin zwei aufeinander folgende palliative Chemotherapie-Linien (mit Capecitabin® und Vinorelbin®) und anschliessend eine weitere Hormontherapie mit Fulvestrant®. Nach der ersten intravenösen Injektion von 4 mg Zoledronsäure kam es einige Tage später zu einer plötzlichen Sehschärfeverringerng des linken Auges mit starkem Tränenfluss und heftigen retroorbitalen Schmer-

Tabelle 3

Uveitis und Bisphosphonate: Ätiologie.

VIREN	PILZE	PARASITEN	BAKTERIEN
HSV	Candida	Toxoplasma gondii	Rickettsia spp.
VZV	Aspergillus		Coxiella burnetii
CMV	Cryptococcus		Bartonella spp.
			Leptospira spp.
			Borrelia burgdorferi
			Tropheryma whipplei
			Treponema palidum
			Chlamydia trachomatis
			Koagulase-negative Staph.
			Staph. aureus
			Bacillus cereus

Tabelle 4

Die häufigsten eine Uveitis verursachenden Medikamente.

Eindeutige Kausalität	Wahrscheinliche Kausalität	Mögliche Kausalität
Metipranolol (topisch)	Cidofovir	Etanercept
Bisphosphonate	Ganciclovir	Ibuprofen
	Rifabutin	Moxifloxacin
	Sulfonamide	Chinidin
	HAART ¹	Antiparasitika
	Latanoprost (topisch)	Orale Kontrazeptiva
		IL-3 und IL-6
		Amphotericin B
		Impfstoffe: BCG, HBV, Grippeimpfung
		Streptokinase, Urokinase

1 HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy.

zen. Die Patientin konsultierte einen Ophthalmologen, der bei der Untersuchung ein stark positives Tyndall-Zeichen und Iris-Linsen-Synechien feststellte. Er diagnostizierte eine einseitige Uveitis anterior und verordnete zunächst eine Augentropfenbehandlung mit einer Wirkstoffkombination aus einem Antibiotikum, Kortikoiden und Atropin. Daraufhin kam es innerhalb von 24 Stunden zu einem deutlichen Rückgang der Entzündung. Anschliessend schlug er die einmonatige Einnahme von Prednison-Augentropfen in absteigender Dosierung vor, durch die innerhalb von drei Wochen ein vollständiger Rückgang der Symptomatik erzielt werden konnte.

Kurzer anatomischer und ätiologischer Überblick

Die Uvea ist neben der Sclera (ausser) und der Retina (innen) eine der drei Augenhäute, die den Augapfel bilden. Sie wird auch Gefässhaut des Auges genannt. Die Uveitis ist eine Entzündung der Uvea, entsprechend des betroffenen anatomischen Teilbereichs, genauer bezeichnet als Iritis, Iridozyklitis, Chorioiditis, Chorioretinitis

oder Panuveitis. Sie ist für 5–10% der Erblindungen in der westlichen Welt verantwortlich.

Ihre Ätiologie ist in 70% der Fälle unklar (idiopathisch). Zu dieser Kategorie zählt auch die medikamentös verursachte Uveitis. Die infektiöse Uveitis (20%) wird durch eine Infektion mit Viren, Bakterien oder Pilzen, seltener mit Parasiten, verursacht. Sie kann als paraneoplastisches Symptom (5%) auftreten, das im onkohämatologischen Bereich (Leukämie und Lymphome) und als Begleiterscheinung maligner Melanome vorkommt. Und schlussendlich kann die Ursache, aufgrund einer systemischen Erkrankung (Morbus Bechterew, Sarkoidose, Behçet-Krankheit, Reiter-Syndrom, disseminierter Lupus erythematodes, juvenile idiopathische Arthritis, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom), entzündlicher Natur sein (5%). Klassische Risikofaktoren sind operative Eingriffe (Infektion mit Koagulase-negativen Staphylokokken in 70% und mit Staphylococcus aureus in 30% der Fälle), penetrierende Wunden des Augapfels (Bacillus cereus und Staphylococcus spp.) und das Vorliegen des Markers HLA-B27 (Tab. 3 .

Klinisches Erscheinungsbild

Der Patient klagt über Sehstörungen mit Schmerzen und Photophobie. Bei der klinischen Untersuchung ist das Auge gerötet (perikornealer Zirkel), die Pupillen sind verengt, und es ist eine Sehschärfeverminderung festzustellen. Bei der Spaltlampenuntersuchung sind in der Vorderkammer objektiv ein Präzipitat (Tyndall-Zeichen) sowie, entsprechend der Hauptlokalisierung der Entzündung, Veränderungen auf der Retina feststellbar. Eine durch BP verursachte Uveitis ist meistens eine beidseitige Uveitis anterior, tritt frühzeitig innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Medikamentengabe auf und kann mit Fieber und grippeähnlichen Beschwerden einhergehen. Der physiopathologische Mechanismus ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

Untersuchung

Es werden vor allem serologische Tests durchgeführt, und unter Lokalanästhesie wird mittels Vorderkammer- oder Glaskörperpunktion eine intraokulare Probe von 10 bis 50 µl entnommen. So kann eine infektiologische Abklärung mittels PCR-Analyse erfolgen (auf Bakterien, Pilze und Viren). Die häufigsten für eine Uveitis verantwortlichen Keime sind in Tabelle 3 aufgeführt. Wenn die «klassischen» Ursachen ausgeschlossen wurden, kann eine seltenere, insbesondere iatrogene oder medikamentöse Ursache in Betracht gezogen werden [9, 10]. Medikamentös bedingte Uveitiden machen unter 0,5% der Gesamtfälle aus (Tab. 4 .

Therapie

Der klinische Befund eines geröteten Auges nach einer BP-Injektion erfordert die sofortige Konsultation eines Ophthalmologen. Während der Konsultation muss eine

zugrundeliegende infektiöse Ursache ausgeschlossen, das für die Uveitis verantwortliche Medikament ausfindig gemacht und ggf. abgesetzt werden. Die Behandlung besteht hauptsächlich in der Gabe eines topischen und/oder systemischen Kortikoids kombiniert mit einer lokalen zyloplegischen Behandlung (Atropin-Augentropfen). Der Verlauf ist, mit einer Reversibilität der Symptome innerhalb weniger Wochen nach Behandlungsbeginn, im Allgemeinen günstig. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit dem verantwortlichen Medikament kommt es häufig zu Rezidiven. Falls die klinische Situation es erfordert, ist nach einer gründlichen Neubeurteilung die Gabe eines anderen Bisphosphonats mit Kortisonprophylaxe möglich. Ein Rezidiv ist jedoch auch in diesem Fall nicht auszuschliessen.

Schlussfolgerung

Eine Uveitis ist eine seltene und verkannte Komplikation nach BP-Gabe. Sie kann potentiell schwer verlaufen und das Sehvermögen des Patienten beeinträchtigen. Daher sollte sie frühzeitig erkannt und keinesfalls banalisiert werden. Ausserdem ist der Patient unverzüglich an einen Ophthalmologen zu überweisen. Die Behandlung ist ziemlich einfach und besteht zunächst in der Absetzung des verursachenden Medikaments und der anschliessenden Gabe kortisonhaltiger und zyloplegischer Augentropfen, was in der Mehrheit der Fälle zu einer vollständigen Reversibilität der Symptome führt. Über eine Wiederaufnahme der BP-Behandlung, ggf. mit Kortisonprophylaxe und Wirkstoffwechsel, muss von Fall zu Fall entschieden werden. Ein Rezidiv kann dabei jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Leila Ahtari Jeanneret

Hôpital Pourtalès

Maladière 45

CH-2000 Neuchâtel

[leila.achtari\[at\]ne.ch](mailto:leila.achtari[at]ne.ch)

Literatur

- 1 Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *The Oncologist*. 2005;10:52–62.
- 2 Coukell AJ, Markham A. Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs Aging*. 1998;12:149–68.
- 3 Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid, a review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs*. 2004;64(11):1197–211.
- 4 Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1869–76.
- 5 Reinholz G, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Research*. 2000;60:6001–7.
- 6 Fromigué O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):539–46.
- 7 Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russel RGG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β , γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1358–67.
- 8 Body JJ, Dumon JC, Gineyts E, Delmas PD. Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy. *Br J Cancer*. 1997;75:408–12.
- 9 Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:557–70.
- 10 Lefebvre P. L'uvé et le cristallin: toxicité des nouveaux médicaments. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2007;304:133–44.