

(16)

Pozycja leków biologicznych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Część I

The position of biologic therapies in the treatment of non-infectious uveitis. Part I

Maja Waszczyk-Łączak¹, Jacek P. Szaffik^{1,2}

¹ Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaffik

² Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaffik

Abstrakt:

Nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej są heterogenną grupą chorób, w których wspólnym mianownikiem jest obecność zapalenia w obrębie struktur oka. Celem leczenia nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej jest zahamowanie nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego. Podstawową terapią nadal są glikokortykosteroidy, a w razie niepowodzenia – leki immunosupresyjne. Alternatywą są leki biologiczne. Terapia biologiczna polega na wprowadzeniu do organizmu substancji, które mają za zadanie połączyć się ze specyficznymi cząsteczkami odpowiedzialnymi za wywołanie reakcji zapalnej. Dostępne leki biologiczne należą m.in. do rekombinowanych cząsteczek naturalnych inhibitorów (receptorów), przeciwciał, fragmentów Fab albo cytokin immunomodulujących, które wpływają na ekspresję pro- i przeciwzapalnych składników układu immunologicznego. W artykule zostaną przedstawione inhibitory TNF α – infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab i certolizumab pegol. Czynnikiem martwicy nowotworów jest cytokiną biorącą udział w prawidłowej reakcji zapalnej organizmu, która pojawia się w odpowiedzi na infekcję lub uraz. W wysokich stężeniach jednak może wywołać nadmierną reakcję zapalną, która niszczy tkanki.

Słowa kluczowe:

terapia biologiczna, inhibitory TNF, nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, leczenie immunosupresyjne.

Abstract:

Non-infectious uveitis is a heterogeneous group of diseases, which share a common denominator, that is, the inflammation within the structure of the eye. The goal of treatment in non-infectious uveitis is to inhibit the abnormal immune response. Glucocorticoids are still the basic therapy followed by immunosuppressants should there be no response to the first line treatment. Systemic biologic agents are another alternative. Biological therapy involves the administration of substances intended to bind to the specific molecules which trigger the inflammatory response. Biologic agents are defined as bioengineered receptor complexes, antibodies, Fab fragments, and agents such as interferons that affect the expression of pro- and anti-inflammatory components of the immune system. In the article, TNF inhibitors (Tumor Necrosis Factor) – infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab and certolizumab pegol will be presented. Tumor Necrosis Factor (TNF α) is a cytokine involved in the normal inflammatory response to an infection or an injury. However, its elevated concentrations can cause an excessive inflammatory response which destroys tissue.

Key words:

biological therapy, anti-TNF, non-infectious uveitis, immunosuppression.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Układ immunologiczny jest precyzyjnym systemem, w którym każdy element odgrywa istotną rolę w prawidłowej odpowiedzi. Immunoglobuliny (Ig przeciwciała) są jedną z podstawowych jego części. Ich zadaniem jest rozpoznanie antygeny, swoiste połączenie się z nim i wywołanie adekwatnej reakcji układu odpornościowego. Cząsteczka immunoglobuliny jest zbudowana z czterech łańcuchów – dwóch ciężkich i dwóch lekkich, które są połączone za pomocą wiązań dwusiarczkowych. W każdym z łańcuchów można wyróżnić części stałe i części zmienne. Swoistość danego przeciwciała jest zależna od części zmiennych. Zawierają one regiony hiperzmiennych, które bezpośrednio łączą się z antygenem.

Precyzja, z którą przeciwciała rozpoznają antygeny, skłoniła badaczy do stworzenia podobnej cząstki na potrzeby medycy-

ny. Dokonali tego Cèsar Milstein i Georges Köhler, za to w 1984 roku otrzymali Nagrodę Nobla. Wyprodukowali oni przeciwciała monoklonalne, łącząc limfocyty B myszy, którym wcześniej podano antygen, z komórkami szpiczaka. Niestety, mysie przeciwciała monoklonalne wprowadzone do ludzkiego organizmu indukowały swoistą odpowiedź immunologiczną gospodarza, doprowadzając do powstania immunoglobulin „antymysich”, wskutek tego terapia stawała się nieskuteczna, a nawet mogło dojść do reakcji anafilaktycznej.

Obecnie tylko niewielka część przeciwciała monoklonalnego pochodzi od myszy (Ig chimeryczne i Ig humanizowane), a dzięki inżynierii genetycznej możliwe jest również tworzenie Ig całkowicie ludzkich. Immunoglobuliny chimeryczne są połączeniem mysich części zmiennych z ludzkimi częściami stałymi. Z kolei

Ig humanizowane zawierają mysie tylko regiony hiperzmiennie osadzone w ludzkich regionach łączących.

W nazwie poszczególnych substancji biologicznych jest zawarta informacja dotycząca struktury i charakteru leku. Nazwa białka fuzyjnego, składającego się z rekombinowanego dimerycznego białka receptora oraz fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny, kończy się na „cept”, nazwa przeciwciała monoklonalnego – na „mab”, oprócz tego w zależności od pochodzenia wyróżniamy: mysie przeciwciała monoklonalne – „momab”, chimeryczne przeciwciała monoklonalne (np. mysz-człowiek) – „ximab” (ksymab), humanizowane przeciwciała monoklonalne – „zumab”, oraz ludzkie przeciwciała monoklonalne – „mumab”. Przedrostki „rh” lub „rhu” mówią o tym, że dany lek biologiczny jest rekombinowanym białkiem ludzkim (ang. recombinant human).

Po wielu sukcesach terapeutycznych przeciwciała monoklonalne są coraz szerzej wykorzystywane w medycynie. Na grunt okulistyki te leki zostały przeniesione z innych dziedzin, m.in. reumatologii i dermatologii, w których potwierdzono ich skuteczność w leczeniu wielu schorzeń.

Celem leczenia nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej (ZBN) jest zahamowanie nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego. Podstawową terapią nadal są glikokortykosteroidy (GKS), a w razie niepowodzenia leczenia nimi klasyczne leki immunosupresyjne. W niektórych przypadkach jednak to leczenie jest nieskuteczne lub dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację. Wtedy alternatywą są leki biologiczne.

Terapia biologiczna polega na wprowadzeniu do organizmu substancji, która ma za zadanie połączyć się ze specyficznymi

cząsteczkami odpowiedzialnym za wywołanie reakcji zapalnej. W artykule zostaną przedstawione inhibitory $TNF\alpha$ (ang. Tumor Necrosis Factor) – infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab i certolizumab pegol.

Inhibitory $TNF\alpha$

Czynnik martwicy nowotworów ($TNF\alpha$) jest cytokiną biorącą udział w prawidłowej reakcji zapalnej organizmu, która pojawia się w odpowiedzi na infekcję lub uraz. Wysokie stężenia $TNF\alpha$ jednak mogą doprowadzić do nadmiernej reakcji zapalnej, która niszczy tkanki. $TNF\alpha$ głównie jest wydzielany przez makrofagi i limfocyty pomocnicze.

$TNF\alpha$ oddziałuje na dwa receptory komórkowe – TNFR1 (ang. Tumor Necrosis Factor Receptor 1) (p55, CD120 α), oraz TNFR2 (ang. Tumor Necrosis Factor Receptor 2) (p75, CD120 β). TNFR1 występują na każdej jądrzastej komórce organizmu, dzięki temu cytokina pełni wiele różnokierunkowych działań. TNFR2 występuje na limfocytach, komórkach śródbłonna i neuronach. W procesie apoptozy te receptory działają przeciwstawnie – TNFR1 zawiera tzw. domenę śmierci, jego aktywacja doprowadza zazwyczaj do apoptozy, podczas gdy TNFR2 chroni komórkę przed śmiercią (1, 2).

W odpowiedzi immunologicznej $TNF\alpha$ odgrywa kluczową rolę – potęguje proliferację limfocytów B i T oraz komórek NK, działa chemotaktycznie na monocyty i neutrofile, wzmacnia cytotoksyczność monocytów i makrofagów, zwiększa liczbę molekuł adhezyjnych. Te procesy biorą udział w etiopatogenezie większości ZBN. Zarówno tych, w przebiegu których główną rolę odgrywają makrofagi – m.in. sarkoidozie, zapaleniu w przebiegu gruźlicy, kiły, choroby Vogta–Koyanagiego–Harady (VKH), jak

| Lek biologiczny/ Biologic agent | Cząsteczka/ Molecule | Mechanizm działania/ Mechanism of action | Średnia dawka/ Mean dose | Częstość podawania/ Frequency of administration | Sposób podania/ Route |
|------------------------------------|---|---|---|---|--------------------------------------|
| Infliximab | przeciwciała chimeryczne/ chimeric antibody | wiąże rozpuszczalną i związaną cząsteczkę $TNF\alpha$ / binding to soluble and cell-bound $TNF\alpha$ | 3–5 mg/kg, ew. zwiększona do 10 mg/kg/ 3–5 mg/kg, can be increased to 10 mg/kg | na początku co 2 tygodnie, a później co 6–8 tygodni w zależności od uzyskanych efektów/ initially every 2 weeks, and then every 6–8 weeks depending on treatment outcomes | pulsy dożylnie/ intravenous pulse |
| Adalimumab | rekombinowane przeciwciała monoklonalne/ recombinant monoclonal antibody | wiąże rozpuszczalną i związaną cząsteczkę $TNF\alpha$ / binding to soluble and cell-bound $TNF\alpha$ | 40 mg | co tydzień/ every week | podskórnienie/ subcutaneous |
| Etanercept | połączenie białka p75 i domeny Fc ludzkiej IgG1/ fusion protein of p75 and a human Fc molecule IgG1 | wiąże rozpuszczalną cząsteczkę $TNF\alpha$ i $TNF\beta$ / binding to soluble $TNF\alpha$ i $TNF\beta$ | 25–50 mg | raz lub dwa razy w tygodniu/ once or twice a week | podskórnienie/ subcutaneous |
| Golimumab | przeciwciała monoklonalne/ monoclonal antibody | wiąże rozpuszczalną i związaną cząsteczkę $TNF\alpha$ / binding to soluble and cell-bound $TNF\alpha$ | 50 mg | co miesiąc/ every month | podskórnienie/ subcutaneous |
| Certolizumab | przeciwciała monoklonalne/ monoclonal antibody | wiąże rozpuszczalną i związaną cząsteczkę $TNF\alpha$ / binding to soluble and cell-bound $TNF\alpha$ | 400 mg | 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4, później 200 mg co 2 tygodnie albo 400 mg co 4 tygodnie/ 400 mg in weeks 0, 2 and 4, later 200 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks | podskórnienie/ subcutaneous |

Tab. I. Charakterystyka inhibitorów $TNF\alpha$.

Tab. I. Characteristics of $TNF\alpha$ inhibitors.

i tych, w które są zaangażowane głównie neutrofile i bazofile – m.in. zapalenia związane z HLA-B27, choroby Behçeta i toczenia rumieniowego układowego. Dawkowanie leków z tej grupy i sposób ich podania zawarto w tabeli I.

Infliximab

Infliximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, tj. składa się z ludzkiej części stałej oraz mysiej części zmiennej. Jego molekularnym zadaniem jest związanie TNF α i zablokowanie jego funkcji (3). Infliximab jest lekiem silnie immunosupresyjnym, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć tłące się infekcje – m.in. latentną postać gruźlicy (poprzez wykonanie badania krwi testem QuantiFERON-TB Gold – QFT, oraz ocenę zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej), a w przypadku pacjentów narażonych na zakażenie wirusem HBV – wykonać diagnostykę wirusowego zapalenia wątroby. Przeciwwskazaniem jest również niewydolność serca (4). Podczas terapii może się rozwinąć zapalenie nerwu wzrokowego (n. II) (5).

Wyniki wielu badań udokumentowały skuteczność leczenia ZBN infliximabem. W tabeli II zawarto kluczowe informacje dokumentujące działanie infliximabu w leczeniu ZBN w przebiegu choroby Behçeta, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), sarkoidozy, chorób Leśniowskiego-Crohna, VKH, Takayasu, grupy chorób HLA-B27+, idiopatycznych zapaleń, chorioretinopatii typu bridshot, zapalenia naczyńówki ze włóknieniem podsiatkówkowym, wieloogniskowego idiopatycznego zapalenia naczyńówki i zapalenia współczulnego.

Już wcześniej wspomniano, że infliximab jest przeciwciałem chimerycznym. Najprawdopodobniej białko pochodzące od myszy jest odpowiedzialne za reakcje wywołane podczas podawania leku. Zazwyczaj są to dreszcze i ból głowy, które jednak można opanować lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Opisywane są też przypadki wstrząsu anafilaktycznego. Ważną grupą powikłań wynikających z siły hamowania odpowiedzi immunologicznej przez infliximab są zapalenia oportunistyczne. W badaniach udowodniono także zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów u pacjentów okulistycznych leczonych infliximabem. Najprawdopodobniej inhibitory TNF nie doprowadzają do powstania komórek nowotworowych, tylko ułatwiają rozrost już wcześniej istniejących zmian patologicznych (6). Ważnym podkreśleniem jest niekorzystny wpływ tego przeciwciała na układ krążenia. Podczas terapii odnotowano zwiększoną liczbę hospitalizacji i zgonów pacjentów z wcześniej rozpoznaną zastoinową niewydolnością serca (7). Choć udowodniono skuteczność infliximabu w leczeniu sarkoidozy, paradoksalnie może on wywołać jej objawy. Udokumentowano wystąpienie skórnych zmian łuszczycowych, a także objawów toczniopodobnych.

Adalimumab

Druga immunoglobulina skierowana przeciw TNF α to adalimumab. Ten lek jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym w wyniku ekspresji w komórkach chomika chińskiego. Jego cząsteczka nie zawiera obcogatunkowego dla człowieka białka. Działania niepożądane występujące podczas terapii tym lekiem są takie same jak podczas stosowania infliximabu. Dobra tolerancja tego przeciwciała humanizowane-

go i mniejsza częstość występowania odczynów uczuleniowych po jego podaniu są niewątpliwymi zaletami tego leku.

W literaturze przedmiotu dosyć dobrze udokumentowano skuteczność adalimumabu w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), u których rozwinęło się ZBN. Do wieloośrodkowego badania prospektywnego prowadzonego w 211 klinikach z 15 krajów europejskich zakwalifikowano 1250 chorych na aktywne ZZSK, u 274 spośród nich rozpoznano zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej. Adalimumab podawano w cotygodniowej dawce 40 mg przez 12 tygodni, a u pacjentów, u których błona naczyniowa była zajęta procesem zapalnym także w chwili włączania ich do badania lub w ciągu poprzedzającego roku, leczenie przedłużano do 20 tygodni. Uzyskano redukcję liczby nawrotów ZBN o 58% (8).

Potwierdzono skuteczność adalimumabu w leczeniu choroby Behçeta. Dane są na tyle wiarygodne, że grupa ekspertów z Amerykańskiej Akademii Okulistycznej zaleciła stosowanie adalimumabu (a także infliximabu) u pacjentów z ocną manifestacją choroby Behçeta (9).

W kilku badaniach udowodniono skuteczność adalimumabu w leczeniu ZBN towarzyszącego sarkoidozie. W jednym z nich w 12-miesięcznej obserwacji odnotowano poprawę stanu zapalnego u 22 spośród 26 pacjentów zakwalifikowanych do badania (10).

W 2013 roku opublikowano wyniki badania, w którym oceniano skuteczność adalimumabu w leczeniu ZBN w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci. Do badania włączono 39 pacjentów, u których standardowa immunosupresja nie przyniosła poprawy lub była nietolerowana. Adalimumab podawano co tydzień przez sześć miesięcy. Uzyskano wyciszenie stanu zapalnego i zmniejszenie grubości siatkówki w obrębie plamki, a dawki GKS przyjmowanych przez dzieci zostały znacznie zredukowane (11).

Opublikowano wyniki badania, które miało charakter retrospektywny i było przeprowadzone w trzech ośrodkach, opisano 60 przypadków nieinfekcyjnego ZBN leczonego adalimumabem; ZBN towarzyszyło spondyloartropatii u 21 pacjentów, MIZS – u 17 pacjentów, chorobie Behçeta – u 2 pacjentów, łuszczycy – u 4 pacjentów, RZS – u 5 pacjentów. Średnia dawka leku to 40 mg/tydzień, a średnia długość terapii to 87,9 tygodnia. Oceniano parametry obrzęku plamki, ostrość wzroku, tyndalizację komory przedniej, liczbę nawrotów zapalnych i możliwość redukcji dawki GKS. W założeniach badania za pozytywny wynik uznawano poprawę parametrów w choćby jednym z ww. punktów i brak pogorszenia w innych. W tak skonstruowanym badaniu poprawę odnotowano aż u 81,7% pacjentów. Oceniono również aspekt wcześniejszej terapii immunosupresyjnej. Remisję ZBN odnotowano aż u 92% (n = 23/25) pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie infliximabem (n = 10; 16,7%) i etanerceptem (n = 15; 25,0%) (12).

W 2016 roku opublikowano dane z randomizowanego badania VISUAL II – wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zakwalifikowano do niego 229 pacjentów z nieinfekcyjnym nawracającym ZBN, średnia długość obserwacji wynosiła 155 dni. Wykazano skuteczność adalimumabu zarówno w opanowaniu zapalenia, jak i zmniejszeniu ryzyka utraty ostrości wzroku. Nie zauważono zwiększenia częstości występowania poważnych działań niepo-

| Data publikacji/ Publication date | Schemat badania/ Study design | Liczba pacjentów/ No. of patients | Rozpoznanie/ Diagnosis | Dawka leku/ Drug dose | Czas obserwacji/ Follow-up duration | Sukces terapeutyczny/ Treatment success | % pacjentów, którzy osiągnęli sukces/ % of patients who achieved success | Informacje dodatkowe/ Additional information |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---|--|--|--|---|---|
| 2017 ⁱ | Retrospektywny opis przypadków/ Retrospective case series | 23 | oporne na leczenie nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej błony naczyniowej/refractory noninfectious intermediate uveitis | początkowo 5 mg/kg (0, 2., 4. tygodnie), później do 6. miesiąca dawki co miesiąc (u niektórych 10 mg/kg), następnie wydłużano odstęp między dawkami do osiągnięcia 12 tygodni przerwy/initially 5 mg/kg (weeks 0, 2, 4) and thereafter monthly for 6 months (10 mg/kg in some subjects), later, the time between dose administration was gradually extended until 12-week intervals were achieved. | 33,28 ± 12,43 miesiąca (zakres 15,2–53,2)/ 33,28 ± 12,43 months (range 15,2–53,2) | remisja/ remission | 83% w ciągu średnio 3,99 ± 3,06 miesiąca (zakres 2,0–14,7)/ 83% on average 3,99 ± 3,06 months (range 2,0–14,7) | |
| 2003 ⁱⁱ | Prospektywny opis przypadków/ Prospective case series | 5 | zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej (choroba Behçeta – 3, idiopatyczne – 2)/ posterior uveitis (Behçet's syndrome – 3, idiopathic posterior uveitis – 2) | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie)/ 5 mg/kg (0, 2, 6th week) | minimum 6 miesięcy od uzyskania remisji/ minimum 6 months after achieving remission | | 100% | |
| 2005 ⁱⁱⁱ | Prospektywne/ Prospective | 23 | uveitis w przebiegu choroby Behçeta, sarkoidozy, choroby Cronha oraz BSCR, MFC, idiopatyczne/ uveitis secondary to Behçet's disease, sarcoidosis, Crohn's disease and BSCR, MFC, idiopathic | 3–5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie). Jeśli pacjent uzyskał remisję w 10. tygodniu – od 14 tygodnia do roku – infuzje co 8 tygodni/ 3–5 mg/kg (weeks 0, 2, 6). If remission was confirmed in week 10, infusions were administered every 8 weeks from week 14 to the end of year 1 | | remisja oceniana w 10. tygodniu/ remission assessed in week 10. | 78% | działania niepożądane: zator płucny (1), zastoinowa niewydolność serca (1), reakcja toczniopodobna (2), wylew krwi do ciała szklistego (2)/ serious adverse events: pulmonary embolus (1), congestive heart failure (1), lupus-like reaction (2), vitreous hemorrhage (2) |
| 2001 ^{iv} | Prospektywny opis przypadków/ Prospective case series | 5 | uveitis w przebiegu choroby Behçeta/ uveitis secondary to Behçet's disease | 5 mg/kg | 28 dni/ 28 days | remisja/ remission | 100% | |
| 2012 ^v | Prospektywne/ Prospective | 63(50) | uveitis w przebiegu choroby Behçeta/ uveitis secondary to Behçet's disease | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie, później co 8 tygodni)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks thereafter) | 1 rok/ 1 year | remisja/ remission | 66% po 6 miesiącach, 69% po roku/ 66% after 6 month, 69% after a year | u 46% pacjentów wystąpiły łagodne działania niepożądane, nie odnotowano poważnych działań niepożądanych/ 46% patients had mild side effects, no serious side effects |

| Data publikacji/ Publication date | Schemat badania/ Study design | Liczba pacjentów/ No. of patients | Rozpoznanie/ Diagnosis | Dawka leku/ Drug dose | Czas obserwacji/ Follow-up duration | Sukces terapeutyczny/ Treatment success | % pacjentów, którzy osiągnęli sukces/ % of patients who achieved success | Informacje dodatkowe/ Additional information |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|---|--|--|--|
| 2004 ^{vi} | Prospektywne/ Prospective | 25 (15) | uveitis w przebiegu choroby Behçeta/ uveitis secondary to Behçet's disease | 5 mg/kg | 32 tygodnie/ 32 weeks | remisja/ remission | 100% w 28. dniu (96% w pierwszej dobie)/ 100% on day 28 (96% on the first day) | nie odnotowano poważnych działań niepożądanych/ no serious side effects |
| 2011 ^{vii} | Prospektywne badanie obserwacyjne, porównuje GKS iv, IFX iv, GKS doszkliskowo/ A prospective, observational study, comparing CSs iv, infliximab iv, intra-vitreous CSs | 22 | panuveitis w przebiegu choroby Behçeta/ panuveitis secondary to Behçet's disease | 5 mg/kg | 29 dni/ 29 days | remisja/ remission | szybsze osiągnięcie remisji po IFX (istotność stat.), brak zmian po różnym podaniu GKS/ faster remission after IFX (statistically significant), no difference after various CSs administration | |
| 2008 ^{viii} | Retrospektywne, nierandomizowane porównawcze/ Nonrandomized, retrospective comparative | 10 (33) | vasculitis w przebiegu choroby Behçeta/ vasculitis secondary to Behçet's disease | 5 mg/kg (0, 2, 4, 6, 8, 10, tygodnie) zastosowano u 10 spośród 33 pacjentów, u których mimo standardowej terapii odnotowano częste nawroty/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 4, 6, 8, 10) administered to 10 of 33 patients who had frequent relapses despite standard treatment | 30 miesięcy/ 30 months | liczba nawrotów/ The number of relapses | Po IFX znaczna redukcja nawrotów (istotność statystyczna)/ after IFX a significant reduction in relapse (statistical significance) | |
| 2006 [*] | Retrospektywne/ Retrospective | 17 | MIZS, VKH, sarkoidoza, idiopatyczne/ JIA, VKH, sarcoidosis, idiopathic | 10–20 mg/kg | brak danych/ no data | remisja/ remission | 100% | |
| 2006 [*] | Retrospektywne opis przypadków/ Retrospective case series | 6 | MIZS, idiopatyczne/ JIA, idiopathic | 5–10 mg/kg (0, 2, 4, tygodnie, później co 6 do 8 tygodni)/ 5–10 mg/kg (weeks 0, 2, 4, then every 6 to 8 weeks) | średnio 48,1 ± 14,9 tygodnia/ 48.1 ± 14.9 weeks on average | remisja/ remission | 100% | u jednego pacjenta wylew krwi do ciała szklistego/ in one patient vitreous haemorrhage |
| 2005 ^{xi} | Retrospektywne opis przypadków/ Retrospective case series | 6 | MIZS/ JIA | 5–10 mg/kg (0, 2, 4, tygodnie, później co 4 do 8 tygodni)/ 5–10 mg/kg (weeks 0, 2, 4, then every 4 to 8 weeks) | 3–26 miesięcy/ 3–26 months | remisja/ remission | 100% | nie odnotowano poważnych działań niepożądanych/ no serious side effects |

| Data publikacji/ Publication date | Schemat badania/ Study design | Liczba pacjentów/ No. of patients | Rozpoznanie/ Diagnosis | Dawka leku/ Drug dose | Czas obserwacji/ Follow-up duration | Sukces terapeutyczny/ Treatment success | % pacjentów, którzy osiągnęli sukces/ % of patients who achieved success | Informacje dodatkowe/ Additional information |
|--------------------------------------|---|--|--|--|--|---|---|--|
| 2007 ^{xii} | Retrospektywne/ Retrospective | 24 (ETP), 21 (IFX) z 108/ 24 (ETP), 21 (IFX) from 108 | MIZS – u 45 pacjentów występowało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej/ JIA – 45 patients had anterior uveitis | IFX 3–6 mg/kg iv. (0, 2., 4. tygodnie, później 4–8 tygodni) ETP 0,4 mg/kg sc/ IFX 3–6 mg/kg iv. (weeks 0, 2, 4, then every 4–8 weeks) ETP 0.4 mg/kg sc | 24 miesiące/ 24 months | porównanie IFX z ETP/ IFX comparison with ETP | remisja częściej w grupie IFX niż w grupie ETP (p = 0,047)/ remission more often in the IFX group than in the ETP group (p = 0,047) | po raz pierwszy uveitis wystąpiło u 4 pacjentów otrzymujących ENP (2,2/100 pacjentów/lata) i u jednego na IFX (1,1/100 pacjentów/lata)/ first onset of uveitis in 4 patients treated with ENP (2.2/100 P/Y) and 1 patient treated with IFX (1.1/100 P/Y) |
| 2005 ^{xiii} | Retrospektywne/ Retrospective | 14 | sarkoidoza, choroba Crohna, chorioretinopatia birdshot, Behçet'a/ sarcoidosis, Crohn's disease, birdshot chorioretinopathy, idiopathic, VKH and Behçet's disease | 5 mg/kg (0, 2., tygodnie, później co 4 tygodnie)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, then every 4 weeks) | 24 miesiące/ 24 months | redukcja GKS/ CSs reduction | 93% | |
| 2005 ^{xiv} | Badanie kliniczne typu open-label/ Open-label clinical trial | 7 | choroba Behçet'a, sarkoidoza, idiopatyczne wielogniskowe zapalenie naczyniówki/ Behçet's disease, sarcoidosis, idiopathic multifocal choroiditis | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie oraz gdy dojdzie do nawrotu – dodatkowe iniekcje)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6. additional injection upon relapse) | 36 miesięcy/ 36 months | remisja/ remission | 86% | nie odnotowano poważnych działań niepożądanymy/ no SAE |
| 2002 ^{xv} | Opis przypadku/ Case report | 1 | ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu choroby Crohna/ acute anterior uveitis secondary to Crohn's disease | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie, później co 2 miesiące)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, then every 2 months) | 6 miesięcy/ 6 months | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |
| 2005 ^{xvi} | Badanie kliniczne typu open-label/ Open-label clinical trial | 3 z 30 | zapalenie błony naczyniowej (2), zapalenie nadtwardówki (1)/ uveitis (2), episcleritis (1) | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6) | 10 tygodni/ 10 weeks | remisja/ remission | remisję osiągnięto już po pierwszej dawce/ remission achieved after the first dose | |
| 2008 ^{xvii} | Opis przypadku/ Case report | 1 | uveitis w przebiegu choroby Takayasu/ uveitis secondary to Takayasu disease | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie i później co 2 miesiące)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, then every 2 months) | 6 miesięcy/ 6 months | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |
| 2005 ^{xviii} | Opis przypadku/ Case report | 1 | uveitis w przebiegu choroby Crohna/ uveitis secondary to Crohn disease | 5 mg/kg | rok/ year | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |

| Data publikacji/ Publication date | Schemat badania/ Study design | Liczba pacjentów/ No. of patients | Rozpoznanie/ Diagnosis | Dawka leku/ Drug dose | Czas obserwacji/ Follow-up duration | Sukces terapeutyczny/ Treatment success | % pacjentów, którzy osiągnęli sukces/ % of patients who achieved success | Informacje dodatkowe/ Additional information |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| 2013 ^{xx} | Retrospektywny opis przypadków/ Retrospective case series | 22 | chorioretinopatia birdshot/ birdshot chorioretinopathy | 4–5 mg/kg co 4–8 tygodni / 4–5 mg/kg every 4–8 weeks | rok/ year | remisja/ remission | 82% (6. miesiąc), 89% (rok)/ 82% (at month 6), 89% (at 1 year) | u 6 pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane: neuropatia, zmiany toczniopodobne, reakcje alergiczne, zakażenie grzybicze/ six patients had adverse events: neuropathy, drug-induced lupus, allergic reaction, or fungal infection |
| 2004 ^{xx} | Prospektywne obserwacyjne/ Prospective observational | 10 | obrzęk płamki w przebiegu zapalenia części pośredniej, choroby Behçeta, zapalenie naczyń w przebiegu guza rzekomego, zapalenie błony naczyniowej w HLA-B27 + / CME secondary to intermediate uveitis, Behçet disease, adult-type vascular pseudotumor and HLAB27 + - uveitis | 5 mg/kg (po miesiącu druga dawka u 5 pacjentów)/ 5 mg/kg (second dose in 5 patients after one month) | 6 miesięcy/ 6 months | zmniejszenie obrzęku/ reduction of edema | 100% (istotna statystycznie redukcja obrzęku)/ 100% (statistically significant reduction of edema) | |
| 2004 ^{xxi} | Prospektywne obserwacyjne/ Prospective observational | 7 | ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej HLA-B27 + / acute HLA-B27 + anterior uveitis | 10 mg/kg (u jednego pacjenta dodatkowa iniekcja po 3 tygodniach)/ 10 mg/kg (additional injection in 1 patient after 3 weeks) | 17 miesięcy/ 17 months | remisja/ remission | 100% | |
| 2002 ^{xxii} | Opis przypadku/ Case report | 1 | nawracające, oporne na leczenie zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej HLA-B27 + / recurrent, refractory HLA-B27 + anterior uveitis | 5 mg/kg (0, 2., 6. tygodnie oraz w 14. tygodniu)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6 and 14) | 58 tygodni/ 58 weeks | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |
| 2011 ^{xxiii} | Opis przypadku/ Case report | 1 | zapalenie współczulne u dziecka/ sympathetic ophthalmia in a child | 10 mg/kg (0, 1., 2., 3., 4. tygodnie)/ 10 mg/kg (weeks 0, 1, 2, 3, 4) | 26 miesięcy/ 26 months | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |
| 2007 ^{xxiv} | Opis przypadku/ Case report | 1 | rozsiane włóknienie podsiatkówkowe/ diffuse Subretinal Fibrosis Syndrome | 5 mg/kg (0, 2., 6., 12. tygodnie)/ 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 12) | 12 miesięcy/ 12 months | remisja/ remission | osiągnięto remisję/ remission achieved | |

| Data publikacji/ Publication date | Schemat badania/ Study design | Liczba pacjentów/ No. of patients | Rozpoznanie/ Diagnosis | Dawka leku/ Drug dose | Czas obserwacji/ Follow-up duration | Sukces terapeutyczny/ Treatment success | % pacjentów, którzy osiągnęli sukces/ % of patients who achieved success | Informacje dodatkowe/ Additional information |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|--|--|---|---|
| 2005 ^{xv} | Prospektywne obserwacyjne/ Prospective observational | 13 | uveitis w przebiegu choroby Behçeta, sarkoidozy, idiopatyczne, chorioretinopatia bridszot/ uveitis secondary to Behçet's disease, sarcoidosis, idiopathic, birdshot chorioretinopathy | średnio 3 mg/kg – podanie zależne od wystąpienia nawrotów/ mean dose of 3 mg/kg – administered upon relapse | 24 miesiące/ 24 months | remisja/ remission | 100% | |
| 2009 ^{xvii} | Prospektywne obserwacyjne/ Prospective observational | 31 | uveitis w przebiegu choroby Behçeta i Crohna, sarkoidozy, VKH, idiopatyczne, chorioretinopatia bridszot, pars planitis, wielonoginkowe zapalenie naczyń/ uveitis in the course of Behçet's disease and Crohn's disease, sarcoidosis, VKH, idiopathic, birdshot chorioretinopathy, pars planitis, multifocal choroiditis | 3–5 mg/kg (0, 2, 6. tygodnie)/ 3–5 mg/kg (weeks 0, 2, 6) | 24 miesiące/ 24 months | remisja/ remission | 78% po 10 tygodniach/ after 10 weeks 78% | zator płuczny (po 6 tygodniach terapii), 3 przypadki choroby toczniopodobnej, 2 przypadki choroby nowotworowej – po 6 miesiącach od zakończeniu terapii (chociaż związek z terapią nie jest bezpośrednio udowodniony)/ pulmonary embolism (after 6 th treatment), 3 cases lupus-like reaction, 2 – cancer – 6 months from the end of therapy (although the relationship with the therapy is not directly proven) |

ⁱ Maleki A, Schwaneck HE, Ma L, Meese H, He Y, Foster S. Infliximab therapy in patients with noninfectious intermediate uveitis resistant to conventional immunomodulatory therapy. *Retina*. 2017; 37: 836–843.

ⁱⁱ Joseph A, Reid D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2003 July; Volume 110, Number 7.

ⁱⁱⁱ Suhrer EB, Smith JR, Werheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul; 123(7): 903–912.

^{iv} Silkkis PP, Theodoridis PG, Kiskari CG, Kalkmanis P, Markomichelakis NK. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001; 358(9278): 295–296.

^v Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004; 31(7): 1362–1368.

^{vi} Silkkis PP, Kalkmanis P, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantodes-Behçet disease. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5): 404–406.

^{vii} Markomichelakis N, Dalicha E, Mascalos S, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(3): 593–597.

^{viii} Tabbara KF, Al-Hendawi AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(6): 845–850. et.

^{ix} Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006; 113(5): 860–864.

^x Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology*. 2006; 113(2): 308–314.

^{xi} Richards JC, Toy-Kearney ML, Murray K, Marmers P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33(5): 461–468.

^{xii} Tringali P, Lindahl P, Honkanen V, Lahteme P, Kotaniemi K. Infliximab and enantiomers in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(4): 548–550.

^{xiii} Boughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43(1): 2–11.

^{xiv} Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Polo-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF-alpha (infliximab). *Eye (Lond)*. 2005; 19(8): 841–845.

^{xv} Fries W, Glatzer MK, Canasano M, La Gullio R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sarcoidosis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2005; 97(2): 499–500.

^{xvi} Rizzo A, Sarapa R, Di Girolamo E, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34(5): 387–391.

^{xvii} Ally MR, Veerapan GR, Koff JM. Treatment of recurrent Crohn's uveitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(8): 2150–2151.

^{xviii} Jolly M, Curran JJ. Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11(4): 213–215.

^{xix} Aronsonbuch P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2013; 120(3): 588–592.

^{xx} Markomichelakis NN, Theodoridis PG, Pantella E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(4): 648–650.

^{xxi} El-Shabrawi Y, Hermans J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002; 109(12): 2342–2346.

^{xxii} Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, et al. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthropathy-related uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(5): 470.

^{xxiii} Gupta SR, Phan IT, Suhrer EB. Successful treatment of refractory sympathetic ophthalmia in a child with infliximab. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(2): 250–252.

^{xxiv} Adam A, Sannani R, Bures A, Casanovi-Merano RP. Successful treatment with infliximab in a patient with diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(3): 533–534.

^{xxv} Lindstedt BV, Boersma GS, Kijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight-threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(5): 533–536.

^{xxvi} Suhrer EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(6): 819–822.

Tab. II. Infliximab w leczeniu nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej – podsumowanie badań.
Tab. II. Infliximab for the treatment of non-infectious uveitis – study summary.

żądanych (13). Jaffe i wsp. w tym samym roku na łamach *The New England Journal of Medicine* opublikowali wyniki badania własnego, opisali podobną skuteczność wyciszenia zapalenia, lecz częstsze występowanie poważnych powikłań terapii (14).

Etanercept

Strukturalnie jest to połączenie dwóch elementów – białka p75 (receptor TNFR2) i domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Białko p75 jest uzyskiwane dzięki rekombinacji genetycznej. Podstawą działania terapeutycznego jest wychwytywanie TNF przez cząsteczki etanerceptu. Wiązane są zarówno TNF α , jak i TNF β (15). Ogólnoustrojowe działania niepożądane występujące po zastosowaniu etanerceptu są podobne do tych, które pojawiają się po przyjmowaniu innych leków z tej grupy.

Głównym wskazaniem do zastosowania etanerceptu są m.in. reumatoidalne zapalenia stawów (RZS), ZZSK, łuszczyca zwykła i łuszczycowe zapalenie stawów (16, 17). Jest to lek ceniony przez reumatologów z powodu skuteczności działania. Niestety, początkowo obiecujące wyniki w leczeniu nim ZBN (18, 19, 20) nie potwierdziły się w dłuższej obserwacji. Foster i wsp. porównywali parametry częstości nawrotów ZBN i ostrości wzroku po zastosowaniu etanerceptu i *placebo* – w żadnym z nich efekt oddziaływania etanerceptu nie przewyższał efektu oddziaływania *placebo* (21).

W 2005 roku opublikowano wyniki pilotażowego badania randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano skuteczność etanerceptu vs. *placebo* w leczeniu ZBN. Trzeba podkreślić, że było to badanie przeprowadzone z udziałem tylko 12 pacjentów. Nie wykazano w nim, aby u badanych z obu grup liczba nawrotów ZBN była różna (22).

Cobo-Ibanez i wsp. po analizie danych pacjentów leczonych z powodu ZBN – etanerceptem i infliximabem – dowiedli, że etanercept nie tylko jest mniej skuteczny, ale także podczas terapii nim dochodzi do zwiększenia liczby nawrotów ZBN (52 vs. 82 nawrotów) (23).

Tauber i wsp. opisali wystąpienie zapalenia n. II u 4 pacjentów leczonych etanerceptem. To powikłanie występowało po około 10 miesiącach od rozpoczęcia terapii (w czasie od 2,5 do 18 miesięcy) (24). Zauważono, że ten inhibitor TNF może wywołać ZBN u pacjentów leczonych etanerceptem z powodu choroby ogólnoustrojowej. Przykładem jest pacjentka z RZS, u której podczas terapii wystąpiły objawy ZBN. Zaprzeszanie przyjmowania leku nie doprowadziło do wyleczenia odczynu zapalnego w oku, osiągnięto to dopiero po włączeniu adalimumabu (25).

W związku z niską skutecznością oraz możliwością wywołania nawrotów ZBN etanercept raczej nie jest stosowany w okulistyce.

Golimumab

Golimumab jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany głównie do leczenia chorób reumatologicznych. W aspekcie biochemicznym golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw TNF α .

W większości opisanych przypadków stosowanie golimumabu było zarezerwowane na sam koniec terapii ZBN, jeśli inne leki okazywały się nieskuteczne w leczeniu jego nawrotów. Calvo-Río i wsp. opisali 3 pacjentów z ZBN w przebiegu łusz-

czycy oraz sarkoidozy, u których wcześniej bezskutecznie stosowano inne inhibitory TNF α . Podczas terapii golimumabem nie odnotowano nawrotów ZBN, jednak średni czas obserwacji był krótki – wynosił zaledwie 3 miesiące (zakres od 1 do 9 miesięcy) (26). Cordero-Coma i wsp. zakwalifikowali do leczenia golimumabem 13 pacjentów z nieinfekcyjnym ZBN, u których nie osiągnięto sukcesu terapeutycznego w standardowym postępowaniu. Dwanaścioro spośród nich otrzymywało wcześniej inne leki biologiczne – infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab lub abatacept. Golimumab był podawany w dawce 50 mg co miesiąc przez pół roku. Całkowitą kontrolę zapalenia uzyskano u 92,3% pacjentów (u 12 spośród 13 pacjentów). Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych podczas terapii (27). Mniej obiecujące wyniki przedstawili Misserocchi i wsp., w ich badaniu na leczenie odpowiedziało 14 spośród 17 pacjentów. Średnia długość obserwacji to 21,9 miesiąca, podczas wizyt kontrolnych stabilne widzenie odnotowano w 26 oczach, poprawę ostrości wzroku w 7 oczach, a pogorszeniu w jednym oku. U jednego pacjenta wystąpiło zapalenie płuc (28). Autorzy amerykańscy odnotowali wyciszenie ZBN tylko u 2 spośród 3 pacjentów z rozpoznaną spondyloartropatią seronegatywną powiklaną ZBN, lecz tylko u 1 badanego doszło także do wyciszenia choroby podstawowej. Trzeci pacjent przyjmował równocześnie golimumab i mykofenonal mofetilu – obrzęk płamki wycofał się, lecz wdrożenie terapii skojarzonej uniemożliwia ocenę bezpośredniej korzyści z zastosowania leku biologicznego (29). Obserwacje na temat przydatności leczenia golimumabem choroby Behçeta są nieliczne (31, 32, 33), ale te, które zdobyto w badaniach prowadzonych metodą otwartej próby, są zachęcające. Pierwszym doniesieniem o skuteczności golimumabu w leczeniu ocznej postaci choroby Behçeta był opis pacjenta, u którego wcześniej zawiodło leczenie steroidami i cyklosporyną, a także infliximabem. Dopiero wprowadzenie golimumabu doprowadziło do całkowitego wyciszenia stanu zapalnego (30). W 2017 roku opublikowano wyniki badania, opisujące serię przypadków – 5 pacjentów z oczną manifestacją choroby Behçeta (8 oczu). W 12-miesięcznym okresie obserwacji, podczas którego wykonywano iniekcje podskórne golimumabu, uzyskano całkowitą kontrolę zapalenia w 7 spośród 8 oczu (31). W tym samym roku przedstawiono wyniki badania określające skuteczność golimumabu w leczeniu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu ZZSK. Remisję uzyskano w 12 spośród 15 oczu. U jednego pacjenta wystąpiło złośliwe nadciśnienie tętnicze (32).

Podsumowując, golimumab wydaje się skuteczniejszy niż inne leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF α . Niestety, nie ma jeszcze wyników wieloośrodkowego, randomizowanego badania, w którym oceniano rzeczywiste działanie tego przeciwciała monoklonalnego.

Certolizumab pegol

Certolizumab jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała przeciw TNF α . Jest uzyskiwany za pomocą procesów inżynierii genetycznej poprzez ekspresję w komórkach *Escherichia coli*. Częstka aktywna wymaga podania pegylacji, tj. połączeniu z polietylenoglikolem (PEG), aby wydłużyć okres półtrwania w organizmie. Certolizumab wyróżnia się spośród innych inhibitorów TNF α tym, że nie zawiera

fragmentu Fc przeciwciała, zmniejsza zatem ryzyko wystąpienia niepożądanego reakcji immunogennej.

Otwarte próby z udziałem nielicznej grupy pacjentów przeprowadzone przez Llorenç i wsp. (33) oraz Tlucka i Stona (34) sugerowały skuteczność cetrolizumabu w leczeniu przewlekłego ZBN oraz zapaleniu twardówki, te wyniki potwierdzono w 2016 roku w badaniach z udziałem pacjentów z ZZSK – randomizowanych i kontrolowanych *placebo*. Dodatni wywiad w kierunku ZBN miało 38 spośród 218 pacjentów otrzymujących cetrolizumab pegol (17,4%) oraz 31 spośród 107 badanych grupy kontrolnej (29,0%). Porównanie częstości nawrotów ZBN odnotowanych podczas trwania badania (96 tygodni) dowiodło, że w grupie leczonych było ich o 71% mniej niż w grupie kontrolnej (35).

Podsumowując, należy podkreślić, że jedynie adalimumab jest zarejestrowany w Polsce do leczenia nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami oraz u pacjentów, u których jest konieczne zredukowanie dawki steroidu lub występują ich działania niepożądane. Większość spośród omówionych w tej pracy metod leczenia stosowano u chorych z nielicznych grup badanych. Tylko część leków oceniono w warunkach podwójnie ślepej próby kontrolowanej *placebo*.

Piśmiennictwo:

- Hehlgans T, Mannel DN: *The TNF-TNF receptor system*. Biol Chem. 2002; 383: 1581–1585.
- Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL: *Anti-TNF-alpha therapies: the next generation*. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2: 736–746.
- Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al.: *Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists*. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 301(2): 418–426.
- Mikuls TR, Moreland LW: *Benefit-risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis*. Drug Saf. 2003; 26: 23–32.
- Foroozan R, Buono LM, Sergott RC, Savino PJ: *Retrolbulbar optic neuritis associated with infliximab*. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 985–987.
- Kempen JH, Daniel E, Dunn JP, Foster CS, Gangaputra S, Hanish A, et al.: *Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study*. BMJ. 2009; 339: 2480.
- Mikuls TR, Moreland LW: *Benefit-risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis*. Drug Saf. 2003; 26: 23–32.
- Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, 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(5): 696–701.
- Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, van Gelder RN: *Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders*. Ophthalmology. 2014; 121(3): 785–796.e3
- Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M: *Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic noninfectious uveitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012; 250(5): 713–720.
- García-De-Vicuña C, Díaz-Llopis M, Antón J, Bou R, Díaz-Cascajosa J, Cordero-Coma M, et al.: *Usefulness of Adalimumab in the Treatment of Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis Mediators of Inflammation*. Mediators Inflamm. 2013: 560632.
- Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al.: *A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis*. Br J Ophthalmol. 2013; 97(2): 134–138.
- Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, 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 Sep 17; 388(10050): 1183–1192.
- Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Pet K, al.: *Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis*. N Engl J Med. 2016 Sep 8; 375(10): 932–943.
- Heiligenhaus A, Thureau S, Wildner G, Grajewski RS, Wildner G: *Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; 248: 1531–1551.
- Senabre-Gallego JM, Rosas-Gómez de Salazar J, Riestra-Juán R, Santos-Ramírez C, Sánchez-Barrioluengo M, Salas-Heredia E, et al.: *Duration of treatment with etanercept and motives for discontinuation in a cohort of patients with rheumatic disease*. Reumatol Clin. 2011 Nov-Dec; 7(6): 385–388.
- Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al.: *Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis*. Clin Exp Rheumatol. 2010 Mar-Apr; 28(2): 238–245.
- Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al.: *Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis*. Arthritis Rheum. 2001; 44(6): 1411–1415.
- Reiff A: *Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis*. Arthritis Rheum. 2003; 48(7): 2079–2080.
- Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al.: *Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease*. Arthritis Rheum. 2001; 45(3): 252–257.
- Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, et al.: *Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate*. Arch Ophthalmol. 2003; 121(4): 437–440.
- Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al.: *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum. 2005; 53(1): 18–23.
- Cobo-Ibanez T, del Carmen OM, Munoz-Fernandez S, Madero-Prado R, Martin-Mola E: *Do TNF-blockers reduce or induce uveitis?* Rheumatology. 2008; 47: 731–732.

24. Tauber T, Turetz J, Morad Y: *Optic Neuritis Associated With Etanercept Therapy for Juvenile Arthritis*. Journal of AAPOS. 2006 Feb; 10(1): 26–29.
25. Dragnev D, Barr D, Kulshrestha M, Shanmugalingam S: *Sarcoid panuveitis associated with etanercept treatment, resolving with adalimumab*. BMJ Case Rep. 2013; 4: 1–4.
26. Calvo-Río V, de la Hera D, Blanco R, Beltrán-Catalán E, Loricera J, Cañal J, et al.: *Golimumab in uveitis previously treated with other anti-TNF-alpha drugs: a retrospective study of three cases from a single centre and literature review*. Clin Exp Rheumatol. 2014 Nov-Dec; 32(6): 864–868.
27. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Ruíz de Morales J, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, et al.: *Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience*. Mediators of Inflamm 2014, 717598.
28. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gertoni V: *Long-term treatment with golimumab for severe uveitis*. Ocul Immunol Inflamm. 2014 Apr; 22(2): 90–95.
29. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo A: *Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012; 2: 231–233.
30. Mesquida M, Hernandez MV, Llorenç V, Pelegrín L, Espinosa G, Dick AD, et al.: *Behçet's Disease-associated Uveitis Successfully Treated with Golimumab*. Ocular Immunol Inflamm. 2013; 21(2): 160–162.
31. Fabiani C, Sota J, Rigante D, Vitale A, Emmi G, Vannozi L, et al.: *Rapid and Sustained Efficacy of Golimumab in the Treatment of Multirefractory Uveitis Associated with Behçet's Disease*. Ocul Immunol Inflamm. 2017; 5: 1–6.
32. Yazgan S, Celik U, Işık M, Yeşil NK, Baki AE, Şahin H, et al.: *Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis*. Int Ophthalmol. 2017 Feb; 37(1): 139–145.
33. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maiz O, et al.: *Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation*. Ocul Immunol Inflamm. 2014 Oct; 17: 1–6.
34. Tlucek PS, Stone DU: *Certolizumab pegol therapy for rheumatoid arthritis-associated scleritis*. Cornea. 2012; 31(1): 90–91.
35. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al.: *Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis*. Arthritis Care & Research 2016; 68(6): 838–844.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.04.2018 r. (KO-00157-2018)
Zakwalifikowano do druku 16.08.2018 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Maja Waszczyk-Łączak
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
w Warszawie
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa
e-mail: majawaszczyk.laczak@gmail.com

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
www.pto.com.pl