

Současné přístupy k léčbě neinfekčních uveitid

Heissigerová J., Říhová E., Svozílková P., Brichová M., Jeníčková D.

Oční klinika VFN a 1. LF UK Praha, přednostka doc. MUDr. Bohdana Kalvodová, CSc.

SOUHRN

Tato práce si klade za cíl shrnout současné přístupy k léčbě neinfekčních uveitid. Zaměřuje se na jednotlivé typy imunosupresivní/immunomodulační léčby a zmiňuje její nejčastější nežádoucí účinky.

Klíčová slova: uveitida, léčba, imunosuprese, immunomodulace, nežádoucí účinky

SUMMARY

Current Therapeutic Approach in Non-infectious Uveitis

The aim of this paper is to summarize current therapeutic approach in non-infectious uveitis. It focuses on different immunosuppressive/immunomodulatory treatment modalities and address' its adverse effects.

Key words: uveitis, therapy, immunosuppression, immunomodulation, adverse effects

Čes. a slov. Oftal., 65, 2009, No. 5, p. 162–165

ÚVOD

Nitrooční zánět zadního segmentu oka, jak se zadní uveitida či panuveitida v současné době ve světové literatuře nazývá, je spolu s diabetickou retinopatií hlavní příčinou slepoty v rozvinutých zemích u lidí produktivního věku [39]. Desetiprocentní podíl uveitidy na slepotě v těchto zemích [45, 46] je stále alarmující hlavně proto, že podstatná část uveitid je léčitelná. Příčin postižení zraku u nitroočních zánětů je mnoho, mezi nimi je edém makuly, jizvení v makule, odchlípení sítnice, chorioretinální atrofie, zkalení sklivce, katarakta a vzácněji atrofie zrakového nervu. Hlavní příčinou zhoršení až ztráty zraku je však u uveitid cystoidní makulární edém [32].

Základem léčby u uveitid je stanovení diagnózy, ve které je nutné zvážit etiologii onemocnění a odlišit infekční etiologii od neinfekční. Léčba infekční uveitidy se potom odvíjí od druhu infekčního agens. Systémovou imunosupresivní/immunomodulační léčbu po vyloučení infekční etiologie očního zánětu zvažujeme, jedná-li se o zrak ohrožující onemocnění.

IMUNOSUPRESIVNÍ/IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

Imunosupresivní a immunomodulační léčba ovlivňuje procesy autoimunitní reakce. Imunosupresiva imunitní systém potlačují, zatímco immunomodulátory kromě potlačení některých procesů mohou žádoucí část imunitního systému stimulovat.

Léčbu rozdělujeme na selektivní a neselektivní. Selektivní farmaka jsou zaměřena hlavně na buňky, které se zdají být hlavními účastníky autoimunitního procesu (zejména T lymfocyty). Neselektivní léčiva ovlivňují celou řadu zánětlivých a jiných procesů v těle nebo se zaměřují na všechny rychle se dělící buňky lidského organismu.

Seznam imunosupresiv/immunomodulátorů používaných v léčbě uveitid naleznete v tabulce 1.

Po diagnostice zrak ohrožujícího autoimunitního onemocnění zadního segmentu oka následuje výběr vhodné léčby,

kteřá musí účinně zastavit proces probíhajícího zánětu, ale zároveň musí být pro pacienta co nejšetrnější.

Lokální léčba kapkami je u zánětů zadního segmentu oka neúčinná a používá se pouze k potlačení projevů zánětu na předním segmentu u panuveitid a intermediálních uveitid.

U jednostranných či výrazně asymetrických uveitid je možno zvážit **intravitreální aplikaci** kortikosteroidů [5, 10, 18, 24, 50] (např. triamcinolon) nebo implantaci jejich nosičů do sklivce (např. fluocinolon) [24]. V literatuře je doporučována i **subtenonská aplikace** kortikosteroidů [14, 15, 44], jejíž hlavní výhodou je aplikace mimo sklivcový prostor, a tím snížení rizika endoftalmitidy. V obou případech dojde k dosažení významné hladiny kortikosteroidů ve sklivcovém prostoru, tato hladina však postupně klesá a aplikaci léčiv je nutno proto opakovat až do dosažení remise onemocnění. U triamcinolonu aplikovaného intravitreálně se předpokládá trvání jeho účinku přibližně tři měsíce. Aplikace parabolární a retrobulární jsou vzhledem k velkému vstřebávání účinné látky do oběhu v případě zadních uveitid a intermediálních uveitid málo účinné a nelze je k jejich léčbě doporučit.

Nesteroidní antiflogistika

Působí protizánětlivě, antipyreticky, analgeticky a některé z těchto preparátů mají antiagregační účinky. Výrazněji zasahují do akutní fáze zánětu, ale neovlivní progresi chronických zánětů. U některých forem intermediální uveitidy jsou vhodnou doplňkovou léčbou kortikosteroidů.

Kortikosteroidy

Antiedematózní, protizánětlivý a imunosupresivní účinek kortikosteroidů je využíván k léčbě nitroočních zánětů. Ovlivňují všechny typy zánětlivých reakcí bez ohledu na příčinu. Kortikosteroidy jsou prvními léky, které nasazujeme u pacientů s těžkým průběhem přední nebo intermediální uveitidy, panuveitidy, ale i u jednostranné zadní uveitidy ohrožující vidění. Při těžkém akutním stavu či exacerbaci chronického onemocnění je někdy s výhodou terapii zahájit třemi pulzy metylprednisolonu v dávce až 1 g/den, pokud je pacient toleruje z hlediska celkového zdravotního stavu. Po třech pulzech kortikosteroidů je možné pacienta převést na perorální léčbu. Nejčastěji používaným léčivem k perorálnímu podání je prednison v úvodní dávce 0,5–1,5 mg/kg/den. Tuto dávku postupně snižujeme dle

Tab. 1. Imunosupresiva/immunomodulancia používaná k léčbě uveitid

Neselektivní ovlivnění imunitního systému		
Kortikosteroidy		prednison (Prednison) metylprednisolon (SoluMedrol, Medrol)
Antiproliferativa	Antimetabolity	metotrexát (Methotrexat, Methotrexate) mykofenolát mofetil (Cellcept, Myfortic) azathioprin (Imuran, Azamun, Azaprine, Azathioprin)
	Alkylační látky	cyklofosfamid (Cyclofosfamide, Endoxan)
Selektivní ovlivnění imunitního systému		
Ovlivnění T lymfocytů		cyklosporin A (Sandimmun Neoral, Equoral, Consupren) takrolimus (Prograf, FK506)
Inhibice prozánětlivých cytokinů		antiTNF- α : infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira, Trudexa) antiIL-2: daclizumab (Zenapax)
Podání imunomodulačních cytokinů		interferon- α (Roferon, Intron A)

Tab. 2. Doporučené zahajovací dávky imunosupresiv/immunomodulancií

Název imunosupresiva	Doporučená zahajovací dávka
Cyklosporin A	3–5 mg/kg/den per os ve dvou rozdělených dávkách
Takrolimus	0,08 mg/kg/den per os ve dvou rozdělených dávkách
Mykofenolát mofetil	1–2 g/den per os
Cyklofosfamid	100–150 mg/den per os, intravenózně 300–500 mg/den ve 3denních intervalech
Azathioprin	1,0–2,5 mg/kg/den
Metotrexát	5–15 mg /týden per os
Infliximab	3–5 mg/kg/den v intravenózní infuzi
Interferon-α	3–6 MIU/den subkutánně

klinického obrazu uveitidy i celkového zdravotního stavu pacienta na udržovací denní dávku 5–10 mg prednisonu. Alternativním perorálním kortikosteroidem je metylprednisolon, který nasazujeme v dávce 0,4 mg/kg/den a opět postupně snižujeme. Pokud je nitrooční zánět stabilizován při nejnižší perorální dávce kortikosteroidů po dobu 2–3 měsíců, je možné je vysadit.

Imunosupresiva/immunomodulancia

U těžších zrak ohrožujících uveitid často monoterapie **kortikosteroidy** není vyhovující. Důvodem jsou četné nežádoucí účinky této léčby i to, že u velkého procenta pacientů nám aktivita zánětu nedovolí dávku steroidů dostatečně snížit. Při léčbě, která vyžaduje dlouhodobější vyšší dávku kortikosteroidů (vyšší než 10 mg/den), přidáváme ke kortikosteroidům s výhodou další imunosupresivum/immunomodulans v dávce dle tabulky 2. Výběr imunosupresiva závisí na typu očního onemocnění a event. i celkové choroby, se kterou se uveitida pojí.

Typickým lékem první volby pro většinu autoimunitních uveitid je **cyklosporin A**. V klinické praxi je již téměř 30 let [1] a s jeho použitím jsou proto dlouhodobé klinické zkušenosti [30, 36]. Cyklosporin A je možno podávat téměř bez rozdílu věku, nejčastěji v zahajovací dávce 3 mg/kg/den (rozdělené do dvou denních dávek). Dávku cyklosporinu A je možné event. zvýšit na 5 mg/kg/den. Výhodou je možné měření hladin cyklosporinu A v séru (závisí na laboratoři, typické rozmezí je mezi 80–250 ng/ml). U očních onemocnění je zkušenost, že i sotva detekovatelná hladina cyklosporinu v séru (< 40 ng/ml) může při korelaci s klidným klinickým nálezem být známkou účinnosti léčby. Vysazení cyklosporinu v takovém případě může vést k relapsu zánětu.

Před nasazením cyklosporinu je doporučeno zejména vyšetření funkce ledvin (např. clearance kreatininu). Nástup účinku lze očekávat až po 7–14 dnech od nasazení první dávky. Je proto vhodné ho nasadit spolu se zahájením intravenózní léčby pulzy kortikosteroidů. Efekt cyklosporinu A může v takovém případě nastoupit již v době, kdy se dávky perorálních kortikosteroidů začínají snižovat.

Při nesnášenlivosti cyklosporinu A je vhodnou alternativou novější lék s podobnými imunosupresivními účinky – **takrolimus** (FK506). Z klinických studií vyplývá, že může být pacienty lépe snášen [25], i když protizánětlivé účinky jsou s cyklosporinem A srovnatelné [25]. Prodleva nástupu klinického účinku je stejná jako u cyklosporinu A a jeho hladiny v séru je také možno monitorovat.

Lékem se spornějším účinkem v oblasti uveitid je **mykofenolát mofetil**. V monoterapii se u některých typů uveitid neosvědčil, ale jeho výhodou je menší množství nežádoucích účinků a lepší snášenlivost než u cyklosporinu A a takrolimu [37, 41, 51]. Je ovšem velice vhodný v kombinaci se selektivními imunosupresivy (např. s cyklosporinem A nebo s takrolimem). Jeho nástup účinku je až 8 týdnů, takže je doporučeno po tuto dobu nesnižovat jeho dávku a vyčkat klinického efektu.

U systémových vaskulitid (např. M. Behçet, Wegenerova granulomatóza, revmatoidní artritida) s těžším průběhem je doporučeno zahájit terapii **cyklofosfamidem** [35], někdy i v pulzní formě. Cyklofosfamid je asi nejsilnějším imunosupresivem v našem repertoáru (s nejtěžšími nežádoucími účinky), a proto léčba s ním by neměla být delší než několik měsíců (maximálně dva roky). Po této době ho nahrazujeme udržovacími antiproliferativem, nejčastěji **azathioprinem**. Cyklofosfamid pro jeho silný antiproliferativní účinek není doporučeno kombinovat s jinými imunosupresivy. Oproti tomu azathioprin

je možné kombinovat jak s kortikosteroidy, tak se selektivními imunosupresivy.

Metotrexát je imunosupresivum s dobou nástupu účinku 6-8 týdnů. Je možné ho zvážit jako doplněk kortikosteroidní léčby u sarkoidózy, juvenilní idiopatické artritidy a pars planitidy u dětí.

Novějším lékem, který se používá u zrak ohrožujících uveitid, je monoklonální protilátka proti tumor-nekrotizujícímu faktoru alfa (**antiTNF- α**). Je k dispozici v několika formách jako infliximab, etanercept a adalimumab. Podává se v infuzích (infliximab) nebo subkutánně (etanercept a adalimumab) podle různých terapeutických schémat. Výborný protizánětlivý účinek u uveitid byl prokázán u infliximabu [13, 16, 33], a to u pacientů s těžkým průběhem systémových vaskulitid (M. Behçet, Wegenerova granulomatóza) [2, 20, 21, 27, 33, 38, 40] nebo u juvenilní idiopatické artritidy a uveitidy [17, 22, 43]. Etanercept podle mnoha studií včetně srovnávacích s infliximabem tak dobré terapeutické účinky u očních zánětů nemá [12, 43]. Adalimumab je v tomto ohledu slibným biologickým léčivem podle několika recentních pilotních studií [6, 11, 26, 34, 42] a navíc má vzhledem ke své humanizované formě mnohem lepší snášenlivost než ostatní výše zmiňované formy antiTNF- α .

Velmi vzácně je u zrak ohrožujících uveitid nutno zahájit léčbu **interferonem alfa**. Je jedním z nejnovejších léků použitých v této indikaci [7, 19, 29]. Jde o cytokin s ne-zcela objasněnými mechanismy účinku a řadí se proto do skupiny imunomodulancí. Má velmi slibné účinky na zklidnění očního zánětu, avšak pro některé vážnější nežádoucí účinky je jeho široké použití zatím limitované [29]. Podává se subkutánně, zpočátku denně.

Vyšetření před nasazením léčby a monitorování pacientova stavu

Základní informace o zdravotním stavu pacienta bychom měli mít k dispozici z vyšetření indikovaných pro objasnění etiologie nitroočního zánětu/uveitidy. K těm často patří RTG srdce a plic, sonografie břicha, někdy CT či MR mozku a další.

Před nasazením imunosupresivní léčby je doporučeno provést základní odběry ke kontrole zdravotního stavu pacienta. Patří mezi ně krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, biochemické vyšetření séra obsahující ionty (Na, K, Cl, ev. Mg), urea, kreatinin, jaterní testy (ALT, AST, GMT), glykémie, C-reaktivní protein a vyšetření moči (chemicky + sediment).

Stejná vyšetření používáme i k monitorování pacientova stavu během imunosupresivní/imunomodulační léčby a pacientovi měříme pravidelně krevní tlak. Odběry přizpůsobujeme zdravotnímu stavu pacienta a druhu použitého imunosupresiva. Nejčastěji se zpočátku odběry indikují po 4-6 týdnech, potom event. každých 3-6 měsíců.

U některých imunosupresiv je možné sledovat hladinu imunosupresiva v séru (cyklosporin A, takrolimus) a dávku upravit podle dosažené terapeutické hladiny.

Spolupráce s ošetřujícím lékařem pacienta (nejčastěji praktickým lékařem) je při monitorování pacientova stavu žádoucí.

Nežádoucí účinky léčby

Léčba očního onemocnění musí vždy brát v úvahu snášenlivost přípravku podávaného systémově. Naprostá většina imunosupresiv/imunomodulancí má celou řadu nežádoucích účinků – viz seznam níže. Nežádoucí účinky kortikosteroidní léčby jsou dobře známy. Z dalších imunosupresiv/imunomodulancí za zdůraznění stojí nefrotoxicita při léčbě cyklosporinem, potlačení krvevorbny a hemoragická cystitida u cyklofosfamidu, anafylaktická reakce u infliximabu a suicidální tendence u interferonu alfa. Při použití léků ovlivňujících imunitu je s postupem doby stále patrnější riziko vzniku různých typů nádorů.

Jak je patrné, škála nežádoucích účinků je široká a je třeba znát výhody a nevýhody léčiv při zvažování jejich indikace. Při spolupráci s ošetřujícím lékařem pacienta však lze nežádoucí účinky léčby dobře monitorovat.

Kortikosteroidy: zvýšení krevního tlaku, retence tekutin a sodíku, hypokalemičká alkalóza, porucha glukózové tolerance až manifestace diabetes mellitus, osteoporóza s rizikem fraktur, riziko avaskulární nekrózy hlavičky femuru, inhibice růstu u dětí (léčba delší než 6 měsíců), Cushingův syndrom, zvýšená chuť k jídlu, centripetální obezita, myopatie, tenká fragilní kůže, strie, akné, purpura, hirsutismus, hyperlipidémie, žaludeční vředová choroba, psychiatrické příznaky – deprese, třes, euforie, hyperaktivita, zpomalené hojení ran, zvýšené riziko infekce a/nebo reaktive latentní infekce (TBC, herpes), potlačení sekrece adrenokortikotropního hormonu – tlumení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, zvýšení srážlivosti krve, poruchy menstruace, vyšší incidence katarakty a glaukomu.

Cyklosporin A: subjektivní: parestezie, otoky, třes rukou, únava, bolesti hlavy, nauzea, nechutenství, pocity horka v oblasti žaludku; objektivní: zvýšená sedimentace, hypertenze, lehká anémie, hyperurikémie, hepatotoxicita, hydrosadenitida, hirsutismus, nefrotoxicita reverzibilní – kreatinin by neměl být vyšší o 30 % výchozí hodnoty, hypertrofická gingivitida, oportunní infekce, lymfomy.

Takrolimus: subjektivní: parestezie, otoky, třes rukou, únava, bolesti hlavy, nauzea, nechutenství; objektivní: zvýšená sedimentace, hypertenze, lehká anémie, hepatotoxicita, reverzibilní nefrotoxicita, oportunní infekce.

Mykofenolát mofetil: krvetvorba: leukopenie, anémie, trombocytopenie, lymfoproliferativní nádory, krvácení gastrointestinálního traktu, průjem, maligní nádory kůže, vypadávání vlasů, porucha renálních funkcí, hematurie, zvýšené riziko oportunních infekcí (kandidóza kůže a sliznic, cytomegalovirus, herpes simplex a zoster), sepse.

Cyklofosamid: leukopenie, myeloproliferativní a lymfoproliferativní nádory, hemoragická cystitida, nefrotoxicita, aktivace a reaktive infekčních chorob, při dlouhodobém podávání zvýšený výskyt nádorů močového měchýře a kožních malignit, dysfunkce gonád, padání vlasů (reverzibilní), syndrom suchého oka.

Azathioprin: leukopenie, anémie, trombocytopenie, artralgie, reverzibilní hepatotoxicita

Metotrexát: orgány krvetvorby: leukopenie, anémie, trombocytopenie, nauzea, zvracení, průjmy, jaterní dysfunkce (fibróza a cirhóza častěji u etyliků), kožní alergické projevy, fibróza plic, ulcerózní stomatitida, gastritida.

AntiTNF- α (infliximab): akutní reakce na infúzi včetně anafylaktického šoku a opožděná hypersenzitivní reakce, virové infekce (chřipkové onemocnění, herpetické infekce), poruchy imunitního systému, bolest hlavy, vertigo, dušnost, tíže na hrudi, únava, nauzea, průjmy, bolesti břicha, dyspepsie, exantém, pruritus, urtikarie, zvýšené pocení, suchost kůže.

Interferon- α : příznaky lehké chřipky, psychické změny: deprese, úzkostlivost či předrážděnost, poruchy spánku, suicidální tendence, leukopenie, lymfopenie, anémie, trombocytopenie, nauzea, zvracení, průjmy, jaterní dysfunkce, exantém, reakce v místě vpichu, dysfunkce štítné žlázy, infekční onemocnění, retinopatie – vatovitá ložiska podél retinálních cév, častěji na zadním pólu oka.

DISKUSE A ZÁVĚR

Autoimunitní nitrooční zánět zadního segmentu oka v mnoha případech dobře reaguje na protizánětlivou a imunosupresivní/imunomodulační léčbu. V případě špatné reakce na léčbu je třeba zvážit několik možností selhání:

a) Jde opravdu o autoimunitní onemocnění – je možné zcela vyloučit infekční etiologii zánětu? Toto dilema může nastat například v případě Lymské borreliózy, miliární tuberkulózy a podobně. Nutné je i vyloučení maskujících syndromů.

b) Byla dávka steroidů či jiných imunosupresiv/imunomu-

Tab. 3. Možnosti kombinace různých imunosupresiv

	KS	Azath	CF	MTX	CsA	Takrol	MMF	Inflix	INF- α
KS		+	+	+	+	+	+	+	+/-
Azath	+		-	-	+	+	-	+	-
CF	+	-		-	-	-	-	-	-
MTX	+	-	-		+	+	-	+	-
CsA	+	+	-	+		-	+	+	-
Takrol	+	+	-	+	-		+	+	-
MMF	+	-	-	-	+	+		+	-
Inflix	+	+	-	+	+	+	+		-
INF- α	+/-	-	-	-	-	-	-	-	

Vysvětlivky: KS – kortikosteroidy, Azath – azathioprin, CF – cyklofosfamid, MTX – methotrexát, CsA – cyklosporin A, Takrol – takrolimus, MMF – mykofenolát mofetil, Inflix – infliximab, INF- α – interferon α

lancí dostatečná? Z obavy před nežádoucími účinky systémové terapie dochází k nasazení dávek nižších, neúčinných, nebo k příliš rychlému snižování dávky ještě před možným termínem očekávaného nástupu účinku dané látky (cave pomalý nástup účinku cyklosporinu/takrolimu (až 14 dní), metotrexátu a mykofenolát mofetilu (až 8 týdnů) a podobně).

c) Nedošlo k nasazení léčby až v okamžiku, kdy opravdové zlepšení vzhledem k nevratnému poškození zrakového nervu či sítnice již nelze očekávat?

Pokud vyloučíme výše uvedené nejčastější možnosti sehlání léčby, nabízí se jako řešení zvýšení dávky podávaného imunosupresiva, jeho výměna za jiný přípravek či kombinace s dalšími preparáty s doplňujícími vhodnými vlastnostmi (viz tabulka 3).

Současné možnosti léčby uveitid se neustále rozšiřují. Každým rokem přibývají klinické studie založené na testování nových monoklonálních protilátek, cytokinů, kostimulačních molekul a dalších látek v léčbě autoimunitních onemocnění. Léčba, která se prokáže jako účinná u jiných typů systémové autoimunity (například u roztroušené sklerózy, u systémových vaskulitid a revmatologických onemocnění), často dostává své místo i v léčbě neinfekčních zrak ohrožujících uveitid. Typickým příkladem je nyní již i u nás používaný přípravek inhibující TNF- α .

Dalším lékem, který je nyní ve stadiu druhé a třetí fáze klinických studií léčby autoimunitních uveitid ve světě, je daclizumab (Zenapax). Jde o monoklonální protilátku inhibující účinky interleukinu(IL)-2. Podává se v počáteční intravenózní formě a po dvou dávkách se přechází při dobré toleranci léku na podávání subkutánní. Z pilotních studií se zdá, že je tento lék dobře tolerován a že významně snižuje aktivitu uveitidy [28, 49]. Ve stadiu klinických studií jsou i další biologické léky, zaměřené na ovlivnění kostimulačních a jiných molekul (např. alefacept (fúzní protein LFA-3/IgG1), abatacept (CTLA4-Ig), anakinra (anti-IL-1R), rituximab (anti-CD20), tocilizumab (anti-IL-6R) a řada dalších).

Ve stadiu experimentálním – na experimentálním modelu autoimunitní uveitidy (experimental autoimmune uveitis, EAU) u myši či krysy – je nabídka možných budoucích léků ještě širší. Je zde LX211 (známý i jako voclosporin či ISA247) – kalcineurinový inhibitor nové generace – snižující aktivitu EAU u krysy a inhibující lidské T-lymfocyty [9], farmakologická inhibice aldosa-reduktázy snižující EAU u krysy [48] a mnohé další zahrnující i genové terapie modifikující cytokinový profil hodavců [3, 4, 8, 23, 31, 47].

Pro praxi je klíčové si uvědomit, že žijeme v době, kdy léčit uveitidu neinfekční etiologie již není nepřekonatelný problém.

Účinné léky (jako například cyklosporin A) jsou nám plně k dispozici a to, že jsme „jenom oftalmologové“ nám již zdaleka není výmlouvou se lékům se systémovými imunosupresivními/immunomodulačními účinky vyhnout. Základem je mezioborová spolupráce s klinickými imunology, event. ošetřujícími lékaři našich pacientů s jejichž spoluprací je možné nežádoucí účinky imunosuprese snížit na minimum. Naším cílem musí být do budoucna snížit těch magických 10 % pacientů, kteří oslepnou z důvodu těžké, zrak ohrožující uveitidy.

LITERATURA

1. Cyclosporin a for posterior uveitis? JAMA, 1982; 247: 569.
2. **Accorinti, M., Pirraglia, M.P., Paroli, M.P., et al.:** Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. Jpn J Ophthalmol, 2007; 51: 191–196.
3. **Agarwal, R.K., Caspi, R.R.:** Rodent models of experimental autoimmune uveitis. Methods Mol Med, 2004; 102: 395–419.
4. **Agarwal, R.K., Kang, Y., Zambidis, E., et al.:** Retroviral gene therapy with an immunoglobulin-antigen fusion construct protects from experimental autoimmune uveitis. J Clin Invest, 2000; 106: 245–252.
5. **Androudi, S., Letko, E., Meniconi, M., et al.:** Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for uveitic macular edema. Ocul Immunol Inflamm, 2005; 13: 205–212.
6. **Biester, S., Deuter, C., Michels, H., et al.:** Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol, 2007; 91: 319–324.
7. **Bodaghi, B., Gendron, G., Wechsler, B., et al.:** Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: A retrospective monocentric study of 45 patients. Br J Ophthalmol, 2007; 91: 335–339.
8. **Caspi, R.R., Grubbs, B.G., Chan, C.C., et al.:** Genetic control of susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the mouse model. Concomitant regulation by MHC and non-MHC genes. J Immunol, 1992; 148: 2384–2389.
9. **Cunningham, M.A., Austin, B.A., Li, Z., et al.:** LX211 (voclosporin) suppresses experimental uveitis and inhibits human T-cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008; [e-pub ahead of print].
10. **Cunningham, M.A., Edelman, J.L., Kaushal, S.:** Intravitreal steroids for macular edema: The past, the present, and the future. Surv Ophthalmol, 2008; 53: 139–149.
11. **Diaz-Llopis, M., Garcia-Delpech, S., Salom, D., et al.:** Adalimumab therapy for refractory uveitis: A pilot study. J Ocul Pharmacol Ther, 2008; 24: 351–361.
12. **Foeldvari, I., Nielsen, S., Kummerle-Deschner, J., et al.:** Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: Results of a multinational survey. J Rheumatol, 2007; 34: 1146–1150.