

(22)

Leczenie biologiczne przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej w wieku rozwojowym

Biological Treatment of Chronic Non-infectious Uveitis in the Developmental Age

Anna Niwald, Mirosława Grałek, Katarzyna Piasecka, Ewa Lipiec

Oddział Okulistyki Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: dr hab. n. med. Anna Niwald

Abstrakt: Cel: Ocena wyników stosowania leków biologicznych w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej u dzieci i młodzieży.

Materiał i metody: 8 dzieci (5 dziewczynek, 3 chłopców) leczonych biologicznie (Humira, Remicade), po uprzednim stosowaniu leków pierwszej i drugiej linii terapeutycznej. Zmiany obuoczne występowały u 6 dzieci, jednooczne u 2 dzieci (14 oczu). W celu rozpoznania nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej i do oceny efektów leczenia wykorzystano badania okulistyczne i badania z zakresu diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej. Średni czas leczenia biologicznego wynosił 12,8 miesięcy.

Wyniki: W badanej grupie dzieci zmniejszyła się liczba nawrotów choroby do średniej wartości 0,57. Ostrość wzroku uległa poprawie u wszystkich dzieci i wynosiła średnio 0,79. Powikłania oczne wystąpiły w 4 oczach, ogólne u 3 dzieci.

Wnioski: Terapia biologiczna nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej u dzieci nie jest w istocie leczeniem przyczynowym, tj. ukierunkowanym na czynniki etiologiczne. Wpływa jednak na patomechanizm choroby, silnie modyfikując jej przebieg, tym samym zmniejszając objawy i łagodząc skutki.

Słowa kluczowe: dzieci, nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, immunosupresja, leczenie biologiczne, działania niepożądane.

Abstract: Aim: Evaluation of the results of treatment of chronic non-infectious uveitis with biologic agents in children and adolescents.

Materials and Methods: 8 children (5 girls, 3 boys) treated with biologics (Humira, Remicade) after previous treatment with first and second therapy lines drugs. Binocular changes were observed in 6 children, monocular changes in 2 children (14 eyes). For the diagnosis of non-infectious uveitis and to evaluate the effects of treatment, the ophthalmic examination and research of the laboratory diagnosis and imaging were used. The average time of biological treatment was 12.8 months.

Results: In the examined group of children the number of relapses of the disease (an average of 0.57) has decreased. Visual acuity has improved in every child (mean V = 0.79). Ocular complications occurred in 4 eyes, general complications in 3 children.

Conclusions: Biological therapy of non-infectious uveitis in children is not causal treatment indeed, focused on the ethological factors. However, it influences the patomechanism of disease, strongly modifying its course thus reducing this symptoms and easing this effects.

Key words: children, non-infectious uveitis, juvenile idiopathic arthritis, immunosuppression, biologic therapy, side effects.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Wstęp

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) u dzieci może mieć różną etiologię, dotyczyć pojedynczych struktur błony naczyniowej (BN) lub obejmować całe wnętrze gałki ocznej, a przebieg choroby może być ostry lub przewlekły, z nawrotami (1-5). Nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej (NZBN), występujące u większości dzieci (69% - 95%), są wywołane czynnikami zewnątrzpochodnymi (urazy, oparzenia chemiczne) lub wewnątrzpochodnymi (choroby układowe, choroby immunologiczne, idiopatyczne) (6). Główną przyczyną NZBN u dzieci jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), dotyczy około 10% do 45% pacjentów z MIZS (7-9). Często jednak zapalenie błony naczyniowej oka nie wiąże się z chorobą podstawową i jest

określane wówczas jako idiopatyczne (10). U 40% młodocianych pacjentów NZBN ma charakter idiopatyczny. Szczególnie dużo trwałych uszkodzeń łączy się z przewlekłym (trwającym powyżej 3 miesięcy) ZBN. Szacuje się, że 25%-33% przypadków zapalenia błony naczyniowej oka przebytych w dzieciństwie, powoduje poważną, trwającą przez całe życie niepełnosprawność wzrokową (5, 11).

Wybór metody leczenia NZBN jest zależny od aktywności, przebiegu i czasu trwania choroby oraz od wystąpienia ryzyka powikłań ocznych. Interdyscyplinarny przewodnik postępowania terapeutycznego w ZBN, opracowany i zmodyfikowany w latach późniejszych przez Heiligenhausa i wsp. (12), ustala trzystopniową linię działań leczniczych. Obecnie jest to po-

wszecznie obowiązujący standard leczenia NZBN (9). Pierwsza linia terapeutyczna obejmuje kortykosteroidoterapię miejscową i systemową, stosowaną w monoterapii. Steroidy aplikowane systemowo nie powinny być używane dłużej niż 12 tygodni, ze względu na ryzyko powikłań ogólnoustrojowych. Druga linia terapeutyczna jest wdrażana po 12 tygodniach, wobec braku efektu kortykosteroidoterapii, reaktywacji procesu zapalnego, w razie wystąpienia efektów niepożądanych związanych z leczeniem oraz powikłań ZBN. Wykorzystywane są klasyczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby (syntetyczne LMPCh) (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDs) i inne nowe leki immunosupresyjne (Cyklosporyna A). Methotrexat (MTX) jest podstawowym immunosupresantem w tej grupie leków. Brak zadowalającego wyniku terapeutycznego po 16 tygodniach klasycznego leczenia immunomodulującego (brak remisji, wznowienie procesu zapalnego, narastanie powikłań ocznych) stanowi wskazanie do włączenia trzeciej linii terapeutycznej, tj. biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby – biologicznych LMPCh (ang. biologic DMARDs). Pierwszoplanowym lekiem trzeciego rzutu jest adalimumab (Humira), ludzkie przeciwciała monoklonalne, należące do inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. Tumor Necrosis Factor α – TNF α). Humira jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w przewlekłym, nieinfekcyjnym zapaleniu przedniego odcinka BN, w tym do leczenia NZBN związanego z MIZS (9, 13-15).

Cel

Celem przeprowadzonych przez nas badań, była ocena wyników leczenia NZBN o przewlekłym przebiegu z wykorzystaniem trzeciej linii terapeutycznej, u dzieci.

Material i metody

Badaniami retrospekcyjno-prospektywnymi objęto 8 dzieci (5 dziewczynek i 3 chłopców), leczonych uprzednio kortykosteroidami i syntetycznymi LMPCh z powodu NZBN. U części pacjentów kontynuowano terapię rozpoczętą w innych ośrodkach. Zmiany zapalne BN były obecne w 14 oczach, obuocznie wystąpiły u 6 dzieci, jednoocznie (oko lewe) u 2 dzieci. Pierwsze objawy ZBN pojawiły się między 5 a 13 rokiem życia (śr. 10 rok życia). ZBN w przebiegu MIZS rozpoznano u 2 dzieci, ZBN o charakterze idiopatycznym u 6 dzieci. Ludzki antygen leukocytny B27 (ang. Human Leucocyte Antygen B27 – HLA B27) był obecny u 3 leczonych, u jednego stwierdzono podwyższone miano przeciwciał przeciwdądrowych (ang. Anti-Nuclear Antibodies – ANA). U wszystkich dzieci przeprowadzono standardowe kliniczne badania okulistyczne i badania dodatkowe. Określano ostrość wzroku, wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego, stan poszczególnych odcinków błony naczyniowej w lampie szczelinowej, z użyciem soczewki Volka i oftalmoskopu pośredniego. Ocenę aktywności zapalenia w przedniej części BN przeprowadzano zgodnie z kryteriami standaryzacji nomenklatury zapalenia błony naczyniowej oka (ang. Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN), w stopniach od 0 do 4, w zależności od liczby komórek zapalnych obecnych w polu o wymiarach 1x1 mm szczeliny świetlnej biomikroskopu (1). Ocenę intensywności zmian zapalnych w części pośredniej BN dokonywano wg 9-stopniowej skali, przeznaczanej do standaryzacji stopnia

przymglenia ciała szklistego w ZBN. Badanie wykonywano w oparciu o wizualizację fotograficzną dna oka, z uwzględnieniem widoczności tarczy nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki (16, 17). W zależności od indywidualnie stwierdzanych zmian zapalnych i ryzyka wystąpienia powikłań ocznych wykonywano także badania optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography – OCT) siatkówki i nerwu wzrokowego, angiografię opartą na optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography Angiography – angio-OCT), angiografię fluoresceinową (ang. Fluorescein Angiography – AF) oraz badania ultrasonograficzne (USG) gałki ocznej i oczodołu. Zapalenie BN było usytuowane w części przedniej u 8 dzieci, w części pośredniej u 6 dzieci, w tym u jednego dziecka proces zapalny objął również część tylną BN.

Wskazaniem do dodatkowego włączenia leków trzeciego rzutu było utrzymujące się aktywne ZBN wynikłe z braku reakcji, niewystarczającej reakcji lub reaktywacji choroby podczas leczenia kortykosteroidami i syntetycznymi LMPCh, wystąpienie efektów niepożądanych po leczeniu, a także nowe powikłania ZBN. U każdego leczonego dziecka przed podjęciem terapii z wykorzystaniem biologicznych LMPCh, poza podstawowymi badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, płytki krwi, OB, CRP, AspAT, ALAT, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie elektrolitów w surowicy, badanie ogólne moczu), przeprowadzono próbę tuberkulinową lub test Quantiferon, określano obecność antygenu HBs, poziom przeciwciała anty-HCV, obecność antygenu wirusa HIV, wykonano też rtg klatki piersiowej i badanie ekg, a także obowiązkowo wykonywano badanie pediatryczne/reumatologiczne. U 7 dzieci zastosowano adalimumab (Humira), u jednego (leczonego w latach wcześniejszych) infliksymab (Remicade). Biologiczne LMPCh kojarzono z MTX lub Cyklosporyną. Humirę podawano podskórnie, co 2 tygodnie, w dawce 24 mg/m² powierzchni ciała (średnio 20 mg) u dzieci w wieku 2-12 lat, a u starszych dzieci w wieku od 13 do 17 lat w dawce 40 mg. Remicade stosowano dożylnie w dawce 3-10 mg/kg masy ciała co 4-8 tygodni (lek dozwolony u dzieci powyżej 6 roku życia). MTX ordynowano doustnie w dawce 15mg/m² powierzchni ciała/tydzień. Cyklosporynę A aplikowano doustnie w dawce początkowej 2-3 mg/kg masy ciała; nie przekraczano dawki 5 mg/kg masy ciała. Podanie leku biologicznego odbywało się w warunkach hospitalizacji i było każdorazowo poprzedzone konsultacją reumatologiczną (pediatryczną). Dzieci miały możliwość zgłoszenia się do tut. oddziału/poradni okulistycznej w razie pojawienia się jakichkolwiek niepokojących objawów okulistycznych lub innych.

Wyniki

Wyniki leczenia NZBN z wykorzystaniem trzech linii terapeutycznych przedstawiono w kolejnych tabelach (tab. I, tab. II, tab. III).

Analizując uzyskane dane zwraca uwagę fakt, że rodzaje stosowanej terapii (kortykosteroidoterapia miejscowa i systemowa, syntetyczne oraz biologiczne LMPCh) mogą wpływać na stan narządu wzroku i częstość nawrotów oraz na kondycję zdrowotną dziecka. U pacjentów leczonych kortykosteroidami miejscowo i/lub systemowo obserwowano częściej powikłania oczne, wyraźnie obniżające ostrość wzroku oraz ogólne niepożądane objawy związane z oddziaływaniem tych leków na or-

Lek kortykosteroid systemowo/ liczba dzieci Drug systemic corticosteroid/ number of children	Dexaven/ Solu-Medrol/ Encorton/ Metypred/ Calcort	8/8
Liczba nawrotów śr. 3/ number of recurrences mean 3		2-4
Ostrość wzroku Snellen/ liczba oczu śr. 0,56 Visual acuity Snellen/ number of eyes mean 0.56	1,0	4/14
	0,9-0,6	4/14
	0,5-0,2	4/14
	<0,2	2/14
Powikłania oczne/ liczba oczu Ocular complications/number of eyes	Jaskra/ Glaucoma	3/14
	Zaćma/ Cataract	5/14
	Zrosty tylne/ Posterior synechiae	3/14
	Keratopatia taśmowata/ Band keratopathy	3/14
	Torbielowaty obrzęk plamki/ Cystoid macular oedema	5/14
Powikłania ogólne/ liczba pacjentów General complications/ number of patients	Otyłość/ Obesitas	3/8
	Zaburzenia glikemii/ Disorders of glicemia	1/8
	Opóźnienie wzrastania/ Growth retardation	1/8
	Depresja/ Depression	2/8

Tab. I. Wyniki leczenia kortykosteroidami – pierwsza linia terapeutyczna.

Tab. I. The results of treatment with corticosteroids – the first line of therapy.

Lek syntetyczny LMPCh/ liczba dzieci Drug Synthetic DMARDs/ number of children	Methotrexat/ Methotrexate 3/8	Methotrexat/ Cyklosporyna Methotrexate/ Cyclosporinum 3/8	Cyklosporyna/ Cyclosporinum 2/8	8/8
Liczba nawrotów śr.2/ number of recurrences mean 2				1-3
Ostrość wzroku Snellen/ liczba oczu śr.0,59 Visual acuity Snellen/ number of eyes mean 0.59	1,0			4/14
	0,9-0,6			6/14
	0,5-0,2			3/14
	< 0,2			1/14
Powikłania oczne/ liczba oczu Ocular complications/ number of eyes	Jaskra/ Glaucoma			1/14
	Zrosty tylne/ Posterior synechiae			2/14
	Torbielowaty obrzęk plamki/ Cystoid macular oedema			1/14
	Błona nasiatkówkowa/ Epiretinal membrane			1/14
Powikłania ogólne/ liczba pacjentów General complications/ number of patients	Brak/ Lack			–

Tab. II. Wyniki leczenia syntetycznymi LMPCh – druga linia terapeutyczna.

Tab. II. The results of treatment with synthetic DMARDs – the second line of therapy.

ganizm rosnącego dziecka. W związku ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych u dzieci leczonych kortykosteroidami, w ostatnim czasie stosowano głównie deflazacort (Calcort), doustnie, który zmniejsza zagrożenie pojawienia się objawów niepożądanych (w Polsce lek dostępny na import docelowy). W czasie leczenia wynoszącego od 3 do 19 miesięcy (śr. 7 miesięcy) wystąpiły 2-4 nawroty choroby (śr. 3). Obecnie czas stosowania leków pierwszej linii terapeutycznej nie przekracza 12 tygodni. Leki drugiej linii terapeutycznej po-

wodowały mniej powikłań ocznych i brak ogólnych niepożądanych efektów w porównaniu z lekami pierwszej linii. Leczenie syntetycznymi LMPCh stosowanymi w monoterapii trwało od 2 do 14 miesięcy (śr. 6,6 miesiąca), w tym czasie pojawiły się 1-3 nawroty choroby (śr. 2). Aktualnie tę terapię ogranicza się do 4 miesięcy. Wyniki leczenia biologicznymi LMPCh, stanowiącymi trzecią linię terapeutyczną i podawanymi w skojarzeniu z syntetycznymi LMPCh wskazały, że immunomodulacja łączona wywoływała najmniej powikłań ocznych i umożliwiła poprawę

Lek biologiczny/ liczba pacjentów Biological agent/ number of patients	Humira 7/8		Remicade 1/8	8/8
Immunomodulacja łączona/ liczba pacjentów Combined immunomodulation/ number of patients	Humira + Methotrexat/ Humira + Methotrexate 5/8	Humira + Cyclosporyna/ Humira + Cyclosporinum 2/8	Remicade + Methotrexat/ Remicade + Methotrexate 1/8	8/8
Liczba nawrotów śr. 0,57/ numer of recurrences mean 0.57				0-2
Ostrość wzroku Snellen/ liczba oczu śr.0,79 Visual acuity Snellen/ number of eyes mean 0,79	1,0			8/14
	0,9-0,6			3/14
	0,5-0,2			3/14
	< 0,2			–
Powikłania oczne /liczba oczu Ocular complications/ number of eyes	Jaskra/ Glaucoma			1/14
	Zrosty tylne/ Posterior synechiae			3/14
Powikłania ogólne/ liczba pacjentów General complications/ number of patients	Wypadanie włosów/ Hair loss			1/8
	↑ ASPAT ↑ ALAT			1/8
	Leukopenia, niedokrwistość/ Leukopenia, anemia			1/8

Tab. III. Wyniki leczenia biologicznymi LMPCh – trzecia linia terapeutyczna.

Tab. III. The results of treatment with biologics DMARDs – the third line of therapy.

ostrości wzroku. Ze względu na stwierdzone zaburzenia metaboliczne, stosowanie leków trzeciej linii terapeutycznej wymagało wnikliwej oceny biochemicznej i pediatrycznej leczonych dzieci. Czas leczenia biologicznymi LMPCh wynosił 8-18 miesięcy (średnio 12,8 miesiąca). Dzieci, u których doszło do cofnięcia się procesu zapalnego BN pozostają nadal pod systematyczną, indywidualną kontrolą okulisty. Czynimy to ze względu na nieznaną etiologię choroby i możliwość jej nawrotu w odległym okresie obserwacji lub pojawienia się zmian ocznych związanych z MIZS. Zmiany zapalne w obrębie BN mogą niejednokrotnie wyprzedzać o kilka – kilkanaście miesięcy wystąpienie choroby stawów. NZBN może być pierwszym symptomem MIZS u około 10% dzieci. Nasze postępowanie jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi (14).

Omówienie

Zastosowanie u dzieci i młodzieży z przewlekłym NZBN leków biologicznych, wymaga kompleksowego, interdyscyplinarnego postępowania medycznego przed podjęciem decyzji o włączeniu tego leczenia i podczas całego okresu trwania terapii. Decyzje odnośnie kwalifikacji do leczenia, związane ze stanem ogólnym zdrowia, podejmuje pediatra/reumatolog/kardiolog/neurolog i inni specjaliści zajmujący się pacjentami w wieku rozwojowym, na podstawie oceny klinicznej i wyników badań dodatkowych. Monitorowanie dynamiki zmian w narządzie wzroku z wykorzystaniem różnych metod badawczych, w tym systemu cyfrowego obrazowania dna oka, niezbędne do prawidłowej oceny postępu działań terapeutycznych (14), jest domeną okulistów. Leczenie przewlekłego NZBN z wykorzystaniem leków biologicznych modulujących przebieg choroby jest długoterminowe, o tym rodzice dziecka powinni być poinformowani przed podjęciem kuracji. Łączne zastosowanie adalimumabu i methotrexatu okazuje się najefektywniejszą terapią przewlekłego NZBN u dzieci z MIZS jak i idiopatycznym ZBN, to potwierdzają także obserwacje różnych autorów (6-9, 15, 18-21).

Wnioski

Terapia biologiczna NZBN u dzieci nie jest w istocie leczeniem przyczynowym, tj. ukierunkowanym na czynniki etiologiczne, które są nieznanne. Nie prowadzi więc do całkowitego wyliczenia choroby, niemniej modyfikując jej przebieg zmniejsza objawy i łagodzi skutki ZBN. Leczenie biologiczne dzieci z NZBN wymaga dalszych długoterminowych obserwacji, uwzględniających odległe efekty terapii, miejscowe i ogólne.

Piśmiennictwo

- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT: *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Result of the First International Workshop*. Am J Ophthalmol. 2005; 140: 500–516.
- Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB, International Uveitis Study Group (IUSG): *Clinical classification of uveitis*. Ocul Immunol Inflamm. 2008;16: 1–2.
- Sood AB, Angeles-Han ST: *An update on treatment of pediatric chronic non-infectious uveitis*. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017; 3: 1–16.
- Dhoot DS, Martin DF, Srivastava SK: *Pediatric infectious posterior uveitis*. Int Ophthalmol Clin. 2011; 51: 113–128.
- Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA: *Management of chronic pediatric uveitis*. Curr Opin Ophthalmol. 2005; 16: 281–288.
- Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R: *Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children*. Autoimmun Rev. 2010; 9: 674–683.
- Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, et.al.: *Characteristics of a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis and JIA-associated uveitis*. Pediatr Rheumatol J. 2015; 2;13: 19. doi: 10.1186/s12969-015-0018-8.
- Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJ, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, et al.: *Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Surv Ophthalmol. 2016; 61: 197–210.

9. Niwald A: *Zapalenie błony naczyniowej u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów – diagnostyka i leczenie*. Reumatologia wieku rozwojowego. Kompendium red E. Smolewska, PZWL Wydawnictwo Lekarskie Warszawa 2019, 138–148.
10. Kim SJ: *Diagnosis and management of noninfectious pediatric uveitis*. Int Ophthalmol Clin. 2011; 51: 129–145.
11. Holland GN, Denove CS, Yu F: *Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications*. Am J Ophthalmol. 2009; 147: 667–678.
12. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K; German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1015–1019.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Humira z dnia 05.09.2017. Prospekt informacyjny. www.ema.europa.eu z dnia 01.09.2017.
14. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. S, SYCAMORE Study Group: *Adalimumab plus Methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis*. N Engl J Med. 2017; 376: 1637–1646.
15. Jabs DA: *Immunosuppression for the uveitides*. Ophthalmology. 2018; 125: 193–202.
16. Davis JL, Madow B, Cornett J, Stratton R, Hess D, Porciatti V, et al.: *Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis*. Am J Ophthalmol. 2010; 150: 637–641.
17. Passaglia ChL, Arveneh T, Greenberg E, Richards D, Madow B: *Automated method of grading vitreous haze in patients with uveitis for clinical trials*. Trans Vis Sci Technol. 2018; 7(2): 10 doi: 10.1167/tvst.7.2.10 eCollection 2018 Mar.
18. Lee JT, Yates WB, Rogers S, Wakefield D, McCluskey P, Lim LL: *Adalimumab for treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis*. Br J Ophthalmol. 2018; 102: 1672–1678.
19. Sood AB, Angeles-Han ST: *An update on treatment of pediatric chronic non-infectious uveitis*. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017; 3: 1–16.
20. McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Travers C, Stryker D, Tommasello S, et al.: *Timing of infliximab and adalimumab initiation despite methotrexate in children with chronic non-infectious anterior uveitis*. Eye (Lond). 2019; 33: 629–639.
21. Muñoz-Gallego A, Barral E, Enríquez E, Tejada P, Barceló A, de Inocencio J: *Adalimumab for the treatment of refractory non-infectious paediatric uveitis*. Int Ophthalmol. 2017; 37: 719–725.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.07.2019 (KO-00209-2019)
Zakwalifikowano do druku 05.08.2019

Autor korespondencyjny (Corresponding author):

dr hab. n. med. Anna Niwald
Oddział Okulistyki Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum
Pediatrii im. M. Konopnickiej SP ZOZ Centralny Szpital
Kliniczny UM w Łodzi ul. Sporna 36/50,
91-738 Łódź
e-mail: annaniwald@op.pl