

# *Forum Sanitas*

Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck  
1. Ausgabe 2026

## Interleukin-6 als therapeutisches Target beim Makulaödem durch Uveitis: Mechanismen und Evidenz

**Prof. Dr. med. Uwe Pleyer**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Ophthalmologie  
Campus Virchow Klinikum  
Autoinflammation Reference Center



# Interleukin-6 als therapeutisches Target beim Makulaödem durch Uveitis: Mechanismen und Evidenz

Unter dem Begriff „Uveitis“ wird eine heterogene Gruppe intraokularer Entzündungen subsumiert, die je nach anatomischer Lokalisation in anteriore, intermediäre, posteriore Uveitis und Panuveitis differenziert wird (SUN-Klassifikation). In Mitteleuropa liegt die Inzidenz aller Uveitisformen bei etwa 17–50 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, zeigt jedoch Häufungsgipfel im jungen Erwachsenenalter (20–40 Jahre) sowie bei Kindern mit assoziierten Systemerkrankungen wie z. B. der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JIA). Neben der visuellen Einschränkung stellt die überwiegend chronische Krankheitslast eine erhebliche psychische Belastung dar, die sich in Angst, Depression und deutlich reduzierter Lebensqualität widerspiegeln kann.

Zu den Ursachen intraokularer Entzündungen zählen vor allem Systemerkrankungen wie Morbus Bechterew, Behcet Erkrankung, Sarkoidose oder Multiple Sklerose. Wichtig davon zu trennen sind infektiöse Uveitiden die u. a. auf lokale oder allgemeine Infektion wie Toxoplasmose, Herpesviren oder Tuberkulose zurückgeführt werden. Darüber hinaus existieren klinisch definierte Entitäten wie u.a. die Vogt-Koyanagi-Harada-Erkrankung oder die Birdshot-Chorioretinopathie.

## Makulaödem: Häufige Komplikation und prognosebestimmend

Etwa 30–40 % der Patienten entwickeln im Verlauf ein uveitisches Makulaödem (UME), das als häufigste Ursache für eine bleibende Sehverschlechterung

gilt. Die Pathogenese des UME ist multifaktoriell und umfasst v.a. immunologische und vaskuläre Komponenten. Die Häufigkeit eines Makulaödems variiert deutlich zwischen den Uveitisformen: Bei intermediärer Uveitis, Birdshot-Chorioretinopathie und Sarkoidose liegt die Rate bei 30–50 %. Bei JIA-assoziiierter Uveitis beträgt sie etwa 20–30 %, während bei HLA-B27-assoziiierter anteriorer Uveitis die Prävalenz mit 10–15 % deutlich geringer ist. Diese Unterschiede spiegeln die unterschiedliche Pathophysiologie und Entzündungsaktivität der Entitäten wider und sind für die Prognoseabschätzung klinisch relevant.

## Pathophysiologie und Rolle von Interleukin-6 in der Pathogenese des Makulaödems

Das Makulaödem entsteht durch eine Störung der Blut-Retina-Schranke, die zu einer extrazellulären Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Fovea führt. Klinisch manifestiert sich dies als Visusminderung, Metamorphopsien und gestörtem Kontrastsehen.

Ein zentraler pathophysiologischer Faktor ist Interleukin-6 (IL-6) (Abb. 1), ein pleiotropes Zytokin, das sowohl systemisch als auch intraokular produziert wird. IL-6 fördert die Differenzierung von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen zu Th17-Zellen, hemmt regulatorische T-Zellen und induziert die Expression von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führt. IL-6 wird im Rahmen der Uveitis von retinalen Gliazellen, infiltrierenden Immunzellen und Endothelzellen



Prof. Dr. med. Uwe Pleyer

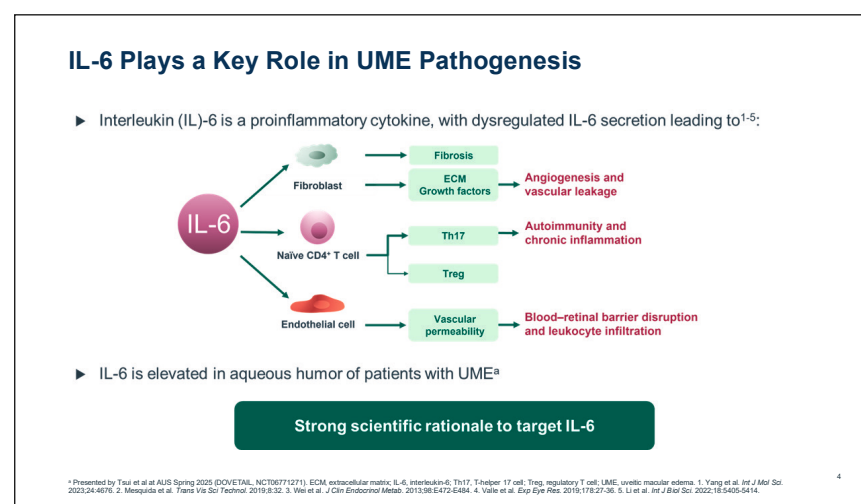


Abbildung 1

produziert. Es fördert die Differenzierung von T-Zellen zu proinflammatorischen Th17 Subtypen und hemmt regulatorische T-Zellen, wodurch sich das immunologische Gleichgewicht zugunsten einer chronischen Entzündung verschiebt. Gleichzeitig stimuliert IL-6 die Expression von VEGF, was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führt. IL-6 wirkt zudem direkt auf die Tight Junctions der retinalen Endothelzellen, indem es die Expression von Claudin 5 und Occludin reduziert – essenzielle Komponenten der Blut-Retina-Schranke. Diese duale Wirkung – immunologisch und vaskulär – macht IL-6 zu einem zentralen Treiber des uveitischen Makulaödems. Klinisch korreliert die IL-6-Konzentration im Kammerwasser mit der Schwere des Ödems und dem Ausmaß der Sehverschlechterung. Persistierende IL-6-Aktivität kann zur Chronifizierung des Ödems führen, mit strukturellen Umbauprozessen wie Müller-Zell-Dysfunktion, Zystenbildung und subretinaler Flüssigkeitsansammlung. Die klinische Relevanz von IL-6 bei Uveitis und Makulaödem wird durch erhöhte IL-6-Spiegel im Kammerwasser und Glaskörper betroffener Patienten gestützt.

#### Darstellung des CME mit bildgebenden Verfahren

Zur Beurteilung des Makulaödems stehen mehrere bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die optische Kohärenztomographie (OCT) gilt als Goldstandard, da sie eine hochauflösende, nichtinvasive Darstellung der retinalen Schichten ermöglicht und sowohl die Ausdehnung als auch die Morphologie des Ödems quantifiziert. Ergänzend kann die Fluoreszenzangiographie eingesetzt werden, um Leckagequellen, Ischämie Zonen und die Dynamik der Perfusion darzustellen. In speziellen Fällen liefert die OCT-Angiographie (OCTA) zusätzliche Informationen über die mikrovaskuläre Architektur, ohne dass ein Farbstoff appliziert werden muss. Diese Verfahren sind nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für das Monitoring des Therapieansprechens essenziell.

#### Aktuelles Therapievorgehen nach Empfehlung der DOG

Die Therapie des uveitischen Makulaödems erfolgt stufenweise und abhängig von begleitenden Faktoren. Ziel ist die Kontrolle der Entzündung, die Reduktion des Makulaödems und die Vermeidung therapiebedingter Nebenwirkungen. Abhängig vom anatomischen Schwerpunkt der Entzündung und Faktoren wie Lateraltät (ein- oder beidseitig? Komorbidität? Systemerkrankung?) werden zunächst topische oder systemische Kortikosteroide eingesetzt, ergänzt ggf. durch periokuläre Steroidinjektionen. Bei chronischem oder rezidivierendem Verlauf kommen intravitreale Steroidimplantate (Dexamethason-/Fluocinolone) oder konventionelle Disease-modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs) wie Methotrexat, Ciclosporin A,

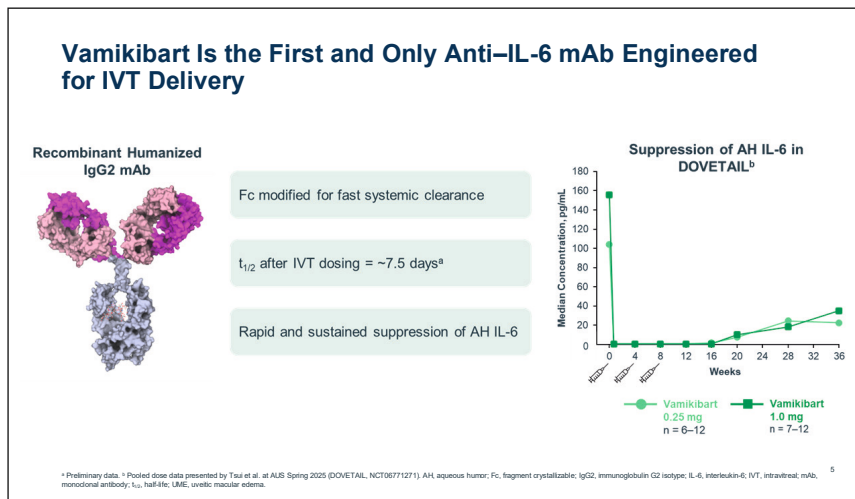


Abbildung 2

Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil bzw. bDMARDs wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren in Betracht. Anti-VEGF-Therapien können in Einzelfällen ergänzend eingesetzt werden, sind aber off-label und nicht primär leitliniengeführt.

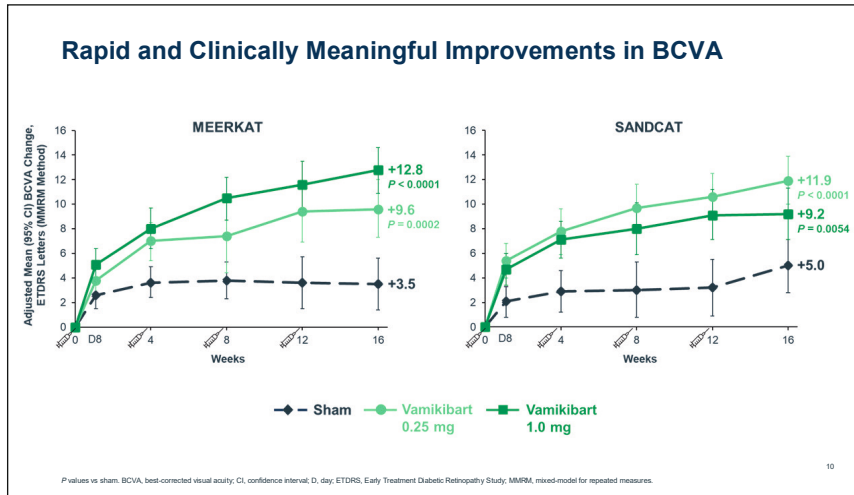
#### Bisherige Erfahrungen mit systemischer anti-IL-6 Therapie – Studienlage zu Tocilizumab

Da die gezielte Blockade von IL-6 einen pathogenetisch fundierten Therapieansatz bietet, erfolgten bereits frühzeitig Behandlungsversuche mit systemischen IL-6-Inhibitoren. Damit wird sowohl die Entzündung als auch die vaskuläre Leckage adressiert. Dazu wurde v.a. Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den IL-6-Rezeptor blockiert und dadurch die IL-6-vermittelte Signaltransduktion hemmt, verwendet. Ursprünglich für die Therapie der rheumatoiden Arthritis entwickelt, hat sich Tocilizumab als Off-Label-Behandlung des therapieresistenten UME in mehreren Kohorten-Studien bewährt. Als Vorteile können die systemische Kontrolle sowohl der okulären als auch möglicher extraokularer Manifestationen (z. B. Gelenkbeteiligung bei JIA) angeführt werden. Andererseits bestehen wesentliche Limitationen durch die systemische Immunsuppression mit entsprechenden Risiken, die daher eine sorgfältige Patientenselektion erfordert. Der Schritt zur lokalen, intraokularen anti-IL-6 Anwendung erscheint daher nur folgerichtig.

#### Vamikibart (RG6179) ein spezifischer Interleukin-6 Blocker zur intraokularen Anwendung

Vamikibart ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch IL-6 neutralisiert (Abb. 2). Im Gegensatz zu IL-6-Rezeptorblockern wie Tocilizumab wirkt Vamikibart direkt auf das Zytokin selbst und verhindert dessen Bindung an membranständige und lösliche Rezeptoren. Die Substanz wurde für die intravitreale Applikation entwickelt und zeigt eine hohe lokale Bioverfügbarkeit bei gleichzeitig minimaler systemischer Exposition.

Abbildung 3



### Aktuelle Daten und klinische Relevanz

Die Wirkung des intravitrealen IL-6-Inhibitors Vamikibart (RG6179) wurde in zwei parallelen Phase-III-Studien – MEERKAT und SANDCAT – überprüft (Abb. 3). Beide Studien waren identisch aufgebaut: randomisiert, doppelmaskiert, Sham-kontrolliert, mit drei Therapiearmen (Vamikibart 0,25 mg, 1,0 mg, Sham), einer festen „Ladephase“ (4 monatliche Injektionen bis Woche 12) und anschließender Injektion nach Bedarf bis Woche 48.

### Ergebnisse der MEERKAT-Studie

In MEERKAT wurde der primäre Endpunkt – der Anteil der Patienten mit  $\geq 15$  Buchstaben BCVA-Verbesserung nach 16 Wochen – signifikant erreicht:

- 0,25 mg Vamikibart: +19,9 % gegenüber Sham
- 1,0 mg Vamikibart: +36,9 % gegenüber Sham

Auch sekundäre Endpunkte wie die Reduktion der zentralen Netzhautdicke (CRT), der Bedarf an Rescue-Medikation und die Injektionslast zeigten positive Trends.

### Ergebnisse der SANDCAT-Studie

SANDCAT zeigte numerisch vergleichbare Verbesserungen, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz beim primären Endpunkt:

- 0,25 mg Vamikibart: +20,7 % gegenüber Sham
- 1,0 mg Vamikibart: +10,9 % gegenüber Sham

Die Diskrepanz wird durch Variabilität in der Visus Bestimmung als Endpunkt, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und Einfluss von Begleitmedikation erklärt. Beide Studien zeigten ein konsistentes Sicherheitsprofil, mit milden Nebenwirkungen wie Bindehautblutungen und moderaten Veränderungen des intraokularen Druckes.

### Klinische Interpretation und Integration

Die Ergebnisse der MEERKAT- und SANDCAT-Studien bestätigen die pathophysiologische Relevanz von IL-6 beim uveitischen Makulaödem. Die signifikanten Verbesserungen in MEERKAT sowie die

positiven Trends in SANDCAT stützen die klinische Wirksamkeit von Vamikibart. Für die klinische Praxis bedeutet dies: Bei Patienten mit persistierendem Makulaödem unter kontrollierter Uveitisaktivität stellt die IL-6-Inhibition eine zielgerichtete, effektive und gut verträgliche Therapieoption dar. Sie ergänzt das bestehende Spektrum aus Steroiden, Immunsuppressiva und kann insbesondere bei Steroid-Risiko oder Versagen der übrigen Optionen eingesetzt werden.

### Prognose des Uveitis-assoziierten Makulaödems

Das UME stellt einen der entscheidenden Risikofaktoren für eine bleibende Visusminderung bei Patienten mit nichtinfektiöser Uveitis dar. Studien belegen, dass bis zu 40–50 % der Patienten mit UME eine relevante Visusminderung entwickeln, wobei das Vorliegen eines zystoiden Makulaödems mit einer deutlich schlechteren Sehschärfe assoziiert ist. Die Prognose ist dabei wesentlich von der zugrundeliegenden Ätiologie, der Intensität und Chronizität der intraokularen Entzündung sowie von begleitenden systemischen Erkrankungen abhängig. So weisen Patienten mit Adamantiades-Beçhet-Erkrankung in der Regel eine ungünstigere visuelle Prognose auf als Patienten mit Sarkoidose-assoziiertem UME. Neben der Grunderkrankung beeinflussen auch okuläre Faktoren den Verlauf: Ein posteriorer Entzündungsfokus sowie strukturelle Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzfläche gelten als negative prognostische Marker.

### Fazit

Die therapeutische Strategie hat somit unmittelbaren Einfluss auf die Prognose des UME. Während systemische Immunsuppression das Risiko okulärer Komplikationen reduziert, sind systemische Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen. Lokale Steroidapplikationen können zwar eine effektive Entzündungskontrolle ermöglichen, gehen jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko steroidinduzierter Glaukome und Katarakte einher. Die Behandlung mit Vamikibart eröffnet potenziell neue Perspektiven für eine langfristige Stabilisierung der Sehfunktion. Insgesamt bleibt die Prognose des UME trotz therapeutischer Fortschritte heterogen und erfordert eine individualisierte, engmaschige Betreuung. Eine frühzeitige, konsequente Entzündungskontrolle und individualisierte Therapiestrategien sind entscheidend, um das Risiko bleibender Visusminderung nachhaltig zu reduzieren.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Uwe Pleyer  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Ophthalmologie  
Campus Virchow Klinikum  
Autoinflammation Reference Center  
Charite  
Mittelallee 11, 13353 Berlin  
<https://augenklinik.charite.de>