

Emberi Erőforrások Minisztériuma  
**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM**

**Egészségügyi szakmai irányelv**

**Nem fertőzőes eredetű (endogén) uveitisek kezeléséről**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002209
<b>Megjelenés dátuma:</b>	2022.05.16.
<b>Érvényesség időtartama:</b>	(Közlönykiadó adja meg)
<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma
<b>Megjelenés helye</b>	
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

## Tartalomjegyzék

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBN RÉSZTVEVŐK .....	3
II. ELŐSZÓ.....	4
III. HATÓKÖR .....	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK.....	4
1. Fogalmak .....	4
2. Rövidítések .....	5
3. Bizonyítékok szintje .....	5
4. Ajánlások rangsorolása .....	6
V. BEVEZETÉS .....	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása.....	6
2. Felhasználói célcsoport.....	6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel .....	6
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE .....	7
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ .....	17
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban .....	17
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája .....	18
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok.....	18
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE .....	18
IX. IRODALOM.....	18
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE .....	22
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	22
2. Irodalomkeresés, szelekció .....	22
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja .....	22
4. Ajánlások kialakításának módszere .....	22
5. Véleményezés módszere.....	23
6. Független szakértői véleményezés módszere .....	23
XI. MELLÉKLETEK.....	23
1. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	23

## I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

#### Szemészet Tagozat

**Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt**, szemész szakorvos, elnök, társszerző

#### Fejlesztő munkacsoport tagjai:

**Dr. Dohán Judit**, szemész szakorvos, társszerző

**Dr. Géhl Zsuzsanna PhD**, szemész szakorvos, társszerző

**Dr. Szepessy Zsuzsanna PhD**, szemész szakorvos, társszerző

### Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

#### Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat

**Dr. Bedros J. Róbert**, belgyógyász, elnök, véleményező

#### Háziorvostan Tagozat

**Dr. Szabó János**, háziorvos, elnök, véleményező

#### Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

**Prof. Dr. Kiss Emese**, reumatológus, belgyógyász, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, elnök, véleményező

#### Orvosi laboratórium Tagozat

**Prof. Dr. Miseta Attila**, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

*„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”*

*„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”*

### Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

#### Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem vett részt a fejlesztésben.

#### Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem vett részt a fejlesztésben.

#### Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem vett részt a fejlesztésben.

#### Független szakértő(k):

Nem vett részt a fejlesztésben.

## II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

## III. HATÓKÖR

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	Az egészségügyi szakmai irányelv a nem fertőzőes eredetű (endogén) uveitis kezelésével foglalkozik. Az egészségügyi szakmai irányelv bizonyítékokon alapuló ajánlásokat tesz az uveitisek kezelésének biztonságos elvégzésére.
<b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b>	Diagnosztika és terápia
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	Elülső, intermedier és hátsó, nem fertőzőes eredetű uveitises betegek
<b>Érintett ellátók köre Szakterület:</b>	0100 belgyógyászat 0109 allergológia és klinikai immunológia 0700 szemészet 5000 orvosi laboratoriumi diagnosztika 6301 háziorvosi ellátás
<b>Ellátási forma:</b>	J1 járóbeteg szakellátás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
<b>Progresszivitási szint:</b>	III. szint
<b>Egyéb specifikáció:</b>	Nincs

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**Glaucoma:** A glaucoma (zöldhályog) a retinális ganglionsejtek progresszív pusztulása apoptózis révén.

**Krónikus cystoid maculaödema:** A maculában, a retina rétegei között kialakuló vizenyőképződés.

**Papilla atrophia:** A látóideg degenerációja, az axonok pusztulása a ganglionsejtek és a corpus geniculatum laterale között.

**Szürkehályog:** A szemlencse elszürkülését jelenti.

**Uveitis:** Az uveitis a szemgolyó középső burkának (iris, corpus ciliare, chorioidea) gyulladással megbetegedése, amely a környező szöveteket is érintheti (pl. retina, látóideg, sclera).

SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature 2004.) csoportosítása **anatómiai lokalizáció** szerint:

**Elülső uveitis** érintheti csak az irist, amikor iritistről beszélünk és ráterjedhet a corpus ciliarára is - ekkor iridocyclitistről van szó.

**Intermedier uveitis**, amely érinti a corpus ciliare hátsó részét (pars plana) és a retina perifériáját, illetve az üvegtestet.

**Hátsó uveitis** az üvegtest hátsó felszíne mögötti területre, a chorioideára és/vagy a retinára kiterjedő gyulladás (chorioiditis, chorioretinitis, retinitis, neuroretinitis, vasculitis, papillitis) az üvegtest érintettségével vagy anélkül.

**Panuveitis** az uvea minden részére egységesen kiterjedő gyulladás [1].

**Etiológiai csoportosítás:** Ferőzőes eredetű uveitis és autoimmun eredetű (endogén) uveitiseket különítünk el, melyek lehetnek csak a szemre lokalizálódók, vagy szisztémás betegséghez társulók.

1. Szisztémás betegségekhez társuló formák: a) autoimmun, b) fertőzőes.
2. Infekciózus: vírusok, gombák, protozoonok, férgek, baktériumok.
3. Idiopátiás: amelynek okát nem ismerjük.
4. Uveitist utánozó nem gyulladásoos kórképek („masquerade” szindróma): amelyek társulhatnak malignus megbetegedésekhez (lymphoma, leukémia stb.) és nem malignus betegségekhez is, mint ocularis ischaemiás szindróma, szellemsejtes glaucoma stb [1].

## 2. Rövidítések

**ANA:** anti-nukleáris antitestek

**CMO:** cystoid maculaödéma

**CNV:** chorioideális neovascularisatio

**COPD:** krónikus obstruktív tüdőbetegség

**CSC:** central serous chorioretinopathy

**DDS:** drug delivery system

**EMA:** European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)

**HBV:** hepatitis B vírus

**HCV:** hepatitis C vírus

**HLA-B27:** human leukocytá antigen B27

**HURON:** cHronic Uveitis evaluation of the intRavitreal dexamethasone implant (tanulmány elnevezése)

**IFN:** interferon

**JIA:** juvenilis idiopathiás arthritis

**LDL:** low density lipoprotein

**NEAK:** Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

**NYHA:** New York Heart Association

**OGYÉI:** Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

**SPA:** spondylitis ankylopoetica

**TNF:** tumor necrosis factor

**VEGF:** vascular endothelial growth factor

## 3. Bizonyítékok szintje

Az egyes ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat rangsoroltuk, és az ajánlások erősségét a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) módszerei segítségével, az alábbi skálának megfelelően határoztuk meg [103].

Olyan esetekben, ahol nem találtunk az ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat, az irányelvfejlesztő csoport konszenzus véleményeit tüntettük fel.

A bizonyítékok erőssége	Kategória
A bizonyítékok jól tervezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányból származnak. Ide tartozik a randomizált tanulmányok meta-analízise is	I
Jól tervezett, kontrollált, de nem randomizált tanulmány Jól tervezett eset-kontroll tanulmány, lehetőleg több centrumból	II
Esettanulmányok Leíró tanulmányok Szakértői vélemények	III
Konszenzuson alapuló	IV

#### 4. Ajánlások rangsorolása

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) módszerei [103].

Ajánlási szint	Kategória
Nagyon fontos ajánlás	A
Közepesen fontos ajánlás	B
Releváns, de nem fontos ajánlás	C

### V. BEVEZETÉS

#### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Az uveitis a világon, és hazánkban is az ötödik leggyakoribb vaksági ok. Európában (és hazánkban is) az uveitis incidenciája: 40-50 fő/100.000/ évente. Az uveitis prevalenciája pedig kb. 90-120/100.000 között mozog [14, 15]. Szövődményei jelentősen csökkenthetik a látóélességet és főleg a fiatal, illetve a keresőképes korosztályt érintik, így gyógyításuk a betegség szocioökonómiai hatásait tekintve is kiemelt fontosságú. A krónikus uveitis okozta látáskárosodás sok éven át jelenthet súlyos terhet az egyén és családja, valamint a társadalom számára. A beteg érdekében és a társadalmi költségek csökkenésére az uveitis korai felismerése és időben elkezdett hatékony kezelése elengedhetetlen. Az elmúlt évtizedekben az immunológiai és reumatológiai betegségekben alkalmazott immunszuppresszív és immunmoduláns gyógyszerek, köztük a modern biológiai terápiás szerek az uveitis kezelésében is eredményesnek bizonyultak, és tért hódítottak szteroid spóroló lehetőségként.

#### 2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai irányelv célcsoportja: szemész szakorvosok, szemész rezidensek, szemészeti szakdolgozók.

Az egészségügyi szakmai irányelv általános célja a helyes klinikai gyakorlat, valamint a betegellátás standardjainak meghatározása, és az uveitises betegek modern terápiás lehetőségeinek és módjának meghatározása.

Az egészségügyi szakmai irányelv célja:

- Az uveitis kezelési lehetőségeinek áttekintése.
- Szempontok adása a megfelelő kezelés kiválasztásához.
- Az immunszuppresszív és biológiai terápia általános gyakorlati elveinek bemutatása.
- Az immunszuppresszív és biológiai terápia biztonságosságának bemutatása.
- Ajánlások tétele az immunszuppresszív és biológiai terápiában részesülő betegek gondozására.

Az egészségügyi szakmai irányelv vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer, a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait – egészségügyi szolgáltatás nyújtására jogosító engedéllyel – végző állami és magán intézményben.

A progresszív ellátási sor legmagasabb szintjén szereplő egyetemi klinikák uveitis centrumaiban történhet a biológiai terápiák alkalmazása.

További felhasználó a társadalombiztosító, mely az egészségügyi szakmai irányelv mentén kialakítja a finanszírozási eljárásrendeket, illetve egyéb szakmapolitikai program, amely az uveitis témájával foglalkozik.

#### 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

<b>Azonosító:</b>	-
<b>Cím:</b>	Az uvea betegségei
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny, 2005. EüK 12
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

#### Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

<b>Szerző(k):</b>	Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS et al.
<b>Tudományos szervezet:</b>	American Academy of Ophthalmology
<b>Cím:</b>	Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel
<b>Megjelenés adatai:</b>	2000.
<b>Elérhetőség:</b>	Am J Ophthalmol 2000; 130:492–513.

<b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Scottish Uveitis National Managed Clinical Network Treatment Guidelines 2010. Scottish Uveitis National Managed Clinical Network Treatment Guidelines 2010.
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Foster CS, Kothari S, Anesi SD et al. American Academy of Ophthalmology The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. 2016. Surv of Ophthalmol 2016; 61: 1-17.
<b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	American Academy of Ophthalmology Uveitis Guidelines: Immunomodulatory Therapy 2016. <a href="https://www.aao.org/eyenet/article/uveitis-guidelines-immunomodulatory-therapy">https://www.aao.org/eyenet/article/uveitis-guidelines-immunomodulatory-therapy</a>

**Kapcsolat hazai Egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

**VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**

**Az uveitis kezelésének célja**

Az uveitis kezelésének alapvető célja a gyulladás, a gyulladásos sejtek számának lehetőség szerint teljes megszüntetése, amellyel a látást veszélyeztető szövödmények (glaucoma, szürkehályog, krónikus cystoid maculaödema, papilla atrophia) kialakulását tudjuk megakadályozni, illetve a szövödmények súlyosságát csökkenteni. Ez a folyamat akkor lehet sikeres, ha a gyulladást okozó háttérbetegség is kezelésre kerül.

Nem fertőzőes eredetű (endogén) uveitisek kezelése – mindig a fertőzőes eredet kizárása után valósulhat meg.

**A nem fertőzőes eredetű uveitisek kezelési protokollja**

**Ajánlás 1**

**Uveitises betegen pupillatágításban javasolt szemészeti vizsgálatot végezni. (A)**

Az elülső szegmentum nagy nagyítású réslámpás vizsgálata mellett, pupillatágításban kell megvizsgálni az üvegtestet és a szemfeneket, gyulladáso jeleket keresve (pl. chorioretinitises góc, vasculitis).

**Ajánlás 2**

**Az uveitis terápiájának megkezdése előtt tisztázni kell az uveitis etiológiáját. Fertőzőes eredet kizárása után (manifeszt és látens fertőzés) szabad csak az uveitises beteget endogén uveitises betegként kezelni. Ki kell zárni az uveitist utánozó/ masquerade szindróma lehetőségét is. (A)**

A fertőzőes eredet tisztázása céljából végzett laborvizsgálatokhoz szükséges minta levétele után, de az eredmények megérkezése előtt, csak akkor kezdhető meg a szisztémás kezelés, amennyiben a klinikai kép és az anamnézis egyértelművé teszi a nem-fertőzőes, immun eredetű uveitis diagnózisát.

**Ajánlás 3**

**Recidiváló vagy krónikus uveitis esetén a szisztémás, autoimmun betegségek kimutatása befolyásolja a beteg kezelését. A társbetegségekkel együtt, a társszakmák bevonásával történik ekkor az uveitises beteg szisztémás kezelése.**

**Az uveitisek minden formájában a lépcsőzetesen bevezetett/felépített terápia alkalmazása szükséges (szteroid – immuszuppresszív szerek – biológiai terápia). (A)**

A **kortikoszteroidok** jelentik a szem nem-fertőzőes eredetű gyulladáso megbetegedéseinek első vonalbeli, elsőként választandó kezelését. Szemészetben a szteroidokat alkalmazhatjuk csepp, periokuláris, intravitrealis vagy szisztémás formában (orálisan, intravénásan) is.

**Szteroid szemcseppek:** elsősorban a szem elülső szegmentumába jól penetráló dexamthasone, prednisolone elülső uveitisben és intermedier uveitisben alkalmazhatóak.

## LOKÁLIS KEZELÉSEK

### Ajánlás 4

**Nem fertőzőes eredetű akut elülső uveitiseket lokálisan kell kezelni.**

- **Lokális szteroiddal (csepp vagy parabulbaris injekció formájában) és**
- **rövid hatású pupillatágító szerekkel. (A)**

Szemcsepp: Adagolása a gyulladás mértékétől függően óránként is történhet, illetve napi egy cseppre is csökkenthető.

Subconjunctivális injekció: A subconjunctivális injekciót lokális cseppéztelenítést követően a bulbaris conjunctiva alá adjuk. Subconjunctiválisan adható betamethasone foszfát (4 mg/1 ml) vagy dexamethasone 4 mg/1 ml injekció adható. Ezzel csökkenthető a cseppkezelés frekvenciája is.

Mikor ajánlott: akut anterior uveitisben ha az súlyos fibrines elülső uveitis, vagy a cseppkezelés eredménye nem kielégítő, vagy a compliance-al feltehetően problémák vannak.

Parabulbaris injekció: a gyógyszert a szemgolyó mellé adjuk az orbitába, vagy a szemgolyó fölé a subtenon térbe, mindkét esetben túvel. Míg az első, úgynevezett „orbital floor” technikánál a tűt az alsó orbitaperem temporális részénél vezetjük, előzetes éztelenítés nem szükséges, csupán a bőr dezinfekciója, addig a másik, úgynevezett „posterior sub-Tenon” injekciónál szemfelszíni cseppéztelenítés szükséges.

A kezelés lényege, hogy a beadott gyógyszer az orbitában depot képezve tartósan fejt ki hatását.

Egy másik parabulbaris technika, mikor a gyógyszert a limbustól 8 mm-re készített teljes vastagságú conjunctiva seben keresztül a hátsó subtenon térbe juttatjuk kanüllel. Ez a módszer elsősorban az uveitis szövődeményeként kialakult cystoid maculaödémában (CMO) lehet hatékony, mivel itt a gyógyszert közvetlenül a macula mellé juttatjuk a perforáció veszélye nélkül. A triamcinolone-t ezzel a technikával beadva a hatástartam közelítheti az intravitrealisan adott triamcinolone hatását, de kevesebb mellékhatással jár, endophthalmitis veszélye ritka, ugyanakkor technikailag nehezebb, és szemben a többi parabulbaris injekcióval, aszeptikus körülményeket igényel [3, 4, 5].

Parabulbaris célra adható dexamethasone (2-4 mg), vagy triamcinolone acetonide injekció (20-40 mg). Utóbbi hasonlóan hatékony, mint a dexamethasone, de hatása tovább tart. Parabulbaris szteroid kezelés előtt ki kell zárni a fertőzőes eredetűt, mivel a megfelelő antimikrobás kezelés nélkül adott szteroid ronthatja a beteg állapotát. [3, 4].

Egyoldali, vagy az ellenoldalinál jóval súlyosabb intermedier vagy posterior uveitis esetekben, illetve ha bármilyen okból szeretnénk elkerülni a nem kívánatos szisztémás szteroid mellékhatásokat, mint vércukorszint emelkedés, vérnyomás emelkedés, elhízás, bőrelváltozások, csonttritkulás, gyomor/nyombélfekély, a lokális kezelések kerülnek előtérbe. Azon esetekben, ahol a gyulladás nagyrészt vagy teljesen felszívódott, de az uveitis eredetű cystoid maculaödéma perzisztál, a kanüllel adott posterior juxtasclerális triamcinolone infúzió hatékony lehet [3, 4].

A fent vázolt injekciós technikák szükség esetén gyermekeknél is alkalmazhatóak.

A parabulbaris injekció elégtelen hatása után havonta ismételt, ha a 3 injekció adásával sem értünk el kellő hatást, a kezelés eredménytelensége valószínű, és egyéb kezelési módszerek megfontolandóak. A parabulbarisan adott szteroidok nem csak elérhetőségük, de alacsony szövődeményráta miatt is létjogosultak napjainkban.

### Pupillatágítók

Cycloplegia az elülső uveitisek kezelésében jelentős szereppel rendelkezik [15, 87]:

- csökkenti a fájdalmat a ciliáris spasmus oldása révén,
- megakadályozza a hátsó synechiák kialakulását,
- a már létrejött synechiák feloldását is előidézhetheti.

A hosszú hatású pupillatágítók (pl. atropin – több nap hatástartamú) használata növeli a tágran lenövő pupilla lehetőségét, ezért a rövidebb hatástartamú pupillatágítókat részesítjük előnyben.

Leggyakrabban: tropicamide (hatástartam: 6h) és cyclopentolate-t (hatástartam: 12-24h) használunk, illetve hátsó synechiák oldására mindezeket még phenylephrine-nel (hatástartam: 3-4h) egészítjük ki [15, 87].

### Ajánlás 5

**Fontos szem előtt tartani a szteroidok lokális mellékhatásainak kialakulási lehetőségét. Szteroidok lokális és szisztémás használatakor is a szemnyomás ellenőrzése indokolt. (A)**

A szteroidok mellékhatásai lehetnek: szemnyomás emelkedés, szürkehályog, ptosis. Ritka szövődemények orbitaszír előreesés, orbita fertőzés, orbita zsírszövetben lerakódások, zsírszövetatrophia (különösen ismételt injekciók esetén), bulbus perforáció, retina vagy érhártya érelzáródás, conjunctiva ischaemia, ulceráció, centralis serosus chorioretinopathia (CSC).

A szürkehályog, glaucoma, CSC szisztémásan alkalmazott szteroid kezelés mellett is kialakulhat.



#### Ajánlás 6

**Non-szteroid gyulladáscsökkentők (csepp vagy általánosan) cystoid maculaödéma megelőzésében, kezelésében, valamint HLA-B27 pozitív esetén kiegészítő terápiaként alkalmazhatók [41]. (C)**

#### Ajánlás 7

**Intravitreális szteroid implantatumok intermedier és hátsó uveitisekben, illetve uveitishez kapcsolódó maculaödéma kezelésében alkalmazhatóak. (B)**

Hazánkban intravitreális alkalmazásban a dexamethason implantatum elérhető, amely intermedier és hátsó uveitisekben törzskönyvezett, illetve uveitishez kapcsolódó maculaödéma kezelésében. A dexamethason implantatum biológiailag teljesen lebomló polymer, átlagos hatásideje 3-6 hónap. Előnye a szteroidok szisztémás mellékhatásainak elkerülése, de lokális mellékhatásaival kell számolni, ami a szürkehályog-képződés és szekunder glaucoma kialakulása. A HURON és a Dexamethason DDS tanulmány bizonyította uveitisek esetében a dexamethason implantatum hatásosságát és biztonságosságát [46, 60, 61, 62, 64, 93].

### SZISZTÉMÁS KEZELÉSEK

A kezelést mindig egyénileg határozzuk meg. Általában a kétoldali, kifejezett vitritissel járó nem fertőzőes intermedier uveitis, illetve hátsó uveitis eseteiben a nagy kezdő dózissal alkalmazott szisztémás szteroid kezelést részesítjük előnyben, amennyiben annak kontraindikációja nem áll fenn.

#### Ajánlás 8

**Krónikus elülső uveitiseket lokálisan és általánosan is kezeljük. A krónikus elülső uveitiseknél a viszonylag gyakori infektív eredet miatt fontos az etiológia pontos tisztázása, mely elsősorban anamnézis, klinikai kép, és szerológiai vizsgálatok, ritkábban a csarnokvízből vett minta mikrobiológiai vizsgálatán alapul. Amennyiben lokális kezeléssel nem sikerült tartós remissziót elérni, illetve a társuló szisztémás háttér megkívánja: szisztémás kezelés javasolt [97]. (A)**

Általánosan az első választandó szer a kortikoszteroid (1mg/ttskg/nap kezdő dózis). A szteroidok hatástalansága esetén, vagy súlyos mellékhatások kialakulásakor immunszuppresszív terápia alkalmazható, illetve a társbetegség indikációja esetén biológiai terápia is.

Nem fertőzőes krónikus elülső uveitisek leggyakrabban reumatológiai-immunológiai betegségekhez (felnőttkorban: seronegativ spondylarthropathiák (SPA), gyermekkorban: juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) kapcsolódhatnak, ezért a betegek kivizsgálása és alapbetegségük szisztémás kezelése is a társszakmák bevonásával történik [91, 97]. Lokális kezelés kiegészítésként szolgálhat, amely megegyezik az akut elülső uveitisekével.

#### Ajánlás 9

**Szisztémás szteroid kezelés nem fertőzőes eredetű krónikus elülső uveitisek, kétoldali intermedier uveitisek, hátsó uveitisek és panuveitisek esetében ajánlott. (A)**

Az orális alkalmazás kezdő dózisa általában 1mg/ttskg (maximális felnőtt orális dózis: 60-80 mg). Látást veszélyeztető esetekben, azonnali hatás elérése érdekében 1g/nap lökésterápiát adhatunk 3 napig, majd utána alkalmazhatjuk az orális kezelést. Nagy dózissal szteroid terápiát egy hónapnál tovább ne használjunk, amennyiben két hét után nagy dózissal kortikoszteroid terápiára nincs javulás vagy a szteroid terápia általános mellékhatásai jelentkeznek, illetve hosszabb távon >10mg/napi dózissal szteroid terápiával lehet csak gyulladásmentes állapotot elérni, immunszuppresszív terápia/ biológikum bevezetése indokolt.

A szteroidok elhagyása a klinikai kép és esetleges szövődmények észlelése alapján folyamatosan történik. 40 mg/napi dózis felett 10 mg/napi dózissal csökkentve 1-2 hetente, 40-20 mg/napi dózissal 5 mg/napi dózissal csökkentve 1-2 hetente, 20-10 mg/napi dózis alatt 2,5 mg/napi dózissal csökkentve 1-4 hét alatt. Természetesen egyénileg a gyulladás mértékének, változásának megfelelően a terápia módosulhat [15, 87].

#### Ajánlás 10

**Az uveitises beteg nyomonkövetése kapcsán a látóélesség mellett, az elülső csarnok gyulladásának mértékét, az üvegtesti gyulladást (haze-t), chorioretinális léziókat, retinális vasculáris eltéréseket és a macula, valamint a papilla állapotát is figyelniünk kell. Progresszió esetén ezen paraméterek bármelyikének változása a terápia módosítását vonhatja maga után. (B)**

### Ajánlás 11

#### **Kortikoszteroid terápiára rezisztens esetekben vagy nem jól tolerált szteroid terápia (szteroid mellékhatások) miatt immunszuppresszív vagy biológiai terápia bevezetése indokolt. (A)**

Szteroidok szisztémás mellékhatásai: Cushingoid alkat, hypertónia (85%), hyperlipidémia (30%) diabetes mellitus (30%), osteoporosis, atherosclerosis, fertőzésekre való hajlam fokozódása, psychosis (5%) tartoznak a legfőbb általános mellékhatások közé. Ezért a vérnyomás, vércukor, vérlipidek monitorizálása szorosan javasolt. A csontsűrűség meghatározása 3 hónapon túli szteroid szedés esetén három havonta javasolt, szükség szerint kalcium és D-vitamin adásával [65, 66, 67, 91].

#### **Immunszuppresszív kezelés**

A szteroidok hosszú távú alkalmazásának súlyos és hamar jelentkező mellékhatásai miatt szteroid-igényt csökkentő megoldásra van szükség.

Ismert tény, hogy a későn referált, immunszuppresszív kezelésbe későn bevont betegek betegség kimenetele rosszabb, mint a korai immunszuppresszív báziskezelés alkalmazása mellett.

Az immunszuppresszív szerek hatásosságát endogén uveitisben több tanulmány igazolta [6, 7, 12, 13, 16]. A kezelés célja a szteroid alkalmazás dózis- és időtartam csökkentése. Egyes szerek remisszió indukciós céllal, mások a remisszió fenntartásában szükségesek [6, 7, 12, 13, 16]. Az immunszuppresszív szerek közül az antimetabolit csoportba tartozó methotrexate, azathioprine és mycophenolate mofetil és a T-sejt inhibitor cyclosporine jönnek szóba az uveitisek kezelésében. A súlyos esetekben hatékonyságot mutató alkiláló szerek (cyclophosphamide és chlorambucil) súlyos mellékhatás spektruma ritkán jönnek szóba, helyettük inkább a biológiai terápiás készítmények javasoltak a hagyományos immunszuppresszív kezelés elégtelensége vagy mellékhatásai esetén.

Az immunszuppresszió hatásossága összességében elmarad a szteroid hatáserősségétől, de a gyulladásos aktivitás báziskezeléseként csökkenti a fellángolások mértékét, és ezáltal a szteroid kezelést igénylő periódusok gyakoriságát, és azok időtartamát. Tekintettel arra, hogy a szteroid mellékhatások főként az alkalmazás időtartamával vannak összefüggésben, és kevésbé függenek az alkalmazott dózistól, az immunszuppresszív báziskezeléssel kivédhető, illetve időben kitolható a szteroid mellékhatások kialakulása, kisebb betegség aktivitás esetén önmagában is elegendő lehet a kezdetben szteroiddal indukált remisszió fenntartásához [7, 10].

### Ajánlás 12

#### **Az immunszuppresszív kezelés hatása nem azonnal teljesedik ki, ezért többnyire szteroid kezelés mellett kell bevezetni. Hatásosságát általában 4-8 hét után lehet felmérni. (B)**

Az immunszuppresszióra használt gyógyszerek eltérő mellékhatásokkal rendelkeznek, ezért minden egyes betegnél egyénileg kell meghatározni a legalkalmasabb terápiát, mely kellően gátolja a gyulladást, de a legkevesebb káros hatást fejt ki adott beteg és betegség esetében [6, 8, 13, 91].

Az immunszuppresszív kezelés alkalmazása körülményekért és kompetenciát igényel.

Alkalmazása esetén belgyógyászati/immunológiai, illetve gyermekgyógyászati konzultáció szükséges. Szemész orvosnak fel kell tudni mérni, hogy mikor áll fenn az immunszuppresszív kezelés indikációja, és kompetenciájától függően alkalmazhatja, vagy a beteget tovább irányítja olyan központba, ahol a kezelést tudják alkalmazni. Az immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetén gyakoribb, 6-8 hetente végzett kontroll vizsgálat, illetve a gyógyszertoxicitás monitorizálása céljából rendszeres laborvizsgálat (vérkép, máj- és vesefunkció, illetve egyéb speciális vizsgálatok) szükségesek.

Az immunszuppresszív kezelés során az egyes gyógyszerek alkalmazási előirata és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) előírásai szerint kell eljárni: indikációs kör, kezelést megelőző és kísérő vizsgálatok, kontraindikációk, mellékhatások, interakciók, dozírozás, stb. jelen összefoglalóban szereplő rövid leírás nem helyettesíti a gyógyszerek részletes leírását.

Magyarországon - jelen javaslat megírásának idején - OGYÉI által endogén uveitis indikációjával történő alkalmazás engedélyezett a cyclosporin esetén. A gyógyszer szemész szakorvos által felírható súlyos, látást veszélyeztető endogén uveitisben (Eü. emelt 90%-os támogatással H4411 BNO kóddal).

Az egyéb immunszuppresszív szerek (ld. alább) egyedi OGYÉI off-label engedély mellett vagy belgyógyász/immunológus által alkalmazhatók.

**Az immunszuppresszív kezelés általános indikációi [11, 12]:**

- **Krónikus anterior uveitis:** Ha kétoldali, ha CMO társul, ha posterior synechiák állnak fenn, ha cataracta ill. glaucoma áll fenn.
- **Intermediér ill. posterior uveitisben,** amennyiben 6 hét szteroid kezelés mellett:
  - a folyamat relabál a szteroid csökkentésekor, vagy napi 7,5 mg prednisolon equivalens kezelés mellett is aktív (dependencia),
  - ha adekvát dózisu szteroid kezelés mellett is aktív, és masquerad-szindróma kizárható (rezisztencia).
- **Ha szteroid kontraindikáció áll fenn,** vagy a szteroid-mellékhatások súlyos veszélyt jelentenek (intolerancia).
- **Gyermekkor: Relatív korai immunszuppresszió bevezetésre** van szükség a felnőttközé képest rosszabb szteroid tűrés (növekedés elmaradás, késő pubertás, stb), valamint jobb immunszuppresszió tűrés miatt.
- **Bizonyos kórképekben** (melyekben várhatóan agresszív vagy permanens aktivitás, rossz prognózis, látásvesztés veszélye gyakoribb): elsőként választandó kezelés lehet [12, 13, 24].

**Az immunszuppresszív kezelés általános jellemzői:**

Általában fenntartó kezelésként (tartós alkalmazás) kerül bevezetésre.

A hatás felépüléshez idő kell, ezért az áthidaló szteroid kezelést fokozatosan kell leépíteni.

A hatás elhúzódó lehet, az immunszuppresszív kezelés felfüggesztése után nem azonnal cseng le, ezt figyelembe kell venni a követés, a mellékhatások, terhesség, szoptatás esetén [9, 11].

Terhesség vállalása nem biztonságos, egyes hatóanyagok teratogén hatása miatt kifejezetten ellenjavallt (kivéve cyclosporin és azathioprine) ezért hatásos fogamzásgátlás indokolt az immunszuppresszív kezelés alatt és után legalább 3 hónapig (férfiak esetében a gyermeknemzésre vonatkozóan ugyanezek irányadóak).

A beteget a kezelt betegség természetéről, a kezelés elmaradásának következményeiről, a kezelés lehetőségeiről, azok előnyéről, hátrányáról, a lehetséges mellékhatásokról, a kezelés melletti követés fontosságáról és menetéről, az együttműködés hiányának következményeiről tájékoztatni kell [13].

Az elindított kezelés mellékhatásai és hatástalanság esetén terápiaváltás, elégtelen hatás esetén második immunszuppresszív szer bevezetése monoterápiaként vagy kombinált kezelésként javasolt [13], illetve váltás biológiai terápiára.

Immunszuppresszív kezelésnél a szer bevezetését követően szorosan kell monitorozni a gyulladás aktivitását, pozitív esetben a megengedett határon belül kell emelni a dózist. Ha mellékhatás jelentkezik, vagy a legnagyobb megengedett dózis mellett sem érhető el az aktivitásmentesség, 3-4 hónapnál tovább nem érdemes adni a választott terápiát. Az aktivitásmentesség elérése esetén a minimális, de még hatásos dózist kell kititrálni, és ezt fenntartani. Hagyományos immunszuppressziónál aktivitás mentesség esetén általában két évig tanácsos fenntartó kezelést alkalmazni, majd csökkentve leállítani a terápiát. Amennyiben nincs relapszus, kimondható a remisszió [13, 16, 17, 100].

Az immunszuppresszió során csökken a kórokozókra adott immunválasz, ezért a kezelés alatt élő kórokozót tartalmazó védőoltást nem kaphat a beteg. Egyéb védőoltások tekintetében az immunválasz kialakulását ellenőrizni kell, javasolt az oltások elvégzésében védőoltási tanácsadóhoz fordulni.

**Immunszuppresszív gyógyszerek az endogén uveitisek kezelésében:**

(a leggyakrabban alkalmazott szereket részletezzük csak)

**Calcineurin inhibitorok**

**Cyclosporin A**

A T-lymphocyták aktivációját gátolja, IL-2 és egyéb citokinek szintézisét csökkenti.

Az egyetlen EMA és OGYÉI engedéllyel bíró, így a leggyakrabban alkalmazott terápia endogén uveitisben [15, 17, 19, 20].

Indikációja:

- Aktív, a látást veszélyeztető, nem-infekciós eredetű intermediér vagy posterior uveitis olyan betegekben, akikben a konvencionális kezelés nem volt eredményes vagy elfogadhatatlan mellékhatásokat okozott.
- A retinát érintő, ismétlődő gyulladásokat okozó Behcet uveitis kezelése [15, 17, 19, 20].

A hatásos dózist titrálni kell, kezdetben emelve legfeljebb egy hónapig, majd az aktivitásmentesség elérését követően lecsökkenteni arra a legkisebb dózusra, amely mellett fenntartható az aktivitásmentesség. A kezdeti dózismelés helyettesíthető áthidaló szteroid kezeléssel is.

Remisszió indukcióra kezdetben az ajánlott *per os* napi adag 5 mg/kg, két részre elosztva mindaddig, amíg az uvea aktív gyulladása remisszióba nem kerül, és a látásélesség nem javul. Refrakter esetekben a dózis – korlátozott ideig – napi 7 mg/kg-os adagra is emelhető.

Három hónap után a kortikoszteroid dózisa fokozatosan a legalacsonyabb hatásos dózusra csökkenthető.

Fenntartó kezelésként a dózist lassan le kell csökkenteni a legkisebb hatásos adagra. A remissziós fázis alatt ez nem lehet több, mint napi 5 mg/kg [15, 17, 20].

A kezelés előtt és a követés során kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció, elektrolitok és vizeletvizsgálat, valamint vérnyomásmérés indokolt.

A serum kreatinin szint vagy a GFR 30%-ot meghaladó változása esetén dóziscsökkentésre van szükség, ha ismételt méréssel nem csökkennek az értékek, akkor a kezelést fel kell függeszteni. Dóziscsökkentés szükséges, ha a szisztémás vérnyomás 140, a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm fölé emelkedik. A vérnyomás emelkedés a dózis csökkentésével általában rendeződik [18, 19].

Egyéb mellékhatások: anaemia, májenzim értékek emelkedése, emelkedett húgysav szint, kálium retenció, serum magnézium szint csökkenés, emelkedett szérum koleszterin és LDL lipoprotein szint, hirsutismus és gingiva hiperplázia.

A cyclosporin nem tűnik teratogénnek, néhány esetben, terhességben adott cyclosporin kezelésről is beszámoltak. Terhességben tehát, ha a kezelésből származó előny meghaladja a kockázat mértékét, szükség esetén gondos mérlegelés után adható [22]. Az anyatejben kiválasztódik, ezért szoptatás alatt nem javasolt. Idős korban és a májfunkció csökkenése esetén alacsonyabb dózis javasolt [10, 20, 21].

## **Antimetabolitok**

### **Methotrexate**

Folát antagonist, mely a T és B sejtek aktivitásán keresztül módosítja az immunválaszt. Bár multicentrikus randomizált tanulmányok hiányában hivatalosan nem engedélyezett szer az uveitis kezelésében, számos klinikai tanulmány és tapasztalat támasztja alá a gyógyszer hatékonyságát endogén uveitisben, különösen gyermekkori uveitisek esetén, ahol, akár – a szisztémás szteroid kezelés fent ismertetett mellékhatásai miatt is – a szteroid kezelést megelőzve első vonalbeli terápia lehet.

Viszonylag kevés mellékhatása miatt felnőttkori uveitisben is az elsőként választandó szteroid spóroló szerek közé tartozik [8, 13, 15, 23].

Alkalmazható monoterápiában vagy kombinációban más immunszuppresszív szerekkel, pl. TNF alfa gátlók elleni immunválasz kialakulásának és hatásosság vesztesének meggátolásában adjuváns terápiaaként.

Az alkalmazott kezdő dózis leggyakrabban 7,5-15 mg hetente egyszer, amit heti 20-25 mg-ig lehet emelni. A biohasznosulás egyénenként eltérő lehet. A heti dózist egyben, vagy 24-36 óra alatt elosztva kell beadni és folsavval kell kiegészíteni a kezelést, amit a methotrexate mentes napokon szedhet a beteg.

A methotrexate hatás kb. 4-6 hét alatt teljesedik ki [13, 15, 24, 25].

A követés során a terápiát megelőzően kvalitatív vérkép, máj- és vesefunkció vizsgálata szükséges.

Csontvelőszuppresszió, hepatotoxicitás (hosszútávon májfibrosis), pneumonitis, pulmonáris fibrózis, gyomor-bélrendszeri toxicitás (hányinger, hányás).

Teratogén és abortív, férfiakban oligospermiát okozó hatása ismert. Ezért a kezelés alatt, és azt követően további 12 hétig még hatásos fogamzásgátlás indokolt. Szoptatás alatt alkalmazása kontraindikált [9, 10, 24].

### **Azathioprine**

A purinszintézist, ezáltal a B és T sejtek érését befolyásolja.

Dózis naponta 2-3mg/ttskg (két részre osztva).

A mellékhatások a dózistól és az alkalmazás időtartamától függenek. Leggyakrabban csontvelő depresszió, fehérvérsejt és thrombocytaszám csökkenés lehetséges. Ebben az esetben a kezelést fel kell függeszteni [30, 31, 100].

Leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hányás, intersticiális pneumonitis, hepatocelluláris nekrozis, pancreatitis, stomatitis, alopecia, és szekunder infekciók.

### **Mycophenolate mofetil**

Szintén purinszintézist gátló szer.

Uveitisben off label alkalmazással, a SITE tanulmány alapján az egyéb antimetabolitokhoz hasonló hatékonysággal bír uveitis kezelésben. Mellékhatások: másodlagos infekciók, vese- és májtoxicitás, impotencia, anorexia, hányinger, leukopenia, daganatos betegség kockázata [9, 13, 15, 32, 100].

### Ajánlás 13

**Szteroid rezisztencia, dependencia vagy szteroid intolerancia miatt (szteroid spóroló) az immunszuppresszív kezelés után harmadik, esetenként második vonalban biológiai terápiák közül a TNF-alfa gátló adalimumab törzskönyvezett és ajánlott felnőttkori nem fertőzőes eredetű intermedier, posterior és panuveitis kezelésében. (A)**

A biológiai gyógyszerek (biológikum) élő szervezetek által termelt, biotechnológiai úton előállított fehérjemolekulák, melyek a szervezet működésébe a gyulladásos sejtermékek vagy aktivált sejtek immunológiai gátlása révén avatkoznak be. Biológikumnak nevezzük tehát a biotechnológiai módszerekkel baktérium-, élesztő- vagy állati/humán sejtenyészetekben termelt, egyedileg azonosítható makromolekulákat [14, 40, 45, 95].

Napjainkban biológiai terápiás szerek közül, a TNF- $\alpha$  gátlók közé tartozó, adalimumab rendelkezik törzskönyvi indikációval önállóan a nem fertőzőes eredetű, felnőttkori intermedier, posterior és panuveitis kezelésére, valamint a gyermekkori (2-18 éves korig) endogén, krónikus elülső uveitis kezelésére.

A nem-fertőzőes eredetű uveitis gyakran szisztémás autoimmun megbetegedéshez kapcsolódik (pl. szeronegatív spondylarthropathia, vasculitisek, sarcoidosis stb.). A hagyományos kortikoszteroid és immunszuppresszív terápia hatástalansága vagy súlyos mellékhatásai esetén akkor indítható még biológiai gyógyszer, ha az adott biológikum törzskönyvezett az uveitis háttérbetegségére. Így az uveitises beteg kivizsgálása, háttérbetegségének kiderítése, a társszakkákkal történő szoros együttműködés döntő fontosságú a kezelésben. A hazánkban engedélyezett biológiai gyógyszerek közül leginkább alkalmazott és tanulmányozott szerek a TNF- $\alpha$  gátlók csoportjába tartoznak [96, 97, 98, 99].

Állatkísérletek bizonyították, hogy a TNF- $\alpha$  molekula kiemelkedő szerepet játszik a szem gyulladásos betegségeiben. Uveitises betegeknél a szérum és a csarnokvíz TNF- $\alpha$  szintjének is szignifikáns emelkedését találták, bizonyítva ezen molekula kiemelkedő szerepét a szem gyulladásában [44, 45]. Az uveitis kezelésében legtöbb tapasztalat eddig a TNF- $\alpha$  gátló kezeléssel van. Hazánkban számos TNF- $\alpha$  inhibitor törzskönyvezett (adalimumab, golimumab, etanercept, infliximab, cetrolizumab-pegol) – indikációs körük eltérő és folyamatosan bővül, ám jelenleg az adalimumab az egyedüli biológiai szer, amely törzskönyvezett önállóan nem-infekciózus uveitisek kezelésére. Az *etanercept* uveitisben nem javasolt, több tanulmány bizonyította, hogy a TNF- $\alpha$  gátlók közül, az etanercept nem hatékony. Csökkent okuláris penetrációja miatt, illetve a nem szelektív TNF- $\alpha$  gátlása következtében nem mindig csökkenti az uveitises fellángolások számát [45]. Ezzel ellentétben tanulmányok sokasága az infliximab és különösen az adalimumab nagyfokú hatékonyságát írta le uveitisben. *Infliximab* egy kiméra monoklonális antitest, így főleg gyermekeknél allergiás reakciók jelentkezhetnek [53, 54, 57, 99]. Ezzel szemben:

Az adalimumab tisztán humán monoklonális anti-TNF- $\alpha$  ellenanyag (IgG1). Felezési ideje 14 nap.

Az újabb TNF- $\alpha$  gátlók: golimumab és cetrolizumab alkalmazásának szemészeti tanulmányai jelenleg folynak, hatékonyságukat SPA-hoz társult uveitisben számos vizsgálat igazolja (45).

Adalimumab adagolása felnőtteknek: kéthetente 40 mg subcutan injekció formájában nem fertőzőes eredetű, felnőttkori intermedier, posterior és panuveitis kezelésére.

További nem TNF- $\alpha$  gátló biológikumok, amelyek szemészeti indikációval nincsenek jelenleg törzskönyvezve hazánkban: Az anakinra és a *canakinumab* egy-egy speciális humanizált monoklonális antitest, amely IL-1 $\beta$ -hez kötődik. A jövő nagy lehetőségeinek tartják a nem fertőzőes uveitisek kezelésében [45]. A másik reménység lehet a *tocilizumab* és *sarilumab*, amelyek IL-6 receptor elleni monoklonális antitestek. Rheumatoid arthritishez, juvenilis idiopathiás arthritishez, Behcet kórhoz társuló uveitisben, uveitises maculaödémában és vasculitisekben is eredményesnek találták [39, 42, 43, 44, 45]. Tanulmányok folynak a *secukinumab*-bal is, amely IL-17 elleni antitest. Továbbá a rituximab egy monoklonális CD-20-elleni antitest, amelyet non-Hodgkin lymphomában, krónikus lymphoid leukémiában régóta használnak [58, 59]. Szemészeti vonatkozásban nem-fertőzőes eredetű scleritisek, uveitisek és az orbita autoimmun gyulladásainak hatékony kezelését mutatták ki. Irodalmi adatokkal rendelkezünk Behcet szindrómához társuló uveitisben interferon kezelés sikeres alkalmazásáról. Az interferon kezelés sclerosis multiplexben is alkalmazott, az ehhez társuló uveitisben is hatásosnak mutatkozott [45, 95].

### A biológiai terápia klinikai hatásai és kockázatai

#### *Az adalimumab hatékonyságának bizonyítékai*

**VISUAL** multicentrikus klinikai tanulmányok bizonyították az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát uveitisben.

**VISUAL I.** tanulmányban *aktív*,  $\geq 10$  mg/nap prednizolonnal nem kontrollálható, nem fertőzőes eredetű uveitisben az adalimumab kezelés szignifikánsan mérsékelte az uveitises exacerbáció, vagy a legjobb korrigált látóélesség csökkenésének kockázatát. Az adalimumab kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette az elülső csarnokban lévő gyulladásos sejtek számát, az üvegtesti homályokat, és a legjobb korrigált látóélesség

fokozatának a legjobb elért állapothoz képest bekövetkező romlását, továbbá az új elváltozások kialakulását. Az adalimumab mérsékelte a macula ödéma kialakulásának kockázatát is.

**VISUAL II.** tanulmányban nagy dóziszú kortikoszteroid terápiára szoruló, de *inaktív*, nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő betegeknél vizsgálták az adalimumab hatékonyságát. Tehát olyan *inaktív*, nem fertőzőes eredetű, intermedier, hátsó- vagy panuveitises betegeket vonta be a tanulmányba, akik képtelenek abbahagyni a kortikoszteroidok szedését anélkül, hogy ez a betegség heveny fellángolásához ne vezetne. Az adalimumab kezelés ebben a csoportban is szignifikánsan csökkentette az uveitises exacerbáció és a látásvesztés kockázatát. A placebohoz képest szignifikánsan csökkent a gyulladások mennyisége.

**VISUAL III.** tanulmányban, amely a VISUAL I. és II. vizsgálatok beválasztási kritériumait teljesítő, felnőtt korú, nem fertőzőes eredetű, intermedier, hátsó- vagy panuveitises betegek esetében értékelte az adalimumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát. A nemkívánatos események adatai hasonlóak voltak az adalimumab és a placebo csoportban. A kezelés biztonságossága megfelelt az adalimumab engedélyezett terápiás javallataiban és ebben a betegpopulációban már ismert profilnak. Új gyógyszerbiztonsági jelzéseket nem azonosítottak. Megállapították, hogy az adalimumab jól körülhatárolt gyógyszer biztonságossági profillal bír a szakmai előírások betartása mellett [47, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 56].

#### ***A biológiai terápia biztonságossági evidenciái***

A biológiai terápia, a TNF- $\alpha$  gátlók mellett észlelt mellékhatások és kockázatok (lásd később) közül egyértelműen az infekciók, ezen belül a tuberculosis (tbc) áll az élen. A nagy metaanalízisekből egyértelműnek tűnik, hogy az elmúlt évtizedben egyik biológikum sem jelentett fokozott kockázatot malignitás szempontjából a hagyományos immunszuppresszív szerekhez képest. Különösen figyelemmel kell kísérni a következő krónikus fertőzések szóródásának lehetőségét: krónikus obstruktív légúti fertőző betegség (COPD), hepatitis B és C, varicella/herpes zoster [45, 47, 49].

Az elmúlt évtizedek tapasztalatai és gyógyszerbiztonságossági eredményei alapján az adalimumab kezelés jól körülhatárolt és beazonosított biztonságossági profillal bír a kezelés előtti szűrések és kezelés során történő ellenőrzések és az alkalmazási előírások alapos tanulmányozásával és betartásával.

#### **Ajánlás 14**

**A biológiai terápia előtti és alatti kivizsgálások, valamint a kezelés lehetséges súlyos szövődményei miatt az adalimumabbal történő kezelés csak egyetemi klinikák kiemelt uveitis centrumaiban engedélyezett. (A)**

#### **Ajánlás 15**

**Adalimumab biológiai terápia indítása/bevezetése előtt az alábbiakban részletezett vizsgálatok elvégzése indokolt (A):**

- Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában.
- A beteg a biológiai terápia előtti döntéskor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani.
- Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban antinukleáris antitest (ANA), anti-dsDNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában.
- Demyelinizációs betegségben szenvedő beteg esetében TNF- $\alpha$  gátló terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a limfoproliferatív betegség gyanúját is, az anti-TNF- $\alpha$  terápiát nem szabad megkezdni.
- Jelen álláspont szerint súlyos (a NYHA beosztás szerinti III-IV. stádiumban lévő) szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni. Ezzel szemben olyan adatok láttak napvilágot, melyek szerint egyes biológikumok csökkenthetik a gyulladásos reumatológiai beteg cardiovascularis rizikóját.
- A biológiai terápia legfontosabb kockázata a tuberculosis jelentkezése, elsődlegesen TNF- $\alpha$  gátlók mellett. Biológiai terápia kapcsán az átlagnál gyakrabban figyeltek meg tbc reaktivációt és extrapulmonális tbc-t is. A kezelés megkezdése előtt a fertőzés és megbetegedés veszélyét a tbc jelenlegi, országos epidemiológiai helyzete alapján kell mérlegelni. Biológiai terápia megkezdése előtt a betegnél az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat Tagozat egészségügyi szakmai irányelvei szerint tbc szűrést kell végezni. Az aktív tbc lehetőségének kizárására, illetve látens tbc fertőzés felderítésére mellkas röntgen elvégzése és valamelyik interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) termelésen alapuló tesztet kell elvégezni (Quantiferon TB Gold). Aktív tbc gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. Korábban nem kezelt, vagy nem megfelelően kezelt, látens tbc, illetve pozitív IFN- $\gamma$  teszt

esetén a biológiai terápiában részesülő személyeket pulmonológus által profilaktikus antituberkulotikus kezelésben kell részesíteni. A tbc profilaxist legalább egy hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt kell elkezdni. A biológiai terápiában részesült betegeknek – különösen a tbc egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén – a kezelés befejezése után legalább két évig évente egy alkalommal tbc ellenőrző vizsgálaton (mellkas röntgen, klinikai vizsgálat) kell részt venniük.

- Biológiai terápia mellett a hepatitis B fertőzés reaktivációját észlelték, ezért a biológiai terápia megkezdése előtt HBV szűrés szükséges. A HBV pozitivitás a biológiai terápia relatív kontraindikációját képez. Nincs hasonló bizonyíték a hepatitis C kockázatára, de biológiai terápia elkezdése előtt HCV szűrés is szükséges.
- Terhesség és szoptatás alatt gondos mérlegelés után, nagy körültekintéssel adható.
- Tervezett védőoltások tekintetében biológiai terápia alatt élő kórokozóval való oltás tilos. Előlt kórokozóval való tervezett vakcináció során az oltás előtt és után az adott biológikumra jellemző felezési időt kell kihagyni. Védőoltások tekintetében az immunválasz kialakulását ellenőrizni kell, tanácsos az oltások elvégzésében védőoltási tanácsadóhoz fordulni.

#### Ajánlás 16

**A biológiai terápiában részesülő beteg nyomonkövetése nélkülözhetetlen. Az alábbiakban ismertetett vizsgálatok a biológiai terápia alatt elvégzendők. Belgyógyászati eltérések esetén sürgős belgyógyász szakorvosi kivizsgálás indokolt. (B)**

- A nyomonkövetés során a rutin ellenőrzésen kívül (általános állapot, fizikális állapot, vitális paraméterek, rutin laboratóriumi vizsgálatok) különös gonddal kell kísérni a **hematológiai, infektológiai, kardiológiai, vagy autoimmun** jelenségeket.
- **Akut infekciók** esetén – TNF $\alpha$  gátlók felfüggesztése szükséges.
- Mellkas röntgenfelvétel készítése/ **pulmonológiai konzilium** negatív anamnézis esetén is félévente szükséges [98, 99].

#### Ajánlás 17

**A biológiai terápiában részesülő betegeket részletesen tájékoztatni kell. (B)**

A biológiai terápiában részesülő uveitises betegek gondozásában a legfontosabb feladat a kezelőorvossal (illetve a centrummal) való folyamatos kapcsolattartás és együttműködés biztosítása. Ez a centrum, a beteget kezelő háziorvos és a szemészeti/ uveitis szakrendelés közös feladata. Ajánlott speciálisan képzett és elkötelezett szakdolgozók (nővér, asszisztens) bevonása. A részletes tájékoztatást meg kell adni a betegnek, és ennek megtörténtét dokumentálni kell.

**Az uveitis szövődményeinek kezelése, szemészeti műtétek uveitisben**

#### Ajánlás 18

**Intravitreális kezelések indokoltak lehetnek az uveitis szövődményeinek kezelésekor. Perzisztáló maculaödémában intravitreális szteroid implantátum, chorioideális érújdonképződés esetén anti-VEGF terápia indokolt [92, 93]. (B)**

Az uveitisek szövődményeként kialakuló **perzisztáló maculaödéma** kezelésében, illetve súlyos általános mellékhatások esetén parabolbaris szteroid injekciók és az **intravitreális szteroid implantátumok** (biológiailag lebomló dexamethason intravitreális implantátum) alkalmazhatóak, melynek leggyakoribb lokális mellékhatásai a szemnyomás emelkedés és szürkehályog képződés [60, 61, 62]. Több tanulmány is bizonyította az intravitreális triamcinolon alkalmazásának hatékonyságát uveitisehez társuló maculaödéma kezelésében, de jelenleg a hazánkban elérhető triamcinolone készítmény intravitreális adása a gyógyszerleirat szerint ellenjavallt.

Az uveitis talaján kialakult **chorioideális neovascularizáció (CNV)** jól reagál intravitreális **anti-VEGF** terápiára, amely adása indokolt, de vannak olyan betegek, akiknél gyulladáscsökkentő: szteroid/immunszuppresszív kezelés beállítására vagy a korábbi dózisanak emelésére is szükség lehet [92, 93].

#### Ajánlás 19

**Uveitisben a tervezhető műtéteket lehetőség szerint három hónapos gyulladásmentes szak után végezzük, szükség esetén szteroid/immunszuppresszív/biológiai terápia védelem mellett. (B)**

A perioperatív időszakban a gyulladás miatt alkalmazott szisztémás kezelést nem kell elhagyni, sőt a kezelés által elért remisszió a szövődménymentes posztoperatív szak feltétele lehet.

#### **Szürkehályog-ellenes műtét uveitisben**

Az uveitises beteg szürkehályogműtétjénél döntő fontosságú a preoperatív előkészítés, a műtét megfelelő időpontjának kiválasztása, a precíz, atraumatikus műtéti technika és a posztoperatív gyulladások megelőzése,

illetve kezelése. Az időpont: három hónap gyulladástól mentes időszak után javasolt phacoemulsificációs technikával elvégezhető szürkehálygműtét szteroid/immunszuppresszív/biológiai terápia védelemben.

Egyéni mérlegelés és elbírálás során 1-2 héttel a műtét előtt szteroid cseppek elkezdése és orális szteroid (0,5-1 mg/ttskg dózisban) adható, majd a műtét után 4-6 hét alatt csökkenthető a szteroid a gyulladás mértékének megfelelően.

Intraoperatív nehézségek: elülső és hátsó synechiák, seclusio pupillae, szűk (nem táguló) pupilla, pupilla területében membrán-képződés, zonulolysis, secunder glaucoma, a posztoperatív időszakban: maculaödéma kialakulása, elhúzódó posztoperatív gyulladás, trabeculitis következtében szemnyomás emelkedés kialakulása.

Műtét során phacoemulsificációs technika javasolt clear corneális behatolásból. Szükség szerint viscoelastikus pupillatágítás vagy irishorgok használatával és a tokzsákba ültetett, leginkább hydrophob acrylat, összehajtható műlencse beültetésével. A sulcus ciliarisba ültetés kerülendő.

Posztoperatív kontroll-vizsgálatokat a gyulladás tényezői befolyásolják.

Posztoperatív szövödmények: maculaödéma, szemnyomás emelkedés, gyulladás fellángolása, tokfibrosis, kései szövödmény lehet a zonulolysis a lencse elmozdulásával [68, 69, 70, 71, 72, 73, 101].

### ***Zöldhályog-ellenes műtétek uveitisben***

Súlyos látásromláshoz vezető szövödmény uveitisben. Az előfordulása 5-19% uveitises betegekben. Sebészi terápia indokolt azokban az esetekben, amikor:

- Maximális antiglaucomás cseppterápia mellett is fennáll az emelkedett intraoculáris szemnyomás, ami progresszív optikus neuropathiát okoz.
- Másodlagos, akut zárt zugú glaucoma kialakulásakor (pupilláris-blokk mechanizmus – iris bombans) [88, 89].

***Laser iridotomia / Iridectomia:*** Pupilláris blokknál, másodlagos zárt zugú glaucománál indokolt. Uveitises betegekben kivitelezése nehézkes és a laser iridotomiás nyílás hamarabb elzáródhat a gyulladásos sejtek következtében. Ugyanakkor bulbus megnyitás nélkül végezhető, akut helyzetben gyors megoldást jelenthet. Alkalmazását követően intenzív gyulladáscsökkentő kezelést kell alkalmazni.

### ***Trabeculectomia:***

Kezdeti hatékonyság az idő előrehaladtával csökken a gyulladás következtében fellépő hegesezés miatt.

Több tanulmány is bizonyította, hogy a trabeculectomia antimetabolit kezeléssel kiegészítve (pld Mitomycin C) növelheti a kezelés eredményességét, ezért ezen kiegészítő kezelés lehetőség szerint a trabeculectomiánál javasolt [75, 76, 77, 78, 79, 88, 89, 90].

### ***Shunt-műtétek***

A shunt műtétek megoldást jelentenek a filtrációs műtétek kapcsán létrejövő fibrosis és hegesezés ellen [81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 90].

***Cyclophotocoagulatio:*** Aphakiás és pseudophakiás szemeken végső megoldásként alkalmazható [74, 80], de a gyulladás provokáló hatása miatt uveitises szemeken lehetőleg kerülendő.

### ***Pars plana vitrectomia uveitisben***

Vitrectomia két céllal végezhető uveitisben:

1. Diagnosztikus vitrectomia.
2. Terápiás vitrectomia.

Diagnosztikus vitrectomia esetén mintavétel történik az üvegtestből core-vagy teljes vitrectomia során, de leggyakrabban mindkét cél érvényesül egyszerre.

A vitrectomia menete megegyezik a standard vitreoretinális sebészet lépéseivel. 23/25G-s három kapus vitrectomia is végezhető [92, 94].

### ***Diagnosztikus vitrectomia indikációi:***

- Betegség atípusos klinikai manifesztációja (diagnosztikus dilemma – szerológiai eredmény kérdéses).
- Empirikus terápiára adott válasz elmaradása, illetve progresszió észlelése.
- Malignitás – Masquarade szindróma gyanúja.

### ***Terápiás vitrectomia indikációi:***

- Nagymértékű üvegtesti homály (gyulladás, vérzés).
- Endophthalmitis.
- Lencse indukálta uveitis.



- Retinaleválás (rhegmatogén v. trakciós).
- Látóélességet biztosan rontó epiretinális membránképződés.
- Vitreomaculáris tractió-val társuló maculaödéma.
- Más terápiára nem reagáló maculaödéma [94].

A műtét tervezésekor mindig gondos egyéni mérlegelésre van szükség.

Az uveitisek hatékony kezeléséhez a különböző szakterületek (szemészet, belgyógyászat, immunológia, reumatológia, infektológia, gyermekgyógyászat) jól szervezett interdiszciplináris együttműködésére van szükség.

### **Rehabilitáció**

Az uveitises betegek rehabilitációját illetően az általános látásrehabilitációs teendők az irányadók.

A látásrehabilitáció folyamata a minél nagyobb önállóság megszerzésére irányul a megmaradt funkcionális látás minél hatékonyabb kihasználásával. Önálló életvitelük kialakítása, helyreállítása döntő jelentőségű, amelynek részét kell, hogy képezze: a közlekedés, a tapintható írás-olvasás, a mindennapos tevékenységek tanulása, az optikai segédeszközök használatának megtanulása és az informatikai speciális szoftverek alkalmazása. Látástréningek segítségével a vizuális készségek fejlesztése és a „segítő” technikák tanulása, gyakorlása történik [1, 2, 3].

## **VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**

### **1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban**

#### **1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

Az egészségügyi szakmai irányelv vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer, a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait – egészségügyi szolgáltatás nyújtására jogosító engedéllyel – végző állami és magán intézményben.

A progresszív ellátási sor legmagasabb szintjén szereplő egyetemi klinikák uveitis centrumaiban történhet a biológiai terápiák alkalmazása.

További felhasználó a társadalombiztosító, mely az egészségügyi szakmai irányelv mentén kialakítja a finanszírozási eljárásrendeket, illetve egyéb szakmapolitikai program, amely az uveitis témájával foglalkozik.

#### **1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**

Speciális tárgyi feltételek:

- Diagnosztikus vizsgálóberendezések (Optikai koherencia tomográfia – OCT, ultrahang, fluorescein- és indocyaninzöld angiográfia).
- Laboratóriumi vizsgálatok elvégzésének lehetősége (pl.: immunszerológiai laborvizsgálatok, mikrobiológiai laborvizsgálatok).

Az uveitis ambulanciának alapvetően csoportmunka keretei között kell feladatát ellátni, ugyanis az uveitises betegek kivizsgálása és kezelése egy interdiszciplináris feladat. A gyógyító-megelőző szakellátás járó- és fekvőbeteg társszakmáival, az egyéb, speciális vizsgálatokat elvégző ambulanciákkal áll kapcsolatban a betegek ellátása érdekében. A feladatok végrehajtása során az uveitis ambulancia dolgozói szorosan együttműködnek a társszakmákkal a hatékony gyógyító ellátás sikeres teljesítése érdekében. A szemész a háziorvos/belgyógyász/immunológus munkatárssal a betegutak irányításában, szervezésében igen cselekvően részt vesz. Törekedni kell a szervezett, átlátható, a betegek igényét maximálisan kielégítő betegutak létrehozásában, ami az uveitises beteg minél előbbi kezelését és gyógyulását segíti elő.

#### **1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai**

A betegeket minden esetben fel kell arról világosítani, hogy az uveitis diagnosztikája és a kiváltó ok felderítése egy hosszabb diagnosztikus folyamat eredménye lehet, ami csak interdiszciplináris összefogással valósulhat meg. A betegutak irányítása döntő jelentőségű (szemész és háziorvos vezetésével), hiszen a gyulladás okának szisztémás kivizsgálása a betegség gyógyításának alapját képezi. Ezért az ellátó orvosnak a beteget állapotáról, az egyéb szükséges diagnosztikus vizsgálatokról, a gyógykezelés céljáról, módjáról tájékoztatni kell. A lehetséges szövődmények (szürkehályog, maculaödéma, glaucoma) és azok kezelésének ismertetése is fontos a beteg egészségi állapotának javulása érdekében, hangsúlyozva a rendszeres kontrollvizsgálatok jelentőségét.

#### **1.4. Egyéb feltételek**

Nincsenek egyéb feltételek.

## 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készült.

### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

### 2.3. Táblázatok

Nem készült.

### 2.4. Algoritmusok

Nem készült.

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Javasolt lehetne folyamat indikátorok alkalmazása, így éves bontásban rögzítésre kerülhetne, hogy a biológiai terápiában részesült uveitises betegek közül hány százalékában történt mellkas röntgenfelvétel készítése/pulmonológiai konzílium. Valamint biológiai terápiában részesült uveitises betegek esetében megtörtént-e az ajánlott immunszerológiai és mikrobiológiai laborvizsgálat (Quantiferon teszt, HBV, HCV szűrés).

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A felülvizsgálat lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb.

A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szemészet Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

## IX. IRODALOM

- [1] Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-16.
- [2] Habet-Wilner Z, Sallam A, Roufas A et al. Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 299-304.
- [3] Ferrante P, Ramsey A, Bunce C et al. Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clin and Experimental Ophthalmol* 2004; 32: 563-568.
- [4] Leder HA, Jabs DA, Galor A Periocular triamcinolone acetate injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 441-448.
- [5] Okada AA, Wakabayashi T, Morimura Y et al Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 968-971.
- [6] Hornbeak DM, Thorne JE. Immunosuppressive therapy for eye diseases: Effectiveness, safety, side effects and their prevention. *Taiwan J Ophthalmol* 2015; 5: 156-163.
- [7] 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.
- [8] Mérida S, Palacios E, Navea A et al. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis. *Treatment Int J Mol Sci.* 2015; 16: 18778-18795.
- [9] Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E et al. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: a critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 802-812.

- [10] Kempen JH, Daniel E, Dunn JP, Foster CS et al. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: 2480.
- [11] Vitale AT, Shulman JP, Foster CS *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical. 2013; 194–214.
- [12] Vitale AT, Shulman JP, Foster CS *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical. 2013; 238-294.
- [13] Castiblanco C, Foster CS Review of systemic immunosuppression for autoimmune uveitis. *Ophthalmol Ther* 2014; 3: 17–36.
- [14] Pasadhika S, Rosenbaum JT Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014; 8: 67–81.
- [15] Scottish Uveitis National Managed Clinical Network Treatment Guidelines 2010.
- [16] Siddique SS, Shah R, Suelves A et al. Road to remission: a comprehensive review of therapy in uveitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011; 20:1497–1515.
- [17] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC et al. Randomized double masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:138–146.
- [18] Towler HM, Lightman SL, Forrester JV. Low dose cyclosporine therapy of ocular inflammation: preliminary report of a long-term follow-up study. *J Autoimmun* 1992; 5: 259-64.
- [19] Feutr G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune diseases. *N Eng J Med*. 1992; 326: 1654-60.
- [20] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576–584.
- [21] De Smet MD, Nussenblatt RB, Clinical use of cyclosporine in ocular disease. *Int. ophthalmol. Clin.* 1993; 33: 31-45.
- [22] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy; a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051–1055.
- [23] Wong VG, Hersh EM et al. Methotrexate in the therapy of cyclitis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1965; 69: 279–293.
- [24] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL et al. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2009; 116: 2188–98.
- [25] Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S et al. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmol Epidemiol*. 2008; 15: 47-55.
- [26] Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology*. 1998; 57: 51–5.
- [27] Lewden B, Vial T, Elefant E et al. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004; 31: 2360–2365.
- [28] Vitale AT, Shulman JP, Foster C.S. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical 2013; 1214-1253.
- [29] Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32:1121–1133.
- [30] Newel FW, Krill AE Treatment of uveitis with azathyoprine (Imuran). *Trans Ophthalmol Soc. UK*. 1967; 87: 499-511.
- [31] Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79: 696–701.
- [32] Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW et al. Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 423–432.
- [33] Jampol LM, West C, Goldberg MF Therapy of scleritis with cytotoxic agents. *Am.J. Ophthalmol*. 1978; 86: 266-71.
- [34] Fauci AS, Haynees BF, Katz P et al. Wegener’s granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med*. 1983 ;98: 75-85.
- [35] Pujari SS., Kempen JH., Newcomb CW et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*, 2009; 117: 356-365.
- [36] Suelves AM, Arcinue CA, Gonzalez-Martin JM et al. Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 2013; 120: 1201–1209.
- [37] Shotton D, Monic IVW Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. *JAMA* 1963; 186:74-75.

- [38] Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2017; 20: 31557-31559.
- [39] Lopalco G, Fabiani C, Sota J et al. IL-6 blockade in the management of non-infectious uveitis. *Clin Rheumatol*. 2017 ;36 :1459-1469.
- [40] You C, Sahawneh HF, Ma L et al. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2017; 31:257-265.
- [41] Gueudry J, Thorne JE, Bansie R et al. Biologic Therapy for HLA-B27-associated Ocular Disorders. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017; 25: 169-178.
- [42] Tappeiner C, Mesquida M, Adán A et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43:2183-2188.
- [43] Papo M, Bielefeld P, Vallet H et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S75-9.
- [44] Mesquida M, Molins B, Llorenç V et al. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121: 2380-2386.
- [45] Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B. et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: -interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 774-783.
- [46] Miserocchi E, Modorati G, Pastore MR et al. Dexamethasone intravitreal implant: an effective adjunctive treatment for recalcitrant noninfectious uveitis *Ophthalmologica*. 2012; 228:229-233.
- [47] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 1183-1192.
- [48] Muñoz-Gallego A, Barral E, Enríquez E et al. Adalimumab for the treatment of refractory noninfectious paediatric uveitis. *Int Ophthalmol*. 2017; 37:719-725.
- [49] Fabiani C, Vitale A, Emmi G et al Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017; 36:183-189.
- [50] Cordero-Coma M, Calleja-Antolin S, Garzo-García I Adalimumab for Treatment of Noninfectious Uveitis: Immunogenicity and Clinical Relevance of Measuring Serum Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2618-2625.
- [51] Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016; 6375:932-943.
- [52] Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial *Br J Ophthalmol*. 2013;97: 481-486.
- [53] Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 74-79.
- [54] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology* 2011; 50:593-597.
- [55] Simonini G, Taddio A, Cattalini M et al. Superior efficacy of adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11: 16.
- [56] Diaz-Lopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuna C et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012; 119: 1575-1581.
- [57] Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A et al. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 2013; 120: 588-592.
- [58] Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G et al. Rituximab for uveitis. *Ophthalmology* 2011; 118:223-224.
- [59] Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C et al Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) *Rheumatology* 2011;50:1390-1394.
- [60] Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:1048-1054.
- [61] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309-317.
- [62] Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:545-53.
- [63] Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 23: 430-436.
- [64] Winterhalter R: Intravitreal implantate. *Ophthalmologie* 2011; 108: 222-229.
- [65] Covar RA, Leung DY, McCormick D et al. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 651-659.
- [66] Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000;16:505-511.

- [67] Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf.* 2000; 22:111–122.
- [68] Meacock WR, Spalton DJ, Bender L et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 1122–1124.
- [69] Murray PI. Cataract Surgery in Patients with Uveitis. *Eye news* 2002; 9: 24–32.
- [70] Foster CS, Barrett F. Cataract Development and Cataract Surgery in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis-associated Iridocyclitis. *Ophthalmology* 1993; 100: 809–817.
- [71] Foster CS. Management of coincident cataract and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:1–6.
- [72] Meier FM. Cataract surgery in uveitis. *Ophthalmol Clin N Am* 2002;15: 365–373.
- [73] Quinones K, Cervantes-Castaneda RA. Outcomes of cataract surgery in children with chronic uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 725–731.
- [74] Murphy CC, Burnett CA, Spry PG et al.: A two centre study of the dose response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:1252–1257.
- [75] Towler HMA, Bates AK, Broadway DC et al. Primary trabeculectomy with 5-fluorouracil for glaucoma secondary to uveitis. *Ocular Immunol and Inflamm* 1995, 3:163–170.
- [76] Ceballos EM, Beck AD, Lynn MJ: Trabeculectomy with antiproliferative agents in uveitic glaucoma. *J Glaucoma* 2002, 11:189–196.
- [77] Prata JA, Neves RA, Minckler DS et al.: Trabeculectomy with Mitomycin C in glaucoma associated with uveitis. *Ophthalmic Surg* 1994, 25:616–620.
- [78] Wright MM, McGehee RF, Pederson JE: Intraoperative mitomycin-C for glaucoma associated with ocular inflammation. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997, 28:370–376.
- [79] Valimaki J, Airaksinen PJ, Tulonen A: Molteno implantation for secondary glaucoma in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1997, 115:1253–1256.
- [80] Schlote T, Derse M, Zierhut M. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma secondary to inflammatory eye diseases. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:999–1003.
- [81] Freedman J, Rubin B. Molteno implants as a treatment for refractory glaucoma in black patients. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1417–1420.
- [82] Airaksinen PJ, Aisala P, Tuulonen A. Molteno implant surgery in uncontrolled glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1990; 68:690–694.
- [83] Krishna R, Godfrey DG, Budenz DL et al. Intermediate-term outcomes of 350mm Baerveldt glaucoma implants. *Ophthalmology* 2001;108:621–626.
- [84] Mills RP, Reynolds A, Emond MJ et al. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices. *Ophthalmology* 1998; 105: 299–305.
- [85] Gil-Carrasco F, Salinas-van Orman E, Recillas-Gispert C et al. Ahmed valve implant for uncontrolled uveitic glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6:27–37.
- [86] Da Mata A, Burk S, Netland P et al. Management of uveitic glaucoma with the use of Ahmed valve. *Ophthalmology* 1999; 106: 2168–2172.
- [87] 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.
- [88] Muñoz-Negrete FJ, Moreno-Montañés J, Hernández-Martínez P et al. Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic Glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 742792.
- [89] Ramdas WD, Pals J, Rothova A et al. Efficacy of glaucoma drainage devices in uveitic glaucoma and a meta-analysis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257: 143–151.
- [90] Magliyah MS, Badawi AH, Alshamrani AA et al. The Effect of Perioperative Uveitis Control on the Success of Glaucoma Surgery in Uveitic Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2021; 15: 1465–1475.
- [91] Angeles-Han TS, Ringold S, Beukelman T et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019; 71: 703–716.
- [92] Kim JS, Knickerbein JE, Nussenblatt RB et al. Clinical Trials in Noninfectious Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2015; 55: 79–110.
- [93] Shah KK, Majumder PD, Biswas J. Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66: 1060–1073.
- [94] Bansal R, Dogra M, Chawla R et al. Pars plana vitrectomy in uveitis in the era of microincision vitreous surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68:1844–1851.
- [95] Leclercq M, Desbois AC, Domont F et al. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med.* 2020; 9: 3599.
- [96] Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B et al. New Pharmacological Strategies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. A Minireview. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 655.
- [97] Jammal TE, Loria O, Jamilloux Y et al. Uveitis as an Open Window to Systemic Inflammatory Diseases. *J Clin Med.* 2021; 10: 281.

- [98] You C, Sahawneh HF, Ma L et al. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 257–265.
- [99] Balevic SJ, Rabinovich CE Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 2997–3003.
- [100] Jabs DA Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2018; 125: 193–202.
- [101] Sen HN, Abreu FM, Louis TA et al. Cataract Surgery Outcomes in Uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 183–190.
- [102] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [103] Keaney M, Lorimer AR. Auditing the implementation of SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) clinical guidelines. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv*. 1999;12: 314–317.
- [104] Foster CS, Kothari S, Anesi SD et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv of Ophthalmol* 2016; 61: 1-17.
- [105] American Academy of Ophthalmology Uveitis Guidelines: Immunomodulatory Therapy <https://www.aao.org/eyenet/article/uveitis-guidelines-immunomodulatory-therapy>
- [106] American Academy of Ophthalmology Vision Rehabilitation for Adults Preferred Practice Pattern [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(17\)32957-3/pdf](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)32957-3/pdf)
- [107] American Academy of Ophthalmology Low Vision and Vision Rehabilitation <https://www.aao.org/low-vision-and-vision-rehab>
- [108] Silverstone B, Lang M, Rosenthal BP et al. *The Lighthouse Handbook on Vision Impairment and Vision Rehabilitation* New York: Oxford University Press, 2000.

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv magyar és nemzetközi, bizonyítékokon alapuló irányelvek ajánlásainak adaptációjával, és - ahol ez nem volt lehetséges - új bizonyítékok szisztematikus felkutatásával és értékelésével készült. Az egészségügyi szakmai irányelv készítésekor a bizonyítékokon alapuló irányelvfejlesztés szisztematikus módszertanát alkalmaztuk. A feladatok dokumentálása elektronikus úton történt. Az egészségügyi szakmai irányelv az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szemészet Tagozat ajánlásait tartalmazza.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk a fellelhető nemzetközi irányelv adatbázisokban. A keresés az elmúlt 15 évben (2007-2020) született irányelvekre irányult.

Az irodalomkeresést a NCBI PubMed adatbázisban [102] végeztük, az uveitis és biológiai terápiával kapcsolatos rendszerezett irodalmi áttekintésekre (systematic review), metaanalízisekre vagy randomizált vizsgálatokra vonatkozó keresés egészítette ki.

A fellelt szakirodalomból csak azokat az anyagokat választottuk ki, melyek klinikailag lényegesek, és magas rangú bizonyíték támasztja alá az ajánlást, amelyeket az IX. fejezetben, irodalom címszó alatt tüntettünk fel.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A kiválasztott irányelveket a bennük foglalt evidencia alapján soroltuk különböző erősségű kategóriákba. Az egyes ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat rangsoroltuk, és ezek erősségét a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) módszerei segítségével helyeztük el. Amikor nem találtunk az ajánlást alátámasztó bizonyítékot, az irányelvfejlesztő csoport konszenzusos véleményeit tüntettük fel. A megkülönböztető jel nélküli, egyszerű szöveges ajánlások konszenzuson alapulnak.

A kiválasztott irányelveket és szakirodalmat a bennük foglalt evidencia alapján soroltuk különböző erősségű kategóriákba kritikus elemzésnek vetettük alá. Az egyes ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat rangsoroltuk, és az ajánlások erősségét a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) módszerei segítségével, az korábban tárgyalt (IV/3. fejezet) skálának megfelelően határoztuk meg. Jelen egészségügyi szakmai irányelv a korábban érvényben lévő, azonos című szakmai protokoll adaptációjával készült, a benne lévő ajánlások átvételével, aktualizálásával.

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a terápiás beavatkozásokra vonatkozóan az evidencia minőségére alapozva történt, a IV/4. fejezet skálájának megfelelően.

Az irányelvek besorolási rendszere a bizonyítékok besorolásánál azonos volt (SIGN), az ajánlások besorolásánál részben különböző, egységesítésük megtörtént.

### **5. Véleményezés módszere**

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került a véleményező tagozatok részére. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

### **6. Független szakértői véleményezés módszere**

Független szakértő nem vett részt a fejlesztésben.

## **XI. MELLÉKLETEK**

### **1. Alkalmazást segítő dokumentumok**

#### **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készült.

#### **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok**

Nem készült.

#### **1.3. Táblázatok**

Nem készült.

#### **1.4. Algoritmusok**

Nem készült.

#### **1.5. Egyéb dokumentumok**

Nem készült.