

Immunomodulering vid ögonsjukdomar

Innehåll

Inledning	2
Remittering till reumatolog	3
Indelning av inflammatoriska ögonsjukdomar	3
Association med reumatisk sjukdom	4
Diagnostik	5
Utvärdering av behandlingseffekt	5
Behandlingsduration.....	6
Kortison.....	6
Immunomodulerande läkemedel	7
Generella behandlingsstrategier.....	9
Konjunktival inflammation (1-6)	9
Sklerit/episklerit (7-8)	9
Uveiter (9-11, 15-20, 22-28)	10
Irit = främre uveit.....	10
Uveit vid Juvenil idiopatisk artrit	10
Posterior uveit/panuveit/retinal vaskulit.....	10
Serpiginös chorioidopati (13, 14, 21)	10
Birdshot retinochorioidopati (12, 29)	10
Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (30).....	11
Orbital inflammatorisk sjukdom (OID) (31-35)	11
TAO	11
IOI- idiopatisk orbital inflammation.....	11
Sekundärt orbital syndrome	12
Behandlingsstrategier för specifika reumatiska diagnoser med ögonsymptom.....	12
Morbus Behçet (36)	12
Sarkoidos (37,38)	12

Inledning

Detta dokument bygger på 30 års samarbete mellan Ögonkliniken och Reumatologkliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset rörande svåra inflammatoriska tillstånd i ögonen.

Det kliniska arbetet bedrivs med en specialmottagning på såväl Reumatologkliniken som Ögonkliniken och med täta kontakter, regelbundna gemensamma ronder och ett gemensamt journalspråk. En förutsättning för en välfungerande mottagning är att ögonläkare och reumatologer har ett tätt samarbete med klart uttalade roller och ansvar – såväl gentemot varandra som mot patienterna. Vi har gemensamt utvecklat ett arbetssätt vilket ger patienten tillgång till avancerad, säker och effektiv immunomodulation av svår inflammatorisk ögonsjukdom.

I samarbetet ingår från Ögonsjukvården: Beatriz Jimenez Gomez (SU), Lada Kalaboukhova (SU), Sara Pålsson (SU), Bosko Stanisic (SU), Saif Abdulrahman (NU), Murat Tatenov (NU), Axel Collath (SÄS), Konstatinos Aristovoulos (SÄS), Agnes Butsy (SkaS).

Från Reumatologin deltar: Tomas Bremell (SU), Ulf Lindström (SU), Boja Jovancevic (SU), Athanasia Florou (SU), Karin Zetterberg (SU), Joaquin Lopes Soler (SkaS), Elin Jonsson (SkaS), Jonel Pasula (NU), Indre Apanaviciene (SÄS).

Detta dokument är en uppdatering av ursprungliga riktlinjer från 2012 författat av Tomas Bremell, vilka gemensamt uppdateras årligen med hjälp av alla involverade läkare.

Riktlinjerna är tillgängliga för alla som vill använda dem, men står för ovannämnda personers kunskap och värderingar. Behandlingsråden baseras i huvudsak på en lång erfarenhet av immunomodulering av inflammatoriska ögonsjukdomar. För inflammatorisk ögonsjukdom, utan association till reumatisk sjukdom, är det endast ciklosporin och adalimumab som har FASS-indikation. Det finns därför ett stort behov av läkarinitierade prövningar och studier. Det vetenskapliga underlaget för behandlingsråden utgörs därmed oftast av icke-kontrollerade retrospektiva studier av ett relativt litet antal patienter. För de mest använda medlen finns flera sådana studier och översikter vilka talar i samma riktning, och dessa kompletteras av ett fåtal randomiserade och kontrollerade studier.

Ett antal övergripande artiklar finns på referenser 9-10.

Vårt gemensamma arbetssätt, samarbete och tydliga ansvarsfördelning mellan specialintresserade ögonläkare och reumatologer delar vi gärna med oss av till andra sjukhus.

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg **2024-04-18**.

Kontaktpersoner:

Reumatologi: Tomas Bremell: tomas.bremell@vgregion.se ; Ulf Lindström: ulf.lindstrom@vgregion.se Boja Jovancevic: Boja.Jovancevic@vgregion.se; Karin Zetterberg: karin.zetterberg@vgregion.se; Athanasia Florou: athanasia.florou@vgregion.se

Ögon: Beatriz Jimenez Gomez: beatriz.jimenez.gomez@vgregion.se Axel Collath: axel.collath@vgregion.se; Lada Kalaboukhova: lada.kalaboukhova@vgregion.se; Bosko Stanisic: bosko.stanisic@vgregion.se

Remittering till reumatolog

Remissfrågor till reumatologen

- Är ögonsjukdomen associerad med reumatisk sjukdom?
- Önskemål om immunomodulerande/kortisonsparande behandling.

Varför till reumatolog?

- Kunskap om diagnostik av association av ögonsjukdom och reumatisk sjukdom.
- Kompetens och erfarenhet avseende immunomodulerande behandling (såväl läkare som sjuksköterskor) och de läkemedel som används med kompetens dygnet om, året om.
- Rutiner för monitorering av immunomodulerande läkemedel.

Indelning av inflammatoriska ögonsjukdomar

Konjunktival inflammation – okulär cicatriciell pemfigoid

Sklerit *Främre*

Bakre Blandbild av sklerit och OID förekommer

Uveit Involverar ofta samtidigt flera lager i ögat

Främre Irit, iridocyklit, främre cyklit

Intermediär Pars planit, posterior cyklit, hyalit

Bakre Fokal, multifokal eller diffus chorioidit, chorioretinit, retrinochorioidit, retinit, neuroretinit

Panuveit Såväl främre som bakre uveit

OID Orbital inflammatory disease, kan utgöras av bakre sklerit, myosit, dacryoadenit, opticusperineurit, opticusgranulom. Lokaliserad idiopatisk orbital inflammation (används istället för "orbitalpseudotumor")

EO/TAO Endokrin oftalmopati/thyroidea associerad oftalmopati,

Optikusneurit/perineurit

Association med reumatisk sjukdom

<u>Ögonsjukdom</u>	<u>Reumatisk sjukdom</u>
Främre uveit (irit)	Juvenil idiopatisk artrit (JIA) Spondartriter, Inflammatorisk tarmsjukdom Behçet Sarcoidos
Bakre uveit	Inflammatorisk tarmsjukdom, främst Crohns sjukdom Behçet Sarkoidos SLE Vaskuliter t ex GPA, PAN, MPA
Sklerit/episklerit	RA, SLE Vaskuliter t ex GPA, PAN Relapsing polychondritis Spondartriter, Inflammatorisk tarmsjukdom Sarkoidos
OID	Vaskuliter t ex GPA, EGPA (Eosinofil granulomatös polyangit) RA, PsA, Behçet, SLE, Adult Stills sjukdom, Chrons sjukdom, systemisk skleros Sarkoidos IgG4 relaterad sjukdom
Dacryoadenit	Sarkoidos Sjögrens syndrom IgG4 relaterad sjukdom GPA
Optikusneurit/perineurit	Behçet Temporalisarterit Sarkoidos

Diagnostik

Utredning och diagnosticering av ögoninflammation ska ske av ögonläkare. Utredning på reumatologen ska enbart ske om det finns misstanke om tidigare ej utredd bakomliggande reumatisk sjukdom, eller komplikation till den immunomodulerande behandlingen. Reumatologen skall i journalen ange samma diagnoser som ögonläkaren. Utredning avseende differentialdiagnoser (infektioner och maligniteter) bör skötas av ögonläkare

Utvärdering av behandlingseffekt

Utvärdering av behandlingseffekt görs av ögonläkare. Objektiva mått är bra och kombineras med ögonläkarens bedömning och patientens subjektiva bedömning.

- VA= visual acuity = synskärpa.
- OCT = optical coherence tomography – mäter tjocklek av retina. Mätning av cystiskt makulaödem är ett mått på inflammation. Ögonläkares bedömning av ödemets utseende är också värdefullt. OCT kan även användas för att följa papillödem.
- OCT angiografi (OCT-A) = optical coherence tomography angiografi : en utveckling av OCT som möjliggör avbildning av blodkärl i ögonbotten utan att kontrastmedel behöver tillföras.
- Synfältsundersökning hjälper till att kartlägga funktionella skador i det perifera seendet. Synfältsdefekter har motsvarande strukturella defekter i retina och/eller synnerver och/eller i andra delar av synbanor vid uveiter. Synfältsundersökning hjälper även monitorera uveit- komplikationer som sekundärt glaukom eller funktionella skador vid CME (cystiskt makula ödem).
- Ögonbottenfoto, FAF (fundus autofluorescens), kontrastfotografering (FA + ICG)
- Ögonläkares kliniska undersökning – celler, nya förändringar i retina etc.
- Flare för att följa kroniska iriter, främst JIA-patienter.
- Ögontryck – Vissa typer av inflammation kan orsaka förhöjt tryck liksom frekvent lokal behandling med kortisonögon droppar, vilket kan utgöra indikation för mer aggressiv immunomodulerande behandling.
- MR och ultraljud t ex vid OID och skleriter.
- ERG vid Birdshot. 30 Hz flicker korrelerar enl litteraturen bäst med aktuell sjukdomsaktivitet och normal latens korrelerar med framgångsrik utsättning av behandling (4-6).
- Behov av kortison i tabletter och droppar – minskat behov av kortison tyder på effekt av annan immunomodulerande behandling. Viktigt att ögonläkare noggrant redovisar dos av prednisolon vid varje besökstillfälle (liksom övrig immunomodulerande medicinerings).
- Ögonläkarens allmänna bedömning.

Behandlingsduration

I och med att de patienter som kommer till reumatolog i allmänhet har haft svår ögoninflammation under lång tid, så behöver de oftast långvarig behandling. Eftersom immunomodulerande läkemedel ofta tar 6–12 veckor till effekt är patienter inte i stabil medicinering förrän efter tidigast 3–4 månader. Vid otillräcklig effekt sker då tilläggsmedicinering. När stabil behandling föreligger startar uttrappning av kortison. Detta sker i allmänhet mycket långsamt under 6–12 månader. Efter ytterligare 1–2 års behandling kan eventuell minskning av immunomodulerande behandling inledas.

Obs! Eventuella förvärrade ögonsymptom under insättningsfas – dvs. innan läkemedlet fått effekt - måste förklaras för patienten. Även att återbesök till reumatolog bör komma efter först 5–6 månader eftersom effekt inte kan avläsas tidigare.

Kortison

Kortisonbehandlingen sköts av ögonläkaren, om inte patienten har en reumatisk grundsjukdom som kräver kortisonbehandling. Ögonläkaren trappar långsamt ned/ut kortison, med start några månader efter insatt immunomodulerande behandling. Vid eventuellt återfall i ögoninflammationen styrs kortisonbehandlingen också av ögonläkaren. Kortison kan administreras lokalt i form av ögondroppar/ögonsalva, perioculär injektion (exv Kenacort T), subkonjunktival injektion (Kenacort T, Dexavit), intraokulär injektion (Ozurdex, Iluvien) eller i tablettform (Prednisolon).

Ibland kan Solu-Medrol-pulsar krävas, och ges då på reumatologens avdelning (vid TAO sköts detta på endokrin).

Behandlande ögonläkare är ansvarig för monitorering av de vanligaste komplikationerna i samband med kortisonbehandlingen, dvs osteoporos, steroidutlöst diabetes och hypertoni. Vid långvarig behandling med kortison skickar ögonläkaren en remiss till osteoporosmottagning för DXA- mätning, kontrollerar B- glukos och blodtryck. (Se Rutin: Uvea: osteoporosprofylax vid kortisonbehandling).

Immunomodulerande läkemedel

Val av immunomodulerande läkemedel styrs av evidens och erfarenhet, risk för biverkningar, kompatibilitet med eventuellt barnönskemål samt läkemedelskostnad. Det är reumatologens ansvar att värdera risk och nytta med immunomodulering hos den enskilde patienten.

Azatioprin (Imurel): Används vid många former av ögoninflammation. Effektivt vid *intermediär uveit/pars planit*. God dokumentation för *bakre uveit* där det är ett av två förstahandsmedel (det andra är ciklosporin). Används vid tätt återkommande *iriter* för att förhindra recidiv. Är alternativ till metotrexat vid *sklerit*.

Metotrexat: Används också vid många former av ögoninflammation. Förstahandsmedel vid *skleriter, sarkoidos och OID, samt* alternativ vid *iriter* för att förhindra recidiv. Användbart vid *okulär cicatriciell pemfigoid*. Troligen sämre effekt än azatioprin och ciklosporin vid bakre ögoninflammation.

Ciklosporin: Förstahandsmedel, liksom azatioprin, vid *bakre uveiter*. God effekt vid bakre uveit i samband med *Behçet*. Används även vid *OID* och rapporter finns om effekt vid *sklerit*. Tveksam effekt på främre uveit (irit).

Takrolimus: Ej samma dokumentation som ciklosporin, men är möjligen likvärdigt, och sannolikt mindre toxiskt. Kan övervägas som alternativ till ciklosporin.

Mykofenolsyra (MMF, Cellcept/Myfenax): Bra alternativ till azatioprin, metotrexat och ciklosporin men vanligen ej förstahandsmedel. Mest aktuellt vid *bakre uveit*, men möjligen effekt även vid inflammation i andra delar av ögat, men varierande resultat är rapporterade. Flera rapporter om effekt vid refraktär sklerit. Ett bra ersättningsmedel om ciklosporin/azatioprin fallerar på grund av biverkan eller bristande effekt.

Cyklofosfamid (Sendoxan): Används vid *sklerit* och *bakre uveit* samt *svår okulär cicatriciell pemfigoid*. Lägre evidens än azatioprin och ciklosporin vid bakre uveit. Vid bakomliggande sjukdomar såsom RA eller vaskulitsjukdom (GPA, EGPA) och vid *nekrotiserande sklerit* kan cyklofosfamid vara första hands val. Risk för cancerutveckling och urinblåseskada och påverkan på såväl fertilitet som graviditet begränsar användningen.

TNF-hämmare: Används på kliniken som tillägg vid både *främre och bakre uveit* samt *sklerit*, vid svikt på förstahandspreparat (beror på typ av inflammation). Försiktighet rekommenderas vid användning av TNF- hämmare vid serpiginös chorioidit, pga möjligt etiologisk koppling till tuberkulos, men kan övervägas.

Adalimumab har indikation för intermediär och bakre uveit och är därför lämplig som förstahands TNF-hämmare, men av erfarenhet fungerar andra monoklonala TNF-hämmare också bra, i synnerhet infliximab. Etanercept är troligen utan effekt på bakre uveit och med sämre effekt på sklerit jämfört med andra TNF- hämmare. Rapporter finns om ökad förekomst av sklerit och främre uveit i samband med användning av etanercept d v s paradoxal effekt på mottagliga individer. Etanercept användes därför ej. TNF-hämmare kombineras ofta med azatioprin eller metotrexat både för att få bättre effekt men också för att minska antikroppsbildning mot TNF-hämmaren.

Rituximab (Mabthera): Bra alternativ vid neuromyelitis optica (NMO), GPA och Susac's syndrom. Reservmedel vid refraktär TAO, OID med begränsad dokumentation. Rituximab möjligt förstahandsval i kombination med kortison vid nekrotiserande anterior sklerit, bakre sklerit eller sklerit vid samtidig inflammatorisk systemsjukdom.

Tocilizumab (Roactemra) är ett alternativ vid svår JIA med refraktär uveit ifall TNF-hämmare inte ger effekt. Även indikation GCA, och på kliniken finns erfarenhet av god effekt på maculaödem hos enstaka patienter, vilket även beskrivits i studier.

Abatacept (Orencia): Reservläkemedel, men viss dokumentation finns för behandling av uveit vid JIA.

Sekukinumab (anti-IL17A): Oklar plats inom behandling av ögonsjukdom, de studier som finns har ej varit lovande.

JAK-hämmare: Begränsad eller obefintlig dokumentation. Vi har fall på kliniken med uveit som svarat bra på tofacitinib. Finns även ett fåtal fall beskrivna i litteraturen.

Generella behandlingsstrategier

Konjunktival inflammation (1-6)

Okulär cicatriciell pemfigoid

En bra översikt av behandlingsstrategi ges i referens (1). I milda fall – och som underhålls-behandling – använder vi oftast metotrexat. Vid mer aktiv sjukdom, eller vid svikt på metotrexat, ges mykofenolsyra. Förslagsvis kombineras mykofenolsyra med rituximab vid otillräcklig effekt. Vid svåra fall är alternativen cyklofosfamid (månatlig puls) och/eller rituximab. Visst stöd finns för cyklofosfamid i lägre dos (500mg). Ytterligare ett alternativ vid refraktär sjukdom är intravenöst immunglobulin (IVIG).

Sklerit/episklerit (7-8)

Episklerit behöver sällan behandlas systemiskt till skillnad från skleriter. Skleriter kan indelas efter lokalisation i främre och bakre samt efter typ; diffus, nodulär eller nekrotiserande form. Skleriter är associerade med autoimmuna systemsjukdomar i 50 % av fallen vilket påverkar behandlingens intensitet och val av preparat.

Metotrexat, azatioprin och mykofenolsyra är de vanligaste immundämpande läkemedel som används vid behandling av sklerit förutom steroider, även ciklosporin kan användas. Vid svår sjukdom tillägg TNF-hämmare, rituximab eller cyklofosfamid. Takrolimus är mindre väldokumenterat än ciklosporin och det finns endast fallrapporter med tofacitinib.

Idiopatisk diffus/nodulär sklerit

Lindriga tillstånd kan svara på NSAID. Svårare tillstånd, behandla med prednisolon initialt därefter eventuellt NSAID. Vid terapisivikt ges metotrexat alternativt azatioprin, mykofenolsyra eller ciklosporin. Vid terapisivikt prövas TNF-hämmare.

Diffus/nodulär sklerit med underliggande systemsjukdom

Behandla som vid aktiv systemsjukdom med kortikosteroider samt metotrexat, azatioprin eller mykofenolsyra. Vid svikt eller annan orsak ge TNF-hämmare och vid svikt på detta pröva annat biologiskt läkemedel såsom rituximab eller tocilizumab. Vid GPA ges tillägg med rituximab eller cyklofosfamid.

Nekrotiserande anterior sklerit eller posterior sklerit

Behandling med prednisolon upp till 1mg/kg alternativt pulsar med Solumedrol iv initialt. Tillägg av rituximab ibland i kombination med antimetabolit alternativt cyklofosfamid.

Anterior nekrotiserande sklerit utan inflammation – skleromalacia perforans. Specifik behandling saknas och ofta ges ej immundämpande behandling.

Uveiter (9-11, 15-20, 22-28)

Irit = främre uveit

Indikation för immunomodulering: Återkommande iriter ≥ 3 /år, eller kortisonögondroppar $>1-2$ dr/dag >6 mån/år, eller aggressiva iriter, alternativt förhöjt ögontryck pga. kortisonögondroppar.

Starta med azatioprin 2mg/kg kroppsvikt/dag (vanligen 150mg/dygn). Vid bristande effekt eller biverkningar, byt till metotrexat 20mg/vecka. Mykofenolsyra är också ett alternativ. Om otillräcklig effekt eller samtidig aktiv AS eller IBD kan TNF-hämmare vara av värde. Flera observationsstudier talar för sämre effekt av etanercept, jämfört med monoklonala TNFhämmare. Ciklosporin har tveksam effekt på iriter och FASS- indikationen omfattar endast intermediär och posterior uveit, men det kan vara ett bra alternativ att komplettera med om huvudproblemet är makulaödem associerat till iriter. Topikalt ciklosporin finns beskrivet i en liten retrospektiv studie men kan ännu ej rekommenderas. Endast fallrapport med tofacitinib.

Uveit vid Juvenil idiopatisk artrit

Följande råd gäller vuxna patienter med JIA. Metotrexat är första val och är oftast en mycket effektiv behandling, med bäst evidens vid JIA och iriter. Vid otillräcklig effekt så är TNF-hämmare ett effektivt alternativ, bland annat infliximab eller adalimumab. Två tredjedelar av patienterna med uveit uppnår ett kontrollerbart stadium i sin sjukdom med adalimumab. Tocilizumab kan vara effektivt i svår JIA- associerad uveit. Det finns fallrapporter där JAK hämmare (baricitinib 3 fall, tofacitinib 2 fall) har visat effekt i behandling av refraktär JIA-associerat irit, där varken csDMARD och bDMARD har haft effekt.

Posterior uveit/panuveit/retinal vaskulit

Starta med azatioprin 2mg/kg kroppsvikt/dag (vanligen 150mg/dygn), eller ciklosporin 3mg/kg kroppsvikt/dag (vanligen 100 mgx2). Om ej tillräcklig effekt kombinera azatioprin/ciklosporin. Om otillräcklig effekt eller biverkningar av azatioprin kan mykofenolsyra användas, alternativt TNF-hämmare. Om fortsatt inte tillräcklig effekt, eller aggressiv sjukdom, kan TNF-hämmare läggas till och ev. skifta azatioprin/mykofenolsyra/ciklosporin till metotrexat. Om ändå inte tillräcklig effekt, eller biverkningar, av ovanstående kan andra läkemedel övervägas som cyklofosfamid, takrolimus, TNF-hämmare och tocilizumab.

Serpiginös chorioidopati (13, 14, 21)

Behandlas som posterior uveit enligt ovan. Möjligheten av en association med tuberkulos bör beaktas. Ibland insättes därför anti-tuberkulosläkemedel sköts av ögonläkare i samarbete med Infektion (alt Lungmedicin).

Birdshot retinochorioidopati (12, 29)

Samma behandlingsstrategi som för posterior uveit enligt ovan. Ofta god effekt av ciklosporin, vid svikt i kombination med azatioprin eller mykofenolsyra. Alternativt azatioprin eller mykofenolsyra som förstahandsval, till patient där ciklosporin ej är lämpligt. Om otillräcklig effekt tillägg TNFhämmare. Visst stöd (fallrapporter) finns för tocilizumab hos patienter som ej svarat på TNFhämmare.

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (30)

Vetenskapligt stöd för optimal behandling är bristfälligt. Observationsstudier har beskrivit användning av metotrexat, ciklosporin, azatioprin, mykofenolsyra, TNF-hämmare och tofacitinib med gott resultat. Eftersom sjukdomen tros vara en T-cellmedierad respons mot melanocyter använder vi i första hand ciklosporin (eller takrolimus). I en liten jämförelse av ciklosporin vs. azatioprin behövde azatioprin gruppen avsevärt mer prednisolon och inte heller är det tydligt att adalimumab skulle vara mer effektivt än ciklosporin, vilket stämmer med vår kliniska erfarenhet. Inte sällan behöver dock ciklosporin kombineras med andra preparat, och då kan azatioprin, mykofenolsyra och adalimumab vara rimliga alternativ. Vid engagemang av CNS involveras lämpligen även neurologen i diskussion kring mer potent immunosuppression.

Orbital inflammatorisk sjukdom (OID) (31-35)

Orbital inflammatorisk sjukdom delas upp i tre subgrupper: Thyroid associated ophthalmopathy (TAO, 50% av fallen), idiopatisk orbital inflammation (IOI, ca 15 % av fallen) och orbitalt syndrom utlöst av lymphoproliferation, inflammatoriska, maligna sjukdomar eller läkemedel (ca 25% av fallen).

Utredning/uppföljning: För diagnos och kontroll av läkemedelsbehandlingen rekommenderas regelbundna MR orbita. CT orbita visar bättre engagemang av ben, förkalkningar och blödningar medan MR är bättre för mjukdelar såväl vid diagnostik som vid utvärdering av behandlingseffekt. Det finns en glidande övergång mellan bakre sklerit och OID.

TAO

Pat med TAO handläggs av endokrinologen i direkt samarbete med ögonkliniken. Styrning av behandling sköts enbart av endokrin/ögon.

IOI- idiopatisk orbital inflammation

Idiopatisk orbital inflammation, även känd som orbital pseudotumor, ospecifik orbital inflammation, orbital inflammatoriskt syndrom, är ett godartat, icke-infektiöst inflammatoriskt tillstånd i orbita utan någon identifierbar lokal eller systemisk orsak.

Behandlas vanligen med steroider, initial dos 1mg/kg och sedan långsam nedtrappning. Det finns väldigt lite data i litteraturen avseende val av lämplig immunmodulerande behandling i kortisonsparande syfte. Vid recidiv rekommenderas oftast Methotrexate eller Azatioprin. Endast fallrapporter finns det avseende Ciklosporin, MMF eller Cyklofosamid. Rituximab har också provats i enstaka fall iv men även intraorbitalt. Infliximabbehandling verkar ha god effekt men det saknas större studier. Lovande effekt verkar även adalimumabbehandling ha hos barn (endast fallrapport). IVIG och plasmaferes har provats i enstaka terapieresistenta fall, men det vetenskapliga underlaget är mycket bristfälligt.

Sekundärt orbital syndrome

Orbital syndrom utlöst av lymphoproliferation (t.ex lymfom), inflammatoriska systemsjukdomar (t.ex GPA, sarcoidos, IgG4 relaterad sjukdom), malignitet (t.ex rabdomyosarkom, metastas), infektion (t.ex Staf.Aureus, Strep.Pyogenes, svamp/aspergillus mest förekommande hos immunsupprimerande, parasiter, EBV, VZV, hepatitrelaterad vaskulit etc) eller droger (t.ex kronisk intranasal kokain missbruk). Ska misstänkas när patienten svarar dåligt på sedvanlig behandling. Man behöver behandla underliggande orsak.

GPA associerad OID ska behandlas aggressivt med iv steroider samt cyklofosamid eller rituximab. Vad gäller OID sekundär till sarkoidos v g se separat avsnitt under "Behandlingsstrategier för specifika reumatiska diagnoser".

Anamnesen och kliniska förloppet vid infektiös OID är annorlunda – symptomen kommer ofta mycket snabbt vilket underlättar diagnostiken.

Droganamnes underlättar diagnostik vid drogutlöst OID. Behandlas med hög dos steroider per os (fallrapport).

Behandlingsstrategier för specifika reumatiska diagnoser med ögonsymptom

Morbus Behçet (36)

Behandlingen följer i stort EULARs rekommendationer. Vid säkerställd Bechet med uveit ger vi dock i första hand TNF-hämmare, vilket kompletteras med azatioprin och/eller ciklosporin (dock med försiktighet om samtidigt CNS-engagemang) vid svikt. Tocilizumab kan övervägas vid otillräcklig effekt av TNF-hämmare.

Sarkoidos (37, 38)

Sarkoidos kan engagera alla delar av ögat och behandlingen styrs ofta av samtidigt annat organ-engagemang. Första hands val torde vara metotrexat, eftersom detta preparat har bäst evidens vid sarkoidos i allmänhet och även relativt god dokumentation vid ögonsarkoidos. Vid otillräcklig effekt kombineras MTX med TNF-hämmare, i första hand infliximab eller adalimumab. Rollen för ciklosporin vid behandling av sarkoidos är svårvärderad. Observationsstudier och fallrapporter har påvisat viss effekt och T-cellshämning är teoretiskt tilltalande, men en mindre RCT påvisade ingen effekt vid lungsarkoidos varför detta är ett reservpreparat. Andrahandsval är azatioprin eller mykofenolsyra.

Så här arbetar vi!

Samarbetet Ögon/Reumatologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Vi får ofta frågor om hur vi samarbetar – ögon och reumatologi. Man kan givetvis göra på olika sätt. Så här resonerar vi vad gäller vem som gör vad och vem som ansvarar för vad? Således – hur gör vi?

Läkemedelsansvar: Ögon håller i all lokalbehandling inkl ögondroppar, periokulära injektioner och kortisonimplantat (t ex Ozurdex, Iluvien). Ögon sköter nedtrappning av prednisolon eftersom ögonstatus avgör nedtrappningens hastighet. Ögon sköter förskrivning av prednisolon och tar även ansvar för diagnostik och behandling av osteoporos. Reumatologen väljer immunomodulatoriskt preparat eftersom Reumatologen är van vid frågeställningar rörande effekt, biverkningar, graviditet/amning, risker etcetera.

Läkemedelsbehandlingen avseende dessa läkemedel sköts av Reumatologen som har kunskap såväl på läkar- som sköterskesidan (information, monitorering, biverkningar m m) och Reumatologen har dygnet om/året runt-kompetens rörande de läkemedel som används. Reumatologen skriver recept på "sina" läkemedel. På SU har vi överenskommit att dyra biologiska läkemedel som ges enbart på ögonindikation bekostas av Ögon via faktura.

Diagnostik: Ögon ansvarar för diagnostik – även av associerade sjukdomar. Undersökning av ögat kan ge indikation om olika sjukdomar där ytterligare former av diagnostik (rtg, lab m m) krävs. Ögon skall utesluta infektion (toxoplasmos, tuberkulos, syfilis m m) och malignitet men även t ex sarkoidos. Reumatologen är behjälplig framför allt vad gäller specifik reumatologisk diagnostik t ex vaskulit, Behçet och AS.

Remiss: Ögonläkare skriver remiss när denne bedömer att patienten behöver annan immunomodulation än kortison och patienten inte har infektion eller liknande. Ögonläkare informerar patienten om syftet med remittering och remissen skickas om patienten är motiverad att starta immunmodulerande behandling.

Reumatologen bedömer patienten och avgör om behandling skall sättas in. Ibland kanske risker överflyglar vinster, ibland kanske inte patienten vill ha behandling. Men i allmänhet insätts behandling. Reumatologen ansvarar för den behandling denne insätter.

Återbesök: Eftersom effekten av insatt behandling tar tid bör utvärderingen hos Reumatologen ske först efter 6–8 månader och därefter kanske var 12–18 månad. Eftersom ögonsjukdomarna är av långvarig eller kronisk art bli behandlingstiderna med immunomodulatorisk terapi flerårig i allmänhet – vanligen kortisonfrihet under 2 år och därefter långsam minskning av behandling med återkommande ögonvärderingar. Vid värderingen i samband med återbesök på Reumatologen bör ögonundersökning ha skett strax innan med visus, ögontryck, OCT m m. Minskat kortisonbehov är också ett positivt behandlingstecken. Reumatologen läser igenom ögonjournalen och bedömer om genomförd ögonundersökning ger tillräckligt underlag för behandlingsbeslut. Framför allt vid skleriter kan ibland behov uppkomma att Ögon utför MR eller CT eller annan undersökning.

Kommunikation Ögon/Reumatologi: Mail, telefon, personlig kännedom

Ögonläkare/Reumatolog. Tydlig journalskrivning hur man planerar – varaktighet av behandling, ev nedtrappning etc. Regelbundna förberedda gemensamma ronder ungefär var 6:e vecka med anmälan/förteckning över patienter som skall diskuteras vilket ger bra diskussion. Patient inte närvarande. Ronden sker på Ögonkliniken alternativt digitalt och med möjlighet att se ögonförändringar i bildprogrammet i datajournalen. Med digitala ronder deltar även ögonläkare och reumatolog på de tre länsjukhusen Uddevalla/ NU-sjukvården, Skövde/ Skaraborgs sjukhus och Borås /SÄS.

Diagnos: Reumatologen ändrar inte på diagnosen från Ögon.

För patienten: Vänd dig till Ögon om besvär från ögonen och till Reumatologen om besvär med ev. läkemedelsbiverkningar av "våra" preparat.

Sjukskrivning/intyg etc: Eftersom patienten har en ögonsjukdom är det Ögon som skriver alla ev intyg.

Utremittering: Om ögoninflammationen inte behandlas av Reumatologen utremitteras patienten från Reumatologen.

Referenser

1. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye* (Lond). 2017 Feb;31(2):301-332..
2. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(4):796-801.
3. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, Felipe AF, Penne R, Raber I. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea*. 2013;32(6):810-5.
4. Friedman J, Marcovich AL, Kleinmann G, Schattner A. Low-dose pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients. *Cornea*. 2014;33(10):1066-70.
5. Maley A, Warren M, Haberman I, Swerlick R, Kharod-Dholakia B, Feldman R. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):835-40.
6. Ma L, You C, Hernandez M, Maleki A, Lasave A, Schmidt A, et al. Management of Ocular Cicatricial Pemphigoid with Intravenous Immunoglobulin Monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(4):636-42.
7. Beardsley RM, Suhler EB, Rosenbaum JT, Lin P. Pharmacotherapy of scleritis: current paradigms and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(4):411-24.
8. Sohn EH, Wang R, Read R, Roufas A, Teo L, Moorthy R, et al. Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1932-7
9. Gamalero L, Simonini G, Ferrara G, Polizzi S, Giani T, Cimaz R. Evidence-Based Treatment for Uveitis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(7):475-9.
10. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121(3):785-96 e3.
11. Leclercq M, Desbois AC, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, et al. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*. 2020;9(11).
12. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin A.P. Birdshot Chorioretinopathy: A review. *J Clin Med* 2022, 11, 4772.
13. Papasavvas I, Jeannin B, Herbort Jr C P. Tuberculosis-related serpiginous choroiditis: aggressive therapy with dual concomitant combination of multiple anti-tubercular and multiple immunosuppressive agents is needed to halt the progression of the disease. *J Ophthalmol Inflamm Infect* 2022, 12:7
14. Madaan S, Magesan K, Verma A, Biswas J. Clinical profile, multimodal imaging, and treatment response in macular serpiginous choroiditis. *Indian J Ophtalmol* 2022; 70:435-41.
15. Chen JL, Abiri P, Tsui E. Recent advances in the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:2515841420984572.
16. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(10):936-45.

17. Vegas-Revenga N, Calvo-Rio V, Mesquida M, Adan A, Hernandez MV, Beltran E, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:85-94.
18. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015;122(5):939-48.
19. Maya JR, Sadiq MA, Zapata LJ, Hanout M, Sarwar S, Rajagopalan N, et al. Emerging therapies for noninfectious uveitis: what may be coming to the clinics. *J Ophthalmol*. 2014;2014:310329.
20. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S75-9.
21. Dutta Majumder P, Biswas J, Gupta A. Enigma of serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(3):325-33.
22. Gomez-Gomez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, Morales J, Herreras JM, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8045.
23. Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B, Fuentes F, Sabat PE, Llanos C, et al. New Pharmacological Strategies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. A Minireview. *Front Pharmacol*. 2020;11:655.
24. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, Pontikaki I, Miserocchi E, Paroli MP, et al. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1167-72.
25. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):43-55.
26. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(8):1232-4.
27. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322.
28. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, Guly C, Hardwick B, Hickey H, et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*. 2018;2:4.
29. Bergstrom R, Czyz CN. Birdshot Retinopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
30. Zhong Z, Dai L, Wu Q, Gao Y, Pu Y, Su G, Lu X, Zhang F, Tang C, Wang Y, Zhou C, Yang P. A randomized non-inferiority trial of therapeutic strategy with immunosuppressants versus biologics for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nat Commun*. 2023 Jun 24;14(1):3768. doi: 10.1038/s41467-023-39483-5. PMID: 37355662; PMCID: PMC10290648.
31. R. Rachwani-Anil , F. Zamorano-Martín, C. Rocha-de-Lossada, M. García-Lorente, C. Pérez-Casaseca, C. Hernando-Ayala and S. Ortiz-Pérez. Orbital inflammatory disease *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2022 Feb;97(2):89-99.
32. Yağmur Seda Yeşiltaş 1, Ahmet Kaan Gündüz 1 Idiopathic Orbital Inflammation: Review of Literature and New Advances. *Review Middle East Afr J Ophthalmol*. Apr-Jun 2018;25(2):71-80.
33. Cécile-Audrey Durel et al for the French Vasculitis Study Group (FVSG). Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology*, Volume 58, Issue 9, September 2019, Pages 1565–1573.

34. Jessica R. Chang MD, Anna M. Gruener BMBS, MSc, FRCOphth and Timothy J. McCulley MD MD Orbital Disease in Neuro-Ophthalmology. *Neurologic Clinics*, 2017 Feb;35(1):125-144.
35. Martin J Siemerink 1, Nicole J M Freling 2, Peerooz Saeed 1 Chronic orbital inflammatory disease and optic neuropathy associated with long-term intranasal cocaine abuse: 2 cases and literature review. *Orbit* 2017 Oct;36(5):350355.
36. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-18.
37. Hwang DK, Sheu SJ. An update on the diagnosis and management of ocular sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(6):521-31.
38. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Seve P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):840-9.