

Tumornekrosefaktor α -hæmning som led i behandling af uveitis hos børn

Overlæge Hans Callø Fledelius,
afdelingslæge Susan M. Nielsen,
afdelingslæge Kamilla Rothe Nissen,
overlæge Freddy Karup Pedersen &
afdelingslæge Marek Stanislaw Zak

Rigshospitalet, Øjenafdelingen og Børneafdelingen,
Børnereumatologisk Center

Resume

Introduktion: Der informeres om resultaterne med nekrosefaktor α -hæmmer-behandling af svær uveitis i barnealderen. Denne okulære manifestation ses hyppigst i forbindelse med de former for tidlig leddegigt, der falder ind under betegnelsen juvenil idiopatisk arthritis (JIA).

Materiale og metoder: I alt 11 børn med svær uveitis havde inden for 2001-2005 i interdisciplinært regi modtaget anti-tumornekrosefaktor (TNF) α -behandling, heraf de ni med JIA. Et tvillingepar havde en sjælden hereditær granulomatøs sygdom, Blau-syndrom. Gruppen var betydeligt selekteret, idet den bestod af de behandlingsrefraktære tilfælde, hos hvem systemiske standardregimener (methotrexat (MTX) og prednisolon i akutte perioder) ikke tilstrækkeligt havde behersket inflammationen, artikuleret som okulært.

Resultater: Overgang til de biologiske midler førte i alle tilfælde til reduktion af inflammatorisk aktivitet. Måleparametrene var:

1) objektiv og subjektiv bedring (syn) af uveitis og 2) reduktion af den øvrige systemiske medikation, som er behæftet med en række bivirkninger, når den gives til børn. Ingen af de 11 børn var dog på opgørelsestidspunktet ophørt med den nye behandlingskombination.

Konklusion: TNF α -hæmmere har vist virkning på uveitis i samtlige 11 tilfælde i denne opgørelse. Tendensen er nu at sætte ind med den biologiske behandling tidligt i forløbet af den inflammatoriske lidelse, hvis øjenmanifestationer trods behandling med prednisolon og MTX tiltager, og synet er vigende. I øjertilfælde taler resultaterne for brug af infliximab, hvor etanercept er førstevalg ved ren JIA.

Uveitis i den tidlige barndom er altid en alvorlig sygdom. Hovedparten af tilfældene har juvenil idiopatisk arthritis (JIA) som baggrund, men uveitis kan også ses i forbindelse med anden systemisk inflammatorisk sygdom, respektive forekomme isoleret [1-4].

Modsat uveitis hos unge og voksne markerer øjensygdommen sig hos børn normalt ikke ved smertefuldt rødt øje med tåreflod og nedsat syn [3, 4]. Tidlig børneuveitis passerer derfor ofte ubemærket af både patienter og forældre. Små børn vil tit kunne negligere en synsreduktion, som er smertefri, og

det kan være hornhindeaflejninger (båndformet keratopati) og kløverbladspupil (pga. irido-lentikulære synekkier), som først henleder opmærksomheden på øjensygdommen. Denne vil primært blive afdækket gennem de regelmæssige øjertil-syn med spaltelampevurdering, som fra pædiatrisk side sættes i værk, når JIA eller en anden form for børnegigtsygdom foreligger.

De fleste tilfælde af børneuveitis er anteriore i form af iritis eller iridocyklitis, med lysvej, cellulære nedslag på hornhindens endotel og uregelmæssig pupilform pga. synekkier. De kan også være intermediaære eller posteriore, dvs. med manifestationer i bagerste øjenafsnit [3, 4]. Lette anteriore tilfælde behandles i reglen alene med øjendråber (skopolamin og kortikosteroider), mens de kroniske former truer synet i form af hornhindeaflejninger hen over midten, komplicerende grå og grøn stær, glaslegememembraner og -opaciteter eller af væskeansamling i gul plet (cystoidt maculaødem).

Behandlingsstrategien er gennem den mindst muligt indgribende systemiske behandling at dæmpe inflammationen i øjne såvel som alment [4]. Ekstraokulært drejer det sig typisk om en kapselsvulst med ledsmerter og almenpåvirkning med træthed. Behandlingen af den klinisk tungeste del af patienterne varetages på landets børnereumatologiske afdelinger i tæt samarbejde med øjnlæger. Det klassiske behandlingsarsenal består i bl.a. prednisolon, methotrexat, sulfasalazin og ciclosporin A. På grund af bivirkningsprofilen kan systemiske kortikosteroider givet over længere perioder ikke anbefales, og også ved truende funktionstab må den samlede medicinske behandling revideres.

Vi bringer her vore erfaringer set i lyset af en serie børn, som pga. i øvrigt terapieresistente inflammatoriske øjen- og gigtsygdomme har fået TNF α -hæmmere [5-8]. TNF spiller en central rolle i den inflammatoriske proces, således typisk ved JIA. Hæmningen af TNF a sker enten gennem blokering på receptorniveau via opløselige rekombinante receptorer (etanercept) eller som monoklonalt antistof (kimærisk eller humant, hhv. infliximab og adalimumab). Der informeres om forløb og resultater hos de 11 patienter, som over de seneste år har været behandlet i et samarbejde mellem Rigshospitalets Børnereumatologiske Klinik og Øjenafdeling.

Materiale og metoder

Denne opgørelse er baseret på fælles journaloplysninger om de lange øjenforløb hos de 11 patienter.

Tablet 1 giver en oversigt over de 11 ellers behandlingsrefraktære børneuveitispatienter, som har fået den nye såkaldt biologiske behandlingsform. Fødselsårene spænder fra 1985

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Reduktion af kortikosteroidbehandling.

Reduktion	Kortikosteroid øjendråber, n	Systemisk kostikosteroid, n	Anden anti-inflammatorisk behandling, n
< 50%	5	1	8
> 50%	3	3	3
Ophørt	3	7	1

Tabel 2. Anbefalinger for øjenlægekontroller ved juvenil idiopatisk/kronisk arthritis uden holdepunkter for øjeninvolvering.

Okulær højrisiko	Oligo- eller polyartikulære ANA positiv JIA
Ses 3-4 x om året	Med debut før syvårsalderen og sygdomsvarighed under fire år
Mellemlisiko	Oligo- eller polyartikulære ANA negativ JIA, uanset debutalder
Ses 2 x om året	Oligo- eller polyartikulære ANA positiv JIA med debut før syvårsalderen, men med en sygdomsvarighed på over fire år
Lavrisiko	Systemisk JIA, uanset ANA og alder
Årlig rutinekontrol	Alle højrisikopatienter med JIA i mere end syv år Alle mellemlisikopatienter med JIA i mere end fire år

ANA = antinukleære antistoffer; JIA = juvenil idiopatisk arthritis.

til 2000. Grunds sygdommene var JIA hos ni børn og en hereditær sarkoidoselignende lidelse, nyligt identificeret som Blaus syndrom, hos et enægget tvillingepar. Sygdomsstart har hyppigst været i førskolealderen.

Alle børn i opgørelsen har forud for anti-TNF α -behandlingen fået langtids-MTX, og et flertal har også fået systemisk prednisolon ud over blot i perioder med opblussen. Tillige er der givet øjendråber, såvel potente steroider (f.eks. dexamethason) som pupiludvidende øjendråber (atropin og scopolamin). Sidstnævnte ordineres for at sætte øjet i ro samt for at hindre miosis og pupilblok pga. synekkier mellem iris og linsen. Ved påvirkede afløbsforhold i kammervinkel kan tryksænkende øjendråber også komme på tale.

Det fremgår, at hos to patienter opstod uveitismanifestationer først, mens ni patienter typisk havde systemlidelsen gennem flere år, før øjenkomplikationerne indfandt sig. Hos to af disse var der et tidsmæssigt sammenfald mellem påbegyndelse af etanerceptbehandlingen og den okulære inflammations debut, og man har diskuteret en utilsigtet inflammatorisk opblussen som et muligt respons på terapien.

Tabel 2 angiver de rekommanderede øjenkontrolintervaller i forbindelse med JIA [9]. Især hos risikobørnene er kontrollerne vigtige, da vanlige uveitismarkører som smerter, injektion og tåreflod ikke foreligger, ligesom mindre børn kun sjældent spontant fortæller om synssløring.

Resultater

Alle 11 patienter har vist reduktion af sygdomsmanifestatio-

ner under TNF α -hæmmende behandling. Stofferne gives som injektionsbehandling, etanercept subkutant og infliximab intravenøst. Sidstnævnte gives altid i kombination med methotrexat pga. den murine (i sig selv antigene) baggrund for fremstillingen af det monoklonale antistof. De kroniske systemiske og okulære inflammationer blev bragt (mere) i ro, og målet har derudover især været at reducere langtidsanvendelse af systemisk prednisolon til et minimum. Dette blev nået hos alle. Ingen kunne dog bringes ud af systemisk antiimmunmedikation.

De 11 patienter havde alle tidligere været i systemisk antiinflammatorisk behandling; alle havde således været i behandling med MTX og systemisk kortikosteroid. Den øvrige systemiske behandling pga. uveitis og/eller arthritis var: ciclosporin (fem patienter), sulfasalazin (tre patienter) og hydroxychloroquin (en patient). Ingen havde overbevisende effekt af supplerende ciclosporinbehandling i overensstemmelse med erfaringer fra retrospektive opgørelser [10, 11]. Alle havde tillige fået lokal kortikosteroidbehandling. Den gennemsnitlige tid fra debut af uveitis til påbegyndelse af systemisk antiinflammatorisk behandling var 10,2 måneder (spændvidde: 0-47 måneder). Indikation for påbegyndelse af TNF α -hæmmerbehandling var utilstrækkelig effekt af tidligere systemisk antiinflammatorisk behandling. Den gennemsnitlige tid fra debut af uveitis til påbegyndelse af TNF α -hæmmerbehandling var 41,3 måneder (spændvidde: 0-134 måneder). En patient fik uveitis efter et års etanerceptbehandling og blev siden sat i infliximabbehandling med god effekt på såvel arthritis som uveitis.

Otte påbegyndte primært etanerceptbehandling, men syv skiftede behandling til infliximab pga. utilstrækkelig effekt. En fortsatte i etanerceptbehandling. Tre påbegyndte primært infliximabbehandling, ti var i infliximabbehandling ved opgørelsestidspunktet.

Effekt af TNF α -hæmmerbehandling blev defineret ved bedring af syn og svind af øjenkomplikationer som f.eks. glaukom trods reduktion på > 50% af systemisk kortikosteroid og/eller anden antiinflammatorisk behandling eller helt ophør af behandling (Tabel 1).

Et særlig godt eksempel på god effekt er den første patient i **Tabel 3**: En pige, som fik svære uveitismanifestationer i seksårsalderen og først siden fik ledtilfælde. Der udvikledes komplicerende katarakt og tilkom periodiske øjentrykforhøjelser, glaslegemekondensater (vitritis) og også ødematøs bagerste pol i begge øjne. Efter helt vellykkede stæroperationer med intraokulærlinser indopereret steg synsniveauet kun til knap 6/24 og 3/60 med bedste brilleglas i prøvestel. Efter skift fra initialt etanercept til infliximab kunne prednisolon og MTX hhv. seponeres/minimeres, og øjnene var i over et år næsten inflammationsfrie. Samtidig steg synsstyrkerne til 6/9 og godt 6/36, hvilket primært tages til indtægt for en mere normaliseret central retinafunktion.

Hos tabellens patient nr. 3 har uveitisen været ensidig hele

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 3. Elleve patienter i anti-tumornekrosefaktor (TNF) α -behandling for systemisk og okulær inflammatorisk sygdom.

Patient nr. køn, fødselsår	Debut inflammatorisk sygdom (alder)	Systemisk sygdom, ANA?	Øjen-manifestation	Tidligere systemisk behandling	Anti-TNF α + igangværende behandling	Bemærkninger
1. P, 1988	6 år, i øjet	Oligo JIA ANA neg.	Iridocyklitis b.ø., katarakt og glaslegeme fortætninger	Predn MTX CyA	Etan 2004, hurtigt skift til inflix	Kataraktoperation b.ø. Vis.1 h.ø. 0,3 og v.ø. 0,1 Vis.2 h.ø. 0,1 og v.ø. 0,16
2. P, 1991	2 år	Oligo JIA ANA pos.	Iridocyklitis b.ø.	Salazopyrin hydroxychloroquin predn?	Steady state efter etan 2003	Antiglukom. Øjendråber Vis.1 h.ø. 1,0 og v.ø. hbv. Vis.2 h.ø. 0,7 og v.ø. hbv.
3. P, 1992	8 år	Oligo JIA ANA pos.	Iridocyklitis v.ø. + bånd keratopati, + katarakt	Predn MTX CyA	Etan 2004, skift til inflix, + lav dosis predn	Vis.1 h.ø. 1,0 og v.ø. 0,05 Vis.2 h.ø. 1,0 og v.ø. 0,3
4. P, 1993	3 år	Oligo JIA ANA pos.	Iridocyklitis + maculaødem	Predn etan 2004	MTX + skift fra etan til inflix 2004	Etan assoc. med øjensygdom Vis.1 h.ø. 0,9 og v.ø. 0,3 Vis.2 b.ø. 0,9
5. D, 1994	6 år, i øjet	Oligo JIA ANA pos.	Irdocyklitis b.ø. 2000, + katarakt	Predn MTX CyA	Etan 2004, skift til inflix	Kataraktoperation b.ø. Vis.1 b.ø. 0,25 Vis.2 b.ø. 0,16
6. P, 1996	2 år	Poly JIA ANA pos.	Iridocyklitis v.ø. i 2003 og 2005	Salazopyrin predn MTX	Etan 2003	Recidiv trods etan Vis.1 og Vis.2 b.ø. 1,0
7. P, 1996	2,7 år	Oligo JIA ANA pos.	Iridocyklitis b.ø., katarakt h.ø.	Predn MTX CyA	Inflix 2003	Katarakt opereret. Vis.2 h.ø. 0,25 og v.ø. 1,0
8. P, 1999	4 år	Oligo JIA ANA pos.	Iridocyklitis b.ø.	Predn MTX	Inflix 2004	Trabekulektomi + mitomycin v.ø. Antiglaukomatøse øjendråber Vis.1 og Vis.2 normal
9. P, 2000	2 år	Poly JIA ANA pos.	Iridocyklitis b.ø.	Predn MTX etan 2002	Inflix 2004	Øjensymptomer debuterer 16 mdr. efter etan Vis.1 b.ø. 1,0
10. D, 1985	1,7 år	Blaus syndrom, ANA neg.	Iridocyklitis h.ø. alder 9 år	Predn MTX	Etan 2003, skift til inflix 2004 og predn reduceret	Synekkier h.ø. Vis.1 b.ø. 1,0 Vis.2 b.ø. 1,0
11. D, 1985	1,7 år	Blaus syndrom, ANA neg.	Anterior og posterior uveitis b.ø. alder 10 år	Predn MTX CyA	Inflix 2001, reduktion og predn	Vitrektomeret v.ø. Vis.1 h.ø. 0,8 og v.ø. 0,5 Vis.2 h.ø. 1,0 og v.ø. 0,6

ANA = antinukleære antistoffer; JIA = juvenil idiopatisk arthritis; neg. = negativ; pos. = positiv; D = dreng; P = pige; h.ø. = højre øje; v.ø. = venstre øje; b.ø. = begge øjne; predn = prednisolon; MTX = methotrexat; CyA = ciclosporin A; etan = etanercept; inflix = infliximab; Vis.1 med bedste korrektion før TNF-behandling; Vis.2 med bedste korrektion efter TNF-behandling; hbv. = håndbevægelser; oligo = oligoartikulær, færre end fire led afficeret; poly = polyartikulær, fire eller flere led afficeret.

vejen igennem, og synet har på den givne standardbehandling (prednisolon og MTX) ligget på 3/60-niveau, men steg til 6/18 i forbindelse med etanerceptbehandlingen.

Alt i alt startede seks patienter med etanerceptbehandling og fem med infliximabbehandling. Tre af førstnævnte gruppe blev efterfølgende sat i infliximabbehandling, som umiddelbart viste en bedre effekt. I alt otte af de 11 patienter kom på infliximab som basisbehandling.

Diskussion

En generel lægelig bekymring om systemisk medicinering med kortikosteroider under opvæksten er velkendt [2, 4, 6]. Methotrexat tåles i reglen godt, og der påregnes ikke blivende bivirkninger af denne medikation, men ikke alle patienter får deres antiinflammatoriske behandlingsmål opfyldt.

TNF α -hæmmere har været anvendt på Rigshospitalets Børnereumatologiske Center siden 1999 hos i alt 86 patienter med JIA. Bivirkningerne er ikke endeligt opgjort, men synes

at være analoge med de i litteraturen beskrevne, dvs. primært en øget infektionsrisiko. Det drejer sig helt overvejende om lette tilfælde, om end enkelte livstruende pneumokokinfektioner er beskrevet. Tuberkulose og opportunistiske infektioner er ikke beskrevet hos børn, der er i TNF α -hæmmerterapi, men der er omtalt enkelte børn, hos hvem man havde mistanke om demyelinisering i centralnervesystemet [5, 8].

Som også noteret i vor serie er der rejst mistanke om mulig opblussen af uveitis under etanerceptbehandling. Ved denne retrospektive opgørelse er infliximab fundet at have større effekt på uveitiskontrol end etanercept, analogt med resultaterne af andre retrospektive undersøgelser [12-15]. Hvad denne effektforskel beror på, vides ikke. De to TNF α -hæmmerpræparater har forskellig struktur og bindingsmåde, hvilket måske kan være en forklaring. Infliximab har således en tifold større bindingsaffinitet til TNF α end etanercept og er påvist at kunne medvirke til at inducere komplementafhængig cytolyse. Etanercept derimod binder såvel TNF α som

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

TNF β ; infliximab binder alene TNF α . Der foreligger imidlertid ikke forfatterne bekendt nogen publikationer, der kan forklare disse forskelles betydning i relation til behandling af uveitis. Der synes ikke at være tale om JIA-patienter, der generelt har dårligt respons på etanercept. Således fandt *Schmeling et al* i deres spørgeskemaundersøgelse, at blandt JIA-patienter, der blev behandlet med etanercept og havde dårlig kontrol af deres uveitis, havde 87% god effekt på led-symptomerne. Der har været rejst bekymring om, hvorvidt etanercept medførte udvikling af uveitis. Teorien bag dette skulle være autoreaktive T-celler rettet mod myelin. Hos alle JIA-patienter vil der i sygdomsforløbet være en vis risiko for debut af uveitis. Hvorvidt denne risiko forøges ved etanerceptbehandling er ikke bevist. *Saurenman et al* vurderede denne risiko ud fra journalgennemgang på 1.163 JIA-patienter og fandt ikke, at hyppigheden af debut af uveitis adskilte sig ved konventionel *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD)-behandling og etanerceptbehandling [14, 16].

Randomiserede undersøgelser foreligger endnu ikke, men på baggrund af ovennævnte fund vil vi anbefale infliximab som førstevalg i tilfælde af i øvrigt behandlingsrefraktær øjeninvolvering ved JIA [4, 12, 17].

Generelt må man betone, at langtidsrisikoen ved anti-TNF α -hæmmer-behandling ikke kendes. Med den nuværende viden anses sådanne risici dog for at være minimale, og dette især set i relation til de skadevoldende virkninger på led og øjne, der som klinisk alternativ vil foreligge ved insufficient behandlet JIA. Tendensen inden for den børnerumatologiske behandlingsvifte er derfor nu den, at anti-TNF α -medikamina institueres, førend øjen- og ledkomplikationerne under de traditionelle primære systemiske behandlingsskemaer (MTX + prednisolon) når at udvikle sig for langt. Infliximab anbefales ved øjeninvolvering ellers etanercept. Ved manglende effekt vil adalimumab være aktuel.

Korrespondance: *Kamilla Rothe Nissen*, Øjenklinikken, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kamilla.rothe.nissen@dadlnet.dk

Antaget: 22. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Pedersen FK, Heilmann C, Friis J et al. En efterundersøgelse af 93 patienter med juvenil rheumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 1987;149:2843-5.
2. Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25 year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:211-5.
3. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990;31:253-66.
4. Kotaniemi K, Arkela-Kautinainen M, Haapasaaari J et al. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis* 2005;64:871-4.
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reif A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;342:763-8.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reif A et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with poly-articular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
7. Horneef G, Schemling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-44.
8. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
9. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and section of Ophthalmology. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993;92:295-6.
10. Foeldvari I, Nielsen SN, Tzaribachev J et al. Results of a multinational survey regarding the use of cyclosporine A in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis associated uveitis. *Rheumatology* 2007 (i trykken).
11. Ruperto N, Ravelli A, Castell E et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin and Rheuma* 2007 (i trykken).
12. Foeldvari I, Nielsen S, Nissen KR et al. Results of the multinational survey regarding the use of tumor necrosis factor alfa blocker in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis refractory to the second line agents. *Rheumatology* 2007 (i trykken).
13. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB et al. Tumor necrosis factor a inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45: 982-9.
14. Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine* 2006;33:231-7.
15. Reiff A, Takei S, Sadequi S et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
16. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1008-11.
17. Nussenblatt R. Treating intraocular inflammatory disease in the 21st century. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1000-1.