

Leitlinie Nr. 24a Uveitis intermedia

Inhaltsverzeichnis

Krankheitsbezeichnung.....	2
Epidemiologie [2-12]	2
Differenzialdiagnosen (DD) /Sonderformen:.....	2
Prognose	3
Ziele der augenärztlichen Diagnostik und Therapie	3
Diagnostisches Vorgehen	3
Notwendige (obligate) allgemeine augenärztliche Diagnostik.....	3
Weitere augenärztliche Diagnostik im Einzelfall	5
Fachübergreifende Diagnostik zum Nachweis bzw. Ausschluss von assoziierten Erkrankungen.....	7
Basis-Labor bei Erstdiagnose	7
Fakultative Zusatzdiagnostik:	7
Durchführung der Diagnostik:	8
Verlaufsformen.....	8
Therapieziele	8
Grundprinzipien der Therapie.....	9
Allgemeine Aspekte zur Behandlung	9
Medikamente	10
Topische, parabolbäre und intravitreale Gabe von Medikamenten.....	10
Systemische Therapie.....	11
Verwendung der Medikamente entsprechend aktueller Zulassungssituation:	15
Auswahlkriterien unter den zugelassenen Medikamenten	16
Grundvoraussetzung für die Therapie mit DMARDs	18
Patienten-Monitoring vor Beginn und unter der Therapie mit DMARDs	19
Informationsaustausch zwischen den betreuenden Ärzten	20
Dosisreduktion und Absetzen der antientzündlichen Therapie	20
Operative Behandlung von Komplikationen (je nach Befund und Verlauf) z.B.	21
Kontrollintervalle	21
Hinweise	21
Redaktionskomitee:	22
Literatur.....	23
Methoden-Report Leitlinie „Uveitis intermedia“	31
Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	34

Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungskorridoren", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Sie beschreiben, was Augenärzte für eine angemessene Patientenversorgung in der Praxis für geboten halten. Dies entspricht in vielen Fällen nicht dem Leistungsniveau der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland (siehe [Präambel](#)).

Krankheitsbezeichnung

- Uveitis intermedia (entsprechend Standardization of uveitis nomenclature working group [1])
 - Primärer Ort der Entzündung ist der Glaskörper und / oder die Pars plana; mit/ohne periphere Gefäßeneinscheidungen und/oder Makulaödem.
 - Schließt mit ein: posteriore Zyklitis, Hyalitis
 - Als Sonderform „Pars planitis“: nur bei Vorhandensein von “snowbanks/snowballs” und ohne assoziierte Infektion/Systemerkrankung (= idiopathische oder primäre Uveitis intermedia)
- Eingeschlossen sind folgende ICD 10-GM:
 - H30.2 Cyclitis posterior, Uveitis intermedia
 - H43.8 Hyalitis

Epidemiologie [2-12]

- Inzidenz aller Uveitiden zwischen 17 und 50/100.000 in Mitteleuropa und den USA
- Davon ca. 20% Uveitis intermedia
- Assoziierte Systemerkrankungen: bei Kindern etwas weniger häufig ($\leq 20\%$), bei Erwachsenen bei bis zu 40% [11, 13-17],
 - 60% idiopathisch
 - 11% Multiple Sklerose*
 - 8% Sarkoidose
 - 1% infektiös (Lues, Tuberkulose)

*ca. 10% der MS Patienten im Erwachsenenalter bekommen eine intermediäre Uveitis und ca. 10-15% der Patienten mit intermediärer Uveitis (2-5% im Kindesalter) entwickeln im weiteren Verlauf eine MS [11, 18, 19]

Differenzialdiagnosen (DD) /Sonderformen:

- Fuchs Uveitis Syndrom (FUS): überwiegend einseitig, ca. 60-80% der Patienten mit FUS weisen eine Glaskörperbeteiligung [20, 21] auf. Der Rubella-Nachweis im Kammerwasser (ELISA, PCR, IGEL Leistung) kann dazu differentialdiagnostisch hilfreich sein.
- Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis (TINU) Syndrom: auch wenn bei der Mehrheit der Patienten eine plötzlich beginnende beidseitige anteriore Uveitis vorliegt, gibt es in der Literatur auch Berichte mit einer intermediären Uveitis [22]
- Uveitis-Maskierungssyndrom: primär vitreoretinales Lymphom.

Prognose

- Obwohl meist chronisch, oftmals gut [18, 23, 24]. Komplikationen: v.a. Katarakt, Makulaödem, epiretinale Membran, Glaskörperblutung bei Entstehung peripherer Neovaskularisationen. In zwei Langzeituntersuchungen war die Sehfähigkeit auch nach mehrjähriger Krankheitsdauer gut, aber bei chronischem Entzündungsverlauf besteht eine zunehmende Komplikationsrate [17].

Ziele der augenärztlichen Diagnostik und Therapie

Ziele

- Nachweis der Entzündungsaktivität
- Bestimmung der Lokalisation der Entzündung und Klassifikation (gem. SUN [1])
- Bestimmung des Schweregrades der Entzündung [1]
- Nachweis von Komplikationen
- Erhalt oder Wiederherstellung einer guten Sehfähigkeit, Vermeidung und möglichst frühzeitige Behandlung und Prävention von Rezidiven und Komplikationen
- Wenn möglich und sinnvoll: Erkennen und Behandeln der Grundkrankheit
- Feststellung der adäquaten Therapie und des richtigen Therapiezeitpunktes

Ambulant/Stationär

- Es sollte eine ambulante Versorgung angestrebt werden, im Bedarfsfall kann sie auch stationär erfolgen, z.B. bei chirurgischen Eingriffen oder der Gefahr eines akuten Visusverlustes.

Diagnostisches Vorgehen

Notwendige (obligate) allgemeine augenärztliche Diagnostik

- Anamnese
 - Welche Beschwerden und seit wann (insbesondere Mouches volantes, Metamorphopsien, Sehverschlechterung)?

- Beginn (akut oder schleichend)?
- Vorhergehende Entzündungen/Operationen/Verletzungen der Augen?
- Verlauf (erstmalig oder wiederholt oder persistierend)?
- Bekannte nichtentzündliche und / oder entzündliche Systemerkrankungen?
- Körperliche Begleitsymptome? (Taubheitsgefühle oder Kraftminderung der Extremitäten, Kribbeln, Müdigkeit, Nachtschweiß...)?
- Inspektion der Augen und ihrer Adnexe
- Sehschärfenbestimmung mit bester Korrektur: Einschätzung der Visusminderung durch Trübungen in der optischen Achse (insbesondere Glaskörper), und Läsionen am hinteren Pol.
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte: Beurteilung von Schweregrad der Entzündung in Vorderkammer und Glaskörper; Beurteilung der Zusammensetzung des Glaskörpers nach nichtzellulären Trübungen und Zellen (Entzündungszellen, Blut, Geisterzellen, Pigmentzellen) sowie Pleomorphie (z.B. bei Maskierungssyndromen).
- Tonometrie.
- Binokulare Untersuchung des Glaskörpers und des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis. Eine semiquantitative Gradeinteilung der Glaskörpertrübung (Vitreous Haze) (Tab.1 und Abb.1 [25]) bei der binokularen indirekten Funduskopie wird empfohlen. Auch für die Verlaufsbeurteilung der intermediären Uveitis ist eine Mydriasis erforderlich.
- Dokumentation.
- Befundbesprechung und Beratung.

Beurteilung der Glaskörpertrübung (vitreous haze)	
0	Keine Trübung
(+)	Leichte Trübung, Netzhautdetails noch gut sichtbar
1+	Details gerade noch sichtbar
2+	Gefäße gerade noch sichtbar, Sehnervenkopf undeutlich sichtbar
3+	Papille kaum sichtbar
4+	Starke Glaskörpertrübung, Gefäße nicht und Sehnerv nur schemenhaft sichtbar

Tabelle 1: Beurteilung der Glaskörpertrübung (vitreous haze)[25]; am besten Vergleich mit Standardfotos (s. Abbildung)



Abbildung 1: Vitreous haze Skala, [25]

Siehe dazu auch:

- Leitlinie 14 Uveitis anterior (<https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-Uveitis-anterior-2011-11-30-Endversion.pdf>)
- Leitlinien 24b Uveitis posterior (<https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-24b.pdf.pdf>)

Weitere augenärztliche Diagnostik im Einzelfall

- Weiterführende Anamnese:
insbesondere Hinweise auf frühere und gleichzeitig bestehende Erkrankungen?
- Weitere Untersuchungen der altersentsprechenden Basisdiagnostik (z.B. bei durch den Lokalbefund nicht zu erklärender Visusminderung oder bei Patienten, die sich erstmals oder nach einem Intervall von über einem Jahr nach der letzten augenärztlichen Basisdiagnostik vorstellen, siehe Leitlinien Nr. 2 - 4).
- Optische Kohärenztomographie (OCT) bei Verdacht auf oder Vorliegen von Makulaödem, Veränderungen des vitreoretinalen Interfaces zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle oder zur Beurteilung der Nervenfaserschichtdicke und Papillenmorphologie z.B. bei Optikusatrophie, Papillenödem und Glaukom: die OCT ist bei dieser Indikation das bevorzugte bildgebende Untersuchungsverfahren, da nicht invasiv, gute Gewebedarstellung mit hoher Auflösung, Befunde quantifizierbar, gut zur

Verlaufskontrolle geeignet. OCT-Befunde sind wie alle Ergebnisse bildgebender Verfahren nur zusammen mit den Symptomen und anderen ophthalmologischen Befunden aussagekräftig!

- Perimetrie bei entsprechenden subjektiven Symptomen oder V.a. (begleitenden) Neuritis oder V.a. Sekundärglaukom.
- Fluoreszein-Angiographie (FLA) bei V.a. Makulaödem, das mit dem OCT nicht ausreichend detektiert werden kann, zur Beurteilung der retinalen Vaskulitis und/oder unklarem ophthalmoskopischen Befund; Ggf. Indocyanin-Grün-Angiographie (ICGA) zum Ausschluss einer choroidalen Mitbeteiligung, insbesondere bei Sarkoidose und Tuberkulose, oder anderer Entitäten posteriorer Uveitis [26].
- Ultraschall bei fehlendem oder unzureichendem Funduseinblick: dient insbesondere dem Nachweis von Raumforderungen und intraokularen Fremdkörpern, Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen, Aderhautverdickungen und Sklera-Beteiligung.
- Neuroophthalmologischer Status: Motilitätsprüfung und Pupillenreaktion (Internukleäre Ophthalmoplegie (INO), Neuritis nervi optici).
- Amsler Gitter (insbesondere bei Patienten mit Makulaödem).
- Elektrophysiologie (ERG, VEP, multifokales ERG) bei V.a. (begleitende) Neuritis oder subklinischer Retinitis.
- Invasive Diagnostik in der Ophthalmologie bei V.a. infektiöse Genese zur mikrobiologischen Diagnostik oder bei V.a. ein vitreoretinales Lymphom (VRL).
 - Vorderkammer-Punktion:
 - Ggf. zytologische Untersuchung sinnvoll, um nicht-maligne (z.B. Blutung, Pigmentdispersion) oder maligne Maskierungssyndrome nachzuweisen bzw. auszuschließen. Hinweis: geringere Sensitivität als bei Untersuchung aus dem Glaskörper.
 - Ggf. Polymerase-Kettenreaktion (PCR).
 - Nachweis von Rubella Virus (Antikörper/PCR) aus Vorderkammerpunktat bei zweifelhaftem Fuchs Uveitis Syndrom [27, 28].
 - Nach der initialen Phase einer Infektion kann ggf. eine (gleichzeitige) Antikörperbestimmung in Kammerwasser und Serum (Goldmann Witmer Koeffizient) sinnvoll sein.
 - Falls ausreichend Material und die Möglichkeit besteht zur Beurteilung eines primären VRL, ggf. Quotient IL-10/IL-6 bestimmen (Quotient >1 kann auf VRL hinweisen).
 - Bei negativem Befund (Cave: Steroid-Vorbehandlung) und fortbestehendem Verdacht wird eine diagnostische Vitrektomie empfohlen.
 - Diagnostische Vitrektomie:
 - Der Zeitpunkt und die Auswahl der entnommenen Proben und Untersuchungen soll gut geplant werden.

- Bei V.a. VRL soll eine präoperativ Kortikosteroidgabe für mindestens 14 Tage vermieden werden (reduzierte Sensitivität).
- Zytologische, immunhistochemische, mikrobiologische und molekularbiologische Analysen entsprechend der Verdachtsdiagnose und der Differentialdiagnose; diese sollen nur in spezialisierten (erfahrenen) Labors und mit einer unmittelbaren Übermittlung erfolgen.
- Mittels standardisierter 3-port Technik unter Luft soll eine unverdünnte Glaskörperprobe entnommen werden. Bei begrenztem Probenumfang soll die Fragestellung fokussiert und das analytische Spektrum auf die Kernfragen konzentriert werden.
- Zu chorioretinaler Biopsie siehe LL Nr. 24b.

Fachübergreifende Diagnostik zum Nachweis bzw. Ausschluss von assoziierten Erkrankungen

Basis-Labor bei Erstdiagnose

- Blutbild und Differenzialblutbild.
- CRP und/oder Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG).
- Kreatinin, Elektrolyte, ASAT, ALAT, Urinstatus.
- ACE (Angiotensin-Converting-Enzym), ggf. Lysozym und/oder Interleukin (IL)-2 Rezeptor (insbesondere bei Verdacht auf Sarkoidose).
- Lues-Serologie (TPHA, TPPA), ggf. VDRL.

Fakultative Zusatzdiagnostik:

Grundsätzlich sollte bei der intermediären Uveitis die Abklärung möglicher assoziierter Systemerkrankungen schon bei Erstdiagnose (Differentialdiagnose) erfolgen (s.o.). Darüber hinaus nach klinischen Hinweisen:

- Bildgebende Verfahren z.B.
 - Röntgen/CT-Thorax zum Ausschluss von Sarkoidose und Tuberkulose
 - Cerebrales MRT mit Kontrastmittel zum Ausschluss entzündlicher ZNS Läsionen; zu den Indikationen zählen insbesondere: junge Patienten mit intermediärer Uveitis und retinaler Begleitvaskulitis, die Hinweise auf aktuelle oder vorausgegangene neurologische Defizite in der Anamnese bieten; Auffälligkeiten im neurologischen Untersuchungsbefund; häufig wiederkehrende und ausgeprägte intraokulare Entzündungen. Auch: Ausschluss von VRL assoziierten Läsionen.

- Tuberkulose-Tests; insbesondere Nachweis mit T Lymphozytentransformationstests (IGRA; EliSpotT/Quantiferon), insbesondere bei klinischem Verdacht auf eine Tuberkulose und zum Nachweis einer latenten Tuberkulose [29]; Cave etwaige TB Prophylaxe und Z.n. Impfung).
- Suchtest: Borreliose-Serologie (IgG, IgM, und Western Blot) bei klinischen Zeichen (frühe Manifestation: Erythema migrans; späte Manifestationen: insbesondere neurologische Auffälligkeiten, intermittierende Arthritis, Karditis, Akrodermatitis chronica atrophicans). Zur Bestätigung: PCR aus betroffenem Gewebe.
- Nachweis von Rubella Virus (Antikörper/PCR) aus Vorderkammerpunktat bei zweifelhaftem Fuchs Uveitis Syndrom [27, 28, 30].
- Ggf. weitere neurologische Abklärung (lumbale Liquorpunktion) bei Hinweis auf Multiple Sklerose (intrathekale Immunglobulin (Ig)G Synthese, oligoklonale Banden; AWMF LL Register Nummer 030-050) oder intraokularem Lymphom [31].

Durchführung der Diagnostik:

- Cave: die Untersuchungsergebnisse (inkl. intraokulärer Diagnostik) sind eventuell durch eine bereits begonnene Kortikosteroidtherapie verfälscht.
- Kommunikation zur interdisziplinären Diagnostik (z.B. Neurologe, Internist, Pädiater) entsprechend Anamnese, Verlauf und Befund (siehe weiter unten).
- Entsprechend der individuellen Anamnese und des klinischen Befundes kann eine weitere gezielte Diagnostik sinnvoll sein.

Verlaufsformen

- Es kann sich um einen akuten, rezidivierenden (selten) oder chronischen (über 90%) Verlauf handeln (s. LL 14 Tabelle 2). Von Bedeutung ist auch die Frage, ob der Befund streng oder überwiegend einseitig oder beidseitig/asymmetrisch ist. Die Reaktion auf die bisherige Therapie erlaubt häufig eine ätiologische Einordnung und sollte auch deshalb dokumentiert werden.

Therapieziele

- Wiederherstellung bzw. Erhalt der Sehfähigkeit.
- Therapie von akuten Schüben.
- Behandlung von uveitisbedingten Komplikationen.
- Reizfreiheit und Beschwerdefreiheit.

- Prophylaxe von Rezidiven und uveitisbedingten Komplikationen.
- Behandlung der ursächlichen bzw. begleitenden Grunderkrankung.
- Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
- Erhalt bzw. Herstellung einer möglichst guten Lebensqualität.

Grundprinzipien der Therapie

- Eine milde Uveitis intermedia ohne Visusreduktion und ohne sehgefährdende Komplikationen (z.B. Makulaödem) sollte nicht behandelt werden, ggf. nur der Spontanverlauf beobachtet werden.
- Eine Therapie soll erfolgen, wenn im weiteren Verlauf visusmindernde Komplikationen zu erwarten sind oder diese bereits bestehen.
- Die Therapie sollte bei einer übergeordneten Erkrankung entsprechend der anderen Organbeteiligung in Zusammenarbeit z.B. mit dem Hausarzt, Internisten, Pädiater bzw. Neurologen erfolgen.

Allgemeine Aspekte zur Behandlung

- Die Behandlung der intermediären Uveitis soll nach Maßgabe der zugrundeliegenden Ätiologie erfolgen.
- Vor Beginn der Therapie sollen die Behandlungsziele klar definiert werden (z.B. Funktionsbesserung, Rezidivprophylaxe, Rückbildung eines etwaigen Makulaödems, Steroideinsparung) und mit dem Patienten besprochen werden.
- Bei der Verwendung von systemischen Medikamenten soll Erfahrung im Umgang und Monitoring der jeweiligen Präparate gegeben sein. Eine Therapieausweitung ist oft erforderlich, da eine längerfristige systemische Steroidtherapie oberhalb der individuellen Cushing-Schwelle bei meist subakut/chronischem Verlauf zu vermeiden ist. Mit z.B. Rheumatologen, Kinder- und Jugendrheumatologen, Internisten, Pädiater soll vor und unter immunmodulierender Basistherapie interdisziplinär kooperiert werden.
- Bei den meisten Patienten ist eine mittel- bis langfristige Therapie notwendig.
- Bei Nichtansprechen auf die Akutbehandlung oder bei zunehmender Entzündungsaktivität sollte eine erneute diagnostische Abklärung erfolgen.
- Bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie und bei besonders schwerem Krankheitsverlauf sollten ein Uveitis-Zentrum hinzugezogen werden und nochmals differentialdiagnostische Alternativen diskutiert werden.
- Die Notwendigkeit einer Behandlung der assoziierten Systemerkrankung soll in Kooperation mit zuständigen anderen Fachgebieten erfolgen. Es sollte möglichst eine Behandlungsform gewählt werden, die dem Gesamtkrankheitsbild gerecht wird.

- Auch bei fehlender Systemerkrankung können systemische Kortikosteroide oder eine immunmodulierende Basistherapie notwendig sein.
- Vor Therapie mit nicht zugelassenen Medikamenten soll die Kostenübernahme mit den Leistungsträgern geklärt werden.

Medikamente

Topische, parabolbäre und intravitreale Gabe von Medikamenten

- Topische Gabe von Kortikosteroid Augentropfen
 - Sie soll bei der intermediären Uveitis nur bei gleichzeitig stärkerem Vorderkammerreizzustand durchgeführt werden (EbMIV). Ist dieser stärker als der Glaskörperreiz, handelt es sich per Definition um eine anteriore Uveitis und soll dann entsprechend der Leitlinie 14 behandelt werden.
- Kortikosteroid Injektionen parabolbär
 - Sie kann insbesondere bei moderater, (überwiegend) einseitiger Uveitis erfolgen und nur nach Ausschluss einer infektiösen Genese oder eines Maskerade Syndroms. Verwendung finden lösliche Kortikosteroide (Dexamethason 2-4mg) oder auch Kristallsuspensionen (Triamcinolon acetonide 20-40mg) [32, 33]. Wirkdauer ca. 4 Wochen. Off label Therapie.
- Intravitreale Medikamentengabe (IVOM)
 - Siehe auch: (Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Intravitrealen Therapie des Makulaödems bei Uveitis) <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/zur-intravitrealen-Therapie-des-Makula%C3%B6dems-bei-Uveitis-Stand-02.07.2014.pdf> [32, 34-36]
 - Nach Ausschluss einer infektiösen Genese oder eines Maskerade-Syndroms (s.o) und insbesondere bei unilateraler Uveitis oder etwaigen Kontraindikationen gegen eine systemische Kortikosteroidtherapie kann eine IVOM mit einem Steroid erwogen werden.
 - Mit Steroid-IVOM werden hohe Wirkstoffkonzentrationen im Auge erzielt und das Risiko von systemischen Nebenwirkungen reduziert, wenn weitere lokale und/oder systemische antientzündliche Therapien reduziert oder eingespart werden, aber die Wirkdauer ist befristet (bis ca. 3 Monate) und es besteht ein Risiko für Endophthalmitis, Katarakt und okuläre Hypertension/Glaukom.
 - Für die Steroid-IVOM bei Uveitis kommen folgende Wirkstoffe in Betracht:
 - Triamcinolon-acetonid (EbMIlb)
 - vorzugsweise und primär parabolbäre Gabe bei einseitigem Therapiebedarf, intravitreale Gabe

- vorzugsweise sekundär
nur bei schwerem
Verlauf, Wirkdauer ca. 2-3 Monate. Off label Therapie.
- Dexamethason-Implantat (Ozurdex®, 0,7mg Dexamethason) (EbMIb)
 - In Deutschland zugelassen für intravitreale Anwendung bei nicht-infektiöser Uveitis bei Erwachsenen, die das posteriore Segment betrifft (hierzu zählt die Uveitis intermedia [37-39]. Nur bei schwerem Verlauf mit sehgefährdenden Komplikationen (insbesondere Makulaödem); Wirkdauer ist ca. 3-6 Monate. [40, 41].
 - Iluvien® (190 µg Fluocinolon-acetonid) (EbMIb)
 - Einsparung weiterer lokaler und/oder systemischer antientzündlicher Therapien [42-44].
 - Zugelassen bei Erwachsenen zur Prävention eines Rückfalls bei rezidivierender, nicht infektiöser Uveitis, die den hinteren Augenabschnitt betrifft.
 - Verwendung insbesondere bei rezidivierender einseitiger intermediärer Uveitis, insbesondere mit Makulaödem, Kontraindikationen gegen systemische Kortikosteroide und/oder DMARDs, oder gewichtige individuelle Gründe.
 - Anti-VEGF Inhibitoren
 - Zur Therapie eines begleitenden Makulaödems EbMIb (Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Intravitrealen Therapie des Makulaödems bei Uveitis) <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/zur-intravitrealen-Therapie-des-Makula%C3%B6dems-bei-Uveitis-Stand-02.07.2014.pdf> [34, 45], Verwendung insbesondere bei steroid-induzierter okulärer Hypertension oder z.B. bei klarer Linse eines jungen Menschen ohne Presbyopie [46]. Off label Therapie.
 - Methotrexat
 - wenige publizierte Erfahrungen zu intravitrealen Gabe, befristeter Erfolg [47, 48], nur als Rescue-Therapie bei besonders schwerem Verlauf; Off Label Therapie.

Systemische Therapie

- Kortikosteroide:
 - Orale (initial ca. 1,0 mg/kg/KG Prednisolonäquivalent) und ggf. intravenöse Kortikosteroide (Methylpredisolon, 10-30mg/kg KG für 3-5 Tage, max. Tagesdosis 1g) sollten im akuten Stadium der intermediären Uveitis eingesetzt werden und sollten über 6-12 Wochen reduziert werden, ggf. bis zur Erhaltungsdosis von ca. 0,1 mg / kg KG. Eine höhere Dosierung und längerdauernde Dosisreduktion können im Einzelfall gerechtfertigt sein. (orale Anwendung: EbMIb, intravenöse Anwendung: EbMIV).



- Ggf. kann die orale Steroidtherapie nach über 12 Wochen als Erhaltungstherapie in niedriger Dosis unterhalb der individuellen Cushingschwelle beibehalten werden [49, 50-52]. In einer Langzeittherapie sollte zur Vermeidung unerwünschter Medikamentenwirkungen (z.B. Osteoporose, kardiovaskuläre Risiken, Infektionsrisiken, und gesteigerte Mortalität) eine tägliche Dosis von 5mg nicht überschritten werden [53].
- Bei hohen oder lang andauernden (> 3 Monate) Steroid-Gaben sollte Vitamin D3 (z.B. 1000IE/Tag po) unter internistischem Monitoring inkl. Knochendichtemessung (<http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kitteltaschenversion%2015.12.2014.pdf>; http://www.rheumanet.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/Steroid/2DOsteoporose/2D12/2D2013%2DD.pdf) substituiert werden.
- Zur Vermeidung von steroidinduzierten Nebenwirkungen soll bei längerfristig notwendiger systemischer Therapie der Wechsel auf DMARDs erfolgen [54] (EbM1a).
- Bei persistierender Uveitis trotz einer hohen Kortikosteroid-Tagesdosis, schwerwiegenden unerwünschten Kortikosteroid-Wirkungen oder bei einem längerfristigen Kortikosteroid-Bedarf in höherer Dosierung (z.B. > 0.1 mg/KG pro Tag) sollte die Diagnose überprüft (i.e. ein primäres vitreoretinales Lymphom ausgeschlossen) werden und eine alternative Therapie erfolgen (z.B. IVOM, DMARDsTherapie) [54].
- Acetazolamid
 - Kann ggfs. befristet als Begleittherapie bei Makulaödem (für diese Anwendung ist Acetazolamid nicht zugelassen) eingesetzt werden [55-57] <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/zur-intravitrealen-Therapie-des-Makula%C3%B6dems-bei-Uveitis-Stand-02.07.2014.pdf>
- Krankheitsmodulierende Medikamente (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)
 - Zur Einsparung oder bei Unwirksamkeit von Kortikosteroiden in Erhaltungsdosierung [54, 58, 59].
 - Aufgrund der vielfältigen unerwünschten Wirkungen von Kortikosteroiden sollen für die Langzeittherapie der nichtinfektiösen intermediären Uveitis im zweiten Schritt der Behandlung DMARDs verordnet werden. Die Auswahl unter den verschiedenen Medikamenten sollte auf der Basis der zugrundeliegenden Erkrankung individuell und entsprechend den Erfahrungen des Behandelnden getroffen werden [54, 58, 59].
 - Grundvoraussetzung für die Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten bei persistierender Uveitisaktivität sind eine drohende oder fortschreitende Visusminderung, wobei eine Besserung oder der Erhalt einer Restsehschärfe möglich sein sollte [54, 58] und das Risiko

des Auftretens oder der Progression von sekundären Organschäden vorhanden sein sollte.

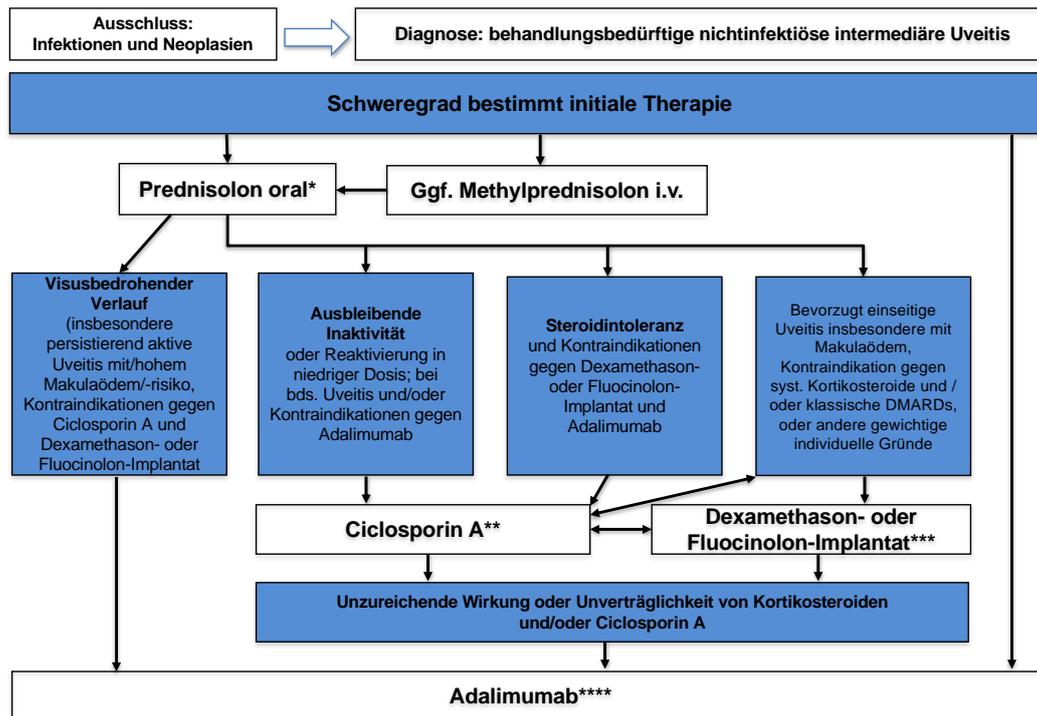
- Für die Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe werden trotz teilweise fehlender Zulassung für die Behandlung der Uveitis ohne zugrunde liegende Systemerkrankung bereits seit langem DMARDs erfolgreich verwendet. Die Zeit bis zum Erreichen der Reizfreiheit beträgt meist 3-6 Monate [60]. Es stehen folgende Wirkstoffgruppen zu Verfügung:
- Konventionelle synthetische (cs) DMARDs, die eingesetzt werden:
 - T-Zell Inhibitoren
 - Cyclosporin A (EbMIb); Verbesserung von Visus und vitreous haze, partiell Rückbildung eines Makulaödems; additiver Effekt von niedrig dosierten systemischen Kortikosteroiden; mit Cyclosporin Einsparung von Kortikosteroiden möglich; zugelassen für die Therapie der nichtinfektiösen Uveitis); dosisabhängige Wirksamkeit; aktuell empfohlene Dosis initial 3mg/kg Körpergewicht, ggf. passagere Dosissteigerung bis 5mg/kg Körpergewicht; unerwünschte Wirkungen häufiger bei über 50jährigen [61-63]. Dosisanpassungen können unter Therapie erforderlich werden: bei Kreatininanstieg um > 30% des Ausgangswertes ist eine Dosisreduktion um 25%, bei arterieller Hypertonie eine Dosisreduktion oder eine Therapieversuch mit Ca-Antagonisten möglich (https://dgrh.de/dam/jcr:4e770889-677c-4076-bd92-5081a6c0111f/ciclosporin_arzt_2014_04.pdf).
 - Tacrolimus systemisch (EbMIIa) [64-66].
 - Antimetabolite; alle im off Label Use.
 - Methotrexat (EbMIIIb) [67-70].
 - Mycophenolat Mofetil (EbMIIIb) [69, 71-78]
 - Azathioprin (EbMIb) [60, 79-82].
 - Leflunomid (EbMIV) [83, 84], ggf. moderate Wirksamkeit bei Kindern [85].
- Biologische Immunmodulatoren (bDMARDs)
 - Bei chronischem Entzündungsverlauf mit schlechter Visusprognose und einem Behandlungsversagen von Kortikosteroiden (ggf. in individuell verträglicher niedriger Erhaltungsdosis) und / oder csDMARDs sollten bDMARDs erwogen werden [54].
 - Die Verwendung von bDMARDs sollte unter Abwägen der anderen Therapieoptionen und erst nach Ausschluss der Kontraindikationen (z.B. Tuberkulose und demyelinisierende Erkrankungen vor TNF-alpha Inhibition) erfolgen. bDMARDs sollten aktuell nicht oder nur in begründeten Fällen vor Kortikosteroiden und vor csDMARDs eingesetzt werden.

- TNF-alpha Inhibitoren (zugelassen Adalimumab) werden als potentielle second-line DMARDs zur Behandlung einer schweren intermediären Uveitis bei Patienten angesehen, die nicht als Kandidaten für eine Therapie mit Methotrexat oder Cyclosporin A infrage kommen [86].
- Indikationsstellung und Verordnung erfolgt durch den Ophthalmologen.
- Liste möglicher bDMARDs in alphabetischer Reihenfolge:
 - Interferon alpha oder beta [87-90], besonders wirksam bei vorliegendem Makulaödem [89]; off label use.
 - Interleukin I Antagonisten (Anakinra, Canacinumab); off label use.
 - Interleukin 6 Blocker (Tocilizumab; RoActemra®); gute Wirkung auf Makulaödem, off label use.
 - TNF-alpha Inhibitoren [91, 92]
 - Adalimumab (Humira®)
 - Gute Wirksamkeit bei nichtinfektiöser Uveitis wurde in verschiedenen retrospektiven und prospektiven Studien belegt [93, 94]. Seit 2016 ist Adalimumab für die Behandlung „der nichtinfektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist“ (EMA) zugelassen (EbM1b) [95]. Adalimumab senkt weiterhin das Risiko eines Uveitisrezidives und einer Visusminderung signifikant nach dem Absetzen von Kortikosteroiden bei Patienten mit inaktiver, nichtinfektiöser posteriorer Uveitis unter Kortikosteroiden [96-98]. Die Studiendaten entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil bei den zugelassenen Indikationen für Adalimumab.
 - Adalimumab Biosimilars: seit Oktober 2018 sind die ersten Biosimilars verfügbar: Amgevita® (Amgen), Hulio® (Mylan), Hyrimoz® (Sandoz/Hexal), Imraldi® (Biogen), Idacio® (Fresenius), Amsparity® (Pfizer) und andere.
 - Etanercept (Enbrel®); off label use.
 - Gelegentlich erstes Auftreten einer Uveitis intermedia unter der Etanercept Therapie bei entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen (z.B. Spondyloarthritis) [99]. Wird nicht zur Behandlung der intermediären Uveitis eingesetzt.
 - Infliximab (Remicade®) (EbM111)
 - Verwendung nur im off-label use möglich

- bei Patienten mit
csDMARD
refraktärer Uveitis guter Effekt auf Entzündung und
Makulaödem [100, 101].
- Golimumab (Simponi®)
 - Off-label Therapie
- Certolizumab pegol (Cimzia®)
 - Off-label Therapie

Verwendung der Medikamente entsprechend aktueller Zulassungssituation:

- Für die Behandlung der nicht-infektiösen intermediären Uveitis sind derzeit folgende Arzneimittel zugelassen:
 - Kortikosteroide (topisch, lokal und systemisch)
 - Dexamethason Implantat (intravitreal)
 - Fluocinolon-acetonid (intravitreal)
 - Cyclosporin A (systemisch)
 - Adalimumab (systemisch)
- Die Behandlung der nicht-infektiösen intermediären Uveitis erfolgt in einem Stufenkonzept (s. Abb. 2).
- Bei den systemisch applizierten Medikamenten besteht ein erhöhtes Risiko für eine demyelisierende Erkrankung und/oder Infektionen. Ein erhöhtes Risiko liegt für die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose und einer (ggf. schweren) Zoster-Dermatitis unter TNF-Alpha-Blockern vor [95, 102].



*parabulbäre Injektionen insbesondere bei moderater, (überwiegend) einseitiger Uveitis; **andere DMARDs in „off label“ Anwendung möglich; ***insbesondere bei rezidivierender Uveitis; zurückhaltend bei phaken jungen Patienten; ****bevorzugt in Kombination mit Methotrexat

Abb. 2 Stufenkonzept zur Behandlung der nicht-infektiösen intermediären Uveitis

Auswahlkriterien unter den zugelassenen Medikamenten

- **Topische, parabulbäre und systemische Kortikosteroide (EbM1b)**
 - Topische Gabe nur bei stärkerem Vorderkammerreizzustand.
 - Parabulbäre Injektionen insbesondere bei moderater, (überwiegend) einseitiger Uveitis.
 - Orale und ggf. intravenöse Gabe im akuten Stadium empfohlen und über 6-12 Wochen reduzieren.
- **Dexamethason Implantat (Ozurdex®; intravitreal) (EbM1b)**
 - Bevorzugt bei einseitiger intermediärer Uveitis. Wiederholte Injektionen oder Wechsel zu Fluocinolon-Implantat möglich, wenn die Uveitis nach Implantation unter niedrig-dosierten systemischen Kortikosteroiden weiterhin aktiv ist oder rezidiert.
 - Bevorzugt bei einseitigem Uveitis-bedingtem Makulaödem. Wiederholte Injektionen oder Wechsel zu Fluocinolon-Implantat sind möglich, wenn das Uveitis-bedingte Makulaödem sich nicht komplett zurückbildet oder rezidiert.

- Keine Verwendung oder nur in begründeten Ausnahmen bei Kortikosteroid-bedingten unerwünschten Wirkungen (Augeninnendrucksteigerung, Katarakt).
 - Bei Kontraindikationen gegen systemische DMARDs.
 - Bei Kinderwunsch oder geplanter Schwangerschaft der Patientin anstelle einer systemischen Therapie. Nach der Fachinformation: „Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt das potentielle Risiko für den Fötus.“
 - Besonders kritische Verwendung während der Schwangerschaft.
- **Fluocinolon-acetonid Implantat (Iluvien®; intravitreal) (EbM1b)**
 - Bevorzugt bei einseitiger intermediärer Uveitis.
 - Verwendung insbesondere bei rezidivierender einseitiger intermediärer Uveitis und/oder Makulaödem, oder/und zur Reduktion der systemischen antientzündlichen Therapien.
 - Zu wiederholten Injektionen liegen noch keine Daten vor.
 - Keine Verwendung oder nur in begründeten Ausnahmen bei Kortikosteroid-bedingten unerwünschten Wirkungen (Augeninnendrucksteigerung, Katarakt). Zurückhaltende Anwendung bei phaken jungen Patienten.
 - Bei Kontraindikationen gegen systemische DMARDs.
 - Bei Kinderwunsch oder geplanter Schwangerschaft der Patientin anstelle einer systemischen Therapie; zur Überbrückungstherapie während der geplanten Schwangerschaft sollte wegen der kürzeren Wirkdauer das Dexamethason-Implanatat bevorzugt werden.
 - Nach der Fachinformation: Aus Sicherheitsgründen sollte die Anwendung während der Schwangerschaft vermieden werden.
 - **Cyclosporin A (systemisch) (EbM1b)**
 - Bevorzugt bei beidseitiger aktiver nicht-infektiöser intermediärer Uveitis oder inaktiver intermediärer Uveitis unter hohen Kortikosteroid Dosierungen.
 - Bei nicht-infektiöser intermediärer Uveitis mit möglicher oder nachgewiesener assoziierter Multipler Sklerose.
 - Bei Neoplasien sehr strenge Indikationsstellung. Nur in enger interdisziplinärer Kooperation mit mitbetreuenden Fachdisziplinen (z.B. Hämatologie, Onkologie).
 - Cave! Verschlechterung der Nierenfunktion und Blutdruck-Anstieg.
 - Bei Kontraindikationen gegen systemische TNF-alpha Inhibition.
 - Bei Kontraindikationen gegen intraokulare Dexamethason- oder Fluocinolon-Implantate (z.B. steroid-induzierte okuläre Hypertension oder –Glaukom, Katarakt).

- Bei unzureichendem Effekt von niedrig-dosierten Kortikosteroiden bei therapiebedürftiger assoziierter entzündlicher Systemerkrankung.
- Bei stabiler Einstellung kann das Medikament in der Schwangerschaft fortgesetzt werden.
- **Adalimumab (Humira® sowie Biosimilars, systemisch) (EbM1a)**
 - Zugelassen zur Behandlung bei nicht infektiöser intermediärer Uveitis (auch Uveitis posterior, und Panuveitis) bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid-sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.
 - Bei unzureichendem Effekt oder unerwünschten Wirkungen von Kortikosteroiden zum Erzielen von Reizfreiheit, auch in Kombination mit Cyclosporin A.
 - Verwendung von kombiniertem Methotrexat (oft in reduzierter Dosis, z.B. 10mg/Woche) reduziert das Risiko Adalimumab-neutralisierender Antikörper. Bei Methotrexat Unverträglichkeit kann eine Adalimumab Monotherapie erwogen werden.
 - Bei Kontraindikationen gegen Cyclosporin A, Ozurdex® oder Iluvien®.
 - Insbesondere bei beidseitiger Uveitis, bei ein- oder beidseitiger Uveitis mit hoher entzündlicher Aktivität und / oder bestehendem/hohem Risiko eines Makulaödems.
 - Intermediäre Uveitis mit unzureichendem Effekt von Kortikosteroiden und Cyclosporin A oder Ozurdex® oder Iluvien® auf das Makulaödem oder Rezidiv des Makulaödems.
 - Bei unzureichendem Effekt von niedrig-dosierten Kortikosteroiden oder / und Cyclosporin A bei therapiebedürftiger assoziierter entzündlicher Systemerkrankung.
 - Kontraindiziert bei neoplastischen Erkrankungen oder aktiven (z.B. Herpes Zoster) oder latenten (z.B. Tuberkulose) Infektionserkrankungen. Entsprechendes Monitoring unter Therapie wichtig!
 - Kontraindiziert bei demyelinisierenden Erkrankungen. Cave: ca. zehnpromtente Assoziation zwischen intermediärer Uveitis und Multipler Sklerose. Entsprechendes Monitoring (cMRT) unter Therapie wichtig!
 - Fortsetzung der Therapie in der Schwangerschaft möglich (Cave: interdisziplinäre Abstimmung erforderlich).

Grundvoraussetzung für die Therapie mit DMARDs

- Bei anhaltend aktiver und visusgefährdender Uveitis oder unzureichendem Ansprechen auf eine systemische Steroidtherapie über maximal 2 Monate sollten die Patienten Ärzten mit entsprechender Kompetenz in der Behandlung

der Uveitis mit DMARDs (insbesondere an Uveitiszentren) zugewiesen werden.

- Die Patientenversorgung sollte in enger Kooperation mit Internisten (insbesondere Rheumatologen) oder versierten Hausärzten erfolgen.
- Bei dem Einsatz von DMARDs sollte Erfahrung im Umgang und Monitoring der jeweiligen Präparate gegeben sein.

Patienten-Monitoring vor Beginn und unter der Therapie mit DMARDs

- Nach Abschluss der Diagnostik sollte der Patient umfassend über Schwere und möglichen weiteren Verlauf der Erkrankung und die Therapieoptionen informiert werden und die Indikation zur Therapie vom Ophthalmologen getroffen werden. Infektiöse oder andere Grunderkrankungen, welche eine Kontraindikation gegen ein DMARD sein könnten, sollten vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden und die Compliance für die Anwendung und Kontrollen der Medikamente gewährleistet sein. Der Therapieplan sollte gemeinsam mit den Patienten ausgearbeitet werden. Aufklärungsbögen für den Patienten und Informationen für die Kollegen zu den einzelnen DMARDs sind im Internet abrufbar: <http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>
- In allen Fällen muss unter der Therapie mit systemischen immunmodulierenden Medikamenten ein Monitoring hinsichtlich unerwünschter Medikamentenwirkungen erfolgen.
 - Der Augenarzt kontrolliert den Verlauf der intraokularen Entzündung, das Ansprechen auf die Therapie, den Visusverlauf, Auftreten und Verlauf etwaiger krankheitsbedingter Augenkomplikationen sowie unerwünschte Medikamentenreaktionen. Auf der Basis dieser Informationen wird die Therapie gesteuert. Eine enge Kommunikation mit den die Therapie begleitenden Disziplinen ist zwingende Voraussetzung.
 - Der Rheumatologe, Internist oder Hausarzt kontrolliert den Patienten insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit der Medikation und etwaiger unerwünschter Medikamentenwirkungen entsprechend aktueller Empfehlungen. Darin wird empfohlen:
 - Bei Cyclosporin A: Kontrollen in den ersten 2 Monaten alle 1 bis 2 Wochen, danach 4 wöchentlich. Befragung und klinische Untersuchung: Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Blutdruckkontrolle, Tremor, Parästhesien, gastrointestinale Beschwerden. Laborbestimmungen: BSG, CRP, Blutbild einschl. Thrombozyten, alkalische Phosphatase, GPT, Kreatinin, Kalium, Urinstatus.
 - Bei Adalimumab: Laborkontrollen nach 2 Wochen, 1, 2 und 3 Monaten und weiter im Ermessen des betreuenden Arztes (BSG, CRP, großes Blutbild, GOT, AP Kreatinin und evtl. ANA). Untersuchung auf Infektionszeichen, Abszesse, Fieber, Husten,

Gewichtsverlust, B-
Symptomatik,
Lymphknotenstatus, Zeichen eines SLE.

Informationsaustausch zwischen den betreuenden Ärzten

- Es soll ein regelmäßiger Informationsaustausch zwischen den betreuenden Ärzten gewährleistet sein.
- Um die interdisziplinäre Kommunikation zu erleichtern, sollten bei Erstvorstellung/-befundung im Arztbrief des Augenarztes folgende Informationen (sofern dem Empfänger nicht bekannt) dokumentiert werden: Alter bei Uveitidiagnose, Klassifikation (SUN Kriterien) und Verlauf der Uveitis, bisherige und aktuelle Therapie, Visus- und Tensioverlauf, Entzündungsaktivität, strukturelle Komplikationen im Auge, ggf. Augenoperationen, Therapieziele.
- Im Arztbrief des Rheumatologen (ggf. Internist, Hausarzt oder Pädiater) sollen folgende Informationen (sofern dem Empfänger nicht bekannt) dokumentiert werden: assoziierte Systemerkrankungen (insbesondere entzündliche), bisheriger Verlauf der Systemerkrankungen, aktuelle Therapie, Verträglichkeit. Besondere Bedeutung kommt wirkstoffspezifischen, unerwünschten Effekten zu, die entsprechend dokumentiert und ggf. mitgeteilt werden.

Dosisreduktion und Absetzen der antientzündlichen Therapie

- Zu den Gründen für eine Dosisreduktion oder Absetzen der Medikamente zählen insbesondere anhaltende Effektivität, Ineffektivität (z.B. auch Nachweis von anti-TNF-Antikörpern) und Verlust von Effektivität [103, 104] und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [105].
- Absetzen und Dosisreduktion:
 - Bei relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
 - Unmittelbar Dosisreduktion oder Absetzen.
 - Interdisziplinäre Abstimmung erforderlich (Internisten, Rheumatologen).
- Bei Erzielen einer langanhaltenden Remission:
 - Erforderliches reizfreies Intervall vor DMARDs Dosisreduktion ≥ 24 Monate [106-110]. (EbMIII)
 - Bei csDMARD: stufenweise Dosisreduktion (EbMIII).
 - Bei bDMARDs: ggf. Intervallverlängerung vor Dosisreduktion (EbMIII).
 - Bei nachfolgendem Rezidiv innerhalb 6 Monaten langfristige oder ggf. unbefristete Fortsetzung.

Operative Behandlung von Komplikationen (je nach Befund und Verlauf) z.B.

- Intraokulare Operationen (Ausnahme: diagnostische Eingriffe) sollten nur am reizfreien Auge (≥ 3 Monate) erfolgen. Eine engmaschige postoperative Kontrolle muss gewährleistet sein. Eine gesteigerte perioperative antientzündliche Therapie (entsprechend dem individuellen Befund ggf. topisch, intraokular, systemisch) in ausreichender Zeitdauer wird empfohlen.
- Pars-plana-Vitrektomie isoliert oder ggf. mit Katarakt-Operation: Indikationen: 1. diagnostisch (z.B. zum Ausschluss eines vitreoretinalen Lymphoms); 2. therapeutisch bei inaktiver oder medikamentös kontrollierter Entzündung (Beseitigung von dichten Glaskörpertrübungen oder -blutung, Netzhautablösung, traktive epiretinale Membran); der Einfluss auf den Entzündungsverlauf wird kritisch diskutiert [111-113].
- Ggf. Laserkoagulation und/oder Kryokoagulation der peripheren Netzhaut (insbesondere bei Neovaskularisationen) [114, 115].
- Operation einer Sekundär-Katarakt (Phakoemulsifikation oder EC-Kataraktoperation), oft ist eine IOL Implantation (bevorzugt intrakapsulär) möglich [116-118].
- Glaukom-Chirurgie (z.B. bei steroid-induziertem therapierefraktären Augendruckanstieg oder Glaukom) [119, 120].

Kontrollintervalle

- Im akuten Schub engmaschig in Abhängigkeit vom Befund.
- Bei chronisch rezidivierenden und schleichenden Formen ohne erkennbare subjektive oder objektive Symptomatik entsprechend dem individuellen Verlauf alle drei bis sechs Monate, ggf. auch häufiger.
- Nach operativem Eingriff in Abhängigkeit von operativer Technik, Befund und früh-postoperativen Verlauf auch häufiger.
- Nach intravitrealer Medikamenteneingabe entsprechend der Medikamentenspezifischen Empfehlungen.

Hinweise

- Auf Patientengruppen
 - Deutsche Uveitis-Arbeitsgemeinschaft e.V.; <https://www.duag.org>
 - Uveitis e.V.; <https://uveitis-ev.de>
 - Deutsche Sarkoidose-Vereinigung gemeinnütziger e.V. <https://sarkoidose.de>

- Multiple Sklerose – AMSEL e.v.,
<https://www.amsel.de/multiple-sklerose>
- AMMF-Register Nr. 022/014; Klasse S1 Leitlinie „Pädiatrische Multiple Sklerose“ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-014.html>
- AWMF-Register Nr. 030/050; Klasse S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“; derzeit in Überarbeitung
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/030-050.html>

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. Christoph Deuter
Prof. Dr. med. Justus G. Garweg
Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus, F.E.B.O. (federführend)
Prof. Dr. med. Carsten Heinz, F.E.B.O.
Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, F.E.B.O.

Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang

Literatur

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-16.
2. Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, et al. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmology*, 2008; 146: 890-6.
3. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol* 1962; 68: 502-14.
4. Gritz DC and Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 491-500.
5. Mortensen KK, Goldschmidt E. Uveitis. Eine epidemiologische Untersuchung. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges*, 1981. 78: p. 97–101.
6. Vadot E. Epidemiology of intermediate uveitis: a prospective study in Savoy. *Dev Ophthalmology* 1992; 23: 33-4.
7. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, et al. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmology* 1994; 18: 293-8.
8. Saari KM, Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol* 1995; 73: 345-9.
9. Miettinen R. Incidence of uveitis in Northern Finland. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 252-60.
10. Manthey KF. *Intraokuläre Entzündungen*. 1988, Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
11. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 127-36.
12. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 35-46.
13. Boskovich SA, Lowdere CY, Meisler DM, Gutman FA. Systemic diseases associated with intermediate uveitis. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 460-5.
14. Bonfioli AA, Damico FM, Curi AL, Orefice F. Intermediate uveitis. *Semin Ophthalmol* 2005; 20: 147-54.
15. Vidovic-Valentincic N, Kraut A, Hawlina M et al. Intermediate uveitis: long-term course and visual outcome. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 477-80.
16. Heinz C, Schoonbrood S, Heiligenhaus A. Intermediate uveitis in children and young adults: differences in clinical course, associations and visual course. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1107-11.
17. Ness T, Boehringer D, Heinzelmann S. Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 81.
18. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 1993; 100: 818-24.
19. Stübiger N, Ruprecht K, Pleyer U. Intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Ophthalmologie*. 2018; 115: 531-42.

20. Fearnley IR and Rosenthal AR. Fuchs' heterochromic iridocyclitis revisited. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 166-70.
21. Jones NP. Fuchs' Heterochromic Uveitis: a reappraisal of the clinical spectrum. *Eye (Lond)*, 1991; 5: 649-61.
22. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 195-208.
23. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, et al. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 812-7.
24. Niederer RL, Sharief L, Bar A, et al. Predictors of Long-Term Visual Outcome in Intermediate Uveitis. *Ophthalmology* 2017; 124: 393-8.
25. Nussenblatt RB, Palastine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 467-71.
26. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M, et al. Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol* 2010; 30: 539-52.
27. Quentin CD and Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 46-54.
28. de Groot-Mijnes JD, de Visser L; Rothova A, et al. Rubella virus is associated with fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 212-4.
29. Ang M, Hedayatfar A, Zhang R, Chee SP. Clinical signs of uveitis associated with latent tuberculosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 689-96.
30. Ruokonen PC, Metzner S, Ucer A et al. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248: 565-71.
31. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, Auer DP, Fuller C, Davies AJ, McKay P, Cwynarski K; Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *British Society for Haematology. Br J Haematol*. 2019; 184: 348-63.
32. Roesel M, Gutfleisch M, Heinz C, et al. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res* 2009; 42: 81-6.
33. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 169-92.
34. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2011; 31: 111-8.
35. Kok H, Lau C, Maycook N, et al., Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1916 e1-7.
36. Angunawela RI, Heatley CJ, Williamson TH, et al., Intravitreal triamcinalone acetonide for refractory uveitic cystoid macular oedema: longterm management and outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 595-9.
37. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al., Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 545-53.

38. Winterhalter S, Ruukonen P, van der Velden KH, et al., [Intravitreal implants: drug carriers and carriers of hope?]. *Ophthalmologe* 2011; 108: 222-9.
39. Winterhalter S, Behrens UD, Salchow D, Jousseaume AM, Pleyer U. Dexamethasone implants in paediatric patients with noninfectious intermediate or posterior uveitis: first prospective exploratory case series. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 252.
40. Tufail A, Lightman S, Kamal A, et al. Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2519-34.
41. Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S et al. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience. *Ophthalmology* 2018; 125: 1088-99.
42. Jaffe GJ, Lin P, Keenan RT, et al. Injectable fluocinolone acetonide long-acting implant for noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis. *Ophthalmology* 2016; 123: 1940-8.
43. Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, et al. Effect of an injectable fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in chronic noninfectious uveitis affecting the posterior segment: twelve-month results. *Ophthalmology* 2019; 126: 601-10.
44. Pouwels XGLV, Petersohn S, Carrera VH, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating recurrent non-infectious uveitis: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2019 Nov 8. doi: 10.1007/s40273-019-00851-z. [Epub ahead of print]
45. Soheilian M, Rabbanikhah Z, Ramezani A, et al., Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular edema: a randomized pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26: 199-206.
46. Lasave AF, Schlaen A, Zeballos DG, et al. Twenty-four months follow-up of intravitreal bevacizumab injection versus intravitreal triamcinolone acetonide injection for the management of persistent non-infectious uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 294-302.
47. Taylor SR, Banker A, Schlaen A, et al. Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis. *Retina* 2013; 33: 2149-54.
48. Khalil HE, El Gendy HA, Youssef HA, et al. The effectiveness of intraocular methotrexate in the treatment of posterior uveitis in Behçet's disease patients compared to retrobulbar steroids injection. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 1678495.
49. Multicenter uveitis steroid treatment trial research group; Kempen JH, Altaweel MM, et al. The multicenter uveitis steroid treatment trial: rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 550-61.
50. Cunningham ET Jr, Wender JD. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 352-8.
51. Chirikov VV, Shah R, Kwon Y, Patel D. Oral corticosteroid exposure and increased risk of related complications in patients with noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: Real-world data analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2019; 26: 27-46.
52. Taylor SR, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010; 224 Suppl 1: 46-53.
53. Strehl C, Bijlsma JW, De Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate

- implementation of existing recommendations:
viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952-7.
54. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: fundamentals of care for uveitis (FOCUS) initiative. *Ophthalmology* 2018; 125: 757-73.
 55. Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, et al., A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996; 103: 1054-62.
 56. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, et al., Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25: 182-8.
 57. Pepple KL, Nguyen MH, Pakzad-Vaezi K, et al. Response of inflammatory cystoid macular edema to treatment using oral acetazolamide. *Retina* 2019; 39: 948-55.
 58. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al., Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
 59. Esterberg E, Acharya NR. Corticosteroid-sparing therapy: practice patterns among uveitis specialists. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012; 2: 21-8.
 60. Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al., Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008; 115: 1826-32.
 61. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 344-9.
 62. Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al., Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576-84.
 63. Nussenblatt RB, Palastine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 138-46.
 64. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 634-41.
 65. Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2007; 114: 1000-6.
 66. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 154-6.
 67. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al., Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009; 116: 2188-98.
 68. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 806-8.
 69. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 936-45.
 70. Niemeyer KM, Gonzales JA, Rathinam SR, et al. Quality of life outcomes from a randomized clinical trial comparing antimetabolites for intermediate, posterior, and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 2017; 179: 10-7.

71. Teoh, SC, Hogan AC, Dick AD, Lee RW. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146: 752-60.
72. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, et al., Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005; 112: 1472-7.
73. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, et al. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1235-43.
74. Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS et al., The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e603-8.
75. Doycheva D, Zierhut M Blumenstock G, et al., Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema--long-term results. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20: 203-11.
76. Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31: 487-91.
77. Siepmann K, Huber M, Stübiger N, et al., Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis : a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 788-94.
78. Deuter CME, Engelmann K, Heiligenhaus A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of non-infectious intermedia uveitis: results of a prospective, controlled, randomised, open-label, early terminated multicentre trial. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 647-653.
79. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16: 161-5.
80. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-5.
81. Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye (Lond)* 1998; 12: 783-8.
82. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 500-9.
83. Roy M. Early clinical experience with leflunomide in uveitis. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 634.
84. Molina C, Modesto C, Martin-Begue N, Amal C. Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2013; 32: 1673-5.
85. Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, et al. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 280-3.
86. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014; 121: 785-96.
87. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferons and their potential in the treatment of ocular inflammation. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 559-66.

88. Deuter C, Stubiger N, Zierhut M. Interferon-alpha therapy in noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol* 2012; 51: 90-7.
89. Mackensen F, Jakob E, Springer C, et al., Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular Edema: results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2013.
90. Velazquez-Villoria D, Macia-Badia C, Segura-García A, et al. Efficacy of immunomodulatory therapy with interferon- β or glatiramer acetate on multiple sclerosis-associated uveitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017; 92: 273-9.
91. Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic Review of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy for Treatment of Immune-mediated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 12-20.
92. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 Suppl 5: v38-47.
93. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 481-6.
94. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 2223-31.
95. Jaffe, GF, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active non-infectious uveitis: VISUAL-1 Trial. *New Engl J Med*, 2016; 375: 932-43.
96. Vallet H, Riviere S, Sanna A et al., (French Behçet Network) Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Autoimmun.* 2015; 62: 67-74.
97. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 1183-92.
98. Suhler EB, Adan A, Brezin AP, et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology* 125: 1075-87.
99. Wendling, D., et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2515-21.
100. Maleki A, Sahawneh HF, Ma L, et al. Infliximab therapy in patients with noninfectious intermediate uveitis resistant to conventional immunomodulatory therapy. *Retina* 2017; 37: 836-43.
101. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 648-50.
102. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 414-7.
103. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1947-55.

104. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bio Drugs*. 2015; 29: 241-58.
105. Absasolo L, Rosales Z, Diaz-Valle D, et al. Immunosuppressive drugs discontinuation in noninfectious uveitis from real-life clinical practice: a survival analysis. *Am J Ophthalmol*. 2016; 169: 169-78.
106. Lerman MA, Lewen MD, Kempen JH, Mills MD. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 193-200.
107. Kalinina Ayuso VK, van de Winkel EL, Rothova A et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 217-22.
108. Shakoor A, Esterberg E, Acharya NR. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22: 96-101.
109. Borrego-Sanz L, Abásolo L, López-Abad C, et al. Disease Remission in Children and Adolescents with Intermediate Uveitis: A Survival Analysis. *Ophthalmologica*. 2018; 239: 151-8.
110. Kempen JH, Gewaily DY, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Sen HN, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Payal A, Fitzgerald TD; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Research Group. Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors. *Am J Ophthalmol*. 2016; 164: 110-7.
111. Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1096-105.
112. Quinones K, Choi JY, Yilmaz T, et al. Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: A prospective, randomized pilot study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010; 18: 411-7.
113. Heiligenhaus A, Bornfeld N, Foerster MH, Wessing A. Long-term results of pars plana vitrectomy in the management of complicated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78: 549-54.
114. Park SE, Mieler WF, Pulido JS. 2 peripheral scatter photocoagulation for neovascularization associated with pars planitis. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1277-80.
115. Pulido JS, Mieler WF, Walton D, Kuhn E, Postel E, Hartz A, et al. Results of peripheral laser photocoagulation in pars planitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998; 96: 127-37.
116. Ganesh SK, Babu K, Biswas J. Phacoemulsification with intraocular lens implantation in cases of pars planitis. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30: 2072-6.
117. Grzybowski A, Kanclerz P, Pleyer U. Challenges with cataract surgery in pars planitis patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1483-4.
118. Kaufman AH, Foster CS. Cataract extraction in patients with pars planitis. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1210-7.
119. Friedman DS, Holbrook JT, Ansari H, et al. Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: results of the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 1571-9.

120. Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology* 2014; 121: 2275-86.

Methoden-Report Leitlinie „Uveitis intermedia“

1. Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „intermediate uveitis“ sowie der einzelnen Therapeutika und Uveitis.
2. Bewertung nach den Kriterien des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (1a-5).
3. Abstimmung unter den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Leitlinie intermediäre Uveitis: Deuter, Garweg, Heiligenhaus, Heinz, Pleyer.
4. Weitergabe an die Teilnehmer des Sektionstreffen Uveitis der DOG, Abstimmung über Inhalte.
5. Nach Rückmeldung erneute Überarbeitung und finale Abstimmung per email unter allen Sektionsmitgliedern. Weitergabe dieser Version an die Fachgesellschaft zur Überprüfung.
6. Finale Version am 14.06.2020 der Fachgesellschaft vorgelegt.

Literatursuche

Ad 1.a)

Als Publikationssprachen wurde Englisch und Deutsch berücksichtigt. Die MEDLINE Suche erfolgte mit den Stichwörtern „intermediate uveitis“ und „therapy“. Die aktuelle Standardization of Uveitis Nomenclature [Jabs et al. 2005] wurde zugrunde gelegt.

Am Stichtag 10.01.2020 wurden 1187 Publikationen gefunden.

Mit den Sucheinschränkungen „humans“ reduzierte sich die Zahl der Publikationen auf 1020. Wegen der unzureichenden Evidenzlage zum Thema wurde die Literatur aus den letzten 25 Jahren berücksichtigt.

Es erfolgte eine Plausibilität- und Vollständigkeitsüberprüfung der Literaturrecherche.

PUBMED Literaturrecherche (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Stichwörter	Publikationen (n)
Intermediate uveitis and therapy	N=x
Limits: humans, published in the last 25 years	N=970
Limits: corticosteroids	N=217
topical	N = 44
transseptal / orbital floor	N = 4
intravitreal	N = 52
triamcinolone acetonide	N = 14
dexamethasone	N = 21
Ozurdex	N = 11
fluocinolone	N = 8
Retisert	N = 2
Iluvien	N = 0
systemic (incl. oral)	N = 118
Limits: acetazolamide	N = 8
Limits: cyclosporine	N = 20
Limits: tacrolimus	n = 6
Limits: methotrexate	N = 31
Limits: mycophenolate mofetil	N = 23
Limits: azathioprine	N = 14
Limits: leflunomide	N = 2

Limits: interferon	N = 37
Limits: tocilizumab	N = 6
Limits: octreotid	N = 1
Limits: adalimumab	N = 23
Limits: etanercept	N = 5
Limits: infliximab	N = 17
Limits: golimumab	N = 0
Limits: certolizumab	N = 1

Dabei manuell ausgeschlossen: Studien zur Diagnostik, Operation, anteriore Uveitis, intermediäre Uveitis und Panuveitis.

Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte gemäß dem Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von NVL- (Nationale Versorgungs Leitlinien) Verfahren (Stand 28.05.2018) (siehe Anhang)

Glossar

BVA = Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
 DGKJRh = Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
 DOG = Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
 EVER = European Association für Vision and Eye Research
 NVL = Nationale Versorgungs Leitlinien

	Zur Einstufung der klinischen Relevanz für die Patientenversorgung
Stufe A	Äußerst wichtig
Stufe B	Von mäßiger Wichtigkeit
Stufe C	Relevant, aber nicht entscheidend

	Zur Einstufung der Evidenzstärke
Grad 1	Starke Evidenz – entspricht den Evidenztypen Ia, Ib, IIa, IIb
Grad 2	Beträchtliche Evidenz – entspricht Evidenztyp III
Grad 3	Auf Expertenkonsens beruhend – entspricht Evidenztyp IV

	Evidenz gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Stufe	Evidenz aufgrund

Ia	Von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Leitlinie 24a: Uveitis intermedia

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Christoph Deuter		Alimera,	AbbVie, Santen, Roche, Thea, Alimera, UCB				Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	moderat
Prof. Justus Garweg	keine	Novartis, Bayer, Allergan	Bayer	keine	Novartis, Bayer, Chengdu-Khanghong	keine	Mitglied: DOG, SOG, IUSG, ARVO	moderat
Prof. Arnd Heiligenhaus	AbbVie	AbbVie	AbbVie, Allergan	AbbVie	AbbVie	nein	Mitglied: DOG, BVA	moderat
Prof. Carsten Heinz		Alimera	AbbVie, Novartis, Alimera, Allergan	AbbVie	AbbVie, pSivida		Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft DOG, International Uveitis Study Group	moderat

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Uwe Pleyer	-	-	AbbVie	-	-	-	Mitglied BVA, Leiter: Vorstand Sektion: Uveitis/DOG, Vorstandsmitglied: Deutsche UVEITIS Arbeitsgemeinschaft DUAG e.V.	gering