

Uveitis im Kindesalter

Childhood Uveitis

Autor

Stephan Thurau

Institut

Augenlinik, Klinikum der LMU München, München, Deutschland

Schlüsselwörter

Uveitis, Kinderophthalmologie, Therapie

Key words

uveitis, paediatric ophthalmology, therapy

eingereicht 18.8.2020

angenommen 17.9.2020

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 1177–1186

DOI 10.1055/a-1252-5281

ISSN 0023-2165

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Stephan Thurau

Augenlinik, Klinikum der LMU München

Mathildenstraße 8, 80336 München, Deutschland

Tel.: +49(0)89440053811, Fax: +49(0)89440053045

stephan.thurau@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Uveitis im Kindesalter ist eine ophthalmologische Herausforderung, da sie einerseits häufig symptomlos bleibt und schwer zu erkennen ist und andererseits vielfach chronisch verläuft sowie mit einem hohen Risiko für visusbedrohende Komplikationen behaftet ist. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Uveitis im Kindesalter sind rheumatische Grunderkrankungen; gemeinsam mit den Kinderrheumatologen wurden Empfehlungen für die ophthalmologische Überwachung erarbeitet. Intermediäre und posteriore Uveitiden sind bei Kindern selten. Die Therapie muss Entzündung effektiv kontrollieren können, darf aber gleichzeitig nur ein Minimum an Nebenwirkungen verursachen. Da gerade die Steroide häufig Nebenwirkungen verursachen, muss frühzeitig in interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kinderrheumatologen und Eltern eine immunsuppressive Therapie mit dem Ziel der Steroidminimierung eingeleitet werden.

ABSTRACT

Childhood uveitis is an ophthalmological challenge, since on the one hand it often remains asymptomatic and difficult to detect, and on the other hand it often has a chronic course and is associated with a high risk of complications threatening the vision. The most important risk factors for childhood uveitis are underlying rheumatic diseases; recommendations for ophthalmological monitoring have been developed together with paediatric rheumatologists. Intermediate and posterior uveitis are rare in children. The therapy must effectively control inflammation and at the same time cause only minimal side effects. Since steroids in particular cause side effects frequently, an immunosuppressive therapy must be initiated early in an interdisciplinary cooperation with paediatric rheumatologists and parents with the goal of minimising steroids.

Einleitung

Die Uveitis im Kindesalter ist mit einer geschätzten Prävalenz von 3/100 000 seltener als im Erwachsenenalter [1]. Zwar sind die Uveitiden im Kindesalter häufig symptomlos, können aber trotzdem zu erheblichen Sehbehinderungen und chronischen Schädigungen führen. Daher sind das frühzeitige Erkennen der Erkrankung und die Therapie entscheidend für die langfristige Visusprognose.

Uveitiden im Kindesalter und bei Jugendlichen können mit rheumatologischen oder selten neurologischen Erkrankungen assoziiert sein. Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung müssen auch infektiöse Genesen, im Kindesalter selten auch Tumoren („Maskerade-Syndrom“) berücksichtigt werden. Wie bei Erwachsenen werden auch bei Kindern die Uveitiden nach den SUN-Kriterien (Standardization of Uveitis Nomenclature) eingeteilt [2]. Für die Einteilung nach der anatomischen Lokalisation werden nur die direkten Entzündungszeichen wie Zellen und Tyndall-Phäno-

ABKÜRZUNGEN

| | |
|---------|------------------------------------------------------------|
| ANA | antinukleäre Antikörper |
| ANCA | antineutrophile zytoplasmatische Antikörper |
| b-DMARD | Biological DMARD (z. B. Adalimumab, Rituximab, Interferon) |
| CAPS | Cryoporin-assoziierte periodische Syndrome |
| c-DMARD | Conventional DMARD (z. B. MTX, Azathioprin, Mycophenolat) |
| CMÖ | zystoides Makulaödem |
| CMV | Zytomegalievirus |
| DMARD | Disease modifying anti-rheumatic Drug |
| HSV | Herpes simplex |
| MTX | Methotrexat |
| OCT | optische Kohärenztomografie |
| RF | Rheumafaktor |
| s. c. | subkutan |
| SUN | Standardization of Uveitis Nomenclature |
| TINU | tubuläre interstitielle Nephritis mit Uveitis |
| VZV | Varizella zoster |

men in der Vorderkammer und im Glaskörper sowie retinale oder vaskulitische Infiltrate berücksichtigt. Komplikationen von Entzündungsreaktionen, wie z. B. Synechierungen, Medientrübenungen oder Makulaödeme, stellen zwar oft besondere therapeutische Herausforderungen dar, finden aber bei der Einteilung der Uveitiden nach der Lokalisation keine Berücksichtigung. Die richtige Lokalisation des Entzündungsschwerpunktes ist aber für das weitere diagnostische Vorgehen und die Therapie von entscheidender Bedeutung.

Seit 2011 gibt es zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis eine S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die unter der Federführung von Arnd Heiligenhaus, Münster, erstellt und 2018 aktualisiert wurde [3, 4].

In dem hier vorliegenden Artikel sollen die kindlichen Uveitiden nach der anatomischen Lokalisation des Entzündungsschwerpunktes eingeteilt werden. Die Angaben zur prozentualen Verteilung schwanken stark. Die Häufigkeit für die anteriore Uveitis wird mit 39–78%, für die intermediäre mit bis zu 33%, die posteriore mit 4–59% und für die Panuveitis mit 1–31% angegeben [5].

Anteriore Uveitis

Die bedeutendste Assoziation einer Grunderkrankung mit einer anterioren Uveitis ist die mit juveniler idiopathischer Arthritis, klassifiziert nach der International League of Associations for Rheumatology, mit den Subtypen RF-negative Polyarthrit, RF-positive Polyarthrit (RF: Rheumafaktor), systemische Polyarthrit, Oligoarthrit, Psoriasisarthrit und der Enthesitis-assoziierten Arthritis [6]. Weitere wichtige rheumatologische Assoziationen sind die juvenile ankylosierende Arthritis und reaktive Arthritis. Diese Zuordnung zur juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und anderen rheumatischen Erkrankungen ist systematisch in ► **Tab. 1** zusammengefasst.

Asymptomatische und symptomatische anteriore Uveitis

Viele der Uveitiden, die mit Systemerkrankungen assoziiert ist, verlaufen chronisch und asymptomatisch, das bedeutet, dass die Uveitis keine oder nur geringe Schmerzen verursacht und die Augen meist nicht einmal gerötet sind. Dies ist ein besonders häufiges Problem bei Oligoarthrit und RF-negativer Polyarthrit (► **Tab. 2**). Die RF-positive Polyarthrit sowie die systemische Arthritis (Morbus Still) sind hingegen sehr selten oder gar nicht mit Uveitis assoziiert. Würde bei einem Kind mit Morbus Still eine Uveitis gesehen, müsste sogar die Diagnose des Morbus Still in Zweifel gezogen werden.

Subjektiv bemerkbare Symptome treten häufiger bei den Erkrankungen auf, die mit HLA-B27 assoziiert sind; das sind v. a. Enthesitis-assoziierte Arthritis, juvenile ankylosierende Spondylitis, reaktive Arthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankung. Auch bei systemischen Vaskulitiden, Morbus Behçet, Lyme-Arthritis, Cryoporin-assoziierten periodischen Syndromen und dem TINU-Syndrom sowie bei Infektionen können symptomatische Uveitiden auftreten (► **Tab. 2**).

Entzündungstyp: granulomatös oder nicht granulomatös

Ähnlich wie beim Erwachsenen muss zwischen granulomatösem und nicht granulomatösem Entzündungstyp unterschieden werden (► **Tab. 2**). Granulome in Form von speckigen Endothelbeschlägen, Koepe- und Busacca-Knötchen finden sich häufig bei Sarkoidose-assoziiierter Uveitis und Blau-Syndrom, aber auch bei den chronisch persistierenden intraokularen Infektionen mit den Viren der Herpesfamilie (HSV, VZV, CMV, EBV) und Toxoplasma gondii. Im Gegensatz dazu sind die Uveitiden, die mit HLA-B27 oder HLA-B51 (Morbus Behçet) assoziiert sind, typischerweise nicht granulomatös. Hierbei dominieren Fibrin und einzelne, meist kleine Zellen in der Vorderkammer und auf dem Hornhautendothel. Die ANA-assoziierten Uveitiden sind meist nicht granulomatös, es werden aber auch granulomatöse Entzündungsverläufe beobachtet.

Screeninguntersuchungen bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis

Wegen des Fehlens von subjektiven Symptomen ist es wichtig, Kinder mit einer JIA und dem dadurch bedingten erhöhten Risiko für eine Uveitis regelmäßig zu kontrollieren. Dabei hängt die Wahrscheinlichkeit, eine Uveitis zu entwickeln und das Risiko eines schweren Verlaufs vom Subtyp der JIA, dem ANA-Status, dem Erkrankungsalter und der Dauer der Erkrankung ab. All diese Faktoren haben zu sehr differenzierten Empfehlungen geführt, die in ► **Tab. 3** zusammengefasst sind [3]. Sie ermöglichen es, eine Uveitis sicher frühzeitig entdecken zu können, ohne die Kinder durch die Untersuchungen unnötig belasten zu müssen. Nach einer gründlichen Erstuntersuchung mit Funduskopie und Refraktion in Zykloplegie ist bei den Verlaufskontrollen entsprechend der Tabelle zur Entdeckung einer Uveitis nur die Untersuchung an der Spaltlampe erforderlich. Wird eine Uveitis neu diagnostiziert, muss der Augenhintergrund gründlich untersucht, mit besonderem Augenmerk auf die Komplikationen Papillitis und zystoides Makulaödem. Hierbei ist die OCT ausgesprochen hilfreich [7].

► **Tab. 1** Uveitislokalisation und häufige Grunderkrankungen bzw. Assoziationen.

| Lokalisation | Assoziation/Grunderkrankung |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uveitis anterior | <ul style="list-style-type: none"> ▪ juvenile idiopathische Arthritis mit den Subtypen: <ul style="list-style-type: none"> – RF-negative Polyarthritits – RF-positive Polyarthritits (sehr selten) – systemische Polyarthritits – Oligoarthritits – Psoriasisarthritits – Enthesitis-assozierte Arthritis ▪ juvenile ankylosierende Arthritis ▪ reaktive Arthritis ▪ Lyme-Arthritis ▪ chronisch entzündliche Darmerkrankung ▪ Cryopirin-assozierte periodische Syndrome (CAPS) mit den Subtypen <ul style="list-style-type: none"> – Neonatal Onset multiinflammatory Disease (CINCA/NOMID) – Muckle-Wells Syndrome (MWS) – Familial cold autoinflammatory Syndrome (FCAS) ▪ tubuläre interstitielle Nephritis mit Uveitis (TINU) ▪ Infektionen: Herpes simplex (HSV), Varizella zoster (VZV), Zytomegalievirus (CMV), Toxoplasmose |
| Uveitis intermedia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ demyelinisierende Erkrankungen (z. B. MS) ▪ tubuläre interstitielle Nephritis mit Uveitis (TINU) |
| Uveitis posterior und Panuveitis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarkoidose/Blau-Syndrom ▪ Morbus Behçet ▪ systemische Vaskulitiden, Kollagenosen (z. B. Kawasaki-Syndrom) ▪ Lyme-Arthritis ▪ Infektionen: Herpes simplex (HSV), Varizella zoster (VZV), Zytomegalievirus (CMV), Toxoplasmose |

► **Tab. 2** Asymptomatische und potenziell symptomatische anteriore Uveitiden.

| Charakteristikum | Grunderkrankung | Bemerkung |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| meist asymptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> ▪ RF-negative Polyarthritits ▪ RF-positive Polyarthritits ▪ systemische Polyarthritits ▪ Oligoarthritits ▪ Psoriasisarthritits | <ul style="list-style-type: none"> ▪ häufig ANA-positiv ▪ meist nicht granulomatös |
| | Sarkoidose/Blau-Syndrom | granulomatös |
| | TINU | unterschiedliche Entzündungstypen |
| | Toxoplasmose | anteriore Beteiligung bei fokaler chorioretinitischer Nekrose, meist granulomatös |
| potenziell symptomatisch | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oligoarthritits (bei älteren Kindern) ▪ Lyme-Arthritis ▪ chronisch entzündliche Darmerkrankung | meist nicht granulomatös |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psoriasisarthritits (im Schulalter) ▪ Enthesitis-assozierte Arthritis ▪ juvenile ankylosierende Arthritis ▪ reaktive Arthritis | Assoziationen mit HLA-B27, meist nicht granulomatös |
| | Morbus Behçet | Assoziation mit HLA-B51, nicht granulomatös |
| | systemische Vaskulitiden | ANCA, ANA |
| | CAPS | |
| | infektiöse anteriore Uveitis bei HSV, VZV, CMV | meist granulomatös |

Intermediäre Uveitis

Die intermediäre Uveitis mit dem Entzündungsschwerpunkt im Glaskörper und der peripheren Netzhaut vor dem Äquator zeigt sich meist als eigenständige Pars planitis und deutlich seltener

im Rahmen einer Sarkoidose (inkl. Blau-Syndrom) oder einer juvenilen Multiplen Sklerose [8]. Auch wenn die beiden genannten Grunderkrankungen gemeinsam bei weniger als 10% der juvenilen intermediären Uveitiden auftreten, sollten entsprechende pädiatrische/neurologische Untersuchungen durchgeführt werden.

► **Tab. 3** Uveitis-Screening an der Spaltlampe bei juveniler idiopathischer Arthritis, solange noch keine Uveitis aufgetreten ist.

| JIA-Subgruppe | ANA | Erkrankungsalter (Jahre) | Erkrankungsdauer (Jahre) | empfohlene Frequenz von Spaltlampe-untersuchungen (Monate) bei Kindern ohne bereits diagnostizierte Uveitis |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oligoarthritis ▪ RF-negative Polyarthritis ▪ Psoriasisarthritis ▪ unklassifizierte Arthritis | + | ≤ 6 | ≤ 4 | 3 [#] |
| | + | ≤ 6 | > 4 | 6 |
| | + | ≤ 6 | ≥ 7 | 12 |
| | + | > 6 | ≤ 2 | 6 |
| | + | > 6 | > 2 | 12 |
| | – | ≤ 6 | ≤ 4 | 6 |
| | – | ≤ 6 | > 4 | 12 |
| | – | > 6 | n. r. | 12 |
| Enthesitis-assoziierte Arthritis | n. r. | n. r. | n. r. | 12 |
| RF-positive Polyarthritis, systemische Arthritis | n. r. | n. r. | n. r. | 12 |
| Patienten mit bereits diagnostizierter Uveitis | n. r. | n. r. | n. r. | entsprechend dem individuellen Uveitisverlauf |

n. r. = nicht relevant; [#] aus klinischer Erfahrung (nicht durch klinische Studien belegt) sind bei erhöhter systemischer Entzündungsaktivität 6-wöchentliche Intervalle im 1. Jahr vorteilhaft

Im Gegensatz dazu ist eine rheumatologische Abklärung wegen des Fehlens einer entsprechenden Assoziation zur JIA nicht sinnvoll. Die häufigsten Komplikationen in jeweils 25–35% der Augen sind CMÖ, Katarakt, epiretinale Membranen und hintere Synechien. Bandförmige Keratopathie und Glaukom, die bei der anterioren Uveitis häufig auftreten, sind bei der intermediären deutlich seltener. Die Therapie der intermediären Uveitis sollte erst bei einer Visusminderung einsetzen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Amblyopie assoziiert ist, und auf jeden Fall beim Auftreten von Komplikationen, die strukturelle Schädigungen hinterlassen können wie CMÖ, Katarakt, Glaukom oder Bandkeratopathie.

Posteriore Uveitis und Panuveitis

Posteriore oder Panuveitis sind deutlich seltener als anteriore Uveitiden. Assoziationen finden sich mit rheumatologischen Grunderkrankungen wie Morbus Behçet und systemischen Vaskulitiden oder kindlicher Sarkoidose einschl. des autosomal-dominant vererbaren Blau-Syndroms, während vielfach eine Grunderkrankung nicht identifiziert werden kann [9].

5–25% der Behçet-Erkrankungen treten bei Kindern bis 16 Jahren auf, die v. a. einen mediterranen Ursprung haben [10]. Das klinische Bild umfasst die klassischen Befunde der Erkrankung des Erwachsenen mit Hypopyon-Iritis, Vitritis, teils okklusiver retinaler Vaskulitis, fokaler Retinitis, Papillitis und CMÖ. Vor allem Adalimumab wird in der Therapie dieser Kinder eingesetzt, aber auch Interferone werden verwendet [11, 12].

Die kindliche Sarkoidose ist selten und kann alle Augenabschnitte betreffen. Sie tritt meist beidseitig auf und muss nicht in allen Fällen als granulomatöser Entzündungstyp imponieren [13]. Therapeutisch stehen systemische Steroide bei 64% der Kinder im Vordergrund, steroidsparende Medikamente (MTX, Cyclo-

sporin, TNF-Blocker und Mycophenolate) werden bei 42% eingesetzt [8].

Die Toxoplasmose-Chorioretinitis gilt ebenfalls als eine seltene Uveitisursache [14]. Allerdings muss von einer relativ hohen Dunkelziffer ausgegangen werden, da sie asymptomatisch ist, solange sie auf das hintere Augensegment begrenzt bleibt und es im Gegensatz zur Rheuma-assoziierten Uveitis keine allgemeinen Erkrankungszeichen gibt, die ein Screening begründen könnten. Die Therapie erfolgt bei der aktiven Entzündung mit Bedrohung der Strukturen des hinteren Augenpols ähnlich wie beim Erwachsenen mit einer Antibiose (bevorzugt Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Clindamycin), kombiniert mit Steroiden zur Hemmung der begleitenden entzündlichen Komplikationen. Wenn von früheren Schüben bereits Atrophien in der Makula oder makulanah bestehen, sollte eine antibiotische Prophylaxe mit deutlich niedriger dosiertem Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Clindamycin durchgeführt werden.

Maskerade-Syndrome

Maligne Erkrankungen im Kindesalter sind selten. Hinter dem Bild einer Uveitis können sich aber verschiedene Tumoren verbergen. Als primärer intraokularer Tumor tritt im Kindesalter lediglich das Retinoblastom auf, mit sehr seltenen Erstdiagnosen bis in die 2. Lebensdekade. Wird es erst im Rahmen der intraokularen Metastasierung in die Vorderkammer diagnostiziert, kann es mit einer granulomatösen Iritis verwechselt werden.

Metastasierungen in das Auge treten im Kindesalter bei Leukämien selten auf. Hier kommt es zu Blutungen, retinalen Infiltraten oder auch choroidaler Beteiligung (Leopardenflecken) [15].

Antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis



► **Abb. 1** Schritt I der antientzündlichen Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis gemäß der AWMF-Leitlinie 045–012. Die Uveitis bei JIA ist eine anteriore Uveitis. Daher ist der 1. Schritt eine topische Therapie. Sie beginnt initial mit den hochwirksamen Steroiden Prednisolon oder Dexamethason und sollte in den ersten 1–3 Tagen halbstündlich bis stündlich gegeben werden. Die Tropfen können im Verlauf, je nach Schweregrad der Uveitis, langsam reduziert und bei Entzündungsfreiheit abgesetzt werden. Augensalben verschlechtern den Visus und dürfen bei Kindern wegen der Amblyopiegefahr nur sehr zurückhaltend (z. B. nur nachts) eingesetzt werden. Bestehen bereits bei Diagnosestellung prognostisch ungünstige Faktoren für eine chronische Visusminderung, sind schon initial systemische Kortikosteroide indiziert (s. ► **Abb. 2**). Quelle: Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. Leitlinie 045-012, S2k, Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 2018. Im Internet (Stand: 06.09.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/045-012.html> [rerif]

Therapie der Uveitis im Kindesalter

Therapie der JIA-assoziierten anterioren Uveitis (gemäß der AWMF-Leitlinie 045/012)

Die Therapie der anterioren Uveitis beginnt immer mit hochdosierten topischen Steroiden (1–½-stündlich), die je nach Entzündungsaktivität auf 1–2× tägl. reduziert werden müssen (► **Abb. 1**) [3].

Um das Risiko für eine bandförmige Keratopathie zu reduzieren, sollten phosphatfreie Augentropfen verwendet werden. In Deutschland (Stand: August 2020) sind alle Prednisolon-tropfen phosphatfrei, den Wirkstoff Dexamethason gibt es nur als Dexapos COMOD in einer phosphatfreien Formulierung.

Besonders bei schwerwiegenden Komplikationen wie Hypotonie, hohem Tyndall, massivem Vorderkammerreizzustand, dichten Glaskörpertrübungen oder CMÖ können auch orale Steroide mit initial 1–1,5 mg pro kg Körpergewicht zusätzlich indiziert sein (► **Abb. 2**). Gelingt es nicht, innerhalb von 3 Monaten die Tropfenzahl auf 1–2× tägl. zu reduzieren und die oralen Steroide abzusetzen, steigt das Risiko für medikamenteninduzierte Nebenwirkungen einschl. der Wachstumshemmung, und es muss eine systemische DMARD-Therapie (disease-modifying antirheumatic drug) begonnen werden. Es werden c-DMARD (conventional) und b-DMARD (biological) unterschieden.

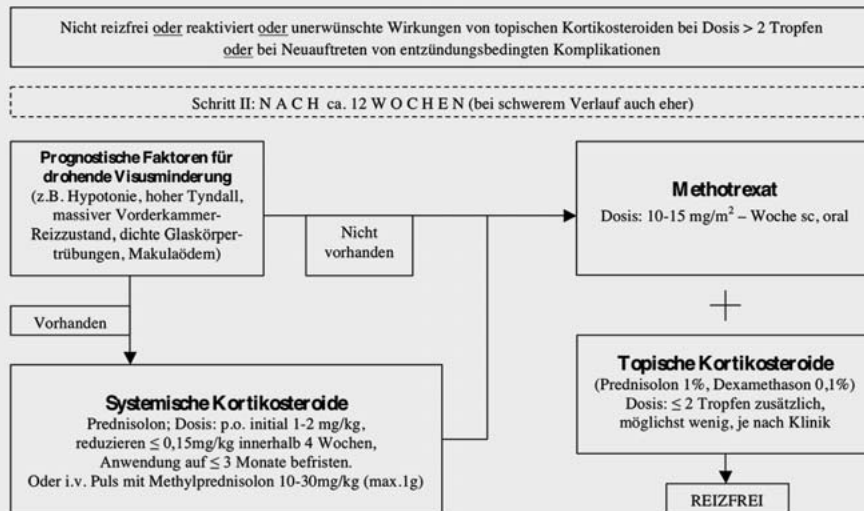
Das DMARD der ersten Wahl ist weiterhin Methotrexat (MTX), ein c-DMARD. Erst in zweiter Linie werden Adalimumab (TNF-Blocker) und andere Biologika (b-DMARD) verwendet. Einzelheiten der Therapieschritte sind in den ► **Abb. 1–3** dargestellt, die der Leitlinie 045/012 der AWMF entnommen sind [3]. Nur in seltenen Fällen müssen als 4. Therapieschritt andere Biologika im Off-Label-Bereich eingesetzt werden. Auf eine ausführliche Darstellung wird in diesem Artikel verzichtet, weitere Einzelheiten dazu finden sich in der genannten Leitlinie 045/012.

Vor Beginn einer DMARD-Therapie ist eine Untersuchung beim Kinderreumatologen oder erfahrenen Kinderarzt erforderlich, die Therapierisiken und -nebenwirkungen reduzieren soll. Wegen der erhöhten Infektanfälligkeit bei einer immunsuppressiven DMARD-Therapie ist es wünschenswert, alle nach der Empfehlung der ständigen Impfkommission (StIKo) erforderlichen Impfungen möglichst vor Therapiebeginn abzuschließen. Oft gelingt das aber gerade bei den schweren Verläufen einer Uveitis nicht, da wegen der Bedrohung für das Sehvermögen die Karenzzeit für eine Immunsuppression nach Impfung gar nicht eingehalten werden kann. Grundsätzlich gilt, dass Lebendimpfungen unter Immunsuppression kontraindiziert sind, während Impfungen mit Totimpfstoffen sicher durchgeführt werden können, ein Impfschutz unter immunsuppressiver Therapie aber manchmal nicht ausreichend aufgebaut werden kann. Hier müssen in jedem Einzelfall in Zusammenarbeit mit Eltern, dem Kinderarzt oder Kinderreumatologen die Risiken abgewogen werden.

Methotrexat wird einmal wöchentlich gegeben. Die Dosierung beträgt üblicherweise 10–15 mg/m² Körperoberfläche. Methotrexat kann oral oder subkutan verabreicht werden, häufig ist die Verträglichkeit bei der s.c. Gabe besser. Da die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt nicht immer zuverlässig und vollständig ist, ist auch unter diesem Aspekt die s.c. Gabe zu bevorzugen. Zur Überwachung der Therapie ist eine enge Kooperation mit dem Pädiater bzw. dem Kinderreumatologen essenziell. Die wichtigsten Nebenwirkungen betreffen das Blutbild und die Leberwerte, die nach Therapiebeginn alle 1–2 Wochen und im weiteren Verlauf 1- bis 3-monatlich kontrolliert werden müssen. Darüber hinaus muss die erhöhte Infektanfälligkeit berücksichtigt werden. Während der MTX-Gabe und 3 Monate darüber hinaus sollte Folsäure (5 mg wöchentlich) substituiert werden.

Adalimumab ist als monoklonaler Antikörper ein Biologikum, das gegen das stark entzündungsfördernde Zytokin TNF-α (Tumornekrosefaktor-α) gerichtet ist und es neutralisiert. Dadurch

Antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis



► **Abb. 2** Schritt II der antientzündlichen Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis. Dieser Schritt beschreibt den Einstieg in die systemische Therapie. Es gibt grundsätzlich 2 Szenarien hierfür: 1.) Es ist mit Schritt I (s. ► **Abb. 1**) nicht gelungen, innerhalb von 12 Wochen die topische Steroiddosis auf 2 Tropfen tägl. oder weniger zu reduzieren oder es ist bei der Reduktion ein Rezidiv oder eine neue Komplikation (meist neue hintere Synechien) aufgetreten. Bei diesem Szenario ist der Beginn mit dem DMARD Methotrexat (MTX) indiziert, das ggf. von topischen Steroiden in geringer Dosierung (tägl. 2 Tropfen oder weniger) begleitet wird. 2.) Es bestehen bereits bei Diagnosestellung ungünstige Faktoren für die Visusentwicklung wie Hypotonie, schwerer Vorderkammerreizzustand (mit sehr vielen Zellen, hohem Tyndall), dichten Glaskörpertrübungen oder einem (zystoiden) Makulaödem. Dann sind neben der Therapie mit kortisonhaltigen Tropfen systemische Steroide in hoher oraler Dosierung (bis zu 2 mg Prednisolon tägl.) und unter ungünstigen Umständen auch als intravenöse Pulstherapie erforderlich. Wegen der ungünstigen Visusprognose in einem solchen Szenario muss zur Steroideinsparung frühzeitig auch mit einem DMARD (MTX) begonnen werden. Quelle: Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. Leitlinie 045-012, S2k, Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 2018. Im Internet (Stand: 06.09.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-012.html> [rerif]

wird die Entzündung stark gehemmt. Die Wirkung bei der JIA-assoziierten Uveitis zeigte überragenden Erfolg in einem Investigator-initiated Trial (IIT) [16]. In dieser Studie wurde Adalimumab in Kombination mit MTX gegeben, und so sollte es auch primär eingesetzt werden. Die Kombinationstherapie ist sinnvoll, da sie zu einer Wirkungsverstärkung führt und das MTX die Entwicklung von Antikörpern gegen das Biologikum hemmt. Bei Unverträglichkeit von MTX können auch andere cDMARDs wie z. B. Azathioprin verwendet werden. Reduziert sich die therapeutische Wirkung von Adalimumab, kann das an solchen Anti-Drug Antibodies (ADA) liegen, die ggf. im Blut laborchemisch nachgewiesen werden können. Bei positivem Nachweis muss die Therapie umgestellt werden. Da MTX oft aber nicht vertragen wird, kann Adalimumab auch als Monotherapie gegeben werden. Adalimumab ist eine On-Label-Therapie bei der kindlichen Uveitis anterior. Die Dosierung beträgt bei Kindern mit weniger als 30 kg Körpergewicht 20 mg alle 14 Tage, bei Kindern über 30 kg alle 14 Tage 40 mg (Erwachsenendosis).

Als weiteres Biologikum hat sich die Blockade des Interleukin-6-Rezeptors durch den Antikörper Tocilizumab bei der kindlichen Uveitis als wirksam erwiesen [17–20]. Darüber hinaus ist es auch beim therapierefraktären zystoiden Makulaödem hilfreich [21]. Es kann sowohl intravenös als auch subkutan verabreicht werden, ist aber für beide Indikationen nicht zugelassen.

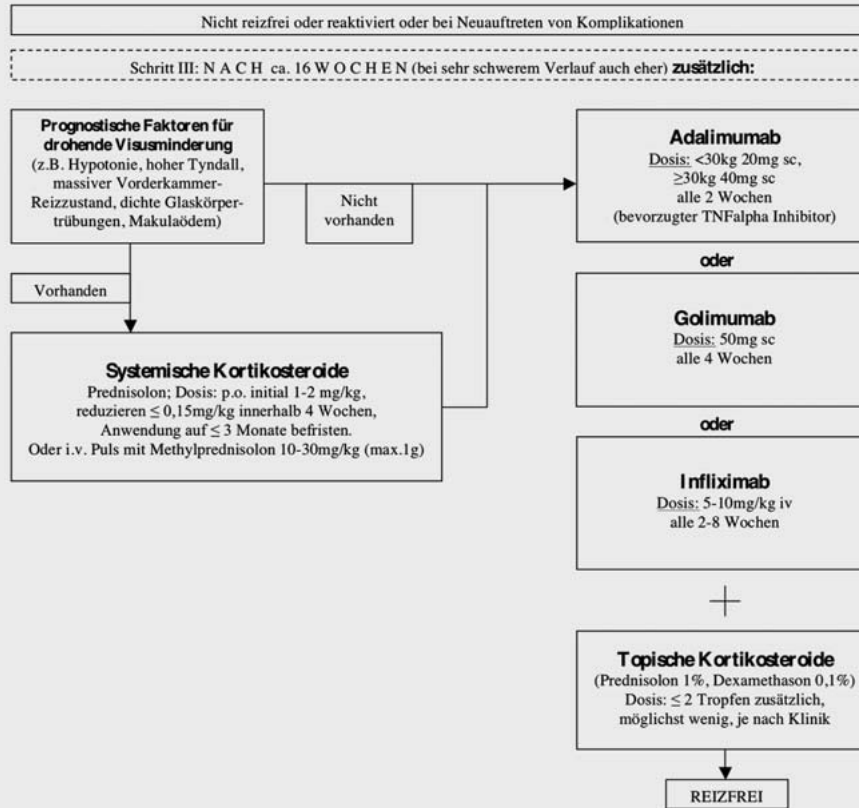
Rituximab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der aber gegen das Zelloberflächenmolekül CD 20 auf B-Zellen gerichtet ist. Obwohl B-Zellen nicht direkt in der Entzündung involviert sind, scheinen sie bei der Antigenpräsentation und Regulation wichtig zu sein. In einer Kohorte von 10 Uveitiskindern haben sich unter Rituximab 7 deutlich verbessert, trotzdem hat Rituximab seither keinen größeren Stellenwert in der Therapie erlangen können [4, 22].

Mit einer effektiven und frühzeitig einsetzenden Therapie kann die Uveitisaktivität deutlich reduziert werden und gleichzeitig die Häufigkeit von okulären Komplikationen und Operationen gesenkt werden [23].

Therapie der nicht infektiösen intermediären und posterioren Uveitis

Bei intermediärer oder posteriorer Uveitis sind Augentropfen kaum wirksam, da sie nicht ausreichend tief in das Auge diffundieren. Stattdessen können Steroide parabolbär oder intravitreal als langwirkendes Dexamethason-Implantat gegeben werden, das in Deutschland für die Anwendung bei Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis des posterioren Augensegments zugelassen ist [24]. Die Therapie erfolgt systemisch mit Steroiden oder DMARDs wie MTX (s. oben), Ciclosporin, Azathioprin oder Mycophenolaten [25]. Ob TNF- α -Blocker bei Kindern mit einer Uveitis des hinteren

Antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis



► **Abb. 3** Schritt III der antientzündlichen Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis. Schritt III zeichnet den Weg in die Therapie mit Biologika auf und folgt in aller Regel erst nach den vorangegangenen Schritten. Die Biologika der Wahl sind TNF- α -Blocker mit dem für die kindliche Arthritis und Uveitis zugelassenen Wirkstoff Adalimumab, u. U. können auch andere TNF- α -Blocker verwendet werden, die nicht für die JIA oder die kindliche Uveitis zugelassen sind, die aber in der aktualisierten AWMF-Leitlinie 045-012 als Therapieoption aufgelistet sind. Quelle: Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. Leitlinie 045-012, S2k, Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 2018. Im Internet (Stand: 06.09.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-012.html> [rerif]

Augensegmente ähnlich gut wirken wie bei Erwachsenen oder ob sie bei intermediärer Uveitis Symptome einer Multiplen Sklerose auslösen können, ist nicht gut untersucht [26, 27]. Generell können aber die Grundsätze der Erwachsenentherapie unter Berücksichtigung des Körpergewichts auf Kinder übertragen werden [26, 28].

Intraokulare und parabolbäre Steroide

Die intraokulare oder parabolbäre Gabe von Steroiden ist ausgesprochen wirksam zur Therapie von Entzündung und zystoidem Makulaödem. Steroide wie parabolbäres Triamcinolon oder das langwirkende intravitreale Dexamethason-Implantat sind hochwirksam bei Entzündung und Makulaödem [29–31]. Die Belastungen mit Narkosen und typischen Nebenwirkungen wie Katarakt und Glaukom limitieren diese Therapieoptionen. Eine einmalige Gabe, z. B. im Rahmen einer intraokularen Operation bei Katarakt oder Glaukom, ist dagegen ausgesprochen hilfreich [32]. Seit Kurzem ist auch ein geringer, aber dafür erheblich länger wirksames Fluocinoloneacetat-Implantat für die Uveitis beim er-

wachsenen Patienten zugelassen, nicht aber für die Uveitis im Kindesalter. Zum Remissionserhalt kann es im Einzelfall als Off-Label-Medikation in Erwägung gezogen werden.

Komplikationen bei Uveitis

Die tatsächlichen akuten und chronischen Visusprobleme der Uveitiden im Kindesalter ergeben sich i. d. R. nicht direkt aus der Entzündung, sondern aus deren Komplikationen (► **Tab. 4**) [13, 33].

Bandförmige Keratopathie

Die bandförmige Keratopathie im Bereich der Lidspalte ist typischerweise Folge der chronischen Entzündung und der damit verbundenen pH-Veränderungen im Tränenfilm bei 10–40% der juvenilen Uveitiden [13, 34] und scheint bei Kindern bis zu einem Alter von 8 Jahren noch häufiger zu sein [35]. Darüber hinaus werden sie aber auch durch phosphathaltige Augentropfen verstärkt, die deshalb unbedingt vermieden werden müssen. Die Standard-

► **Tab. 4** Komplikationen von Uveitis.

| Komplikation | Hauptursachen | Bemerkung |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bandförmige Keratopathie | Uveitis anterior | Verschlechterung durch phosphathaltige Augentropfen |
| Trübungen des Hornhautstromas | begleitende Keratitis v. a. bei viraler Iritis | |
| Endothelbeschläge | granulomatöse Iritis | |
| hintere Synechien | Uveitis anterior, aktive Entzündung | frühzeitige medikamentöse Lösung anstreben, Mydriatika |
| Katarakt | Entzündung, v. a. anteriore Uveitis, lokale Steroidtherapie | steroidhaltige AT nach 4–6 Wochen auf niedrigpotente Steroide und maximale Dosierung von 2 × tägl. reduzieren |
| Glaukom | Entzündung, v. a. anteriore Uveitis, lokale Steroidtherapie | Vorsicht bei Verwendung von Alpha-2-Agonisten und Prostaglandinderivaten |
| okuläre Hypotonie | hohe Entzündungsaktivität in der Vorderkammer, andere Uveitis-assoziierte okuläre Komplikationen, vorangegangene okuläre Operationen | ist mit schlechter Visusprognose assoziiert, Therapie ist sehr aufwendig, oft frustrierend; entscheidend ist Prävention durch eine gute Entzündungskontrolle |
| zystoides Makulaödem | intraokulare Entzündungsaktivität (IL-6, VEGF, Prostaglandine), Pseudophakie, intermediäre oder posteriore Uveitis | zystoides Makulaödem auch bei anteriorer Uveitis muss wie eine posteriore Uveitis behandelt werden |

therapie ist die Abtragung mit Chelatbildnern (z. B. EDTA) bzw. die phototherapeutische Keratektomie [34, 36].

Hintere Synechien

Hintere Synechien treten in bis zu 50% der Augen auf, wobei sie bei Kindern mit einem späten Uveitisbeginn seltener sind [35]. Hintere Synechien tragen zur Kataraktentwicklung bei [37], daher sollte immer eine medikamentöse Lösung der Verklebungen angestrebt werden. Das gelingt besonders gut, solange die Verklebungen noch frisch sind und durch Fibrin aufrechterhalten werden. Ist eine narbige Organisation eingetreten und das Fibrin durch ein fibroblastenhaltiges Narbengewebe ersetzt, gelingt eine medikamentöse Synechiolyse i. d. R. nicht mehr. Hintere Synechien sind prognostisch ungünstig bei chronischer Entzündung und okulärer Hypotonie [34, 38].

Sekundärkatarakt

Die Sekundärkatarakt stellt eine der großen Herausforderungen dar, da sie Folge der Entzündung, hinterer Synechien oder einer Steroidtherapie ist [39]. Daher ist eine frühzeitige Umstellung auf eine Therapie mit systemischen Immunsuppressiva erforderlich, wenn eine Chronifizierung der Uveitis (> 3 Monate) absehbar ist. Das Ziel muss die leitliniengerechte Reduktion lokaler Steroide auf maximal 2 Tropfen tägl. sein [4]. Die Katarakt-OP ohne Implantation einer Intraokularlinse hat im Hinblick auf die Visusentwicklung klar Vorteile gegenüber einer primären Linsenimplantation [40] und sollte auch nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine gute Kontrolle der Entzündungsaktivität erreicht werden konnte [41]. Eine Verbesserung der Visusprognose kann erreicht werden, wenn der primären Linsenimplantation die Eingabe eines Dexamethason-Implantats vorausgeht [42]. Zu diesem Verfahren fehlen derzeit aber noch Langzeiterfahrungen, v. a. ist nicht klar, wie häufig Dexamethason-Implantate reinjiziert werden müssen und welche Auswirkungen das auf ein mögliches Glaukom hat.

Glaukom

Das Glaukom ist, ähnlich wie die Katarakt, Folge von Entzündung und Steroidtherapie in ca. ¼ der Patienten [43, 44]. Neben der symptomatischen Drucksenkung mit Antiglaukomatosa ist daher auch für das Glaukom eine steroidfreie Therapie anzustreben. Alpha-2-Agonisten sowie Prostaglandinderivate können die Entzündung fördern und darüber hinaus können Letztere auch zystoide Makulaödeme verursachen [45–47]. Daher sollten diese Substanzklassen bei der medikamentösen Glaukomtherapie nur als Reservemedikamente eingesetzt und beim Auftreten der entsprechenden Nebenwirkungen wieder abgesetzt werden. Als operative Maßnahmen zur Verbesserung des Kammerwasserabflusses, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr ausreicht, sind Trabekulektomie und die Implantation eines Ahmed-Valves sinnvoll. Beide sind ähnlich wirksam im Hinblick auf die Drucksenkung, aber der intraokulare Reizzustand ist postoperativ nach der Trabekulektomie deutlich geringer [48]. Eingriffe mit dem Ziel der Destruktion des Ziliarkörpers zur Reduktion der Kammerwasserproduktion können im weiteren Verlauf gehäuft zu einer Phthisisentwicklung führen.

Okuläre Hypotonie

Die okuläre Hypotonie ist mit 3–9% bei Kindern mit JIA-assoziiierter Uveitis keine sehr häufige Komplikation, kann aber eine starke Bedrohung für den Visus darstellen [49]. Die wichtigsten Risikofaktoren sind andere Uveitis-assoziierte Komplikationen und vorangegangene okuläre Operationen. Als Ursachen werden Traktionen am Ziliarkörper, Atrophien des Ziliarkörpers und seines Epithels und ein prostaglandinabhängiger vermehrter uveoskleraler Abfluss diskutiert [50–52]. Die visuslimitierenden Konsequenzen der Hypotonie sind Ödeme der Papille, Aderhaut, Netzhaut und bes. der Makula. Darüber hinaus ist die Leckage von Protein aus retinalen und uvealen Gefäßen (Tyndall in der Vorderkammer) erhöht. Eine chronische okuläre Hypotonie erhöht das Risiko für

eine Phthisisentwicklung und eine schwere Sehbehinderung/Erblindung [38]. Eine systemische Therapie mit DMARDs reduziert das Risiko einer Hypotonieentwicklung [38]. Besteht bereits eine Hypotonie, haben die Gabe von topischen und systemischen Steroiden und die Einstellung auf konventionelle bzw. biologische DMARDs und ggf. die Intensivierung einer systemischen DMARD nur eine begrenzte Wirkung.

Zystoides Makulaödem

Eine der Hauptursachen der Visusverschlechterung bei kindlicher Uveitis ist ein zystoides Makulaödem (CMÖ) [21, 33, 53]. Die wichtigsten Risikofaktoren sind eine hohe intraokulare Entzündungsaktivität mit erhöhtem IL-6, VEGF und Prostaglandinen und eine Pseudophakie [40]. Im Hinblick auf die anatomische Lokalisation sind intermediäre oder posteriore Uveitis häufiger mit einem CMÖ assoziiert als die anterioren Formen. Ein CMÖ sollte rasch und intensiv mit Steroiden (topisch, parabolbär, systemisch) behandelt werden, wobei hier häufig die Nebenwirkungen die Therapiedauer und -intensität begrenzen. Daher sind auch ein frühzeitiger Beginn bzw. eine frühzeitige Intensivierung einer immun-suppressiven Therapie mit konventionellen DMARDs und ggf. Biologika sinnvoll. Aus der Gruppe der TNF-Blocker hat Infliximab eine relativ gute Wirkung, es wurde aber auch der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab erfolgreich eingesetzt [21, 54].

Interessenkonflikt

Fa. Allergan: Beratervertrag, Fa. Alimera: Beratervertrag.

Literatur

- [1] Paroli MP, Spinucci G, Liverani M et al. Uveitis in childhood: an Italian clinical and epidemiological study. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 238–242
- [2] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509–516
- [3] Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al. Leitlinie 045-012, S2k, Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 2018. Im Internet (Stand: 06.09.2020): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-012.html>
- [4] Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner 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: 43–55
- [5] LaMattina KC, Koreishi AF. What is new in paediatric uveitis? *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 412–418
- [6] Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392
- [7] Khochtali S, Abroug N, Megzari K et al. Swept-source optical coherence tomography angiography findings in uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 1211–1223
- [8] Sancho L, Kramer M, Koriati A et al. Complications in intermediate uveitis: prevalence, time of onset, and effects on vision in short-term and long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 447–455
- [9] Engelhard SB, Bajwa A, Reddy AK. Causes of uveitis in children without juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1121–1128
- [10] Poddighe D, Mukusheva Z, Dauyey K et al. Adalimumab in the treatment of pediatric Behçet's disease: case-based review. *Rheumatol Int* 2019; 39: 1107–1112
- [11] Diwo E, Gueudry J, Saadoun D et al. Long-term efficacy of interferon in severe uveitis associated with Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25: 76–84
- [12] Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C et al. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1570–1573
- [13] Morelle G, Gueudry J, Uettwiller F et al. Chronic and recurrent non-infectious paediatric-onset uveitis: a French cohort. *RMD Open* 2019; 5: e000933
- [14] Smith JA, Mackensen F, Sen HN et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009; 116: 1544–1551, 1551.e1
- [15] Gordon KB, Rugo HS, Duncan JL et al. Ocular manifestations of leukemia. Leukemic infiltration versus infectious process. *Ophthalmology* 2001; 108: 2293–2300
- [16] Ramanan AV, Dick AD, Benton D et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials* 2014; 15: 14
- [17] Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I et al. Anti-interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: A multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 668–675
- [18] Tappeiner C, Mesquida M, Adan A et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 2183–2188
- [19] Horneff G, Klein A, Klotsche J et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 272
- [20] Adan A, Mesquida M, Llorenç V et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2627–2632
- [21] Vegas-Rebenga N, Calvo-Río V, Mesquida M 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
- [22] 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
- [23] Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S et al. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 936–944
- [24] Lowder C, Belfort R jr., Lightman S et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 545–553
- [25] Winterhalter S, Niehues T. TNF-alpha-blocking agents or conventional immunosuppressive drugs in the therapy of children with uveitis? – An evidence based approach. *Klin Padiatr* 2008; 220: 342–347
- [26] Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology* 2018; 125: 193–202
- [27] Li SY, Birnbaum AD, Goldstein DA. Optic neuritis associated with adalimumab in the treatment of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 475–481
- [28] Shahab MA, Mir TA, Zafar S. Optimising drug therapy for non-infectious uveitis. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 1633–1650
- [29] Bratton ML, He YG, Weakley DR. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS* 2014; 18: 110–113

- [30] Totan Y, Güler E, Guragaç FB et al. Cystoid macular edema associated with juvenile idiopathic arthritis resolved by a dexamethasone intravitreal implant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014; 51: e25–e28
- [31] Garweg JG. Macular edema in childhood uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; 235: 373–376
- [32] Grajewski RS, Zurek-Imhoff B, Roesel M et al. Favourable outcome after cataract surgery with IOL implantation in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 657–662
- [33] Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S et al. Characteristics of a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis and JIA-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13: 19
- [34] Oray M, Khachatryan N, Ebrahimiadib N et al. Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 1841–1849
- [35] Al-Haddad C, BouGhannam A, Abdul Fattah M et al. Patterns of uveitis in children according to age: comparison of visual outcomes and complications in a tertiary center. *BMC Ophthalmol* 2019; 19: 137
- [36] Rathi VM, Vyas SP, Vaddavalli PK et al. Phototherapeutic keratectomy in pediatric patients in India. *Cornea* 2010; 29: 1109–1112
- [37] Blum-Hareuveni T, Seguin-Greenstein S, Kramer M et al. Risk factors for the development of cataract in children with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2017; 177: 139–143
- [38] Moradi A, Stroh IG, Reddy AK et al. Risk of hypotony in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 113–124
- [39] Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP et al. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology* 2010; 117: 1436–1441
- [40] Yangzes S, Seth NG, Singh R et al. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67: 490–495
- [41] Kulik U, Wiklund A, Kugelberg M et al. Long-term results after primary intraocular lens implantation in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 494–498
- [42] Jinagal J, Gupta G, Agarwal A et al. Safety and efficacy of dexamethasone implant along with phacoemulsification and intraocular lens implantation in children with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67: 69–74
- [43] Kothari S, Foster CS, Pistilli M et al. The risk of intraocular pressure elevation in pediatric noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2015; 122: 1987–2001
- [44] Gautam Seth N, Yangzes S, Thattaruthody F et al. Glaucoma secondary to uveitis in children in a tertiary care referral center. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 456–464
- [45] Hayasaka Y, Hayasaka S, Zhang XY et al. Effects of topical antiglaucoma eye drops on prostaglandin E(2)-induced aqueous flare elevation in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1142–1145
- [46] Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 37–41. doi:10.1016/s0002-9394(98)00071-3
- [47] Halpern DL, Pasquale LR. Cystoid macular edema in aphakia and pseudophakia after use of prostaglandin analogs. *Semin Ophthalmol* 2002; 17: 181–186
- [48] Wiese C, Heiligenhaus AM, Heinz CMF. Changes in inflammatory activity after glaucoma filtration surgery in children with chronic anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24: 397–401. doi:10.3109/09273948.2015.1088041
- [49] Böhm MR, Tappeiner C, Breitbach MA et al. Ocular hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2017; 173: 45–55
- [50] Sen HN, Drye LT, Goldstein DA et al. Hypotony in patients with uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) trial. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20: 104–112
- [51] Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 534–542.e2
- [52] Tran VT, Mermoud A, Herbort CP. Appraisal and management of ocular hypotony and glaucoma associated with uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40: 175–203
- [53] Eiger-Moscovich M, Tomkins-Netzer O, Amer R et al. Visual and clinical outcome of macular edema complicating pediatric noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2019; 202: 72–78
- [54] Miraldi Utz V, Bulas S, Lopper S et al. Effectiveness of long-term infliximab use and impact of treatment adherence on disease control in refractory, non-infectious pediatric uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 79