



## ALLERGIE

# Allergische Konjunktivitis

## UPDATE ZU PATHOPHYSIOLOGIE UND BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

**Die allergische Konjunktivitis tritt sehr häufig als Begleitsymptom der Rhinitis auf, was auch zum Begriff der Rhinokonjunktivitis geführt hat. Sehr oft bleibt eine saisonale oder perenniale allergische Konjunktivitis unbehandelt, obwohl eine okulare Therapie auch die Rhinitissymptome verbessern könnte. In einem Übersichtsartikel gehen S.J. Ono und Mitarbeiter auf das Behandlungsmanagement der verschiedenen Augenallergien ein und informieren über den Stand der Erforschung neuer, pathogenetisch orientierter Therapieoptionen.**

**D**ie meisten allergischen Augenerkrankungen treten saisonal, oft durch Pollen ausgelöst, oder perennial auf. Eine ganzjährige allergische Konjunktivitis ist vorwiegend auf Allergene von Tieren (Katzenhaare, Hausstaubmilben usw.) oder Schimmelpilze zurückzuführen. Seltene chronische Augenallergien mit schwerwiegenden Folgen sind die Keratoconjunctivitis vernalis und atopica sowie die gigantopapilläre Konjunktivitis (Riesen-

papillenkongjunktivitis). Die Entzündung der Augenoberfläche während der akuten Phase ist mastzellvermittelt und führt zu Juckreiz, Tränen, Ödem und Rötung – oft unter Beteiligung der Augenlidränder (Blepharokongjunktivitis) –, einem Fremdgefühl oder einer Fotophobie. Bei einem Teil der Patienten mit akuter Konjunktivitis kann diese zu einer mit Eosinophilen und Neutrophilen assoziierten allergischen Spätreaktion führen. Wie bei allen allergischen Erkrankungen können sich aus akuten Augenallergien auch chronische entwickeln, welche mit Schäden am Augengewebe verbunden sind.

### **Saisonale und perenniale allergische Konjunktivitis**

Bei 98 Prozent der Augenallergien handelt es sich um eine saisonale oder perenniale allergische Konjunktivitis. Wichtigstes klinisches Symptom ist der Pruritus. Durch die begleitende Vasodilatation erscheint das Auge oberflächlich meist rosa und selten rot. Zudem kann eine Chemosis und eine Schwellung der Konjunktiva auftreten. Meist schneller sichtbar ist die glasige Erscheinung der Augen. Zusätzlich kann eine Schwellung der Augenlider auftreten, die ihren Höhepunkt meist 15 bis 30 Minuten nach der Exposition erreicht und dann langsam verschwindet.

Die Anamnese bei Augenallergiepateinten zeigt meist eine atopische Disposition und weist auf eine Auslösung durch Umweltfaktoren (z.B. Pollen, Katzenhaare, Hausstaubmilben usw.) hin. In den meisten Fällen sind zusätzlich andere allergische Erkrankungen vorhanden wie Rhinitis und/oder Asthma und demzufolge Symptome wie laufende Nase, Niesattacken und/oder Stenoseatmung. Die Autoren berichten von eigenen Studien, bei welchen 90 Prozent der Rhinitispateinten (n = 200) innerhalb einer

Woche mindestens einen Tag an Augensymptomen litten. Oftmals bleibt die Konjunktivitis unbehandelt, da beim Arztbesuch die Augensymptome nicht mehr vorhanden sein können. Deshalb ist es wichtig, den Patienten danach zu fragen.

### Ohne Juckreiz – keine Augenallergie

#### Pathogenetische Aspekte

Die Augenoberfläche stellt ein relativ grosses Fenster dar, durch welches Allergene in den Körper gelangen können. Da die Augen über den Tränen-Nasen-Gang, welcher vom Tränensack zum unteren Teil der Nasenhöhlen verläuft, mit der Nase verbunden sind, kann die Konjunktiva zum oberen Teil des respiratorischen Systems gezählt werden. Für diese Sichtweise spricht, dass antiallergische Augentropfen über den Ductus nasolacrimalis von den Augen in die Nase gelangen können und die Rhinitissymptome wie Niesen, Juckreiz, laufende, oder verstopfte Nase verbessern. Eine zusätzliche Evidenz für diesen Pathway ist auch die Beobachtung, dass nach Allergenkontakt des Auges nasale Symptome wie Juckreiz im Nasen- und Gaumenbereich, Rhinitis und seltener Stenoseatmung ausgelöst werden können.

### Link zwischen Augenallergien und Allergien der oberen Atemwege

Allen oben erwähnten allergischen Augenerkrankungen gemeinsam ist die IgE-vermittelte allergische Immunantwort nach einer Allergenexposition. IgE-Antikörper sind über Fcε-Rezeptoren von Mastzellen und basophilen Leukozyten gebunden. Nähert sich ein Antigen den IgE-beladenen Mastzellen, wird eine Mastzelldegranulation und Freisetzung von allergischen Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin, Leukotrien, Prostaglandine) ausgelöst. Ein wichtiger Mediator ist Histamin, welches entscheidend zur Entwicklung des ganzen Symptompektrums einer allergischen Sofortreaktion beiträgt.

#### Therapiemanagement

Die allergische Konjunktivitis tritt sehr oft als Begleitsymptom der Rhinitis auf, wobei der okuläre Teil der Rhinokonjunktivitis oftmals undiagnostiziert bleibt. Die Symptome haben aber einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität eines Allergikers. Eine Allergenvermeidung ist meist nicht möglich. Ein Teil der Patienten, insbesondere Pollenallergiker, können von einer spezifischen Immuntherapie profitieren. Durch Auswaschen der Allergene mit Hilfe von Tränensubstituten und mit kalten Kompressen können Allergiesymptome gelindert werden. Die Lokalbehandlung als Standardtherapie bietet den Vorteil der ört-

lich beschränkten Anwendung von Wirkstoffen, ohne dabei die Augen auszutrocknen, wie dies bei systemischen Antihistaminika der Fall ist. Gefässverengende Augentropfen mit einem Vasokonstriktor dienen zur Abschwellung des konjunktivalen Ödems und lindern die Reizzustände der Bindehaut.

Eine schnelle symptomatische Besserung bei saisonaler oder perennialer allergischer Konjunktivitis kann mittels Histamin-Rezeptorantagonisten erzielt werden. Topische Antihistaminika sind sehr effektiv und besonders bei sporadischem Auftreten von allergischen Reaktionen hilfreich. Zur längerfristigen Behandlung dienen Mastzellstabilisatoren. Idealerweise können mittels Kombination von Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren beide genannten Therapieziele erreicht werden. Die Patienten können bereits von einer einmaligen Gabe von Mastzellstabilisatoren profitieren, wobei aber der Wirkungseintritt typischerweise erst nach einer Loadingperiode erfolgt.

Bei Nichtansprechen des Augenpatienten auf eine Standardtherapie oder in besonders schweren Fällen können Kortikosteroide eine weitere Behandlungsoption sein, wobei mögliche Nebenwirkungen wie Katarakt und erhöhter Augeninnendruck beachtet werden müssen.

#### Schwere Augenallergien

Die *Keratoconjunctivitis vernalis* und *atopica* machen nur etwa 2 Prozent der Augenallergien aus und treten somit relativ selten auf. Die pathogenetischen Mechanismen sind komplexer als bei der saisonalen allergischen Konjunktivitis. Beteiligt sind Eosinophile, konjunktivale Fibroblasten und epitheliale Zellen, Mastzellen und TH2-Lymphozyten, welche vielfältige Dysfunktionen in der Biochemie und Histologie auslösen.

Die *gigantopapilläre Konjunktivitis* (Riesepapillenkongjunktivitis) ist keine echte Augenallergie, da diese durch wiederkehrende mechanische Irritationen ausgelöst wird, die durch Eiweissablagerungen auf (weichen) Kontaktlinsen entstehen können. Bei gleichzeitiger Allergie wird sie verschlechtert, und es entstehen auf der Bindehaut grosse Papillen (pflastersteinförmige Erhebungen), die zu einem heftigen Fremdkörpergefühl führen.

#### *Keratoconjunctivitis vernalis*

Beim so genannten Frühjahrskatarrh handelt sich um eine schwere Form der allergischen Bindehautentzündung, die hauptsächlich bei Knaben oder männlichen Jugendlichen saisonal im Frühjahr und bevorzugt in wärmeren Klimazonen auftritt. An der Lidplatte können schustersteinartige Papillen entstehen oder auf dem Limbus gelatineartige gelb-graue Infiltrate entwickelt werden.

Die Symptome wie Juckreiz, Tränen, mukosale Sekretion und starke Lichtempfindlichkeit sind äusserst heftig und bedürfen intensiver Therapie durch den Augenarzt. Die Hornhaut kann dabei so sehr angegriffen werden, dass die Sehkraft gefährdet ist.

### *Keratoconjunctivitis atopica*

Diese schwere Augenallergie tritt gehäuft bei Männern zwischen 30 und 50 auf. Meist ist eine familiäre Häufung von Allergien (Asthma, Urtikaria und/oder Heuschnupfen) vorhanden. Typischerweise sind Patienten davon betroffen, die seit Kindheit an einem atopischen Ekzem/Dermatitis-Syndrom leiden und später okuläre Symptome entwickeln. Kennzeichen sind intensiver Juckreiz der Lidhaut, der periorbitalen Bereiche und der Konjunktiva sowie Tränen, Fotophobie und verschleierte Sicht.

### *Therapie der Keratoconjunctivitis vernalis und atopica*

Die Behandlung umfasst die gleichen Wirkstoffe wie die der allergischen Konjunktivitis, wobei zusätzlich eine Pulsstherapie mit Kortikosteroiden möglich ist. Die ernste Natur dieser Krankheiten erfordert eine genaue Überwachung. Schlüssel für ein adäquates Management von Augenallergien sowie die Erhaltung der Gesundheit und Zufriedenheit der Patienten ist die sorgfältige Anamnese und Diagnose. Standard ist die Verschreibung einer topischen Therapie, welche auch zusätzlich zu einer bestehenden medikamentösen Behandlung erfolgen kann.

### **Pathogenese und daraus folgende neue Therapiemöglichkeiten**

Weltweit werden neue Behandlungsoptionen für die schweren, chronischen Augenallergien gesucht. In den letzten drei Jahren sind grosse Fortschritte im Verständnis der Pathogenese der allergischen Konjunktivitis erzielt worden. Bei der Erforschung von Augenallergien standen genetische Aspekte im Vordergrund. Im Gegensatz zu den anderen allergischen Erkrankungen, bei welchen übereinstimmende Loci gefunden wurden, sind organspezifische Loci, wie der Eotaxin-1-Locus, mit der saisonalen allergischen Konjunktivitis assoziiert. Ähnliche genetische Untersuchungen für Keratoconjunctivitis vernalis stehen kurz vor dem Abschluss. Die Autoren hoffen, ein mit der Augenallergie assoziiertes Gen zu finden, welches für das Design eines neuen Medikamentes genutzt werden kann.

In Studien an Bindehautgewebe konnten bei Keratoconjunctivitis-vernalis-Patienten TH1- und TH2-Lymphozyten nachgewiesen werden. In der Tränenflüssigkeit dieser Patienten und solcher mit saisonaler allergischer Konjunktivitis wurden TH2-assoziierte Zytokine und  $\beta$ -Chemokine gefunden. Um die pathogenetische Rolle der TH-Zellen besser zu verstehen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere sollte die Klonalität der T-Zellen, welche die Bindehaut infiltrieren, und die funktionelle Rolle der verschiedenen TH-Zelluntergruppen besser determiniert werden. Die in situ untersuchten TH-Zellen in der Konjunktiva von Keratoconjunctivitis-vernalis-Patienten waren in der Lage, die dendritischen Zellen bezüglich Anzahl und Typ zu verändern. Die Beobachtungen in den Pionierarbeiten von *Allam et al.* eröffnen verschiedene Möglichkeiten zur Immunmodulation. Basierend auf dieser Erkenntnis gelang

es verschiedenen Forschungsgruppen, eine Hemmung der Entzündungsprozesse bei Augenallergien mittels IL-1-Rezeptorantagonisten und CpG-Oligonucleotiden zu erreichen, was die Bedeutung von dendritischen Zellen und anderer residenter Antigen-präsentierender Zellen in der Konjunktiva hervorhebt.

In den meisten Biopsien von Patienten mit saisonaler Augenallergie oder Keratoconjunctivitis vernalis kann eine Mastzelldegranulation festgestellt werden. Studiendaten zeigen, dass  $\beta$ -Chemokine in der Spätphasenreaktion nicht nur bei der Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten, sondern auch in der Mastzellaktivierung eine entscheidende Rolle spielen. Signalmoleküle für konjunktivale Mastzellen stellen die Makrophagen-inflammatorischen Proteine  $\alpha$  und  $\beta$  dar, wobei Eotaxin-1 eine wichtige kostimulierende Funktion übernimmt. Eotaxin wurde sowohl in menschlichen Tränen als auch in murinem Bindehautgewebe gefunden. Für die zukünftige Behandlung von Allergien drängt sich dementsprechend der Einsatz von Chemokinantagonisten auf. Die Autoren berichten über Arbeiten mit Anti-Eotaxin-1-Antikörpern, die als mögliche Inhibitoren der konjunktivalen Mastzellaktivierung in Frage kommen. In präklinischen Studien werden weitere Biomoleküle untersucht. So interessiert zum Beispiel die Frage, ob das Blockieren der Moleküle, welche die Leukozyten in der Konjunktiva rekrutieren, sich auch in der Spätphasenreaktion als erfolgreich erweisen wird.

Es ist zu erwarten, dass auf Grund des grossen Fortschritts im Verständnis der pathogenetischen Faktoren und der klinischen Parameter eine neue Generation von Wirkstoffen gegen Augenallergien entstehen wird. Die Autoren gehen davon aus, dass einige Substanzen sich in der Therapie allergischer Augenerkrankungen als sicher und effektiv erweisen werden. ●

**Gisela Stauber**

#### **Literatur:**

Ono S.A., Abelson M.B.: Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment, *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118–22.

Interessenkonflikte: keine deklariert