

# A TNF $\alpha$ -gátló szemészeti alkalmazása: adalimumabkezelés uveitisben

Géhl Zsuzsanna dr. ■ Szepessy Zsuzsanna dr. ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Az adalimumab egy TNF $\alpha$ -gátló monoklonális antitest; számos indikációja közül a nem fertőzőes eredetű intermedier, posterior és panuveitisek kezelésében is általánosan alkalmazható készítmény.

**Célkitűzés:** A felnőttkori nem fertőzőes eredetű uveitis miatt adalimumabkezelést kapó betegekkel szerzett tapasztalataink összefoglalása.

**Betegek és módszerek:** Retrospektív esetsorozatban vizsgáljuk a budapesti Uveitis Centrumban (a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának Uveitis Ambulanciáján) 2018 és 2020 között adalimumabbal kezelt felnőtt, nem fertőzőes eredetű uveitises eseteinket.

**Eredmények:** 13 beteget mutatunk be (8 nő, 5 férfi), átlagéletkor 45 (26–80) év. Az adalimumabot 12 beteg Humira, 1 beteg Amgevita készítmény formájában kapja. Az uveitis eredete 2 esetben 'birdshot' chorioretinitis, 2 esetben Behçet-kór, 1 esetben sarcoidosis, 3 esetben retinalis vasculitis, 1 esetben Vogt–Koyanagi–Harada-betegség volt, és 4 esetben idiopathiás eredetűnek bizonyult. Az adalimumabkezelést 7 betegnél kellett elhagyni, elsősorban terápiás elégtelenség miatt, míg 6 betegnél jelenleg is eredményesen folyik a kezelés.

**Következtetés:** Tapasztalataink alapján az adalimumab biztonságos, kevés mellékhatással bíró, hatékony kezelés számos uveitisformában önmagában adva vagy kis dózisu szteroiddal kiegészítve. Korábbi terápiákra (szteroid, immunszuppresszió) rezisztens esetekben is alkalmazható. A szemészetben a szisztémás biológiai terápia, az adalimumab bevezetése az uveitises betegek kezelésében a látóélesség megőrzése szempontjából sorsdöntő jelentőségű.

Orv Hetil. 2021; 162(34): 1370–1375.

**Kulcsszavak:** uveitis, adalimumab, TNF $\alpha$ -gátló

## Ophthalmic use of TNF $\alpha$ inhibitor: adalimumab treatment in uveitis

**Introduction:** Adalimumab is a monoclonal antibody that inhibits TNF $\alpha$  and among other indications it can be a systemic treatment in the non-infectious intermediate, posterior and panuveitis.

**Objective:** To summarize our experience in patients receiving adalimumab for adult non-infectious uveitis.

**Patients and methods:** We investigate our adult cases of non-infectious uveitis treated with adalimumab between 2018 and 2020 in a retrospective case series at the Uveitis Center in Budapest (Semmelweis University, Department of Ophthalmology, Uveitis Department).

**Results:** We present 13 patients (8 females, 5 males) with a mean age of 45 (26–80) years. Adalimumab is given to 12 patients as Humira and 1 patient as Amgevita. The etiology of uveitis was in 2 cases birdshot chorioretinitis, 2 Behçet's disease, 1 sarcoidosis, 3 retinal vasculitis, 1 Vogt–Koyanagi–Harada disease, and 4 of idiopathic origin. Adalimumab treatment had to be discontinued in 7 cases, mainly due to therapeutic insufficiency, while in 6 cases we are still successfully treating patients.

**Conclusion:** According to our experience, adalimumab is a safe and effective treatment, with minimal side effect in many forms of uveitis alone, or in combination with a low-dose steroid. It can also be used in cases where traditional immunosuppressive therapies are ineffective. In ophthalmology, systemic biologic therapy, availability of adalimumab in the treatment of uveitis is crucial for maintaining visual acuity at affected patients.

**Keywords:** uveitis, adalimumab, TNF $\alpha$  inhibitor

Géhl Zs, Szepessy Zs, Nagy ZZs. [Ophthalmic use of TNF $\alpha$  inhibitor: adalimumab treatment in uveitis]. Orv Hetil. 2021; 162(34): 1370–1375.

(Beérkezett: 2021. január 25.; elfogadva: 2021. március 3.)

## Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ANA = antinukleáris antitest; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CMO = cystoid maculaoedema; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; FDA = (Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala; MR = mágneses rezonancia; TNF $\alpha$  = tumor nekrozisfaktor-alfa; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

Az uveitis a szem érhártyájának gyulladása, mely gyakran jár együtt a környező szövetek, így a retina és a látóideg érintettségével is, és a munkaképes korosztályban előforduló súlyos látásromlás egyik leggyakoribb oka [1–3]. Prevalenciája 115–540/100 000, az átlagos éves incidencia pedig 14–17/100 000 körül van, mely elsősorban a 20–50 éves korosztályt érinti [1–3]. Anatómiai lokalizáció szerint lehet anterior, intermedier, posterior vagy – ha a szem minden szegmentumát egyformán érinti – panuveitis [4]. Etiológia szerint el kell különíteni a fertőző és a nem fertőző eredetű gyulladásokat. A súlyos, nem fertőző intermedier, posterior és panuveitisek kezelésében alkalmazott szisztémás szteroid, illetve immun-suppresszív készítmények mellett a lépcsőzetes terápia elvét szem előtt tartva a biológiai terápiás készítmények adására is van lehetőség [3, 5]. A tumor nekrozisfaktor-alfa (TNF $\alpha$ )-gátlók csoportjába tartozó, Humira elnevezésű adalimumab készítmény 2016 óta alkalmazható nem fertőző felnőttkori intermedier, posterior és panuveitisben, és napjainkban is az egyetlen engedélyezett biológiai kezelés uveitis diagnózisával. Jelen közleményünkben a gyógyszer magyarországi engedélyezése után kezdett kezelések tapasztalatait foglaltuk össze.

## Beteg és módszer

A vizsgálatban retrospektíven elemeztük a Semmelweis Egyetem Szemészeti klinikájának Uveitis Ambulanciáján 2018 és 2020 között adalimumabbal kezelt felnőttkori, nem fertőző eredetű uveitises eseteket, amelyeknél a betegek az adalimumabot uveitis (BNO: H4411) indikációjával kapják. Nem vettük be a vizsgálatba azon, adalimumabterápiában részesülő uveitises betegeinket, akik a kezelést a szisztémás alapbetegség, például gyulladásos bél- és ízületi betegségek, sarcoidosis stb. miatt kapták. Olyan betegek adatait elemeztük, akik legalább három hónapig kapták a készítményt. A betegek átlagéletkora az adalimumabkezelés kezdetén 45 (26–80) év volt. A betegek kivizsgálása a klinikán alkalmazott protokoll alapján történt, a diagnózis felállítása a rutin, fertőzések kizárását szolgáló szerológiai vizsgálatok (herpes simplex vírus, varicella zoster vírus, cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, *Toxoplasma*, *Borrelia*, *Treponema*), illetve a szérum-ACE- és -ANA-panel mellett az anamnézis és a tünetek alapján javasolt kiegészítő laborvizsgálatok,

interdiszciplináris konzíliumok, illetve szemészeti multimodális képalkotó eljárások segítségével történt.

A TNF $\alpha$ -gátlókkal, így az adalimumabbal való kezelést megelőzően az előbb felsorolt vizsgálatok mellett további immunológiai labor-, kardiológiai vizsgálat, hepatitiszűrés történt, ezeken túl QuantiFERON- és pulmonológiai vizsgálat a latens tuberculosis, illetve neurológiai konzílium és koponya-MR-vizsgálat a demyelinisációs betegségek kizárására.

## Eredmények

2018 és 2020 között 13 felnőtt beteg (8 nő és 5 férfi; átlagéletkor 45 [26–80] év) kapott adalimumabkezelést uveitis diagnózisával (minden esetben mindkét szem érintett volt), ebből 1 beteg a biohasonló Amgevita, a többi beteg az originális Humira készítményt kapta.

Az uveitis eredete 2 esetben 'birdshot' (madársörét) chorioretinitis, 2 esetben Behçet-uveitis, 1 esetben sarcoidosis, 3 esetben retinalis vasculitis – ebből 1 Sjögren-szindróma –, 1 esetben Vogt-Koyanagi-Harada-betegség volt, 4 esetben pedig nem igazolódott speciális háttérbetegség (idiopathiás).

Az anatómiai lokalizáció 6 esetben posterior, 6 esetben panuveitis és 1 betegnél intermedier uveitis volt, és az összes betegnél mindkét szemet érintette a gyulladás. 1 betegnél endophthalmitis miatt még az adalimumabkezelés megkezdése előtt az egyik szem enucleatioja történt.

Az adalimumabkezelés megkezdésekor az uveitis átlagosan 46 (12–180) hónapja állt fenn a betegeknél.

Az uveitis szövődményeként 13-ból 10 betegnél észleltünk cystoid maculaoedemát (CMO); ebből 2 Behçet-uveitises betegnél maculalyuk is kialakult, amely miatt vitrectomiát végeztünk az érintett szemeken, még az adalimumabkezelés megkezdése előtt. 3 betegnél az uveitis szövődményeként szemcseppekkel egyensúlyban tartható, szekunder glaucoma alakult ki.

Az adalimumabkezelést 1 beteg kivételével harmadik vonalbeli szerként alkalmaztuk. A kezelés megkezdése előtt 2 beteg kivételével mindenki kapott szisztémás szteroidkezelést. A leggyakrabban alkalmazott immun-suppresszív szer a ciklosporin volt, ezt 11 beteg kapta, azatioprint 4 beteg, metotrexátot 2 beteg, míg ismételt intravitrealis anti-VEGF-kezelést 1 beteg kapott.

Az adalimumabkezelés indítása a sarcoidosisos esetben – immunológus javaslatára – a szteroidkezelés után második vonalbeli szerként, 9 esetben az immun-suppresszív kezelés nem kielégítő hatása miatt, 3 esetben pedig az alkalmazott immun-suppresszív szer mellékhatásai miatt történt.

A jelenleg is kezelés alatt álló 6 beteg közül 2 beteg csak adalimumabot kap monoterápiában; 1 betegnél alkalmi kezelésként adott parabulbaris, illetve subtenon szteroidinjekciós kiegészítéssel, míg 4 betegnél kis dózisú szisztémás szteroidos (4–8 mg) kiegészítéssel folyik a kezelés. Az adalimumabkezelés elején alkalmazott im-

munszuppresszív kezelést minden betegnél sikerült elhagyni.

Az adalimumabkezelést 7 esetben kellett elhagynunk, elsősorban terápiás elégtelenség miatt, míg 6 esetben jelenleg is eredményesen folyik a kezelés. A kezelés tartama a kezelést elhagyó betegeknek átlag 10 (4–12) hónap, míg a folyamatosan kezelés alatt álló betegeknek 23,3 (10–34) hónap volt. Hosszabb időre 2 betegnél maradt el a kezelés, az egyik betegnél 10 hónapig, a másiknál 4 hónapig, mindkét esetben compliance-problémák miatt. Az elhagyás alatt mindkét betegnél fokozódtak a gyulladásos tünetek, ezért újra megjelentek az Uveitis Ambulancián, és a kezelést folytattuk.

Bár legidősebb betegünk a kezelést önkényesen, súlyos rosszullétre hivatkozva hagyta el végleg, valószínűleg az elhagyás pontos oka nem ismert, nem jelentkezett további vizsgálatokra. Az adalimumabnak tulajdonítható enyhébb mellékhatást (1 betegnél átmeneti májenzimemelkedés) leszámítva súlyos mellékhatásokkal nem találkozottunk.

Az uveitis aktivitása a folyamatosan kezelés alatt álló betegeknek a megfigyelési időszak végén jelentős javulást

mutatott vagy teljesen megszűnt. Ebben a betegcsoportban a látóélesség változása is ezt tükrözte: a legjobb korrigált átlagolt látóélesség az adalimumabkezelés kezdetén a jobb szemén 0,46, a bal szemén 0,54 volt. A követési időszak végén a jobb szemén 0,65-ra, míg a bal szemén is 0,66-ra javult. A jelenleg is adalimumabkezelést kapó betegeknek a csökkent látóélesség oka a macula irreverzibilis károsodása a 8., 11., 12. és 13. betegnél, emellett a 8. és 11. betegnél a látóideg károsodása, illetve a 13. betegnél szürke hályog játszik szerepet a látásromlásban. A betegek részletes adatait az 1. táblázat mutatja.

## Megbeszélés

Az uveitisek kezelése történhet helyileg szemcsepp, illetve injekciók formájában, azonban a hátsó szegmentumokat érintő formákban ezek a kezelések általában nem elégségesek. Miután az uveitis az esetek közel felében valamilyen szisztémás kórkép részeként jelentkezik, illetve mindkét szemet érinti, ezekben az esetekben az egyéb szervet érintő gyulladásos betegségekhez hasonlóan

1. táblázat | Az adalimumabkezelésben részesülő betegek demográfiai adatai, az uveitis jellemzői és az annak kezelésével kapcsolatos adatok, a látóélesség alakulása

Beteg	Nem	Életkor a Humira-kezelés kezdetén (év)	Az uveitis fennállásának ideje az ADA-kezelés kezdetekor (hónap)	A kezelés tartama (hónap)	Az uveitis etiológiája	Az uveitis anatómiája	Az uveitis terápiája az ADA-kezelés előtt	Terápia jelenleg vagy az ADA-elhagyásakor	V első jobb	V első bal	V utolsó jobb	V utolsó bal
1.	Nő	28	30	12	Idiopathiás	IU	mp, CysA	Nincs	0,01	0,6	0,8	0,6
2.	Nő	34	39	10	Sjögren	PostU, IU	CysA	CysA	1	1	0,7	1
3.	Nő	39	180	12	Idiopathiás	PanU	mp, CysA, MTX	mp 4 mg	0,3	0,2	0,6	0,005
4.	Férfi	41	28	10	'Birdshot'	PostU	CysA	MTX	1	1	1	1
5.	Nő	46	12	12	VKH	PanU	mp, AZT, CysA	mp 4 mg	0,1	0,2	1	1
6.	Nő	68	36	10	Vasculitis	PanU	Ivit anti-VEGF, mp, CysA	mp 4 mg	0,125	Nincs	0,1	Nincs
7.	Nő	80	38	4	Sarcoidosis	PostU, IU	mp	NA	0,3	0,5	0,25	0,25
8.	Férfi	26	36	29	Idiopathiás	PanU	mp, CysA	Nincs	0,4	0,6	0,6	0,6
9.	Férfi	29	12	34	Behçet	PostU, IU	mp, AZT, CysA	mp 6 mg	0,08	0,08	1	1
10.	Férfi	38	24	10	'Birdshot'	PostU, IU	mp, CysA	mp 4 mg	1	1	1	1
11.	Nő	42	54	2 × 12	Idiopathiás	PanU	mp, AZT, CysA	mp 8 mg	0,1	0,3	0,4	0,4
12.	Férfi	43	36	19	Behçet	PostU, IU	mp, AZT, CysA	Nincs	0,025	0,1	0,15	0,9
13.	Nő	70	72	2 × 12	Vasculitis	PanU	mp, MTX	Nincs	0,3	0,06	0,8	0,1

A sátozított 8–13. sor betegek jelenleg is ADA-kezelés alatt állnak.

ADA = adalimumab; AZT = azatioprin; CysA = ciklosporin A; IU = intermediér uveitis; ivit = intravitrealis; mp = metilprednizolon; MTX = metotrexát; NA = nem elérhető; PanU = panuveitis; PostU = posterior uveitis; V = visus; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; VKH = Vogt-Koyanagi-Harada-betegség

szisztémás kezelést szoktunk alkalmazni. Első választásként jellemzően nagy dózisú szteroidkezelést adunk lassan csökkenő adagolásban [6]. Hosszú távú kezelésként vagy remisszió hiányában antimetabolitokat, illetve kalcineuringátló szereket használunk. Számos tanulmány igazolja, hogy a szisztémás immunszuppresszív kezelés az uveitisek különböző formáiban eredményesen és biztonságosan alkalmazható második, esetenként első vonalbeli szerként. Az uveitis kezelésében leggyakrabban alkalmazott antimetabolit-készítmények a metotrexát, az azatioprin és a mikofenolát-mofetil, de uveitis indikációjával szemész csupán a kalcineuringátló ciklosporint rendelheti [7–12].

Mivel az uveitisben szerepet játszó citokinek sokszor nagy átfedést mutatnak egyéb immunkórképek citokin-profiljával, a már korábban, elsősorban reumatológiai betegségekben alkalmazott biológiai terápia szemészetben való alkalmazása észszerű következmény, és döntő jelentőségű volt az uveitisek kezelésében. A TNF $\alpha$  egy proinflammatoricus citokin, központi szerepe a szisztémás gyulladások mellett az uveitisben is ismert és igazolt [13]. A TNF-gátló antitestek közül a legtöbb szemészeti tapasztalat infliximabbal és adalimumabbal van. Az Amerikai Uveitis Társaság szakértői testülete az infliximabot vagy az adalimumabot ajánlotta a Behçet-betegség első vonalbeli terápiájaként, a gyermekkori juvenilis idiopathiás arthritissel társuló uveitisben pedig második vonalbeli szerként [14].

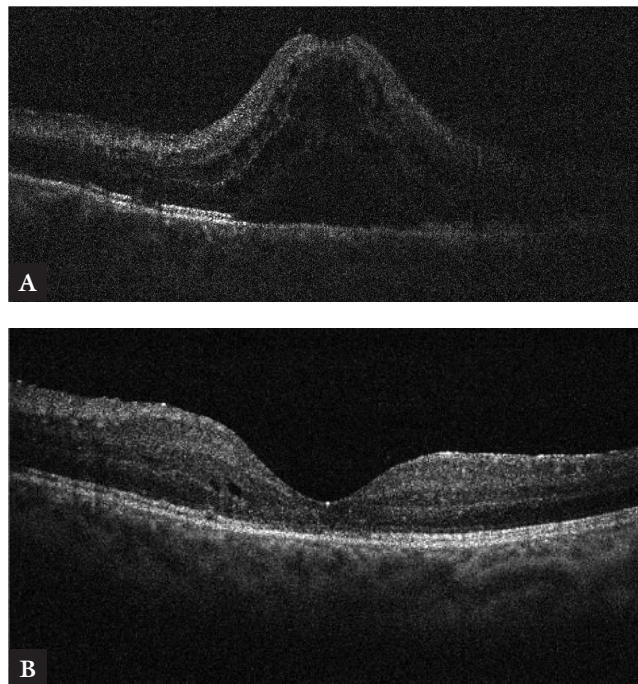
2016-ban az adalimumabot két randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat alapján az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is jóváhagyta felnőttkori nem fertőzőes intermedier, hátsó és panuveitis kezelésére [15, 16]. A VISUAL I. tanulmányban 217, aktív uveitisben, míg a VISUAL II.-ben 229, szteroidfüggő inaktív uveitisben szenvedő betegnél a recidíva aránya mintegy 50%-kal csökkent adalimumabkezelés mellett. A VISUAL I. és II. folytatásaként 371 beteg részvételével futó, prospektív, IV. fázisú vizsgálatban 78 hét után a betegek 26–40%-ánál észleltek aktív gyulladást [17].

A biológiai kezelés által nyújtott újabb terápiás spektrum miatt nagy várakozás előzte meg hazánkban is az első és az uveitis kezelésében máig egyetlen engedélyezett biológiai készítmény, az adalimumab megjelenését. Az adalimumab a betegek által ambulanter adható subcutan injekciós készítmény; dózisa felnőttkori uveitisben 80 mg kezdő adag után egy hét múlva 40 mg, majd kéthetente adott 40 mg [18]. A kezelést a társszakmákban is alkalmazott protokoll alapján szűrővizsgálatok előzik meg a mellékhatások minimalizálása céljából [14, 18–20]. Az adalimumab lehetséges mellékhatásai közül kiemelendő a fertőzésekre való hajlam, esetlegesen latens tuberculosis fellángolása, immunreakciók kialakulása, bizonyos daganatos betegségek gyakoribb előfordulása, demyelinisatiós kórképek kialakulása/súlyosbodása. Ezek miatt a kezelés megkezdése előtt előírt részletes

szűrővizsgálatokon túl a kezelés alatt is időszakos labor-, mellkasröntgen-vizsgálatok történtek, illetve akut fertőzések alatt a kezelést kihagyták a betegek. Mivel több, más szervet is érintő betegségben lehet az első vagy vezető tünet az uveitis, mint például a Behçet-kór, sarcoidosis, szeronegatív spondylarthropathiák, gyulladásos bélbetegségek, szisztémás vasculitisek, a társszakmákkal való együttműködés mind a betegek kivizsgálásában, mind pedig a kezelésben elengedhetetlen. Egyes betegségek, így az anterior uveitisek hátterében a leggyakrabban igazolt axialis spondylarthritis diagnosztikus kritériumai között szerepel az uveitis, amely amellet, hogy sokszor az első klinikai figyelmeztető tünet, a reumatológusok által az alapbetegség miatt indított szisztémás kezelésre is jól reagál [21, 22]. Ennek azért is van jelentősége, mert ebben a jellemzően anterior uveitisben a biológiai terápia szemész által nem indikálható.

Az általunk kezelt betegek mindegyike súlyos, a szem hátsó szegmentumát érintő kétoldali uveitis miatt áll kezelésünk alatt. Bizonyos betegségeknek – mint a 'bird-shot' chorioretinitis és a Behçet-uveitis – ismertén rossz prognózisuk miatt már a diagnózis felállításakor, akár jó látóélesség mellett is javasolt korán agresszív kezelést indítani a potenciális szövődmények kivédésére. Az adalimumabkezelés alatt álló betegeinknél az uveitis leggyakoribb szövődményét jelentő CMO megszűnt, illetve nem alakult ki (1. ábra). A követési idő végén észlelt gyengébb látóélességek mögött a legtöbb esetben a macula károsodása áll.

Miután a maculaoedema az uveitisek egyik leggyakoribb, látásromlást okozó szövődménye, a TNF-gátlók



1. ábra

Az adalimumabkezelés elején észlelt magas cystoid oedema és subfovealis folyadék (A) a kezelés során nagyrészt felszívódott (B)



gyulladáscsökkentő hatása mellett az ismert, macula-oedemára gyakorolt csökkentő hatásuk fontos érv az alkalmazásuk mellett [23]. Sajnos a hosszan fennálló macula-oedema – a retina külső rétegeiben maradandó anatómiai és funkcionális károsodást okozva – véglegesen ronthatja a látást, így azon betegeknél, akik másodlagos károsodással, illetve késve kerülnek az Uveitis Centrumba, már csak korlátozott eredmények érhetők el. Betegeink 1 kivételével az eredeti Humira készítményt kapták. A biohasonló készítmények megjelenése az uveitisek kezelésében rövid múltra tekint vissza, ezzel tapasztalatunk még nincs. Az egyetlen, Amgevítát kapó beteg az eddigi 10 hónapos kezelés során remisszióban van. Eredményeink értékeléséhez fontos hangsúlyozni, hogy az uveitis mint gyűjtőnév számos, különböző etiológiájú gyulladást jelöl, így feltételezhetjük – és tapasztalataink, illetve irodalmi adatok alapján is ismert –, hogy egy adott kezelés nem minden csoportban bír hasonló hatékonysággal. Egy biológiai kezelés hatékonysága nagyban függ attól, hogy az adott citokin – itt a TNF $\alpha$  – mennyire játszik kulcsszerepet a patogenezisben. Beteganyagunk áttekintésével megfigyelhető, hogy azoknál a betegeknél, akiknél nem értük el adalimumabkezeléssel a kívánt hatást (10 hónap alatt), elhagytuk a szert, és egyéb, immunosuppresszív vagy biológiai kezelés mellett döntöttünk a társszakmák részvételével. Számos olyan uveitis létezik, amelynél nincs ugyan szisztémás érintettség, mégis agresszív szisztémás kezelést igényelnek. Olyan helyzetek is előfordulhatnak, hogy egy szisztémás betegség részeként megjelenő uveitissnél az egyéb szervi tünetek enyhék, a szisztémás kezelést „csupán” az uveitis kívánja meg. Fontos hangsúlyozni, hogy az immunológus/belgyógyász kollégák részvétele nemcsak a betegek kivizsgálásában, hanem kezelésében és követésében, valamint gondozásában is elengedhetetlen, ezt a szakmai ajánlások is hangsúlyozzák [3, 14].

Az adalimumabkezeléssel szerzett kezdeti tapasztalatainkat azért láttuk érdemesnek összefoglalni, mert az elkövetkezendő időszakban már csak a biohasonló készítmények állnak rendelkezésre. A betegek kis esetszáma az uveitis nem gyakori előfordulásával, illetve az adalimumab jellemzően harmadik vonalbeli szerként való használatával magyarázható.

A 13 betegnél elkezdett adalimumabkezelést 7 esetben elhagytuk, míg 6 esetben jelenleg is eredménnyel alkalmazzuk. Ez magasabb sikertelenségi arányt mutat egyéb retrospektív tanulmányokkal összehasonlítva [24, 25], gyakorlatunkban azonban a tartósan adalimumabkezelés alatt álló betegek mindegyike immunosuppresszív szer nélkül, esetenként csupán kis dózisú szteroidkiegészítés mellett használja eredményesen a készítményt.

Tapasztalataink alapján az adalimumabot számos uveitisformában hatékony kezelésnek tartjuk, és több súlyos, immunosuppresszív terápiákra rezisztens esetben is remissziót értünk el a használatával. Emellett olyan bete-

geink is eredményesen kapják, akiknél korábban toxikus mellékhatások miatt volt sikertelen az immunosuppresszív kezelés.

## Következtetés

Az első két év tapasztalata alapján az adalimumab hatékony és biztonságos kezelési lehetőség uveitisben. Az uveitisterápiás repertoárban elfoglalt pontos helye még napjainkban is konszenzus-állásfoglalások részét képezi, de fontossága és jelenléte nem kérdőjelezhető meg. Véleményünk szerint az adalimumab jó terápiás választás olyan felnőttkori intermedier, posterior vagy panuveitisben, amelynél a hagyományos immunosuppresszív szerek nem hatékonyak, vagy toxicitásuk miatt nem adhatók.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* G. Zs.: Betegvizsgálat, betegkövetés, a fotóanyag készítése, a publikáció megírása. Sz. Zs.: Betegvizsgálat, betegkövetés, a publikáció megírásának követése. N. Z. Zs.: A publikáció megírásának követése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] González MM, Solano MM, Porco TC, et al. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018; 8: 6.
- [2] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, et al. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88: 1159–1162.
- [3] Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology* 2018; 125: 193–202.
- [4] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 509–516.
- [5] Thomas AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30: 138–150.
- [6] Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 492–513.
- [7] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148: 500–509.e2.
- [8] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Systemic immunosuppressive therapy for eye diseases cohort study. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009; 116: 2188–2198.e1.

- [9] Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 423–432.e2.
- [10] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576–584.
- [11] Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, et al. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15: 47–55.
- [12] Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Association between long-lasting intravitreal fluocinolone acetonide implant vs. systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA* 2017; 317: 1993–2005.
- [13] Horai R, Caspi RR. Cytokines in autoimmune uveitis. *J Interferon Cytokine Res.* 2011; 31: 733–744.
- [14] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014; 121: 785–796.e3.
- [15] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 932–943.
- [16] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 1183–1192. [Erratum: *Lancet* 2016; 388: 1160.]
- [17] Suhler EB, Adán A, Brézín AP, et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology* 2018; 125: 1075–1087.
- [18] AbbVie Ltd. Humira (adalimumab). EU summary of product characteristics, 2016. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf) [accessed: January 25, 2021].
- [19] Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2015; 60: 575–589.
- [20] Benyó F, Farkas A, Horváth H, et al. Systemic biological treatment in ophthalmology. [Biológiai terápia szisztémás alkalmazása a szemészetben.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1744–1750. [Hungarian]
- [21] Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 696–701.
- [22] Rosenbaum JT. Evolving “diagnostic” criteria for axial spondyloarthritis in the context of anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24: 445–449.
- [23] Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 648–650.
- [24] Fodor M, Polyák-Pásztor D, Pásztor O, et al. The impact of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis. [Az adalimumab jelentősége a nem fertőzőes eredetű uveitisek kezelésében.] *Szemészet* 2020; 157: 62–68. [Hungarian]
- [25] Al-Janabi A, El Nokrashy A, Sharief L, et al. Long-term outcomes of treatment with biological agents in eyes with refractory, active, noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology* 2020; 127: 410–416.

(Géhl Zsuzsanna dr.,  
Budapest, Üllői út 26., 1085  
e-mail: zsuzsannagehl@gmail.com)

*„Facile invenies qui bene faciant cum qui fecerunt coles.”*  
(Könnyen találsz jótevőre, ha tiszteled, ki jót tett veled.)