

דלקת אלרגית של הלחמית - חידושים בטיפול התרופתי

משפחת המחלות האלרגיות של הלחמית ודרכי הטיפול החדשות בהן

פרופ' אבי סלומון

”ד

לקת אלרגית של הלחמית” הוא שם כולל לשורה של מצבים נפוצים, ששכיחותם באוכלוסייה עשויה להגיע לעד 20 אחוזים^{1,2}. זוהי תגובה דלקתית של הלחמית, הקרנית והעפעפיים שבהם מעורבים נוגדנים מסוג IgE, לימפוציטים מסוג T או שילוב של שניהם³. מצבים אלה יכולים להיות חריפים או כרוניים. המצבים החריפים קשורים בשחרור התוכן של תאי פיטום (Mast cells) לאחר שפעולם ע”י IgE, בעוד שהמצבים הכרוניים קשורים בהפעלה ושחרור מתמשכים של תאי פיטום, כשהימשכות ההפעלה והזכרון החיסוני קשורים בפעילות תאי T מיוחדים⁴. המצבים החריפים הם בד”כ שפירים וחולפים וכרוכים בתלונות זמניות של גרד, אודם, דמעת ונפיחות העפעפיים. המחלות הכרוניות, לעומתם, מסכנות את העין וקשורות בתסמינים של כאב וירידה בראיה. בכל המחלות הללו מתרחשת דגנרליזציה של תאי פיטום, המביאה לשחרור ושפעול של גורמי דלקת רבים⁵, אולם במצבים הכרוניים נוצרת תגובה דלקתית קבועה על רקע פעילותם של ציטוקינים וגורמי דלקת שונים המשתחררים מאיאוניטילים ותאי Th2⁶.

המחלות החריפות במשפחת הדלקות האלרגיות של הלחמית כוללות את הדלקת האלרגית העונתית של SAC (Seasonal allergic conjunctivitis) ואת הדלקת האלרגית הכל-שנתית PAC (Perennial allergic conjunctivitis). המחלות הכרוניות במשפחה זו, בהן הפתופיזיולוגיה יותר מורכבת, כוללות את הדלקת האביבית של הקרנית והלחמית VKC (Vernal Keratoconjunctivitis) ואת הדלקת האטופית של הקרנית והלחמית AKC (Atopic Keratoconjunctivitis).

בשנים האחרונות חלה התקדמות בהבנת המנגנונים הבסיסיים של דלקות עיניים אלרגיות, ובעקבותיה פותחו תרופות חדשות. בין הממצאים האחרונים הקשורים לאלרגיה עינית: שונות גנטית בביטוי של רמות IL-10 נמצאה כגורם התורם לרגישות של תאי פיטום לאלרגנים⁷; נמצאו תפקידים ל-β-Chemokines בשפעול של תאי פיטום ונדידת כדוריות לבנות; ונחקר תפקידו של Eotaxin כגורם מסייע לשפעול תאי פיטום וכמטרה לפיתוח תרופתי².

סקירה זו תציג בקצרה את משפחת המחלות האלרגיות של הלחמית ותתמקד בדרכי טיפול חדשות למחלות אלו.

הספקטרום הקליני של דלקות אלרגיות של העין דלקת אלרגית עונתית/כל-שנתית של הלחמית (Seasonal/Perennial allergic conjunctivitis-SAC/PAC)

מחלות אלו מהוות כ-50 אחוזים מכלל המחלות האלרגיות בעיניים³. אלרגנים הנמצאים באויר משפעלים קולטנים של IgE בתאי פיטום, דבר הגורם לשחרור גרנולות מתאים אלה ושחרור של גורמי דלקת. הדלקת הכל-שנתית היא תוצאה של תגובת רגישות יתר מאלרגנים ביתיים כגון קרדית הבית, בעוד שהדלקת העונתית היא תוצאת חשיפה לאלרגנים סביבתיים כגון אבקנים למיניהם. הסימנים השכיחים הם גרד, אודם, דמעת ולעיתים בצקת של הלחמית⁸. לעיתים ניתן למצוא פפילות בלחמית הטרוסלית העליונה. סימני הדלקת העונתית חמורים מאלה של הדלקת הכל-שנתית. בדיקת הדמעות מראה עלייה בתאי פיטום, בנוגרי IgE, היסטמין, טריפטאן, Eotaxin-1 ו-Eosinophil cationic protein⁹.

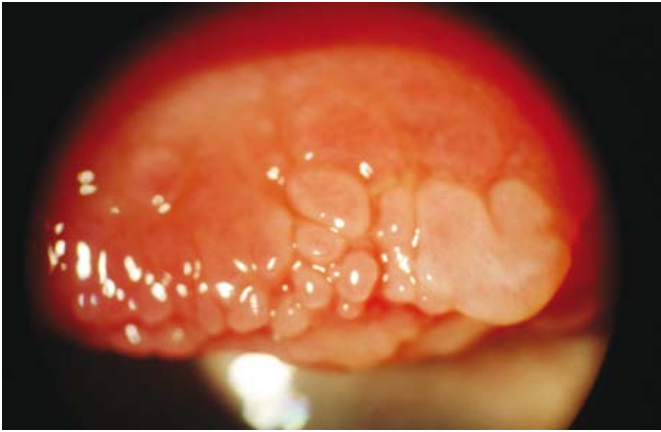
דלקת אטופית של הקרנית והלחמית (Atopic Keratoconjunctivitis) AKC

מחלה כרונית נדירה וקשה של משטח העין במבוגרים, שמופיעה לעיתים לאחר הסטוריה ארוכה של דלקת עור אטופית. מתבטאת בגרד, צריבה, דמעת ועפעפיים נפוחות ואדומות. בעור העפעפיים יש פריחה, יובש, קשקשת ועיבוי, וניתן דלקת עפעפיים סטאפילוקוקלית וקרטיניזציה של קצות העפעפיים. תיתכן הצטלקות דיפוזית של הלחמית עם היווצרות סימבלפרון וקיצור הפרוניקס, ופפילות קטנות בלחמית הטרוסלית. בקרנית יתכנו ארוזיות באפיתל וכיבים כרוניים. במצבים הקשים תתכן הצטלקות וצמיחת כלי דם בקרנית על רקע פגיעה בתאי האב האפיתליאליים בגובלת (Limbal deficiency). ציטוקינים שמקורם בתאי Th1 ו-Th2 משתתפים במחלה זו.

דלקת אביבית של הקרנית והלחמית (Vernal Keratoconjunctivitis) VKC

מחלה קשה וכרונית בילדים, שפוגעת יותר בבנים ופורצת החל מגיל 5 שנים⁹.

תמונה א1. פפילות ענק גסות בלחמית הטרוסלית העליונה ב-VKC



תמונה ב1. פפילות גדולות בלחמית הטרוסלית העליונה ב-VKC



שרשרת התגובות הדלקתיות באלרגיה עינית¹⁰. תכשירים אלה יעילים הן במצבים החריפים והן במחלות האלרגיות הכרוניות, והם מהווים את התרופות הוותיקות ביותר בטיפול בדלקת אלרגית של הלחמית. אלה כוללים את ה-Sodium Cromoglycate, Nedocromil sodium, Pimerolast, Lodoxamide-1 cromoglycate, התכשירים ממשפחה זו הם בעלי מיעוט תופעות לוואי יחסית לקבוצת התכשירים האחרות. Sodium cromoglycate הוא התכשיר הוותיק ביותר בקבוצה זו. ה-Pimerolast הוא תכשיר חדש יותר, ויעיל יותר מה-Sodium cromoglycate. בנוסף לייצוב תאי פיטום, הוא מעכב כמוטאקסיס של איאוזינופילים ומונע שחרור של שורה ארוכה של חומרי דלקת אלרגית בנוסף להיסטמין, כמו Leukotriens C4, D4, E4. ה-Sodium cromoglycate וגם הוא פועל ל-2,500 יעיל פי Lodoxamide יעיל פי 2,500 מה-Sodium cromoglycate וגם הוא פועל ע"י חסימת שחרור היסטמין וכמוטקסיס של איאוזינופילים. בנוסף לטיפול בדלקת אלרגית עונתית, ה-Lodoxamide מיעוד גם לטיפול ב-VKC¹¹.

תכשירים בעלי פעילות כפולה

תכשירים אלה פועלים ע"י שילוב של חסימת רצפטורי H1 וייצוב ממברנת תאי פיטום. למשפחה זו שייכים ה-Azelastine, Ketotifen, Olopatadine, Bepotastine ו-Epinastine. בנוסף, יש לכל אחת מהתרופות פעילויות נוספות. ה-Ketotifen מעכב שפעול איאוחטפילים ויצידה ותחרור של ליקטריאנים וציטוקינים^{12,13}. ה-Azelastine פועל גם ע"י דיכוי Platelet Activating Factor וכן ע"י עיסוב יצירת ICAM-1 (Interleukin adhesion molecule-1)¹⁴. ה-Epinastine חוסם רצפטורים H1 ו-H2 ויש לו גם פעילות אנטי-אינפלמטורית¹⁵.

המחלה נעלמת מאליה לקראת סוף שנות העשרה, אך לעיתים יכולה להתמשך ולהפוך ל-ACK. דלקת אביבית נפוצה באקלים חם ויבש. המחלה עשויה להיות מלווה במצבים אטופיים נוספים כגון אסתמה ודלקת עור אלרגית, או בסיפור משפחתי של מחלות אטופיות. היא מתקיימת לאורך כל השנה עם החמרות עונתיות באביב ובקיץ. המחלה מתבטאת בהופעה של פפילות גסות וגדולות בלחמית הטרוסלית העליונה (תמונה א-1), תסנינים בולטים בגובלת (תמונה א-2), או בשילוב של שתי הצורות. הילדים מתלוננים על דמעת, פוטופוביה, תחושת גוף זר, צריכה והפרשת ריר. הקרנית עלולה להיות מעורבת עם ארוזיות וכיבים בחלק העליון (Shield ulcers), והופעת משקעים בבסיס הכיבים (Vernal plaques) ההופכים את הכיבים לכרוניים (תמונה 3). לעיתים תיתכן הופעת קרטוקונוס בעקבות שילוב של הדלקת הכרונית ושפשוף מתמיד של העיניים.

דלקת פפילות ענקיות (GPC Giant papillary Conjunctivitis)

דלקת כרונית הנגרמת כתוצאה מגופים זרים, בד"כ על רקע שימוש ממושך בעדשות מגע, בועיות סינון לאחר ניתוחי גלאוקומה, תותבות או תפרים בולטים. התגובה האלרגית בשימוש בעדשות היא תוצאה של חשיפה לתמיסות החיטוי של העדשות או למשקעים המצטברים על פני העדשות⁹. החיכוך המתמיד של הלחמית הטרוסלית העליונה אל מול עדשת המגע גורמת לטראומה מכנית לאפיתל ולשפעול תאי Th2. החולים מתלוננים על תחושת גוף זר, גרד, אודם, הפרשת ריר רבה ואי-סבילות לעדשות מגע. בבדיקה ניתן לראות פפילות רבות בגודל בינוני, הפרשת ריר סמיך וצניחת עפעפיים משנית לחולשת הרקמות בעקבות הדלקת המשנית. הדלקת הפיכה וחולפת לאחר הסרת הגורם.

דלקת אלרגית של חגע (Contact dermatitis)

נגרמת כתוצאה מחשיפה לתרופות או חומרי איפור וקוסמטיקה ופוגעת בעיקר בעור העפעפיים ולעיתים גם בלחמית⁹. זוהי תגובה של תאי Th1 מסוג תגובת רגישות יתר מושהית כנגד החומר הפעיל בתכשיר המקומי או כנגד החומר המשמר. עור העפעפיים מרגיש Contact dermatitis עם יובש וקשקשת, אודם ונפיחות. הדלקת אופיינית לאחר שימוש ממושך בתרופות מקומיות, ודלקת זו הפיכה ונעלמת לאחר הפסקת החשיפה לתרופה.

הטיפול התרופתי בדלקות אלרגיות של הלחמית

קבוצות התרופות לטיפול בדלקות אלרגיות של הלחמית כוללות את האנטי-היסטמינים, מייצבי תאי פיטום, בעלי פעילות כפולה (אנטי היסטמינים וייצוב תאי פיטום), NSAIDs, סטרואידים ואימונומודולטורים.

אנטי-היסטמינים

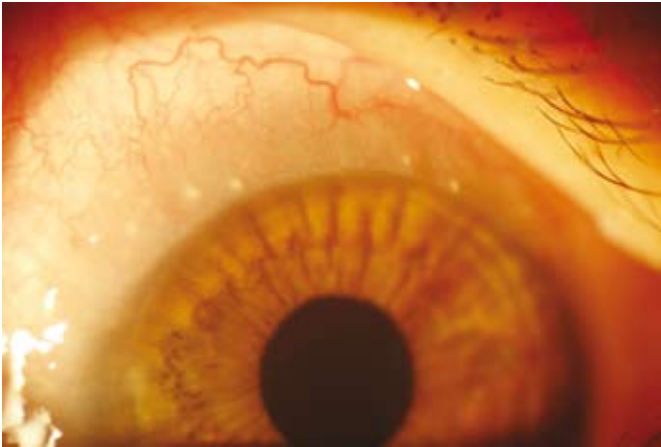
תרופות אלו פועלות ע"י עיכוב פעילות היסטמין על קולטנים מסוג H1 ע"י חסימת הקולטנים. הן נחלקות לדור ראשון ושני. הדור הראשון הם חומרים ליפופיליים החודרים את מחסום דם-מוח וגורמים לתופעות מרכזיות כמו נמנום. הם חוסמים באופן לא ספציפי גם קולטני H2 ולכן יכולים לגרום להפרעות קצב בלב. ה-Chlorpheniramine הנפוץ בתכשירים לטיפול בגודש דרכי הנשימה העליונות שייך לדור הראשון. הדור השני של חוסמי רצפטורים H1 אינם גורמים לתופעות לוואי מרכזיות והם הנמצאים בשימוש בטיפול בדלקות עיניים אלרגיות⁸.

התרופות הנפוצות במשפחה זו הן: Emestadine-1 Levocabastine, Azelastine. שני תכשירים חדשים שנכנסו לאחרונה לשימוש הם Bepotastine ו-Alcaftadine ושניהם חוסמים סלקטיביים של רצפטורי H1. תכשיר יעיל אחר הוא ה-Olopatadine, גם הוא חוסם רצפטורי H1.

מייצבי תאי פיטום (Mast-cell Stabilizers)

מייצבי תאי פיטום מונעים את הדהגרנוולציה של תאים אלה ובכך מונעים את

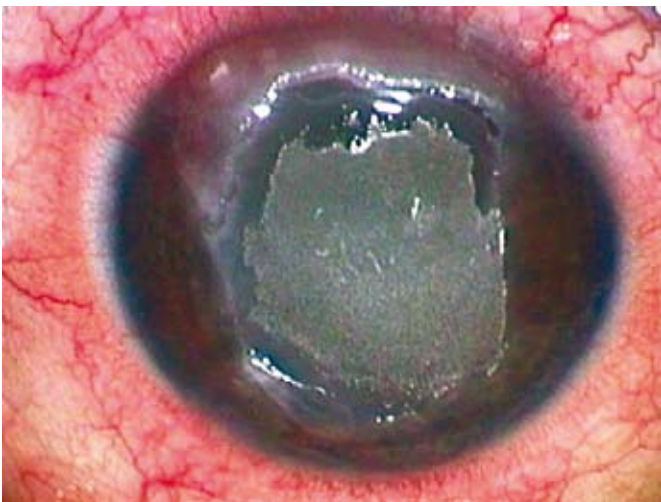
תמונה א2. תסנינים מרובים בלימבוס העליון ב-VKC



תמונה ב2. תסנין גדול בולט בלימבוס התחתון ב-VKC



תמונה 3. Vernal plaque גדול על פני כל הקרנית ב-VKC



תכשירים נוגדי-דלקת לא-סטרואידליים (NSAIDs)

תרופות אלו מקלות על הכאב והדלקת הכרוכים בדלקת אלרגית עינית. הן מרכאות יצירת פרוסטגלנדינים וליקוטריאנים ע"י עיכוב אנזימי הציקלואוקסיגנאז. העיכוב נעשה ע"י עיכוב האנזימים COX-1 ו-COX-2.^{17,16} התכשירים במשפחה זו המשמשים לטיפול בדלקת אלרגית עינית הם, Ketorolac ו-Diclofenac ו-Flurbiprofen. יעילותם פחותה בהשוואה לתכשירי הפעילות הכפולה שהוזכרו לעיל. בנוסף, הם גורמים לצריבה ועקצוץ במתן מקומי. מהתרופות הללו נמצאו יעילות בטיפול ב-VKC.¹⁸

סטרואידים

לסטרואידים פעילות אנטי-אינפלטורית רחבה ומנגנוני פעולה מרובים בדלקת אלרגית עינית. אלה כוללים דיכוי יצירתם של פרוסטגלנדינים וציתוקינים רבים המשתתפים בדלקת אלרגית ועיכוב בצקת, מניעת נידדת ליקוציטים, עיכוב בשקיעת פיריין ודיכוי של שגשוג כלי דם, מניעת הרחבת כלי-דם, עיכוב בשגשוג פיברובלטים ומניעת יצירת צלקת. חסרונם הוא בסיכון לפתח לחץ תוך עיני מוגבר וירוד. בנוסף לתכשירים הסטרואידליים המקומיים המקובלים, אושר בשנים האחרונות ה-Loteprednol ע"י ה-FDA לטיפול בדלקת אלרגית בעיניים. ה-Loteprednol הוא סטרואיד אסטרי שעובר נטרול מהיר ע"י דה-אסטריפיקציה, ולכן יש לו פרופיל בטוחות גבוה יותר בהשוואה לסטרואידים הקטוניים.^{20,19} תכשירים סטרואידליים נוספים שאושרו לאחרונה לשימוש, האמורים להיות בטוחים יותר מבחינת שכחות נמוכה יותר של עליית הלחץ התוך עיני, הם ה-Difluprednate שהוא נגזרת של פרדניזולון, ה-Desonide וה-Clobetasone.^{22,21}

תכשירים אימונו-מודולטוריים

תכשירים הפועלים על המערכת החיסונית וגורמים לגירוי חיסוני או לדיכוי חיסוני. הם גורמים לפחות תופעות לוואי בהשוואה לסטרואידים. למשפחה זו משתייכים Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Rapamycin ו-Infliximab-1 (Sirolimus), laquinimod.²³ ציקלוספורין A פועל באמצעות עיכוב הסנתת לימפוציטים ועיכוב הסנתת האימונופילים ע"י התערבות בתגובות אלרגיות מסוג IV בלחמית.²⁴ התכשיר המקומי בריכוז של 0.1% (פי 2 מהריכוז המקובל לטיפול בעין יבשה) נמצא כיעיל ובטוח בטיפול ב-VKC קשה וב-AKC במחקר פרוספקטיבי גדול שכלל כ-600 נבדקים.²⁵

טאקורולימוס פועל באמצעות עיכוב תאי T. משחת טאקורולימוס בריכוז 0.03% נמצאה כיעילה ובטוחה בטיפול בדלקת אלרגית של הלחמית.²⁶ במחקר פרוספקטיבי מבוקר וכפול סמיות נבדקה יעילותו של תרחיף טאקורולימוס בריכוז 0.1% בחולים עם דלקת אלרגית קשה. התכשיר נמצא כנסבל היטב ע"י המטופלים, וכיעיל בשיפור משמעותי בכל התלונות הסובייקטיביות הכרוכות באלרגיה עינית.²⁷

המגבלה העיקרית בשימוש בתכשירים האימונומודולטוריים המקומיים קשורה בתכונות הליפופיליות של החומרים ובמסיסותם הנמוכה במים. תרופות שאמורות לחדור דרך שכבות הקרנית השונות צריכות להיות בעלות איזון הידרופילי/ליפופילי מתאים. לפתרון בעיית החדירות פותחו במהלך השנים מערכות להחדרת תרופות הכוללות נאנו-חומרים, ליפוזומים ונאנו-מיצלות. מערכות אלו עדיין בשלב מחקרי והן תוכלנה בעתיד לעזור בהחדרת חומרים כגון ציקלוספורין A, טאקורולימוס וראפמיצין.

מקטעי DNA בעלי פעילות מעוררת חיסונית יכולים לעכב פעילות אלרגית של תאי Th2 ע"י גירוי פעילות תאי Th1. התכשיר הנקרא ISS-ODN (ISS oligonucleotide) יכול לדכא בייעילות את התגובה האלרגית המיידית וגם את ההסננה התאית המאוחרת בדלקת אלרגית של הלחמית.²⁸

פיתוחים חדשניים ומחקר עתידי

קיים מאמץ ניכר לפיתוח תרופות וטיפולים חדשניים בדלקת אלרגית עינית.

להלן מספר סוגי תרופות הנמצאים בשלבים ראשוניים של מחקר ופיתוח. **תצמיד-ליפידים (Lipid conjugates)** - התכשיר כולל חומר ליפדי או פוספוליפדי המצומד למונומר, דימר, אוליגומר או פולימר²⁹. החומר מעכב פעילות האנזים פוספוליפאז A2. עיכוב אנזים זה מונע את יצירת התוצרים הליפידיים הדלקתיים של פוספוליפידים כגון ה-Eicosanoids. בנוסף יש בקרה על יצירת גורמי דלקת כגון Platelet activating factor, לויקוטריאנים, TNF- α , IL-8, שחרור אוקסינתים ו-NO. תצמיד הליפידים פועלים גם ע"י הגנה על קרום התאים מפני חומרי הדלקת השונים וייצוב ממברנת תאים המשתתפים בתהליכי הדלקת.

מעכבי H4 - לאחרונה נמצא שעכוב רצפטורי H4 יכול להיות יעיל ביותר בדיכוי תהליכי אלרגיה הקשורים גם בתאי T.

סיכום

אלרגיה עינית מתבטאת בשורה ארוכה של מצבים ומחלות, חלקם בעלי אופי אקוטי ומני שאינו כרוך בסיכון לעין, וחלקם בעלי אופי כרוני עם סיבוכים הפוגעים בראייה. הטיפול במחלות אלו כלל במשך שנים רבות בעיקר מייצבי תאי פיטום וחוסמי H1 שלהם יעילות מוגבלת אך בטיחות רבה, ומנגד - סטרואידים שעילותם רבה אך השימוש בהם מוגבל בשל ריבוי תופעות הלוואי. לאחרונה נוספו למגוון הטיפולים באלרגיה עינית גם התכשירים האימונומודולטוריים, ובעיקר הציקלוספורין A והטאקרולימוס, שנמצאו כיעילים מאוד ובעלי בטיחות רבה. כיווני מחקר מבטיחים רבים יוסיפו בעתיד הקרוב אפשרויות טיפוליות יעילות יותר כנגד אלרגיה עינית, ויפחיתו את הצורך בשימוש בסטרואידים.

רפוף אבי סלומון, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

להלן מספר סוגי תרופות הנמצאים בשלבים ראשוניים של מחקר ופיתוח. **תצמיד-ליפידים (Lipid conjugates)** - התכשיר כולל חומר ליפדי או פוספוליפדי המצומד למונומר, דימר, אוליגומר או פולימר²⁹. החומר מעכב פעילות האנזים פוספוליפאז A2. עיכוב אנזים זה מונע את יצירת התוצרים הליפידיים הדלקתיים של פוספוליפידים כגון ה-Eicosanoids. בנוסף יש בקרה על יצירת גורמי דלקת כגון Platelet activating factor, לויקוטריאנים, TNF- α , IL-8, שחרור אוקסינתים ו-NO. תצמיד הליפידים פועלים גם ע"י הגנה על קרום התאים מפני חומרי הדלקת השונים וייצוב ממברנת תאים המשתתפים בתהליכי הדלקת.

cAMP - נמצא של - cAMP יש תפקיד בבקרת פעילותם של נייטרופילים, איאוזינופילים ותאי פיטום. האנזים Phosphodiesterase (PDE) IV נמצא בתאים אלה ומפרק את ה-cAMP. עיכוב האנזים PDE-IV יכול להעלות את רמת cAMP בתאים. חומרים שפותרו לאחרונה שהם מעכבי PDE-IV מעלים את ריכוז cAMP התוך תאי ומדכאים את שפעול תאי הדלקת השונים המשתתפים בתהליכים האלרגיים²⁹.

TLR - ה-Toll like receptors נמצאים בקרנית ובלחמית, ולהם תפקיד חשוב בשפעול המערכת החיסונית²⁹. אנטיגנים פתולוגיים נקשרים לרצפטורים אלה ומתחילים את שרשרת יצירת הציטוקינים וגורמי הדלקת הקשורים באלרגיה. לאחרונה נמצאו תרכובות היכולות לרדא את פעילות ה-TLRים. חומרים אלה פועלים כמעכבי ה-TLR או כחוסמים הנקשרים לאתרי הקשירה של ה-TLR, וכך מונעים את קשירתם של הליגנדים הפתולוגיים ל-TLR ומונעים את ההפעלה האלרגית²⁹.

מעכבי Syk - Syk Spleen tyrosine kinase (Syk) הוא אנזים האחראי על פוספודילצייה של אנזימים כמו פוספוליפאז C ו-Phosphatidylinositol kinase האחראיים על שחרור היסטמין. נמצא שמקטעי RNA קטנים (Small

1. Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(4):485-92, v.

2. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):778-783.

3. Chigbu DI. The pathophysiology of ocular allergy: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32(1):3-15.

4. McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998;82(10):1203-1214.

5. Leonardi A. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999;(228):21-23.

6. Bundoc VG, Keane-Myers A. Animal models of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):375-379.

7. Nakamura T, Toda M, Ohbayashi M, Ono SJ. Detailed criteria for the assessment of clinical symptoms in a new murine model of severe allergic conjunctivitis. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S13-S18.

8. Manzouri B, Flynn TH, Larkin F, Ono SJ, Wyse R. Pharmacotherapy of allergic eye disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(9):1191-1200.

9. McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998;82(10):1203-1214.

10. Avunduk AM, Tekelioglu Y, Turk A, Akyol N. Comparison of the effects of ketotifen fumarate 0.025% and olopatadine HCl 0.1% ophthalmic solutions in seasonal allergic conjunctivitis: a 30-day, randomized, double-masked, artificial tear substitute-controlled trial. *Clin Ther* 2005;27(9):1392-1402.

11. Schmid KL, Schmid LM. Ocular allergy: causes and therapeutic options. *Clin Exp Optom* 2000;83(5):257-270.

12. Woerly G, Loiseau S, Loyens M, Schoch C, Capron M. Inhibitory effects of ketotifen on eotaxin-dependent activation of eosinophils: consequences for allergic eye diseases. *Allergy* 2003;58(5):397-406.

13. Nabe M, Miyagawa H, Agrawal DK, Sugiyama H, Townley RG. The effect of ketotifen on eosinophils as measured at LTC4 release and by chemotaxis. *Allergy Proc* 1991;12(4):267-271.

14. Canonica GW, Ciprandi G, Petzold U, Kolb C, Eilers-Lenz B, Hermann R. Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):321-329.

15. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005;65(2):215-228.

16. Blaho K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: current trends in pharmacology and therapeutics. *J Am Optom Assoc* 1992;63(12):875-878.

17. Masferrer JL, Kulkarni PS. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new approach to the therapy of ocular inflammation. *Surv Ophthalmol* 1997;41 Suppl 2:S35-540.

18. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010;55(2):108-133.

19. Pavesio CE, Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. *Br J Ophthalmol* 2008;92(4):455-459.

20. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004;30(1):10-13.

21. Leonardi A, Papa V, Milazzo G, Secchi AG. Efficacy and safety of desonide phosphate for the treatment of allergic conjunctivitis. *Cornea* 2002;21(5):476-481.

22. Cerqueti PM, Proslino PE, Bosia S, Buscaglia S, Ciprandi G. Clobetasone treatment of allergic conjunctivitis: a comparative double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993;21(2):67-70.

23. Bertelmann E, Pleyer U. Immunomodulatory therapy in ophthalmology - is there a place for topical application? *Ophthalmologica* 2004;218(6):359-367.

24. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Liu FT, Ueno H. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(4):347-353.

25. Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E et al. A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(4):365-372.

26. Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008;33(7):545-549.

27. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(2):165-174.

28. Magone MT, Chan CC, Beck L, Whitcup SM, Raz E. Systemic or mucosal administration of immunostimulatory DNA inhibits early and late phases of murine allergic conjunctivitis. *Eur J Immunol* 2000;30(7):1841-1850.

29. Mishra GP, Tamboli V, Jwala J, Mitra AK. Recent patents and emerging therapeutics in the treatment of allergic conjunctivitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011;5(1):26-36.