

PREPORUKE ZA LEČENJE NEINFEKTIVNIH UVEITISA

Anka Stanojević Paović¹, Aleksandra Radosavljević², Gordana Zlatanović³, Ana Oros⁴, Sonja Cekić³, Aleksandra Ilić², Svetlana Jovanović⁵

¹*Uvea Centar Beograd*

²*Medicinski fakultet, Katedra za oftalmologiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd*

³*Medicinski fakultet, Katedra za oftalmologiju, Univerzitet u Nišu, Niš*

⁴*Medicinski fakultet, Katedra za oftalmologiju, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad*

⁵*Fakultet medicinskih nauka, Katedra za oftalmologiju, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac*

RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF NON-INFECTIOUS UVEITIS

Anka Stanojević-Paović¹, Aleksandra Radosavljević², Gordana Zlatanović³, Ana Oros⁴, Sonja Cekić³, Aleksandra Ilić², Svetlana Jovanović⁵

¹*Uvea Center, Belgrade, Serbia.*

²*School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.*

³*Medical Faculty, Department of Ophthalmology, University of Niš, Niš, Serbia.*

⁴*Medical Faculty, Department of Ophthalmology, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia.*

⁵*Faculty of Medical Sciences, Department of Ophthalmology, University of Kragujevac, Serbia*

SAŽETAK

Imajući u vidu da se oftalmolozi svakodnevno susreću s problemima optimizacije terapije uveitisa postoji potreba da se ona preciznije definiše. U radu su iznete preporuke za terapiju neinfektivnih uveitisa zasnovane na stručnom mišljenju, dugogodišnjem kliničkom iskustvu uveitologa, kao i na osnovu podataka iz literature. Preporuke su zasnovane na SUN i IUSG kriterijumima i imaju za cilj definisanje terapijskog algoritma. Lečenje neinfektivnih uveitisa podrazumeva lečenje akutnog napada, sprečavanje recidiva i rešavanje posledica. Definisana su tri koraka u lečenju: prvi korak je primena kortikosteroida, drugi imunosupresiva, a treći primena biološke terapije. Za svaki od koraka navedena su indikaciona područja, doze leka i način primene. Pristup lečenju zasniva se na etiologiji i težini bolesti kao i na stepenu aktivnosti zapaljenorskog procesa. Kortikosteroidi kao prva terapijska linija najčešće se primenjuju za lečenje uveitisa. Međutim, kod težih refraktornih oblika uveitisa i zbog neželjenih lokalnih i sistemskih efekata, a i zbog dozne zavisnosti, kortikosteroidi se sve više zamenjuju imunosupresivnom i ili biološkom terapijom.

Ključne reči: neinfektivni uveitis, adalimumab, terapija

1. OPŠTI PRINCIPI TERAPIJE NEINFEKTIVNIH UVEITISA

Lečenje uveitisa podrazumeva lečenje akutnog napada, sprečavanje recidiva i rešavanje posledica.

Terapijski protokol je jedinstven i zavisi od dijagnostičkog protokola i klasifikacije uveitisa koji su u skladu sa SUN i IUSG kriterijumima.

Dijagnostički protokol obuhvata:

- anamnezu,
- oftalmološki pregled,
- dopunska oftalmološka ispitivanja,

ABSTRACT

Having in mind that ophthalmologists are coping with the problems of optimizing uveitis treatment on daily basis, there is a need for more precise elaboration of the treatment. This paper presents recommendations for the treatment of non-infectious uveitis on the basis of professional opinion, years of clinical experience in uveitology, and reference data. The recommendations are based on the SUN and IUSG criteria and are aimed at the development of a treatment algorithm. The treatment of non-infectious uveitis implies the management of acute attack, prevention of relapse and resolution of sequelae. Three treatment steps are identified: (1) the use of corticosteroids; (2) immunosuppressants and (3) biologicals. Each of the steps is associated with pertinent indications, dosage and the mode of administration. The treatment approach is based on etiology and severity of the disease as well as the inflammatory process level of activity. Corticosteroids are most commonly used as the first line of uveitis treatment. However, in more severe, refractory forms and because of associated local and systemic side effects, as well as dose-dependence, corticosteroids have been increasingly replaced with immunosuppressants and/or biological agents

Key words: non-infectious uveitis, adalimumab, therapy,

- opšta i imunološka ispitivanja,
- konsultativne preglede drugih specijalista i dopunsku dijagnostiku.

Klasifikacija uveitisa ima nekoliko nivoa:

1. endogeni ili egzogeni (postoperativni ili posttraumatski),
2. infektivni ili neinfektivni,
3. izolovano očno oboljenje ili udruženo sa sistemskim bolestima,
4. unilateralna ili bilateralna lokalizacija uveitičnog procesa u oku,

5. lokalizacija uveitičnog procesa u oku (prednji, intermedijalni, zadnji, totalni / panuveitis, neurouveitis i vaskulitis retine),
6. uveitis, uveoretinitis, retinohoroiditis udruženi sa oboljenjima drugih struktura oka (sklerouveitis i keratosklerouveitis).
7. Lokalizacija procesa u horoidei/horioretini (centralni, paracentralni, periferni, fokalni i multifokalni)

Napomena:

- Klinički znaci i simptomi (kliničke manifestacije) uveitisa mogu da ukažu na etiologiju.
- U toku evolucije uveitisa, zapaljeni proces može da se proširi sa jednog dela na drugi deo uvee ili čak na celu uveu te stoga podela na 'lokalizacije procesa' u oku nije definitivna i menja se sa evolucijom i recidivima bolesti.
- Pojedine lokalizacije uveitisa (npr. intermedijalni i neurouveitis) mogu imati eksudaciju u prednjoj očnoj komori (CA) i precipitate na endotelu rožnjače pri čemu se ne klasifikuju u prednje uveitise.

8. Patoanatomski nalaz:

- granulomatozni,
- negranulomatozni.

Napomena:

- Patoanatomski nalaz (granulomatozni negranulomatozni) može da ukaže na oba uveitisa, infektivni i neinfektivni.

9. Aktivnost uveitičnog procesa:

- akutni,
- recidivirajući,
- hronični.

10. Stepen aktivnosti:

- aktivan:
 - teži oblik bolesti,
 - srednji oblik bolesti,
 - blag oblik bolesti;
- inaktiviran (saniran).

11. Parametri za praćenje evolucije uveitičnog procesa i praćenje odgovora na terapiju jesu:

- oštrina vida;
- intraokularni pritisak (IOP);
- stepenovanje eksudacije u CA:
 - proteinski Tindal,

- ćelijski Tindal,
- izgled i broj precipitata,
- stepen fibrinske eksudacije,
- zadnje sinehije,
- izgled dužice (atrofija, prisustvo granuloma na pupilanom rubu ili u stromi);
- stepenovanje eksudacije u vitreusu:
 - prisustvo ćelija u vitreusu (ćelijski Tindal),
 - prisustvo proteina u vitreusu (proteinski Tindal),
 - vidljivost retine i papile,
 - izgled krvnih sudova i broj kvadranata u kojima su zahvaćeni krvni sudovi,
 - oboljenje makule,
 - oboljenje papile,
 - stepen vaskularne ishemije.

Stepenovanje inflamacije pojedinih lokalizacija uveitisa u oku

- Zapaljeni proces na prednjem segmentu oka stepenjuje se na osnovu nalaza u tečnosti prednje očne komore kao i izgleda dužice, zenice i zeničnog predela.
- Prednji uveitis, dominantno ciklitis, može se stepenovati zapaljenim promenama u staklastom telu.
- Intermedijalni uveitis može biti praćen zapaljenim promenama u tečnosti prednje očne komore.
- Zapaljeni proces na zadnjem segmentu oka (zadnji uveitis, panuveitis, neurouveitis i vaskulitis retine) stepenjuje se na osnovu nalaza u staklastom telu i na očnom dnu.

Terapijski protokol za lečenje neinfektivnih uveitisa

Cilj terapije

- Usmeriti terapiju prema osnovnom uzroku oboljenja (lečiti osnovno oboljenje i izlečiti uveitis).
- Sprečiti komplikacije uveitisa na prednjem segmentu oka (katarakta, glaukom, pojasma degeneracija rožnjače).
- Sprečiti komplikacije na zadnjem segmentu oka (uveitični edem makule, retinalne komplikacije, atrofija papile).
- Hronični, evolutivni i recidivirajući uveitisi leče se agensima koji imaju najmanje sistemskih i oftalmoloških neželjenih efekata.

Parametri za praćenje efikasnosti terapije po SUN kriterijima

Pogoršanje zapaljenorskog procesa procenjuje se na osnovu:

- stepena zapaljenja (ćelijski i proteinski Tindal u prednjoj očnoj komori i staklastom telu koji je > 2 stepena npr. sa nivoa 2⁺ na 4⁺),
- nastanka novih zapaljenskih lezija na fundusu,
- vidne oštrine (vidna oštrina koja je za 15 znakova manja od najbolje korigovane oštrine vida (*best corrected visual acuity*; BCVA po ETDRS)).

Napomena:

- Lečenje treba započeti i pre nego što se utvrdi etiologija (na osnovu pretpostavljene etiologije).
- Uveitisi infektivne etiologije leče se u zavisnosti od vrste patogenog uzročnika.
- Primena kortikosteroida u slučaju infektivnih uveitisa indikovana je samo uz kauzalnu antiinfektivnu terapiju.
- Imunosupresivna i biološka terapija ne primenjuje se u slučaju infektivnih uveitisa.

Terapijske indikacije, izbor leka, doze i način aplikacije kao i dužina lečenja zasnivaju se na prethodno pomenutoj klasifikaciji uveitisa i odvijaju se korak po korak.

Prema principima lečenja, prihvaćenim u vodičima za primenu kortikosteroida i imunosupresiva (lekovici koji štede kortikosteroide) iz 2000. i biološke terapije iz 2014. godine prihvaćena su tri koraka za lečenje uveitisa:

Korak I – uvođenje kortikosteroidne terapije

- Lokalna terapija

- kapi, ulja i masti (početna terapija kod akutnih prednjih uveitisa) uz dodatne midrijatike i/ili cikloplegičke i nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAID);
- periokularna (subkonjunktivalna, subtenonijalna i latarobulbarna)
- Subkonjunktivalne injekcije kortikosteroida kod teških oblika prednjih uveitisa (postiže se 12–15 puta veća penetracija u oku u poređenju sa čestim ukapavanjem) uz dodatne midrijatike i/ili cikloplegičke i NSAID,
- subtenonijalna i latarobulbarna kod intermedijalnih, zadnjih i totalnih / panuveitisa kao dodatak sistemskoj terapiji.

- Sistemska terapija

- primenjuje se kod težih oblika prednjih uveitisa koji su povezani sa sistemskim oboljenjem, kod intermedijalnih, zadnjih, totalnih / panuveitisa, neurouveitisa i vaskulitisa retine;
- način aplikacije (*per. os.*, IM, IV, u vidu infuzije), doze, postepeno smanjivanje doze i vrsta leka zavise od stepena inflamacije i prirode bolesti;

- kod pojedinih oboljenja potrebna je primena pulsnih doza leka.

Napomena

- Kod primene kortikosteroida treba voditi računa o uslovima za uvođenje terapije, metodama praćenja, kontraindikacijama, štetnim efektima i unakrsnim reakcijama s drugim agensima.
- Kod pojedinih kliničkih oblika i manifestacija bolesti: juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), Behčetove bolesti, teških oblika panuveitisa, white dot sindroma (serpiginoze, birdshot retinopatijske, multifokalnog horoiditisa sa panuveitisom) prvi korak može biti primena imunosupresivne terapije iz koraka II.

Korak II – uvođenje imunosupresivne terapije i/ili sporo oslobođajućih kortikosterida ili implanta

- Imunosupresivna terapija se sprovodi u slučaju kada nema smanjenja zapaljenja (nakon 2–4 nedelje visokih doza kortikosteroida; > 30 mg/dan), dolazi do pogoršanja bolesti (prema ranije navedenim kriterijumima), hronična supresija zahteva dnevnu dozu > 10 mg.
- Intravitrealna primena agensa
- sporooslobađajući agensi (kortikosteridi u vidu injekcije i implanta)
 - indikovani su u slučaju teških hroničnih evolutivnih i recidivirajućih intermedijalnih, zadnjih, totalnih / panuveitisa, neurouveitisa i vaskulitisa retine, koji mogu da dovedu do edema makule i retinalnih komplikacija,
 - vaskulitisa retine kod kojih postoji unilateralan ili asimetričan bilateralan proces
- Indikacije za primenu su teški oblici uveitisa kod:
 - juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA),
 - Behčetove bolesti,
 - sistemskog eritematoznog lupusa (SLE),
 - granulomatoza sa poliangiitom – Vegenerova granulomatoza (GPA),
 - serpiginoznog horoiditisa, birdshot horioretinitisa,
 - VKH (Vogt-Koyanagi-Harada) sindrom,
 - simpatičke oftalmije (SO),
 - intermedijalnog uveitisa.

Napomena:

- Kod primene imunosupresivne terapije treba voditi računa o uslovima za uvođenje terapije, metodama praćenja, kontraindikacijama, štetnim efektima lekova i unakrsnim reakcijama s drugim agensima.

- Intravitrealna aplikacija steroida obezbeđuje produženo antiinflamatorno dejstvo i smanjenu potrebu za sistemskom terapijom jer se zaobilazi hemato-retinalna barijera, što obezbeđuje 100 puta veću koncentraciju i duže zadržavanje steroida u vitrealnoj šupljini nego što se postiže parabulbarnom aplikacijom.
- Nasuprot terapiji kortikosteroidima doze ovih lekova postepeno se povećavaju i prate u zavisnosti od kliničkog toka bolesti i opšteg stanja pacijenta. Treba imati u vidu da pojedini agensi kao što su metotreksat (MTX) i ciklosporin postižu svoje terapijske efekte tek nakon tri meseca.

Korak III – uvođenje biološke terapije

Uvođenje biološke terapije sprovodi se u slučaju kada nema smanjenja zapaljenja (u skladu s ranije navedenim kriterijumima) šest meseci nakon otpočinjanja primene imunosupresiva i/ili kod pogoršanja bolesti.

Indikacije za primenu biološke terapije su:

- neinfektivni uveitisi (kontraindikovana je kod infektivnih uveitisa);
- teški oblici prednjih uveitisa:
 - JIA,
 - zapaljeni reumatizam većih i manjih zglobova (spondiloartritis: anklrozirajući i psorijatični artritis),
 - inflamatorna bolest creva (IBD: Hronova bolest, ulcerozni kolitis);
- teški oblici idiopatskih intermedijalnih uveitisa (isključiti MS);
- teški oblici vaskulitisa retine (Behcetova bolest);
- teški oblici *white dot* sindroma (serpiginosa, *birdshot* retinopatija, multifokalni horoiditis sa panuveitism);
- teški oblici neinfektivnih panuveitisa;
- gigantocelularni arteritis (Hortonova bolest);
- retinalni vaskulitis i skleritis;
- SO.

Napomena:

- Kod primene imunosupresivne terapije treba voditi računa o uslovima za uvođenje terapije, metodama praćenja, kontraindikacijama, štetnim efektima lekova i unakrsnim reakcijama s drugim agensima.
- Indikacije za primenu biološke terapije razlikuju se između agenasa i treba imati u vidu da nisu svi agensi indikovani kod istih bolesti, tj. da mogu da budu kontraindikovani (npr. etanercept – sarkoidoza; natalizumab – MS).
- Adalimumab (humira), anti-TNF- α inhibitor indikovan je za lečenje neinfektivnog intermedijarnog, zadnjeg

panuveitisa i panuveitisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski efekat i/ili kod kojih je potrebna poštredna primena kortikosteroida.

- U slučaju težih dečjih uveitisa u sklopu JIA kod kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski efekat primenom agensa iz koraka I i II indikovana je primena adalimumaba (humira).

2. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI

NSAIL su agensi koji smanjuju bol, groznicu i inflamaciju. Dejstvo NSAIL zasniva se na inhibiciji COX1 (neselektivne grupe agensa) i COX2 (selektivne grupe agensa).

NSAIL za lokalnu primenu su: diklofenak 0,1%, indometacin 1%, nepafenak 0,1%, bromfenak 0,09%.

Indikacije za lokalnu primenu NSAIL:

- episkleritis, skleritis,
- uveitični edem makule,
- prednji uveitis,
- postoperativna inflamacija nakon operacije katarakte, prevencija intraoperativne mioze (flurbiprofen 0,03%).

NSAIL za sistemsku primenu podeljeni su u osam grupa: salicilati, derivati fenaminske kiseline, indoli, derivati fenil acetatne kiseline, derivati fenil alkanojske kiseline, pirazoloni, paraaminofenoli, COX2 selektivni inhibitori.

Indikacije za sistemsku primenu NSAIL:

- NSAIL u kombinaciji sa kortikosteroidima koriste se u terapiji akutnog prednjeg uveitisa (AAU),
- episkleritis, skleritis.

Doziranje:

- NSAIL se primenjuju lokalno i sistemski. Doziranje zavisi od težine procesa.

Neželjena dejstva:

- neželjena dejstva lokalne terapije: prolazno peckanje i konjunktivalna hiperemija; retko kornealne komplikacije (melting, perforacija rožnjače),
- lokalna primena NSAIL kontraindikovana je kod pacijenata sa aktivnim herpetičnim keratitisom,
- neželjena dejstva sistemske terapije: tegobe u gastrointestinalnom traktu, bubrežima i jetri.

3. KORTOKOSTEROIDI

Kortikosteroidi su prva terapijska linija u slučaju neinfektivnih uveitisa. Primenuju se lokalno i sistemski.

Lokalna primena

- Topikalni kortikosteroidi su lek izbora kod prednjih uveitisa. Njihova efikasnost je dokazana kod

uveitičnog makularnog edema (ME). Lokalnom primenom kortikosteroida postiže se bolja penetracija leka u oko kod pseudofaknih i vitrektomisanih očiju u poređenju sa faknim očima. Korikosteroidne kapi se primenjuju 4–8 puta dnevno i/ili na pet minuta u toku jednog sata (kod težih oblika prednjih uveitisa). Preporučena je primena deksametazon alkohola 0,1% i prednizolon acetata 0,5% i 1%. Fluorometolon 0,1% indikovan je kod slučajeva sa povišenim IOP.

- Peribulbarna aplikacija (subtenonijalna, subkonjunktivalna i laterobulbarna) kortikosteroida indikovana je kod intermedijalnih i zadnjih uveitisa, uveitičnog ME kao i kod pacijenata sa prednjim uveitisom kod kojih nije postignut zadovoljavajući efekat primenom topikalne terapije. Način peribulbarne aplikacije leka zavisi od lokalizacije uveitičnog procesa.
- Intravitrealna primena kortikosteroida (sporooslobađajući i implanti) indikovana je kod uveitisa udruženog sa uveitičnim ME i teških oblika panuveitisa refraktornih na sistemske kortikosteroide.

Neželjena dejstva lokalne terapije:

- kataraka i povišen IOP,
- retka komplikacija intravitrealne aplikacije leka je endoftalmitis,
- prilikom periokularne primene postoji rizik od penetracije bulbusa.

Sistemska terapija

U slučaju bilateralnih neinfektivnih uveitisa (intermedijalnih, zadnjih i panuveitisa) kao i kod prednjih uveitisa kod kojih nije došlo do poboljšanja (prema prethodno navedenim kriterijumima) potrebna je sistemska primena kortikosteroida.

Terapiju treba započeti visokim dozama kortikosteroida (60–80 mg/dan, tj. 1–1,5 mg/kg/dan ekvivalento prednizolonu) koje se održavaju 2–4 nedelje, a potom se postepeno smanjuju na održavanje od 5–10 mg dnevno. Doze > 30 mg/dan treba smanjivati za 10 mg (7–14 dana) sve dok se ne dostigne doza od 30 mg/dan, a potom dozu od 30 mg/dan treba smanjivati za 5 mg (7–14 dana). Preporučena doza održavanja je 5–10 mg (5 mg dnevno ili svakog drugog dana) uz redovnu kontrolu pacijenta zbog dugotrajne primene sistemskih kortikosteroida. U slučaju da za 2–4 nedelje nakon primene visokih doza kortikosteroida nije došlo do poboljšanja procesa treba primeniti imunosupresivnu terapiju (korak II).

Napomena:

- Smanjenje doze leka mora da bude u skladu sa evolucijom inflamatornog procesa. Nagli prekid

terapije i brzo smanjenje doze kortikosteroida može da dovede do recidiva.

Neželjeni efekti sistemske terapije:

- poremećaji endokrinog, muskuloskeletalnog, gastrointestinalnog, neurološkog sistema.

4. IMUNOSUPRESIVI

U terapiji neinfektivnih uveitisa primenjuju se sledeći lekovi iz postojeće tri grupe imunosupresiva:

1. antimetaboliti:
 - metotreksat (MTX) – analog folne kiseline,
 - mikofenolat mofetil – reverzibilno blokira enzim inosine-5-monofosfat dehidrogenazu,
 - azatioprin (AZA) – analog purina;
2. inhibitori kalcineurina: ciklosporin (CSp), takrolimus;
3. alkilirajući agensi: ciklofosfamid – uzrokuje alkilaciju DNK.

Indikacije

- Uveitis:
 - neinfektivni uveitis kada ne postoji adekvatan odgovor na kortikosteroide,
 - kortikosteroid – zavisni oblici uveitisa,
 - kod pacijenata kod kojih su kortikosteroidi kontraindikovani zbog sistemskih bolesti i stanja,
 - prva terapijska linija kod teških oblika uveitisa koji su povezani sa pojedinim sistemskim bolestima.

Napomena:

Pre uvođenja terapije, a potom jedanput mesečno (prvih šest meseci), a zatim jedanput u tri meseca (tokom dalje terapije) treba kontrolisati:

- hematokrite i leukocitarnu formulu (prekid terapije u slučaju leukocita < 3000 Le/ml³, neutrofila < 1000 Ne/ml³ i trombocita < 70000 Tr/ml³),
- hepatogram (AST, ALT, gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin),
- ureu i kreatinin u serumu,
- *Quantiferon-gold* test (pre započinjanja terapije i potom jedanput godišnje),
- teratogeni efekat (ireverzibilan: ciklofosfamid ili reverzibilan: ostali) (žene mogu da planiraju trudnoću 3–6 meseci po prekidanju terapije, dok muškarci concepciju tri meseca po prekidu terapije).

Primena imunosupresivne terapije zahteva blisku saradnju oftalmologa sa onkologom, hematologom i, ukoliko je u pitanju dete, pedijatrom.

Ukoliko se ne postigne adekvatan klinički efekat

nakon šest meseci terapije, a imajući u vidu da se terapijski efekat ovih lekova postiže tek nakon tri meseca primene, treba uvesti lekove iz koraka III (biološku terapiju). U slučaju sistemskih neželjenih efekata treba obustaviti primenu ovih lekova.

Ako se postigne dobar klinički odgovor i dođe do remisije bolesti doza održavanja može da traje i do dve godine.

I) ANTIMETABOLITI

1. Metotreksat (MTX)

- Indikacije: uveitis kod Behčetove bolesti, sarkoidoze, JIA, Kronove bolesti, VKH, GPA.
- Doziranje: inicijalno 7,5–12,5 mg jedanput nedeljno p.o. ili subkutano uz suplementaciju folnom kiselinom 5 mg dan pre ili dan nakon MTX. Postepeno povećavanje doze za 2,5 mg na svake 2–4 nedelje do postizanja terapijskog efekta ili do maksimalne doze od 25 mg/nedeljno.
- Doze održavanja MTX < 12,5 mg per os 1x nedeljno nisu efikasne.
- Kod pacijenata na kombinovanoj terapiji (sa anti-TNF- α) MTX se daje zbog smanjenja imunogenosti u dozi od 15 mg per os 1x nedeljno.

U prva tri meseca terapije trebalo bi kontrolisati:

- a. krvnu sliku sa hematološkim ineksima i Le formulu,
- b. hepatogram (AST, ALT, gGT, ALF, bilirubin) 1x mesečno, a zatim 1x u tri meseca (u inicijaciji terapije, prvih šest meseci).
- U slučaju pojave neželjenih efekata terapiju MTX treba obustaviti.
- MTX je apsolutno kontraindikovan u trudnoći i tokom perioda dojenja.
- Žene bi trebalo da planiraju trudnoću 3–6 meseci po prekidanju terapije MTX a muškarci koncepciju tri meseca po prekidu terapije.

2. Azatioprin (AZA)

- Indikacije
 - Uveitis kod multiple skleroze (MS), Behčetove bolesti, GPA, SLE, VKH, Kronove bolesti.
- Doziranje: 1–3 mg/kg/dan per os, uz konsultaciju reumatologa
- Neželjeni efekti:
 - Hematološki, GI tegobe, hepatotoksičan, pankreatitis, infekcije, rekacije pri izlaganju suncu, kancerogen

3. Mikofenolat mofetil (MMF)

- Indikacije: uveitis kod JIA, Behčetove bolesti.
- Doziranje: 1g 2x dnevno.

II) INHIBITORI KALCINEURINA

1. Ciklosporin (CSp) (CsA)

- Indikacije: uveitis kod Behčetove bolesti, MS, SO, VKH, GPA.
- Doziranje: 2–5mg/kg tt dnevno
- Neželjeni efekti: nefrotoksičnost, HTA, intolerancija na glukozu, hiperholesterolemija, hirzutizam, hiperplazija gingive, hipomagnezijemija, tremor.
- Praćenje:
 - sistemskog pritiska,
 - funkcije jetre i bubrega,
 - nivoa ciklosporina u krvi.

III) ALKILIRAJUĆI AGENSI

1. Ciklofosfamid

- Indikacije: uveitis kod Behčetove bolesti, GPA, teških oblika sistemskog vaskulitisa.

Napomena: terapiju indikuju i sprovode drugi specijalisti u sklopu lečenja osnovne bolesti.

• Neželjeni efekti:

- mijelosupresija, sterilitet, plućna fibroza, hepatotoksičnost, alopecija, GI tegobe, hiponatrijemija, neadekvatna sekrecija antidiuretičkog hormona,
- CSp je apsolutno kontraindikovan u trudnoći i tokom dojenja.

5. BIOLOŠKA TERAPIJA

Lekovi iz ove grupe koriste se kao treća linija lekova, kada imunosupresivna terapija nije dala zadovoljavajući rezultat ili postoje značajni neželjeni efekti.

Tri grupe bioloških lekova su:

1. anticitokinska antitela (TNF- α i IL-1, IL-6, IL-17) (sistemska primena),
2. anti-VEGF (lokalna primena),
3. interferoni (α i β) (sistemska primena).

1. Anticitokinska antitela

1.1. Anti-TNF- α

- Predstavnici:
 - adalimumab (humira) indikovana je za lečenje neinfektivnog intermedijarnog, zadnjeg

- panuveitisa i panuveitisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštedna primena kortikosteroida ili kod kojih lečenje kortikosteroidima nije prikladno,
- drugi anti-TNF α (primenjuju se kao off-label lekovi za lečenje uveitisa u sklopu sistemskih bolesti).
- Indikacije:
 - Neinfektivni intermedijalni, zadnji i panuveitis kod Behčetove bolesti, JIA, RA, psorijatičnog artritisa, spondiloartritisa, Kronove bolesti, sarkoidoze, VKH, *birdshot* retinohoroidopatija.⁰
- Doziranje:
 - adalimumab: inicijalno 80 mg subkutano, pa 40 mg nakon sedam dana i onda 40 mg na dve nedelje,
 - subkutana primena leka.

Kontraindikacije: Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa i oportunističke infekcije, umerena do teška srčana insuficijencija (NYHA klasa III/IV).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su infekcije (nazofaringitis, infekcije gornjeg dela respiratornog trakta i sinuzitis), reakcije na mestu primene injekcije (eritem, svrab, hemoragija, bol ili otok), glavobolja i mišićno-skeletni bol.

1.2. Antiinterleukinska antitela

- Predstavnici: anakinra (anti-IL 1), gevokizumab (anti-IL 1β), tocilizumab (anti-IL 6), sarilumab (anti-IL 6), secukinumab (anti-IL 17).
- Indikacije: *off-label* primena u terapiji neinfektivnih uveitisa i Behčetove bolesti

Napomena: postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti primene ovih lekova na osnovu kliničkih ispitivanja.

2. Anti-VEGF

- Predstavnici: bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib i aflibercept. Bevacizumab se primenjuje off-label, dok su ostala tri leka registrovana za eksudativnu senilnu degeneraciju makule, ME nakon venskih okluzija, kod dijabetesa i miopne horoidalne neovaskularne membrane (CNVM).
- Svi lekovi iz ove grupe se primenjuju za lečenje uveitičnog ME nastalog kao komplikacija uveitisa.
- Indikovani su kod komplikacija uveitisa:

- uveitičnog ME, subretinalne neovaskularizacije (idiopatski okluzivni vaskulitis, vaskulitis kod BD, vaskulitis kod SLE).
- Doziranje:
 - bevacizumab: 1.25 mg u 0,05 ml intravitrealno,
 - ranibizumab (6 ili 10 mg/ml), pegaptanib (0,3 mg/90mcl) i aflibercept (40 mg/ml): 0,05 ml intravitrealno.
- Parametri praćenja: krvni pritisak, puls, IOP.
- Neželjena dejstva:
 - posle intravitrealne primene: endoftalmitis, sekundarni glaukom, jatrogena katarakta, komplikacije na retini (rupture i ablacija),
 - sistemska neželjena dejstva: lekovi iz ove grupe ne preporučuju se kod srčane i moždane ishemijske bolesti i tromboembolijskih stanja.
- 3. Terapijska grupa: interferoni (IFN)
 - Predstavnici: IFN α-2a, IFN α-2b, IFN β-1a, IFN β-1b. Svi IFN imaju slične efekte.
 - Indikacije: uveitis kod Behčetove bolesti, MS i idiopatskog vaskulitisa retine (8).
 - Doziranje:
 - IFN α-2a: inicijalno 3 MioIU/dan subkutano tri dana, potom 6 MioIU/dan tokom 11 dana, pa 4,5 MioIU/dan 14 dana, pa 3 MioIU/dan 14 dana. Doza održavanja tokom šest meseci: 3 MioIU/dan 3x nedeljno. Postupno smanjivanje doze: 3 MioIU/dan 2x nedeljno 14 dana;
 - IFN β-1a: inicijalno 22 ili 44 µg subkutano 3x nedeljno;
 - Primena u trudnoći: lekovi nisu bezbedni za primenu tokom trudnoće (4).
 - Parametri praćenja:
 - pre započinjanja th, kao i za anti-TNF (+za IFN β-1a T3, T4, TSH),
 - tokom lečenja (kao i za anti-TNF):
 - na četiri nedelje: KKS, Le formula, urea, kreatinin, ALT, AST, gama-GT,
 - na tri meseca za IFN β: T3, T4, TSH.
 - Neželjena dejstva:
 - Reakcije preosetljivosti na mestu primene, simptomi nalik gripu (pokazatelj dobrog th odgovora), pogoršanje autoimunih bolesti i smetnje vezane za druge sisteme i organe.

Napomena: Pre započinjanja IFN, zbog izrazite mijelosupresije treba prekinuti primenu imunosupresiva. Dozvoljena je primena malih doza oralnih kortikosteroida. Kao premedikacija koristi se paracetamol 500 mg 2–4x/dan prvih dana terapije.

LITERATURA

1. Jabs DA. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140:509-16.
2. 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.
3. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014; 121:785-96.
4. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 1-17.
5. Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR. Infliximab and Adalimumab for Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20:18-26.
6. Santos-Gomez M, Calvo-Rio V, Blanco R, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (6 Suppl 102): S34-S40.
7. Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev.* 2013; 12:774-83.
8. Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14:111-26.
9. Shifera AS, Koppin L, Lin P, Suhler EB. Drug-induced Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2015; 55:47-65.