

(165)

Leczenie systemowe autoimmunologicznego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka

Systemic management of autoimmune anterior uveitis

Artur Bacht¹, Mateusz Tłustochowicz²

¹Z Kliniki Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz

²Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: Autoimmune uveitis is an acute, recurrent, sight-threatening disease that can lead to severe visual loss and blindness. It requires systemic immunosuppressive therapy and continuous monitoring by ophthalmologist and rheumatologist. There are no universally accepted referral patterns for the treatment of endogenous uveitis. Most specialists indicate corticosteroids, methotrexate and cyclosporine A as the first use drugs. Anti-cytokine drugs are a new opportunity for the patients unresponsive to the conventional anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie tęczówki, nie-infekcyjne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, leczenie immunosupresyjne, leki antycytokinowe.

Key words: autoimmune uveitis, noninfectious anterior uveitis, immunosuppressive drugs, anti-cytokine drugs.

Zapalenie błony naczyniowej oka (z. b. n. o.) to termin określający zapalenie naczyniówki oka oraz struktur sąsiadujących. W praktyce klinicznej stosuje się anatomiczny podział z. b. n. o. Wyróżniamy przednie z. b. n. o. – wówczas proces zapalny dotyczy tęczówki i/lub ciała rzęskowego, oraz tylne z. b. n. o., kiedy zajęte są naczyniówka i siatkówka, a także zapalenie części pośredniej błony naczyniowej, gdy proces chorobowy jest ograniczony do ciała szklistego, obwodowej siatkówki i *pars plana* ciała rzęskowego. Sytuację, w której procesem chorobowym objęte są wszystkie odcinki błony naczyniowej, określamy terminem *panuveitis*.

Z. b. n. o. może mieć różnorodną etiologię, jednakże najczęściej (do 85%) stwierdza się autoimmunologiczne podłoże choroby, w tym u ok. 50% chorych stwierdza się współistniejącą chorobę o charakterze układowym. Drugim co do częstości czynnikiem etiologicznym są zakażenia, przy czym z. b. n. o. może występować w przebiegu zakażenia w obrębie narządu wzroku oraz jako odczynowe zapalenie naczyń w przebiegu zakażeń układu pokarmowego (*Salmonella sp.*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolica*), moczowego (*Chlamydia trachomatis*) i boreliozy. Najczęstsze czynniki etiologiczne z. b. n. o. przedstawia tabela I.

Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ang. anterior uveitis, AU) jest najczęstszą postacią z. b. n. o. i dotyczy ok. 52% przypadków (1). Częstość występowania wynosi według szacunków 17 osób na 100 000 rocznie. Wskaźnik jest wyższy, jeżeli

uwzględnimy AU jako powikłanie operacji usunięcia zaćmy. U większości chorych AU ma charakter autoimmunologiczny, przy czym u 50-86% z nich stwierdza się obecność antygenu HLA-B27, a u około 55% współistniejącą chorobę o charakterze układowym (2,3). Chorobą układową, z którą najczęściej współistnieje AU, jest zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Dzięki rozwojowi diagnostyki oraz wiedzy lekarzy reumatologów i okulistów o koincydencji jednostek chorobowych rozpoznawalność ZZSK u chorych na AU sięga 65%. Związek z obecnością antygenu HLA-B27 jest w tej grupie chorych bardzo wyraźny, jej częstość dochodzi do 90%. Aż u ok. 50% takich chorych rozpoznanie ZZSK stawiane jest dopiero po pierwszym rzucie AU (19). Etiologii nie udaje się ustalić u ok. 34% chorych (4).

Pierwsze objawy pojawiają się nagle. Choroba przebiega ostro, zazwyczaj dotyczy jednego oka, jej rzut trwa nie dłużej niż kilka miesięcy. Istnieje tendencja do nawrotów (70% przypadków), które mogą zająć drugą gałkę oczną. Do upośledzenia widzenia dochodzi u 23% chorych, a w 10-22% ma ono ciężki charakter i może doprowadzić do ślepoty (5).

Ze względu na dużą częstość współwystępowania zapalenia tęczówki i układowej choroby zapalnej leczeniem tej grupy pacjentów zajmuje się zazwyczaj zespół lekarski złożony z okulisty i reumatologa. Doświadczenie reumatologa jest tym bardziej przydatne, że u ok. 50% chorych leki stosowane miejscowo oraz kortykostero-

Czynniki endogenne	Czynniki egzogenne
Choroby układowe:	Wirusy:
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	<i>Herpes zoster</i>
zespół Reitera	<i>Herpes simplex</i>
łuszczycowe zapalenie stawów	<i>Cytomegalovirus</i>
reumatoidalne zapalenie stawów	HIV
młodzieńcze zapalenie stawów	Bakterie:
zespół Stilla	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
autoimmunologiczne zapalenia naczyń	prątki atypowe
toczeń rumieniowaty układowy	<i>Salmonella spp.</i>
sarkoidoza	<i>Schigella flexneri</i>
stwardnienie rozsiane	<i>Yersinia enterocolica</i>
nieswoiste zapalenia jelit	<i>Chlamydia trachomatis</i>
choroba Behçeta	Krętki:
zespół Sjögrena	<i>Treponema pallidum</i>
zespół Vogta-Koyanagi-Harady	<i>Borelia burgdorferi</i>
cewkowo-mięszkowe zapalenie nerek	
Schorzenia oczne:	Pasożyty:
<i>pars planitis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
zespół Fuchsa	<i>Toxocara spp.</i>
choroidopatia typu birdshot	
zapalenie współczulne	Grzyby:
ostra martwica siatkówki	kryptokoki
powikłania pooperacyjne	
Inne	
Chłoniaki	

Tab. I. Etiologia zapalenia tęczówki.

Tab. I. The etiology of anterior uveitis.

idy podawane ogólnie nie są wystarczająco skuteczne i istnieje konieczność wprowadzenia terapii lekami immunomodulującymi i/ lub immunosupresyjnymi (6).

Nie opracowano do tej pory jednolitych standardów leczenia systemowego chorych na autoimmunologiczne AU. Szczególne problemy stwarzają te przypadki, w których nie zdiagnozowano współistniejącej choroby układowej lub nasilenie zapalenia błony naczyniowej oka jest nieadekwatne do nasilenia choroby układowej. W okresie ostrym w leczeniu stosowane są miejscowo mydriatyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne; kortykosteroidy w iniekcjach okołogałkowych oraz leczenie systemowe. Możliwe powikłania AU, takie jak obrzęk plamki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, leczone są specyficznie dla poszczególnych stanów. W leczeniu przewlekłym, szczególnie wtedy, gdy dawka do 10-15 mg prednisonu na dobę jest nieskuteczna, stosuje się leki immunomodulujące z grupy DMARDs (ang. disease modifying anti-rheumatic drugs – leki modyfikujące przebieg choroby) oraz leki immunosupresyjne.

Kortykosteroidy

W ostrej fazie choroby lekiem z wyboru są kortykosteroidy. Ich dawkowanie zależy od nasilenia stanu zapalnego i współistniejących objawów spoza narządu wzroku. Stosuje się dawki do 1-1,5 mg/kg m. c. /dobę (maksymalnie 80 mg/dobę). Leczenie trwa zazwyczaj do 4-6 tygodni, jednakże uważa się, że powinno się je kontynuować aż do uzyskania remisji (1,5,13). W szczególnie ciężkich przypadkach można rozważyć dożylny puls metyloprednisonu 1g dziennie przez 3-5 dni.

Autorzy artykułu są zdania, że systemowa kortykosteroidoterapia dużymi dawkami powinna być prowadzona w ostrym okresie choroby. Dopiero po jego opanowaniu powinno się podjąć próbę stopniowego odstawienia kortykosteroidów systemowych i zastąpienia ich iniekcjami okołogałkowymi lub innymi formami miejscowymi, które należy kontynuować aż do osiągnięcia całkowitej remisji. Jednocześnie z rozpoczęciem terapii kortykosteroidami należy włączyć lek immunomodulujący. Przedłużanie czasu trwania steroidoterapii może być zasadne w przypadku wystąpienia innych (stawowych i pozastawowych) objawów choroby układowej.

Methotrexat

Z leków immunomodulujących w leczeniu przewlekłym najczęściej stosowany jest methotrexat (MTX), przez wielu autorów uważany za lek pierwszego rzutu (3). Nie przeprowadzono jednak do tej pory większych prospektywnych badań oceniających skuteczność tego leku. W badaniu z 1992 r. obserwowano 14 pacjentów opornych na systemową steroidoterapię, leczonych MTX 15 mg/tydzień, poprzedzonym pulsem 40 mg dożylnie (7). U wszystkich chorych stwierdzono remisję zapalenia. U 11 z nich stwierdzono także istotną poprawę wzroku. W innym badaniu z 1992 r. autorzy stwierdzili remisję u 17 z 22 pacjentów leczonych MTX 12,5 mg/tydzień, podczas gdy 5 nie zareagowało na leczenie (8). U 14 osób z tej grupy zdołano całkowicie odstawić kortykosteroidy. Szilard i wsp. opublikowali w 2003 r. wyniki leczenia skojarzonego MTX i prednisonem doustnie u 13 pacjentów z przewlekłym AU związanym z zespołem Reitera (9). Remisję uzyskano u 6 (46%) pacjentów. Podobne wyniki uzyskali Bom i wsp. w badaniu, które objęło 11 chorych z autoimmunologicznym AU o różnej etiologii (10). W największym jak do tej pory prospektywnym badaniu z MTX z 2003 r. Kaplan i wsp. stwierdzili skuteczność tego leczenia u 23 z 39 cho-

rych (59%), a w analizie wykluczającej chorych, którzy przerwali leczenie z powodu objawów ubocznych, skuteczność wzrosła nawet do 80% (11). Największą retrospektywną analizę dotyczącą leczenia MTX u chorych z autoimmunologicznym AU przeprowadzili Samson i wsp. w 2001 r. (12). Zebrali oni dane z 15 lat dotyczące 160 pacjentów. Stwierdzili, że leczenie to pozwoliło na długotrwałe utrzymanie remisji u 76% chorych, a u 56% na całkowite odstawienie kortykosteroidów. Leczenie musiało być przerwane ze względu na objawy uboczne u 18% chorych z tej grupy.

Według autorów MTX wydaje się szczególnie przydatny u chorych, u których stwierdzane są jednocześnie objawy zapalenia stawów. Obecnie MTX stosowany jest standardowo w dawce 10-25 mg na tydzień.

Cyklosporyna A

Niektórzy autorzy za lek pierwszego rzutu uważają cyklosporynę A (13). Pierwsze prace potwierdzające skuteczność tej terapii pochodzą z lat 80. Nussenblatt i wsp. potwierdzili skuteczność cyklosporyny w dużej dawce (10 mg/kg m. c. /dobę) u chorych z obustronnym autoimmunologicznym zapaleniem tęczówki, uzyskując długotrwałą remisję w 7 z 8 przypadków (14). Ci sami autorzy opublikowali w 1991 r. wyniki randomizowanego, podwójnie ślepego badania, w którym porównywano skuteczność leczenia cyklosporyną w standardowych dawkach (2-5 mg/kg m. c. /d) vs prednisonem (15). W badaniu wzięło udział 56 chorych, skuteczność tych leków okazała się porównywalna na poziomie ok. 45%. W 1996 r. Vitale i wsp. opublikowali retrospektywną analizę dotyczącą 50 pacjentów z AU leczonych cyklosporyną w monoterapii lub w połączeniu z prednizolonem i/ lub azatiopryną (16). Całkowitą remisję osiągnięto aż u 74% chorych, a pogorszenie wzroku obserwowano tylko u 12%. Była to jednak bardzo niejednorodna grupa, zarówno pod względem etiologii AU, schematu leczenia, jak i czasu obserwacji (od 6 do 64 miesięcy). Poza powyższymi pracami ukazało się jeszcze tylko kilka doniesień potwierdzających skuteczność leczenia cyklosporyną A w AU, dotyczących kilkusobowych grup chorych lub pojedynczych przypadków, w tym doniesienie polskich autorów z 1992 r. (17).

Obecnie rekomendowane dawki cyklosporyny A w leczeniu autoimmunologicznego AU to 2-5 mg/kg m. c. /dobę. Ze względu na możliwe działania uboczne, takie jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji nerek i wątroby, hirsutyzm, obrzęk dziąseł, wyższe dawki nie są obecnie stosowane w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Sulfasalazyna

U chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych za lek immunomodulujący pierwszego rzutu uważana jest sulfasalazyna. Ponieważ aż 65% chorych na AU ze współistniejącą chorobą układową to chorzy na ZZSK, w tej grupie często stosowana jest właśnie sulfasalazyna. Lek ten wydaje się także lekiem z wyboru u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. W dostępnej literaturze anglojęzycznej znaleźć można jednak tylko dwie prace oparte na badaniach kilkunastoosobowych grup chorych, potwierdzające skuteczność sulfasalazyny w zmniejszeniu częstości występowania i nasilenia nawrotów AU (17,18).

Sulfasalazyna najchętniej stosowana jest w AU w terapii skojarzonej z innymi lekami z grupy DMARDs. Standardowe dawkowanie to 2 g na dobę w 2 dawkach podzielonych.

Azatiopryna

Innym lekiem stosowanym w AU jest azatiopryna. Badania potwierdzające jej skuteczność pochodzą z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych, jednakże przeprowadzane były na małych, niekontrolowanych i niejednorodnych grupach. W ostatnim okresie, poza badaniami dotyczącym zastosowania azatiopryny w leczeniu choroby Behçeta, nie publikowano prac na ten temat.

Obecnie azatiopryna w AU używana jest głównie w terapii skojarzonej z innym lekiem immunomodulującym (np. MTX lub cyklosporyna A) (19). Azatioprynę dawkuje się standardowo 1-3 mg/kg m. c. /dobę.

Mykofenolat mofetilu

Nowym lekiem wprowadzonym do leczenia autoimmunologicznego AU jest mykofenolat mofetilu (MMF). W jednej z pierwszych prac z 1999 r. potwierdzono jego skuteczność u 10 z 11 chorych na AU niereagujących na dotychczasowe leczenie cyklosporyną i/ lub azatiopryną (20). Wyniki pracy Baltatazisa i wsp. z 2003 r. były nieco mniej optymistyczne. Sprawdzono skuteczność MMF w retrospektywnej analizie 54 pacjentów z różnymi postaciami AU (21). U 75% z nich osiągnięto zadowalający efekt terapeutyczny, dawkując 1-3 g/dobę. U 54% udało się zmniejszyć dawkę kortykosteroidów do ≤ 5 mg. W innym badaniu z 2003 r., obejmującym 14 pacjentów z ciężkim przebiegiem AU, stwierdzono poprawę wzroku po włączeniu MMF u 25% chorych, zahamowanie postępu zmian u 75%, u pozostałych 25% chorych leczenie okazało się nieskuteczne (22). Stwierdzono także dużą skuteczność tego leku w połączeniu z cyklosporyną (sukces terapeutyczny u 6 z 7 pacjentów).

MMF używany jest w Polsce do leczenia chorób układowych od niedawna, a doświadczenia w jego stosowaniu są niewielkie. Najprawdopodobniej stanie się on alternatywą w przewlekłej terapii u chorych niereagujących na dotychczasowe leczenie lub mających przeciwwskazania do stosowania methotrexatu i cyklosporyny A.

TNF-alfa blokery

Duże nadzieje wiąże się z leczeniem antycytokinowym, szczególnie że potwierdzono podwyższone poziomy TNF- α , IL-12 i aktywowanych limfocytów CD3+ zarówno w surowicy, jak i w cieczy wodnistej oka u chorych na autoimmunologiczne AU (23).

W badaniu z 2003 r. El-Shabrawi i wsp. prowadzili terapię infliximabem u 9 pacjentów z AU i współistniejącymi różnymi chorobami układowymi, leczonych dotychczas przynajmniej jednym lekiem z grupy DMARDs bez efektu. Remisję uzyskano średnio po 12 dniach u pacjentów ze spondyloartropatią i po 39 dniach u pacjentów z młodzieńcym zapaleniem stawów. W tej grupie remisja po 3 wlewach utrzymała się średnio 5,5 miesiąca. Jedyne jeden pacjent z chorobą Stilla nie zareagował na leczenie. Ci sami autorzy przeprowadzili wcześniej podobne badanie u 7 chorych z autoimmunologicznym zapaleniem błony naczyniowej oka i dodatnim HLA-B27, bez zdiagnozowanej choroby układowej. U wszystkich chorych uzyskano remisję (u 6 po pierwszym wlewie, u 1 po dwóch wlewach). Nawrót zapalenia po średnio 5 miesiącach wystąpił u 4 pacjentów, u pozostałych trzech remisja utrzymywała się przez cały okres obserwacji, tj. przez 18 miesięcy.

W badaniu z etanerceptem, przeprowadzonym z udziałem 10 dzieci chorych na młodzieńcze zapalenie stawów z dodatnimi przeciwciałami przeciwjądrowymi, które leczone były do tej pory MTX i/ lub cyklosporyną bez efektu, stwierdzono zmniejszenie stanu zapal-

nego w obrębie błony naczyniowej oka u 36% z nich, brak zmian u 43% i pogorszenie u 21% (21). W ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu z etanerceptem analizowano skuteczność tego leku u 20 pacjentów z autoimmunologicznym AU leczonych od co najmniej 3 miesięcy MTX (9). Nie stwierdzono różnic w zapobieganiu nawrotom między grupą MTX a grupą MTX + etanercept.

Inne leki

Istnieją pojedyncze doniesienia o stosowaniu także innych leków immunomodulujących i immunosupresyjnych w leczeniu autoimmunologicznego AU. Wśród tych preparatów należy wymienić dwa leki z grupy leków alkilujących: Cyklofosfamid oraz Chlorambucil. Okazały się one szczególnie skuteczne w terapii krótkotrwałej u chorych, u których nie udało się indukować remisji za pomocą kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych (23). W codziennej praktyce oddziałów reumatologicznych w Polsce stosowany jest Cyklofosfamid w pulsach dożylnych, najczęściej 1 g w miesiącu, w łącznej dawce do 6 g. Możliwa jest także terapia przewlekła doustna w dawkach 50-150 mg dziennie, mająca szczególne zastosowanie w przypadkach AU w przebiegu autoimmunologicznych zapaleń naczyń lub tocznia rumieniowatego układu. Ze względu na działania uboczne (w tym potencjalne działanie karcynogenne i supresję szpiku) konieczna jest regularna internistyczna kontrola leczonych chorych. Ukazały się także pojedyncze prace opisujące skuteczność takich leków, jak Tacrolimus (FK506), monoklonalne przeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym limfocytów, preparaty immunoglobulin. Leki te nie weszły dotychczas do praktyki klinicznej.

Osobnym zagadnieniem wydaje się leczenie powikłań ocznych choroby Behçeta. Choroba Behçeta to autoimmunologiczne zapalenie naczyń charakteryzujące się zajęciem gałki ocznej (głównie błony naczyniowej oka), błon śluzowych i skóry. Choroba ta występuje w basenie Morza Śródziemnego, na Bliskim Wschodzie i w Japonii, w Polsce notowane były pojedyncze zachorowania. W tym przypadku znacznie większa wydaje się skuteczność inhibitorów TNF-alfa i innych leków immunomodulujących niż w pozostałych przypadkach autoimmunologicznego AU. Dodatkowo istnieją liczne doniesienia o skuteczności interferonu-alfa i kolchicyny, które nie są stosowane w innych postaciach AU (17).

Podsumowanie

Autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka jest dużym problemem zarówno diagnostycznym, jak i leczniczym. Ze względu na nawrotowy charakter i liczne powikłania mogące trwale upośledzać czynność narządu wzroku wskazane jest wczesne i agresywne leczenie tego schorzenia. Jego skuteczność zależy od ścisłej współpracy okulisty i reumatologa.

Dotychczasowe doświadczenia nie pozwalają sformułować jednoznacznych standardów postępowania, szczególnie w przypadkach, w których nie udaje się zidentyfikować układowego podłoża choroby. Dostępne piśmiennictwo nie daje także jednoznacznych odpowiedzi na pytania o skuteczność i wskazania dotyczące stosowanych leków systemowych. Problemy te związane są przede wszystkim z niewielką liczbą przeprowadzonych prospektywnych badań, niewielkimi grupami pacjentów objętych obserwacją, a także z różnorodnością schorzeń mogących być czynnikiem etiologicznym z. b. n. o.

Według nas leczenie systemowe powinno być wprowadzone jak najwcześniej, po wykluczeniu egzogennej etiologii choroby.

W fazie ostrej zastosowanie mają kortykosteroidy, a w przypadkach opornych na steroidoterapię – leki alkilujące. Dawka steroidów powinna być w miarę możliwości jak najszybciej zredukowana do dawki podtrzymującej, a preparaty systemowe należy zastępować miejscowymi lub iniekcjami okołogałkowymi. Jednocześnie do leczenia włączone powinny być leki z grupy DMARDs i/ lub immunosupresyjne. Za leki pierwszego rzutu można uznać methotrexat i cyklosporynę A. Methotrexat znajduje zastosowanie przede wszystkim w przypadkach z towarzyszącym zapaleniem stawów. Jest to lek szczególnie przydatny w terapii przewlekłej, ze względu na stosunkowo niewielkie działania niepożądane i dobrą tolerancję. Cyklosporyna A jest lekiem o skuteczności potwierdzonej w prospektywnym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu przeprowadzonym z udziałem dość licznej grupy pacjentów. Lek ten wydaje się szczególnie przydatny u chorych bez innych uchwytanych objawów choroby układowej. Może on być także alternatywą terapeutyczną u młodych kobiet planujących macierzyństwo (methotrexat jako antymetabolit kwasu foliowego jest w tych przypadkach przeciwwskazany). Pozostałe leki stosowane w leczeniu autoimmunologicznego z. b. n. o. mają zastosowanie głównie w terapii skojarzonej oraz jako leki drugiego rzutu.

Mimo agresywnego leczenia skuteczność zapobiegania nawrotom AU według dostępnego piśmiennictwa i naszych własnych doświadczeń sięga jedynie 50-75%. Nową nadzieją dla chorych, u których klasyczne leki przeciwreumatyczne są nieskuteczne, mogą być leki z grupy leków biologicznych. Obecnie w Polsce zarejestrowane są dwa preparaty, Infliximab i Etanercept, będące swoistymi blokerami prozapalnej cytokiny TNF-alfa. Ostatnio rozszerzono wskazania do stosowania tych preparatów o leczenie ZZSK, które jest najczęstszą przyczyną autoimmunologicznego AU. Pierwsze doświadczenia z tymi lekami są bardzo zachęcające i potwierdzają ich skuteczność w ponad 90%. Są to jednak leki działające objawowo i nie należy się spodziewać długotrwałych remisji, a dodatkowym ograniczeniem ich stosowania jest bardzo wysoka cena kuracji. Leki biologiczne znajdą najprawdopodobniej zastosowanie w leczeniu okresów zaostrzenia, a także u chorych niereagujących na dotychczasowe leczenie lub mających przeciwwskazania do klasycznych leków przeciwreumatycznych.

PIŚMIENNICTWO:

- Rodriguez A., Calonge M., Pedroza-Seres M. et al.: *Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center*. Arch. Ophthalmol., 1996; 114: 593-599.
- Huhtinen M., Repo H., Laasila K. et al.: *Infectious background of patients with a history of acute anterior uveitis*. Ann. Rheum. Dis., 2002; 61: 1012-1016.
- Martin T. M., Smith J. R., Rosenbaum J. T.: *Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies*. Curr. Op. Rheum., 2002; 14: 337-341.
- Smith J. R., Rosenbaum J. T.: *Management of uveitis. A rheumatologic perspective*. Arthritis. Rheum., 2002; 46: 309-318.
- Rothova A., Suttorp-van Schulten M. S., Frits Treffers W.: *A causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease*. Br. J. Ophthalmology., 1996; 80: 332-336.
- Power W., Rodriguez A., Pedroza-Seres M.: *Outcomes in anterior uveitis associated with the HLAB27 haplotype*. Ophthalmology, 1998; 105: 1646-1651.

7. Holz F. G., Krastel H., Breitbart A. et al.: *Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids*. Ger. J. Ophthalmol., 1992; 1: 142-144.
8. Shah S., Lowder C. Y., Schmitt M. A. et al.: *Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease*. Ophthalmology, 1992; 99: 1419-1423.
9. Kiss S., Letko E., Qamruddin S., Baltatzis S. et al.: *Long-term progression, prognosis and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome*. Ophthalmology, 2003; 110: 1764-1769.
10. Bom S., Zamiri P., Lichtman S.: *Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis*. Ocul. Immunol. Inflamm., 2001; 9 (1): 35-40.
11. Kaplan-Messas A., Barkana Y., Avni I.: *Methotrexate as a first line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis*. Ocul. Immunol. Inflamm., 2003; 11: 131-139.
12. Samson C. M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C. S.: *Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients*. Ophthalmology, 2001; 108: 1134-1139.
13. Anglade E., Whitcup S. M.: *The diagnosis and management of uveitis*. Drugs, 1995; 49 (2): 213-223.
14. Nussenblatt R., Palestine A. G., Rook A. H. et al.: *Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A*. Lancet, 1983; 2: 235-238.
15. Nussenblatt R., Palestine A. G., Chan C. C. et al.: *Randomized double-masked study of cyclosporine compared to prednisone in the treatment of endogenous uveitis*. Am. J. Ophthalmol., 1991; 112: 138-146.
16. Vitale A. T., Rodriguez A., Foster C. S.: *Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis*. Ophthalmology, 1996; 103: 365-373.
17. Trzcińska-Dąbrowska Z.: *Cyclosporine in the treatment of uveitis*. Klin. Oczna, 1992; 94: 133-134.
18. Breitbart A., Bauer H., Hrstel H., Brado B., Pezzutto A.: *Sulfasalazine in recurrent anterior uveitis: a new therapeutic strategy*. Arthritis. Rheum., 1993; 36: S225.
19. Munoz-Fernandez S., Hidalgo V., Fernandez-Melon J. et al.: *Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period*. J. Rheumatol., 2003; 30: 1277-1279.
20. Larkin G., Lightman S.: *Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease*. Ophthalmology, 1999; 106: 370-374.
21. Baltatzis S., Tufail F., Yu E. N. et al.: *Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders*. Ophthalmology, 2003; 110: 1061-1065.
22. Lau C. H., Comer M., Lightman S.: *Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation*. Clin. Exper. Ophthalmol., 2003; 31 (6): 487-491.
23. Durrani K., Papaliodis G. N., Foster C. S.: *Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety*. Ophthalmology, 2004; 111: 960-965.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.01.2005 r. (676).

Zakwalifikowano do druku 30.09.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Artur Bachta
 Klinika Reumatologii WIM CSK MON
 ul. Szaserów 128
 00-909 Warszawa