

A biológiai terápia helye a gyermekkori uveitis ellátásában

Smeller Lilla dr.¹ ■ Sümegi Viktória dr.²
Tóth-Molnár Edit dr.¹ ■ Sohár Nicolette dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

Bevezetés: A gyermekkori uveitisek kezelésében 2016 óta van lehetőség biológiai terápia alkalmazására. Szemészeti indikáció esetén adalimumabbal indítható terápia, mely egy tumor nekrozisfaktor-ellenes monoklonális antitest.

Célkitűzés: Klinikánk uveitisambulanciáján a gyermekkori uveitis miatt kezelt betegek adatainak retrospektív feldolgozása alapján a nem fertőzőes eredetű uveitis esetén alkalmazott adalimumabkezelésről szerzett tapasztalataink összefoglalása.

Betegek és módszerek: Restrospektív módon elemeztük a Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján 2017. 01. 01. és 2021. 05. 31. között uveitis miatt gondozott gyermekek adatait.

Eredmények: 2017 és 2021 között 46 uveitises gyermeket vizsgáltunk klinikánkon. A 23 lány és 23 fiúgyermek átlagéletkora 11 év volt. Közülük 21 gyermek szenvedett juvenilis idiopathiás arthritisben, 14 gyermeknél igazolódott infekció, 3 gyermeknél hematológiai betegség okozta az elváltozást, 8 gyermeknél idiopathiás eredetű volt a gyulladás. Krónikus, súlyos uveitis miatt 11 gyermeknél indítottunk biológiai terápiát az Európai Gyógyszerügynökség engedélye alapján. 3 fiúgyermek és 8 lánygyermek részesült adalimumabkezelésben, átlagéletkoruk 10 év volt. 6 gyermeknél anterior, 5 gyermeknél panuveitis indikálta a kezelést. Az adalimumab alkalmazási leirata szerint 2 évnél idősebb gyermekeknek a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére alkalmazható, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti. Panuveitises betegeink esetén gyermekreumatológus segítségét kértük a biológiai terápia engedélyezéséhez.

Következtetés: A gyermekkori uveitisek és azok terápiájának jelentősége kiemelkedő. A szemészeti kezelés célja a gyermekek látásélességének megőrzése és a szemészeti szövődmények megelőzése mellett a betegek megfelelő életminőségének biztosítása. Kiemelkedő fontosságú a korai diagnózis, a megfelelő terápia, a rendszeres kontrollvizsgálat. Az adalimumab hatékonyságát mutatja, hogy a kezelt gyermekek jelentős százalékánál sikerült a teljes látásélességet elérni, valamint a kezelés mellett újabb szemészeti szövődmény nem alakult ki. Orv Hetil. 2022; 163(35): 1402–1408.

Kulcsszavak: gyermekkori uveitis, biológiai terápia, adalimumab

Biological therapy of uveitis in children

Introduction: Biological therapy can be used in uveitis in children since 2016. With ophthalmological indication only adalimumab therapy can be started. Adalimumab is a monoclonal antibody that inhibits tumor necrosis factor alpha.

Objective: To summarize our experience with patients receiving adalimumab for pediatric non-infectious uveitis.

Patients and methods: We investigated our juvenile patients of non-infectious uveitis treated with adalimumab between 2017 and 2021 in a retrospective case series at the Department of Ophthalmology, Szeged University.

Results: Between 01 January, 2017 and 31 May, 2021, we examined 46 children with uveitis. The mean age of these 23 girls and 23 boys was 11 years. 21 of them had juvenile idiopathic arthritis, 14 had infectious uveitis, 3 had haematological disorders, 8 had idiopathic uveitis. Adalimumab was given to 11 patients because of severe, chronic uveitis. There were 3 boys and 8 girls, their mean age was 10 years. Adalimumab was given according to the licence of the European Medicines Agency. Indication was anterior uveitis at 6 children, panuveitis at 5 children. Adalimumab can be given to children over 2 years, who have chronic, non-infectious, anterior uveitis. Children with panuveitis received the therapy by the help of a pediatric rheumatologist.

Conclusion: The significance of pediatric uveitis and its therapy is emergent. Our aim was to preserve vision and decrease the possibilities of side effects and to provide a better life for these uveitic children. Early diagnosis, adequate therapy and regular ophthalmological check-ups are important. Children treated with adalimumab have good visual acuity due to the effectiveness of the therapy. No new ocular side effect was detected at the children treated with adalimumab.

Keywords: pediatric uveitis, biological therapy, adalimumab

Smeller L, Sümegi V, Tóth-Molnár E, Sohár N. [Biological therapy of uveitis in children]. *Orv Hetil.* 2022; 163(35): 1402–1408.

(Beérkezett: 2022. május 11.; elfogadva: 2022. június 9.)

Rövidítések

ANA = antinukleáris antitest; CMO = cystoid maculaedema; DMARD = (disease-modifying anti-rheumatic drug) a betegséglefolyást módosító reumaellenes szer; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; EMMI = Emberi Erőforrások Minisztériuma; HLA-B27 = humán leukocitaantigén B27; JIA = juvenilis idiopathiás arthritisz; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; RF = reumafaktor; TINU = tubulointerstitialis nephritis és uveitis; TNF = tumornekrozis-faktor; UMS = uveitis „masquerade” szindróma

A gyermekkori uveitisek az uveitises esetek 5–10%-át teszik ki. Mind a diagnózis felállítását, mind a terápiát tekintve kihívás a kórkép a gyakorló szemészek számára. A betegség incidenciája megközelítőleg 50/100 000 fő, prevalenciája 100/100 000 fő. A gyermekkori vakság 10%-áért felelős az uveitis. Gyermekeknél a krónikus anterior uveitis fordul elő a leggyakrabban, ezt követi a posterior, az intermedier, majd a panuveitis [1–4]. A gyermekkori uveitisek a leggyakrabban önálló kórképként, idiopathiás formában fordulnak elő, számos esetben azonban poliszisztémás gyulladásos, illetve autoimmun kórképhez, főként juvenilis idiopathiás arthritishoz (JIA) társulva jelentkezik [5–7]. Az uveitises gyermekek 50%-ában jelentkezik szemészeti szövődmények, a legtöbbször synechiák, zöld hályog és szürke hályog fordul elő. 25–40%-ban látásromlással jár a betegség, 10–20%-ban pedig teljes vakságot okozhat a macula, illetve a látóideg érintettsége miatt.

A szemészeti terápia elsődleges célja a szövődmények megelőzése és a látásélesség megőrzése [8, 9]. A tumornekrozisfaktor-alfa (TNF α)-gátlók csoportjába tartozó adalimumab 2016 óta alkalmazható gyermekkori, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis esetén [10]. Intermedier, posterior és panuveitis esetén egyedi méltányossági kérelem beadására van lehetőség, melyet az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézethez (OGYÉI) kell eljuttatni. Az OGYÉI-engedély birtokában a kezeléshez szükséges kérvény a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) részére is benyújtható. Indokolt esetben társszakmák segítségével indítható a biológiai terápia. Az adalimumabterápia kiemelt jelentőségét mutatja, hogy ez az első és egyben napjainkig az egyetlen, uveitisindikáció esetén alkalmazható biológiai terápiás készítmény [11–14].

A Klinikánkon kezelt uveitises gyermekek esetén biológiai terápiaként Humira került indításra. Az adalimumab adagolása az EMA (European Medicines Agency) hivatalos leirata szerint a következő: 2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők 20 mg-ot kaphatnak minden második héten subcutan injekció formájában. A kezelőorvos egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. 2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők 40 mg-ot kapnak minden második héten. A kezelőorvos egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az adalimumabot metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni [14–16]. A metotrexát egy folsavantagonista, mely hosszú ideig hatásos lehet, és biztonságosan adható. Terápiás dózisa 10–15 mg/m²/hét vagy 0,5–1 mg/kg/hét. Használata mellett folsavat kell alkalmaznunk 1 mg/kg/nap dózisban, a mellékhatások (csontvelő-szuppresszió, hányinger, fekélyek kialakulása a szájban, hajhullás) kivédésére.

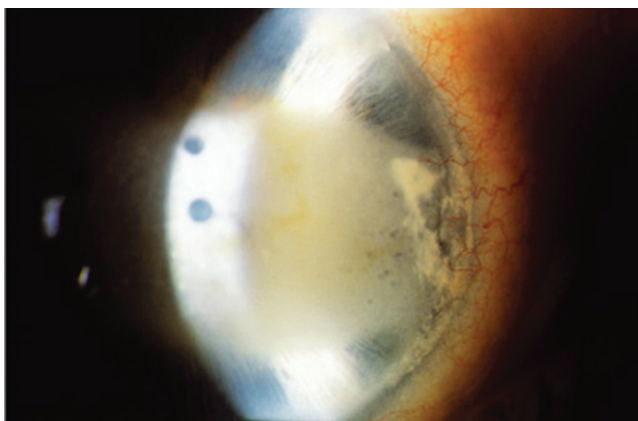
Célkitűzés

Közleményünkben a Klinikánk uveitiscentrumában uveitis miatt kezelt és adalimumabterápiában részesülő gyermekekkel kapcsolatos tapasztalatainkat foglaljuk össze. Kutatásunkhoz a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága adott etikai engedélyt (engedélyszám: 5053).

Betegek és módszerek

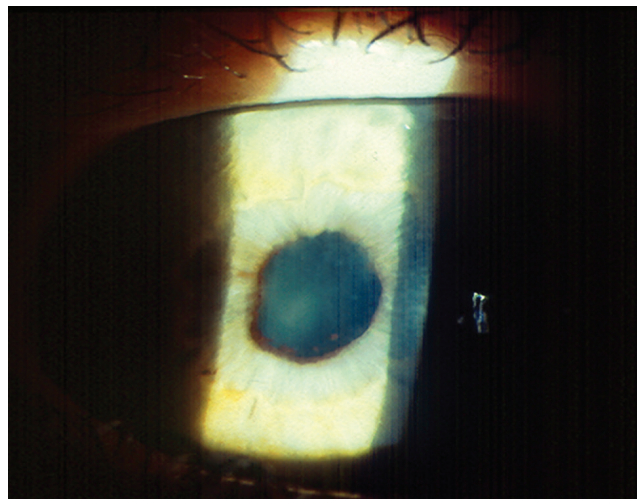
Retrospektív módon elemeztük a Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján 2017. január 1. és 2021. május 31. között uveitis miatt kezelt gyermekek adatait. Azokat az adalimumabbal kezelt gyermekkori, nem fertőzőes eredetű uveitises eseteket dolgoztuk fel, amelyeknél az adalimumabterápia uveitis indikációjával került indításra. A vizsgálatba nem válogattuk be azokat a betegeket, akiknél a kezelés indikációja a szisztémás alapbetegségük volt. A betegek átlagéletkora az adalimumabkezelés kezdetén 10 (4–13) év volt.

A biológiai terápia engedélyeztetése előtti kivizsgálást a gyógyszerleiratban meghatározottak szerint végeztük. A betegek vizsgálataiban, azok koordinálásában gyermekreumatológus kolléga volt segítségünkre [17–19].



1. ábra

„Band” keratopathia képe. A „band” keratopathia a krónikus elülső szegmentum gyulladására következtében felhalmozódó kalciumnak a Bowman-membránban való lerakódása következtében alakul ki, és a leggyakrabban az interpalpebralis cornea régiójában jelenik meg. A legmodernebb terápiás lehetőségek ellenére is súlyos szemészeti szövődeményekkel gyógyulhat.



2. ábra

Szürke hályog képe. Juvenilis idiopathiás arthritishez (JIA) társult uveitis esetén korai komplikációként, illetve a szteroidterápia mellékhatásaként szürke hályog jelentkezhethet

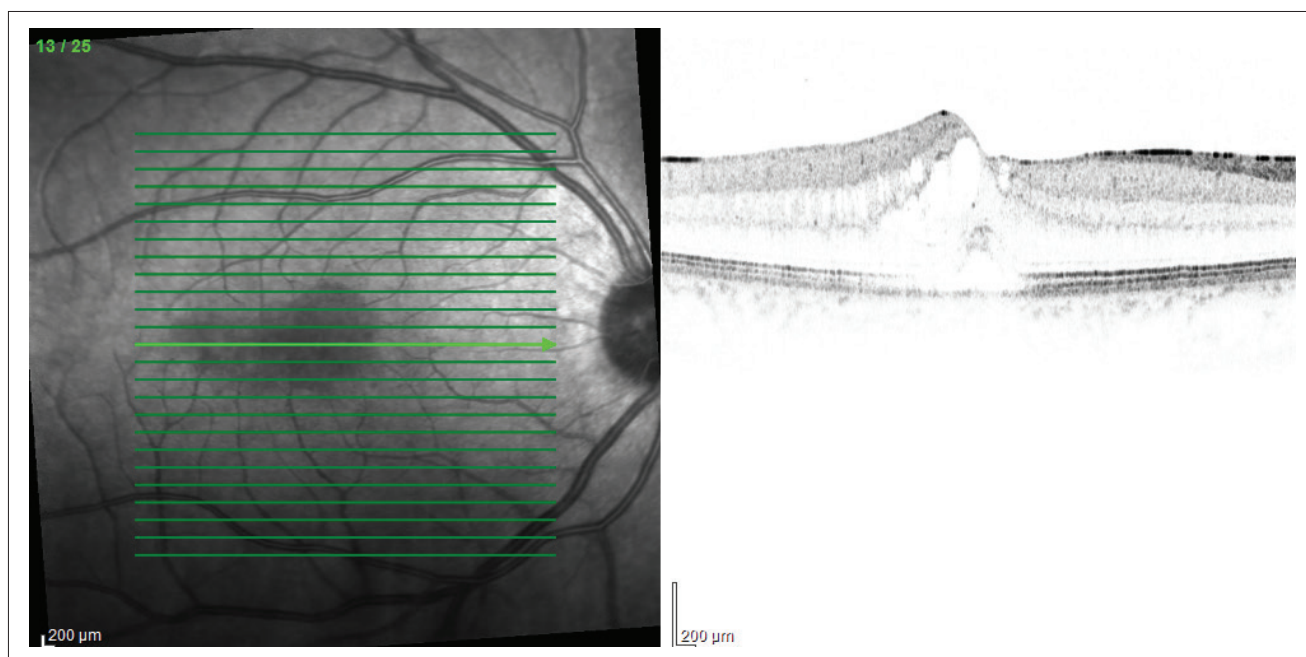
A diagnózis felállítása a fertőzések kizárását szolgáló szerológiai vizsgálatok (herpes simplex vírus 1–2, varicella zoster vírus, cytomegalovírus, Epstein–Barr-vírus, Toxocara, Toxoplasma, Borrelia burgdorferi, Treponema, hepatitis B, C), Quantiferon-teszt, szemészeti képalkotó eljárások, gyermekreumatológiai (ANA-, RF-, HLA-B27-mintavétel, szisztémás autoimmun betegségek vizsgálata), gyermekkardiológiai (szívechográfia), gyermekneurológiai (demyelinisációs kórkép kizárása), gyermekpulmonológiai (mellkasröntgen – sarcoidosis, tuberculosis kizárása), gyermeknefrológusi (TINU kizárása) konzíliumok segítségével történt [20–23].

Eredmények

A 2017. január 1. és 2021. május 31. közötti időszakban uveitiscentrumunkban 46 gyermeket kezeltünk, átlagos életkoruk az uveitis diagnózisakor 11 (3–18) év volt. Nemi megoszlásuk azonos volt (23 leány, 23 fiú).

A gyulladás lokalizációja alapján az anterior uveitis volt a leggyakoribb (36,9%, 17/46), ezt követte a posterior uveitis (26%, 12/46), a panuveitis (21%, 10/46) és végül az intermedier forma (15%, 7/46).

Betegeink nagy részénél (45,6%, 21/46) JIA állt a háttérben, 1 gyermeknél (2%, 1/46) akut myeloid leu-



3. ábra

Cystoid maculaoedema kezelés előtti OCT-képe

OCT = optikaikoherencia-tomográfia

1. táblázat | Az adalimumabkezelésben részesülő gyermekek adatai, az uveitis lokalizációja és a látásélesség változása

	Nem	Kiváltó ok	Lokalizáció	Életkor kezdetkor	Terápia adalimumab előtt	Visus terápia előtt o. d.	Visus terápia előtt o. s.	Visus terápia után o. d.	Visus terápia után o. s.
1.	Lány	pJIA	AU	10 év	Maxidex, ciclo, NSAID, MTX	1,0	1,0	1,0	1,0
2.	Lány	JIA	AU	4 év	Medrol, MTX	1,0	1,0	1,0	1,0
3.	Lány	pJIA	AU	6 év	Maxidex, Tobradex, MTX	1,0	1,0	1,0	1,0
4.	Lány	JIA	AU	9 év	Maxidex, ciclo, sc. dexta, Medrol,	0,6	0,8	1,0	1,0
5.	Lány	JIA	Panuveitis	11 év	Maxidex, ciclo, sc. dexta, Medrol, MTX	0,7	0,6	1,0	1,0
6.	Fiú	JIA	Panuveitis	7 év	Maxidex, MTX	0,6	0,06	1,0	1,0
7.	Fiú	JIA	AU	12 év	Maxidex, ciclo, sc. dexta, Medrol, MTX	1,0	1,0	1,0	1,0
8.	Lány	JIA	Panuveitis	13 év	Pb. dexta, Medrol, MTX, Sub-Tenon Kenalog	0,01	1,0	1,0	1,0
9.	Fiú	JIA	Panuveitis	12 év	Maxidex, Medrol, MTX, Sandimmun	0,3	0,7	0,6	0,6
10.	Lány	Idiopathiás	Panuveitis	10 év	Maxidex, Medrol, MTX, Sub-Tenon Kenalog	0,6	1,0	1,0	1,0
11.	Lány	JIA	AU	9 év	Maxidex, Medrol, MTX	1,0	1,0	1,0	1,0

AV = anterior weitis; ciclo = ciklopentolát; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; MTX = metotrexát; NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; o. d. = jobb szem; o. s. = bal szem; Pb. dexta = parabulbarisan alkalmazott dexametazoninjekció; pJIA = polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis; sc. dexta = subconjunctivalisan alkalmazott dexametazoninjekció

kaemiához, 1 gyermeknél (2%, 1/46) szisztémás sclerodermahoz és 1 gyermeknél (2%, 1/46) HLA-B27-asszociált arthritishoz társult az uveitis.

14 betegnél (30%, 14/46) infekció volt a kiváltó tényező: 7 esetben (15%, 7/46) *Toxocara canis*, 4 esetben (8,5%, 4/46) *Toxoplasma gondii*, 1 esetben (2%, 1/46) *Borrelia*-, 1 esetben *Bartonella*-, 1 esetben herpes simplex fertőzés igazolódott.

Betegeink 30%-ában (17/46) diagnosztikus vizsgálatainkkal nem volt kimutatható autoimmun kórkép vagy fertőzés.

A gyermekek kezelését az Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI) által előírt, jelenleg érvényben lévő protokollok szerint végezzük, ezek alapján a 46 gyermekből 11-nél (23,9%) indítottunk a szakma szabályai szerint uveitis miatt adalimumabterápiát.

Az adalimumabbal kezelt betegcsoportban a kezelés megkezdése előtt már megjelentek az uveitis következtében kialakuló különböző szövődmények: 2 gyermeknél (25%) „band” keratopathia (1. ábra), 2 betegnél szemcseppekkel kontrollálható secundaer glaucoma, 2 esetben (18%) szürke hályog (2. ábra) és 2 gyermeknél (18%) cystoid maculaedema (CMO) (3. ábra) került diagnosztizálásra [12, 14, 16, 17]. A kezelés megkezdése előtt (a protokollnak megfelelően) minden beteg szisztémás szteroidkezelésben részesült. A jelenleg is kezelés alatt álló 10 beteg közül az adalimumabkezelési leiratnak megfelelően mindenki immunszuppresszív kezeléssel, metotrexáttal kombinált terápiát kap [20–23].

Az uveitis aktivitása a folyamatosan kezelés alatt álló betegeknél a megfigyelési időszak során jelentős javulást

mutatott, illetve teljes mértékben megszűnt [16]. A látóélesség változása is ezt tükrözi: a legjobb korrigált látóélesség átlaga az adalimumabkezelés kezdetén a jobb szemén 0,71, a bal szemén 0,83 volt. Ez az érték a követési időszak végén mindkét szemén 0,96-ra javult, mely azóta egyik beteg esetén sem mutatott ismételt romlást.

A kezelés megkezdését követően átlagosan 2,5 (1–7) hónapon belül mind a 10 betegnél teljes remissziót észleltünk. Átmeneti, lokális bőrreakció nem alakult ki. 1 gyermeknél a kezelés ideje alatt, a terápia indítása után 14 hónappal gyermekonkológus klasszikus Hodgkin-lymphomát diagnosztizált. Nála az adalimumabkezelést felfüggesztettük.

Az 1. táblázat mutatja a gyermekek nemét, a betegség kiváltó okát, a szemészeti tüneteket, az adalimumabkezelést megelőző terápiát, a terápia indításakor a gyermekek életkorát, a kezelés előtti és utáni látásélességet.

Megbeszélés

A gyermekkori uveitisek ritka kórképek. Mind a diagnózis, mind a terápia igazi kihívás a szemészorvos számára. A betegek megfelelő ellátásához multidiszciplináris szemléletre van szükségünk [8, 9, 20–22].

A gyermekek sokszor nem panaszkodnak, illetve nem tudják panaszukat pontosan megfogalmazni. Emiatt gyakran előfordul, hogy a betegek első szemészeti vizsgálatára akkor kerül sor, amikor már súlyos szemészeti szövődmények alakultak ki. A szemészeti vizsgálat ered-

ményességét nagyban befolyásolhatja a gyermek együttműködési képessége.

A diagnosztikus vizsgálatok rendszeres és pontos elvégzése segítheti a betegség és az alkalmazott terápia hatásosságának utánkövetését, ez azonban gyermekek esetén sokszor jelent kihívást a szemész számára.

A gyermekkori uveitisek gyakran kétoldali megjelenésűek, krónikus lefolyásúak, jellemző a gyulladás visszatérő jellege. A gyermekkori uveitisek differenciáldiagnosztikája eltér a felnőttek esetén ismert és alkalmazandó protokolltól, gyakran találkozhatunk „masquerade” megjelenéssel [8, 9]. Ezek klinikai megjelenésükben intraocularis gyulladást utánoznak. Jellemző az intraocularisan infiltráló sejtek jelenléte, aminek hátterében noninfekciózus és nonimmunmediált folyamatok állnak. Az uveitisszel diagnosztizált esetek közel 5%-ában „masquerade” szindróma áll a háttérben. Uveitis „masquerade” szindrómát (UMS-t) okozhatnak például hematológiai betegségek (lymphoma, leukaemia), intraocularis idegen test vagy a retina ischaemiás károsodása. Az UMS-t kiváltó kórképeket malignus (például lymphoma, leukaemia, medulloepithelioma, retinoblastoma) és nem malignus (például Coats-betegség, juvenilis xantogranuloma) csoportba sorolhatjuk.

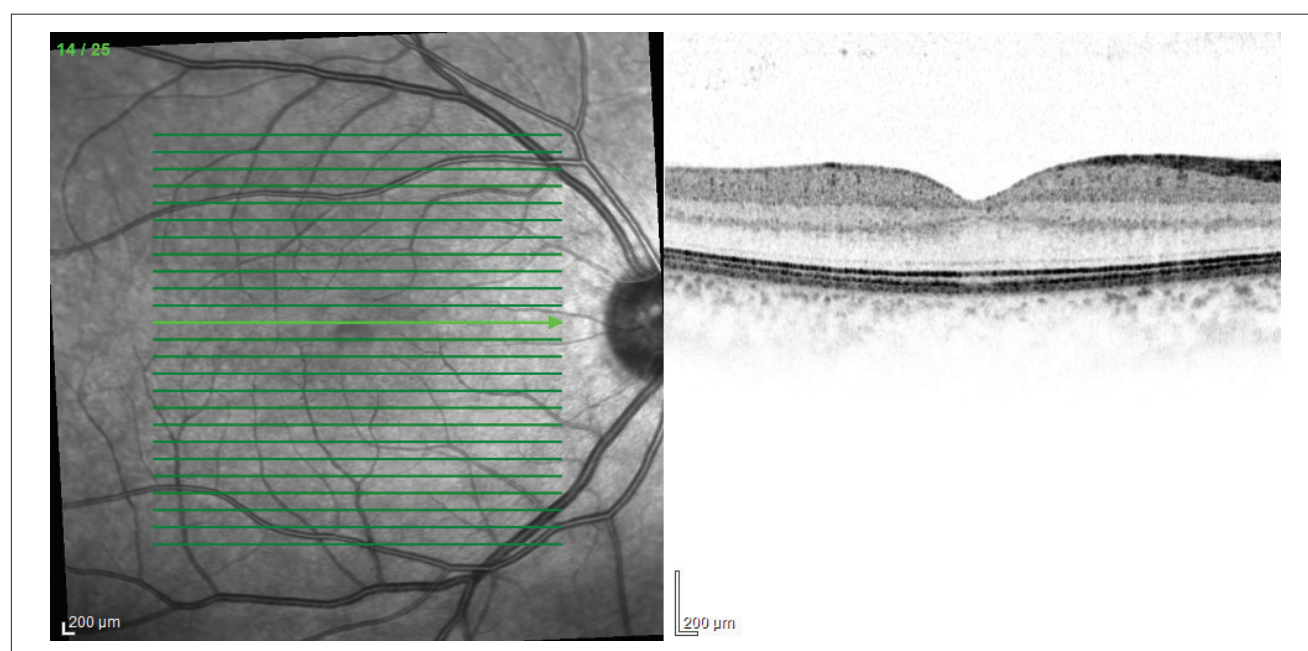
A gyermekkori uveitisek gyakran súlyos, krónikus, elhúzódó lefolyást mutató, terápiára nem vagy csak nehezen reagáló kórképek [16, 17]. Emiatt a megfelelő időben felállított pontos diagnózis és az időben megkezdett, „agresszív” terápia kiemelt jelentőséggel bír, hiszen a látásélesség elvesztése és a korán jelentkező szemészeti szövődmények ellen kell felvennünk a harcot. Kiemelkedő az a tényező is, hogy kisgyermekeknél az egyoldali

uveitis magában rejt az amblyopia kialakulásának veszélyét [8, 9].

Fontos megjegyezni, hogy a gyermekkori uveitis a legmodernebb terápiás lehetőségek ellenére is sokszor súlyos szemészeti szövődmény, maradványtünet mellett gyógyul. Ennek oka részben maga a gyulladás, másrészt egyes lokális és szisztémás szerek mellékhatásai. Szemészeti szövődményeként kialakulhat szürke hályog, intraocularis nyomásemelkedés, illetve glaucoma. A leggyakoribb szisztémás mellékhatások közé tartozik a pepticus fekélybetegség, a folyadékretenció, az elhízás, a cukorháztartás zavara és a fokozott thromboemboliás kockázat.

Az uveitisek terápiájában első vonalbeli szerként topikális kortikoszteroidot alkalmazunk. Amennyiben szükséges, ezt a kezelést a következő lépésben szisztémás szteroidterápiával egészítjük ki. Súlyos formában lökés-terápiaként nagy dózisu parenteralis metilprednizolonkezelést indítunk, melyet alacsony dózisu, szájon keresztül adagolt szteroidkészítménnyel folytatunk.

Előfordul, hogy a gyulladás a fenti kezelés mellett 3 hónap alatt sem gyógyul, illetve szteroidreszponder lesz a beteg. Ebben az esetben szisztémás immunszuppresszív terápia, illetve betegséglefolyást módosító reumaelenes szerek (DMARD-ok) bevezetése is szükséges. Napjainkban a metotrexát a leggyakrabban használt immunszuppresszív szer. Az irodalmi adatok alapján a gyermekek 73%-a jól reagál a kezelésre. Azoknál a gyermekeknél, akiknél nem érjük el a kívánt terápiás eredményt, a betegaktivitás magas volt, vagy súlyos gyulladást látunk metotrexáttérápia mellett is, harmadik vonalbeli terápiaként a biológiai terápia jön szóba [18, 19, 24–29].



4. ábra

Ugyanazon gyermek jobb szemének OCT-képe adalimumabterápia folyamán, 3 hónapos kezelés után

OCT = optikai koherencia-tomográfia

A betegségek patogenezisében szerepet játszó faktorkok ismeretének birtokában lehetőségünk van olyan terápiák kifejlesztésére és használatára, amelyek célzottan hatnak egyes sejtekre, citokinekre és gyulladásos faktorokra. A TNF α jelentőségének felfedezése óta próbálnak minél hatékonyabb TNF α -gátló kezelést kifejleszteni. Napjainkig öt TNF α -gátló készítményt hagytak jóvá autoimmun betegségek terápiájára. Felépítésüket tekintve az infliximab, az adalimumab, a certolizumab-pegol és a golimumab monoklonális antitestek, míg az etanercept fúziós fehérje [24, 29]. Hatásuk során gátolják a TNF α receptorhoz való kötődését és ezáltal a TNF α -szignalizációt. JIA-hoz kapcsolódó uveitis, spondylarthropathiához kapcsolódó uveitis, idiopathiás uveitis, sarcoidosis, Behcet-kór, számos noninfekciós uveitis, pars planitis esetén kerülhet sor az adalimumabterápia bevezetésére szemészeti indikációval. Az adalimumab rekombináns humán immunglobulin, monoklonális antitest, mely a TNF α p55 és p75 sejt felszíni receptorokhoz való kapcsolódását gátolja. Ezáltal módosítja a TNF indukálta biológiai válaszokat, illetve szabályozó funkciót is ellát. A fenti mechanizmus alapján csökkenti az elülső csarnok és az üvegtest gyulladását, valamint a retina vastagságát a macula területében [22–25, 28, 29] (4. ábra).

Az adalimumabterápia fontos hatása, hogy alkalmazása csökkenti a kortikoszteroid-igényt a kezelés során. Ennek gyermekkorban kiemelt jelentősége van, hiszen az általánosan alkalmazott kortikoszteroidok a csontrendszer fejlődésének gátlása által a növekedés elmaradását és a csontok gyakori törését okozhatják. Hirsutismus, striák, elhízás, hyperglykaemia, rossz sebgyógyulás lehet a terápia mellékhatása. Gyakran cushingoid megjelenés, peptikus fekély, myopathia, magas vérnyomás és pszichés zavar kísérheti a szteroidkezelést.

Az adalimumab mellékhatásprofilja alacsony, a jelenlegi tapasztalatok szerint nem provokál új, szemészeti mellékhatást.

A SYCAMORE-tanulmányban JIA-hoz kapcsolódó uveitises gyermekek adalimumabterápiában részesültek korábban beállított metotrexátkezelés mellett. Az adalimumabbal is kezelt gyermekeknél az uveitis jobban kontrollálható volt, az uveitis aktivitása lényegesen kisebb volt, továbbá csökkent a glükokortikoidszemcsepp-igényük is. A gyermekek jól tolerálták a kezelést, és a látásélesség tekintetében kitűnő eredményeket értek el. A terápia mellékhatásaként kisebb fertőzések, légzőszervi és emésztőrendszeri panaszok jelentkeztek. Hosszú távon kialakuló mellékhatások – mint például daganatos betegségek, demyelinisációs betegségek – nem jelentkeztek az ötéves utánkövetés alatt [19, 28–31].

Klinikánkon a gyermekkori uveitisek esetén végzett adalimumabterápia adatainak retrospektív elemzése alapján elmondhatjuk, hogy eredményeink megegyeznek az irodalmi adatokkal.

Következtetés

Az adalimumab szerepe kiemelkedő a gyermekkori uveitisek terápiájában. A terápia indításának optimális időpontja és a kezelés alkalmazásának pontos időtartama még nem teljesen tisztázott, további vizsgálatok vannak ezzel kapcsolatban folyamatban. Az uveitises, különösen a biológiai terápiával kezelt gyermekeknél a társszakkákkal való együttműködés a betegek kivizsgálásában, a kezelésben, az utánkövetésben elengedhetetlen. Cikkünk célja az volt, hogy Magyarországon először ismertessük a gyermekkori uveitis miatt adalimumabterápiában részesülő betegekkel kapcsolatos tapasztalatainkat.

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

Szerzői munkamegosztás: S. L.: Betegvizsgálat, betegkövetés, a fotóanyag készítése, a publikáció megírása. S. V.: Betegvizsgálat, betegkövetés. T.-M. E.: A publikáció megírásának követése. S. N.: Betegvizsgálat, betegkövetés, a fotóanyag készítése, a publikáció megírásának követése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Angeles-Han ST, Rabinovich CE. Uveitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28: 544–549.
- [2] Couto C, Frick MM, LaMattina K, et al. Chronic anterior uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24: 392–396.
- [3] Majumder PD, Biswas J. Pediatric uveitis. An update. *Oman J Ophthalmol.* 2013; 6: 140–150.
- [4] Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011; 6: 259–69.
- [5] Ozdal PC, Sen E, Yazici A, et al. Patterns of childhood – onset uveitis in a referral center in Turkey. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2012; 2: 13–19.
- [6] Nalcacioglu-Yüksekkaya P, Ozdal PC, Teke MY, et al. Presumed herpetic anterior uveitis: a study with retrospective analysis of 79 cases. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24: 14–20.
- [7] Pan J, Kapur M, McCallum R. Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 409.
- [8] Sohár N, Skribek Á, Hammer H. Visual acuity in cases of juvenile uveitis. [A látásélesség alakulása gyermekkori uveitis esetében.] *Szemészet* 2011; 148: 73–76. [Hungarian]
- [9] Sohár N. Pediatric uveitis. [Gyermeekkori uveitisek.] *Szemészet* 2017; 154: 191–198. [Hungarian]
- [10] Pilly B, Heath G, Tschuor P, et al. Overview and recent developments in the medical management of paediatric uveitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 1787–1795.
- [11] Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 319–324.
- [12] Maccora I, Sen E, Ramanan AV. Update on noninfectious uveitis in children and its treatment. *Curr Op Rheumatol.* 2020; 32: 395–402.

- [13] Géhl Zs, Szepessy Zs, Nagy ZZs. Ophthalmic use of TNF α inhibitor: adalimumab treatment in uveitis. [A TNF α -gátló szemészeti alkalmazása: adalimumabkezelés uveitisben.] Orv Hetil. 2021; 162: 1370–1375. [Hungarian]
- [14] European Medicines Agency. 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 [accessed: January 25, 2021].
- [15] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2017; 376: 1637–1646.
- [16] Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology 2006; 45: 982–989.
- [17] Kiss J, Gaál V, Nyúl Z, et al. Clinical features and therapy of uveitis in childhood. [A gyermekkori uveitis klinikai jellemzői és terápiája.] Orv Hetil. 2019; 160: 1335–1339. [Hungarian]
- [18] Dohán J. Uveitis and treatment in childhood. [Gyermekekori uveitisek és kezelésük.] Orvosképzés 2014; 89: 39–41. [Hungarian]
- [19] Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF α agents. J Pediatr. 2006; 149: 833–836.
- [20] 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.
- [21] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, et al. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 1159–1162.
- [22] Thomas AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. Curr Opin Ophthalmol. 2019; 30: 138–150.
- [23] 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.
- [24] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med. 2016; 375: 932–943.
- [25] Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. Surv Ophthalmol. 2015; 60: 575–589.
- [26] 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]
- [27] Rosenbaum JT. Evolving “diagnostic” criteria for axial spondyloarthritis in the context of anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2016; 24: 445–449.
- [28] Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. Am J Ophthalmol. 2004; 138: 648–650.
- [29] 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]
- [30] 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.
- [31] Horton S, Jones AP, Guly C, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: 5-year follow-up of the Bristol participants of the SYCAMORE Trial. Am J Ophthalmol. 2019; 207: 170–174.

(Smeller Lilla dr.,
6722 Szeged, Korányi fasor 10–11., 6720
e-mail: lsmeller@gmail.com)

„Habet in adversis auxilia qui in secundis commodat.”
(Ha segítesz, míg jó sorod van, balsorsodban segítségre lelsz.)