

## LAVORO ORIGINALE

# Il trattamento delle uveiti recidivanti con inibitori del TNF $\alpha$ \*

## *The treatment of recurrent uveitis with TNF $\alpha$ inhibitors\**

P.C.F. Falappone, F. Iannone, C. Scioscia, V. Grattagliano, M. Covelli, G. Lapadula

*DIMIMP- Sezione di Reumatologia, Università degli studi di Bari*

### SUMMARY

**Objective.** *Uveitis is a severe manifestation of rheumatic diseases since it can lead to visual impairment and even blindness. Ocular involvement is frequently a clinical challenge because its occurrence often requires changes of the therapeutic strategy. There are growing evidence that tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) inhibitors may be an effective treatment of refractory uveitis. Purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of TNF $\alpha$  blocking agents in patients with seronegative spondylo-arthropathies (SNSA) and Behcet disease (BD) associated relapsing uveitis.*

**Methods.** *Five consecutive patients with chronic or relapsing uveitis were prospectively studied. Two patients with SNSA had recurrent anterior uveitis and three patients had BD associated uveitis (one anterior, two posterior uveitis). All of the patients were taking systemic and topical corticosteroids and three of them were also treated with DMARDS (methotrexate, cyclosporine, sulphasalazine) without clinical benefit. Four patients received infliximab, an anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, at a dosage of 5 mg/kg body weight and one patient was treated with etanercept, a TNF $\alpha$  receptor p75-Fc fusion protein, at a dosage of 25 mg twice weekly.*

**Results.** *Both infliximab and etanercept induced a marked improvement in uveitis and none relapse was observed throughout all the study. Systemic corticosteroids were progressively tapered and stopped in all patients. Also methotrexate and sulphasalazine were discontinued, while cyclosporine dose has been reduced by 30% until now. No side effects were observed.*

**Conclusions.** *Therapy with TNF $\alpha$  blockers, infliximab and etanercept, was effective and safe in the treatment of rheumatic disease associated uveitis. A complete remission was achieved even in patients with severe steroid resistant uveitis. Further controlled studies on larger number of patients are needed to better define the different forms of ocular involvement that can benefit from the therapy with TNF $\alpha$  inhibitors.*

Reumatismo, 2004; 56(3):185-189

### INTRODUZIONE

L'uvea è, in virtù della sua ricca vascolarizzazione, la tonaca oculare più frequentemente sede di processi flogistici, distinti in uveiti anteriori (iridociclitici) e posteriori (corioretinici). Le uveiti costituiscono la più importante causa di perdita della funzione visiva (1), e questo si verifica, se pur con meccanismi differenti, sia per le iridociclitici che per le corioretinici, non necessariamente per l'acuzie del singolo episodio, ma perché spesso, nonostante la terapia, esse assumono un decorso croni-

co-recidivante con complicanze e/o esiti che compromettono il visus (2). Nell'era antibiotica, dominate le uveiti infettive, sono le forme idiopatiche o, meglio, quelle a patogenesi immune le più frequenti ed aggressive, laddove i comuni presidi terapeutici (midriatici e steroidi per via topica e generale, immunosoppressori per via generale) non sempre sono risolutivi. Uveiti immunomediate possono verificarsi isolatamente (oftalmite simpatica, ad es.) oppure nell'ambito di malattie sistemiche, ad es. in corso di Spondiloartriti sieronegative HLA-B27 (SpA), Artriti croniche giovanili (ACG), M. di Behcet (MB), Artropatia psoriasica (AP), come pure nel M. di Crohn e nella Sarcoidosi. Una delle maggiori difficoltà dell'approccio terapeutico delle uveiti è senz'altro la scarsa conoscenza della loro patogenesi molecolare, cioè di quali mediatori cellulari e/o umorali siano determinanti nel causare l'infiltrato leucocitario e l'essudato, ele-

\*Lavoro premiato al XL Congresso SIR, Udine 2003

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Lapadula, DIMIMP,  
Sezione di Reumatologia, Padiglione V. Chini,  
Piazza G. Cesare 11, 70124 BARI  
E-mail: g.lapadula@reumbari.uniba.it

menti istopatologici fondamentali; studi su modelli sperimentali nel topo sembrano dimostrare che il TNF $\alpha$  svolge un ruolo chiave (3). Esistono fondamentalmente due modelli animali di uveiti:

1) Uveiti indotte da endotossine (EIU), in cui all'iniezione di endotossina batterica (nella zampa o nel vitreo del topo) segue, entro 24 ore, un infiltrato di leucociti polimorfonucleati (neutrofili) nell'uvea anteriore. In questo modello il TNF $\alpha$  a livello oculare aumenta insieme con l'espressione del mRNA (4).

2) Uveiti sperimentali autoimmuni (EAU), in cui l'uveite è indotta mediante sensibilizzazione del topo ad antigene retinico; in questo caso l'infiltrato è prevalentemente linfocitario, più vicino a ciò che si realizza "in vivo", ed ha offerto la possibilità di individuare nei linfociti CD4<sup>+</sup> Th1 la principale popolazione leucocitaria rappresentata (5); è probabile che i T linfociti attivati da un antigene sistemico raggiungano per "homing" l'uvea, ove la persistente attivazione avverrebbe grazie all'interazione con le cellule presentanti l'antigene, con conseguente perpetuarsi della liberazione di citochine proinfiammatorie, soprattutto IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12 (6).

Non tutti gli studi su modelli animali hanno fornito prove univoche della centralità del TNF $\alpha$ : mentre alcuni Autori hanno dimostrato che il blocco del TNF $\alpha$  riduce la gravità delle EIU (3), altri hanno riscontrato che topi TNF $\alpha$ -resistenti o trattati con anticorpi anti-TNF $\alpha$  possono avere un peggioramento della EIU rispetto ai controlli (7), ovvero topi privi dei recettori per il TNF $\alpha$  sviluppano egualmente EIU (8). L'uso terapeutico di recettore solubile per il TNF $\alpha$  riduce la severità delle EAU (9), anche se non esistono evidenze sperimentali che i farmaci inibitori del TNF $\alpha$  somministrati per via generale raggiungano in quantità efficaci il microambiente uveale (2).

Nonostante l'assenza di opinioni univoche sulla patogenesi e quindi sulle possibilità terapeutiche delle uveiti, almeno a livello sperimentale, la gravità degli esiti delle forme non responsive alla terapia tradizionale ha indotto negli ultimi anni a tentare comunque l'uso di inibitori del TNF $\alpha$ . Attualmente esistono in commercio due farmaci con differenti meccanismi d'azione: l'anticorpo anti-TNF $\alpha$  (chimerico, infliximab) ed il recettore solubile (etanercept). La differenza fondamentale, oltre alle ovvie differenze di peso molecolare, di emivita e di modalità di somministrazione, consiste soprattutto nella capacità di bloccare solo il TNF $\alpha$  circolante (etanercept) ovvero sia il TNF $\alpha$  circolante che quello legato alle membrane cellulari,

con possibile induzione di apoptosi (infliximab) (1). Le attuali indicazioni riguardano l'Artrite reumatoide, la Spondilite anchilosante e il M. Di Crohn, ma vi sono segnalazioni di efficacia in corso di vasculiti, in particolare nella MB (10-12) come pure nelle uveiti resistenti alle terapie tradizionali (13, 15-21, 23). Restano insoluti alcuni problemi, ad esempio la mancanza di studi controllati, la disomogeneità degli schemi terapeutici (differenze di posologia e di durata del trattamento), non ultimo quello di segnalazioni, per quanto sporadiche, di insorgenza di nuove uveiti in corso di terapia con inibitori del TNF $\alpha$  (13, 14).

Scopo del nostro studio è stato la valutazione di efficacia e tollerabilità degli inibitori del TNF $\alpha$  nella terapia di una serie di pazienti affetti da uveiti cronico-recidivanti in corso di malattie reumatiche.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati arruolati 5 pazienti, 4 femmine ed 1 maschio, con età media di 32,2 anni (range: 18-52) e durata media di malattia di 9,7 anni (range: 5-18) consecutivamente afferiti alla nostra U.O.; 3 affetti da M. di Behcet con coinvolgimento oculare (2 con uveite posteriore, 1 con uveite anteriore), 2 affetti da uveite anteriore recidivante in corso di SpA. Tutti i pazienti presentavano resistenza alle comuni terapie o controindicazioni al loro uso e sono risultati negativi ai test di screening per tubercolosi (Rx torace, intradermoreazione di Mantoux). Tutti hanno acconsentito alla somministrazione di anti-TNF $\alpha$  previo consenso informato. Quattro pazienti sono stati avviati alla terapia con infliximab (Remicade, Centocor) con posologia di 5 mg/Kg alle settimane 0-2-6 e successivamente ogni 8, ed 1 paziente con etanercept (Enbrel, Wyeth) con posologia di 25 mg per 2 volte alla settimana. Tutti i pazienti assumevano cortisonici per via sistemica. Tre pazienti in terapia con infliximab assumevano in associazione i comuni DMARDS (1 paziente sulfasalazina, 1 paziente methotrexate, 1 paziente ciclosporina) mentre il paziente in trattamento con etanercept ed 1 paziente in trattamento con infliximab erano in monoterapia. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio clinico e di laboratorio.

La frequenza delle recidive delle uveiti e la variazione (aumento o riduzione) della posologia steroidea sono stati considerati parametri utili per la valutazione dell'efficacia; gli eventi avversi e le reazioni al farmaco sono stati considerati indice di tollerabilità.

## RISULTATI

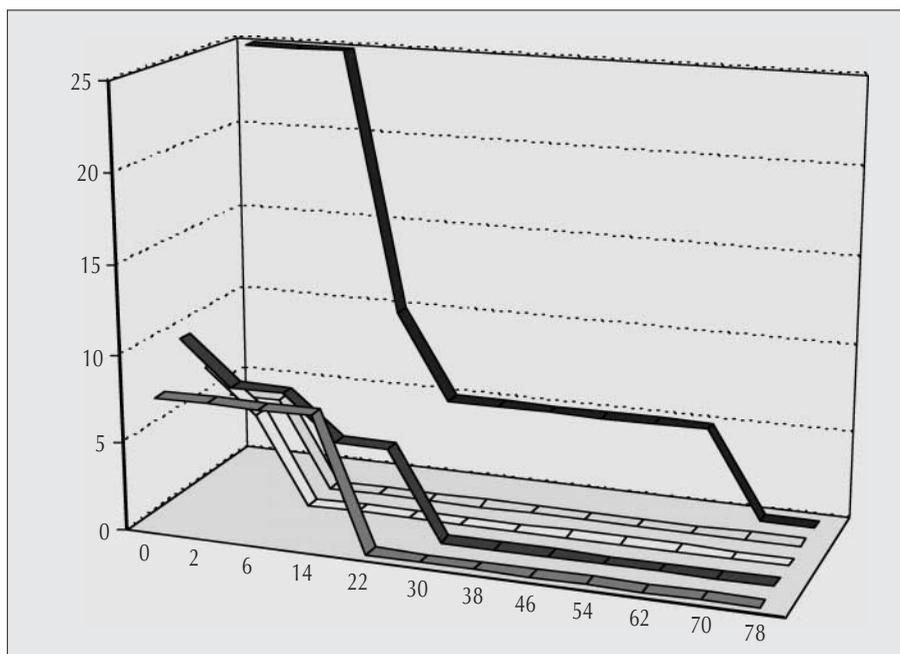
Dopo un periodo di terapia che variava da 6 a 19 mesi (dal primo paziente reclutato all'ultimo), tutti i pazienti hanno presentato la completa regressione delle uveiti ed una remissione clinica sia oculare (assenza di riacutizzazione delle uveiti) (Tab. I) che extra-oculare. Nessuna recidiva è stata riscontrata. La stabilità di tale remissione ha consentito di ridurre e poi sospendere la terapia corticosteroidea in tutti i pazienti (Fig. 1). Due dei tre pazienti che assumevano farmaci di fondo (il paziente in trattamento con sulfasalazina e quello in terapia con methotrexate) hanno sospeso il DMARD e nel terzo paziente la posologia della ciclosporina è stata ridotta del 30%. In nessun caso è stato necessario ripristinare la terapia iniziale. La terapia si è rivelata ben tollerata, non essendosi registrato alcun evento avverso né reazione al farmaco.

## DISCUSSIONE

Le uveiti a patogenesi immune (prevalentemente associate a SpA, ACG, MB, M. di Crohn, Sarcoidosi) costituiscono oggi, per la tendenza a recidivare, un serio problema terapeutico, poiché ogni recidiva aumenta il rischio di esiti con conseguenze a lungo termine che vanno dal glaucoma alla perdita completa della funzione visiva. La terapia tradizionale, che si avvale anche di corticosteroidi ed immunosoppressori (tra i più recenti, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato mofetil) sia per via topica che generale, oltre ad essere gravata da lunga latenza di azione e pesanti effetti collaterali (6), non sempre riesce a controllare l'episodio acuto od a prevenire le recidive. Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per l'uso di farmaci innovativi quali gli inibitori del TNF $\alpha$ , dopo le evidenze del ruolo rilevante di questa citochina nella patogenesi di uveiti in modelli sperimentali. Gli inibitori del TNF $\alpha$  so-

**Tabella I** - Caratteristiche cliniche dei pazienti. MB: Malattia di Behcet; SpA: Spondiloartrite B27.

N. paziente	Diagnosi	Tipo uveite	Anti TNF-alfa	Eventi avversi	Riacutizzazioni
Paz. 1	SpA	Iridociclite	Infliximab	No	No
Paz. 2	SpA	Iridociclite	Etanercept	No	No
Paz. 3	MB	Corioretinite	Infliximab	No	No
Paz. 4	MB	Iridociclite	Infliximab	No	No
Paz. 5	MB	Corioretinite	Infliximab	No	No



**Figura 1** - Variazioni della posologia corticosteroidea (espressa in mg/die di prednisone-equivalente) durante terapia con inibitori del TNF $\alpha$ .

no stati usati da più Autori nel trattamento del MB oculare, soprattutto l'infliximab, più spesso con posologia di 5 mg/kg e con durata di trattamento variabile: dalla singola somministrazione, nella fase acuta dell'uveite (18), a più dosi (16, 17, 19, 20) arrivando a trattamenti prolungati (15) nelle fasi di cronicizzazione. In tutti i casi di MB oculare il profilo di efficacia e sicurezza è stato incoraggiante, così come nel trattamento di uveiti associate a SpA, nelle quali è risultata efficace anche una singola somministrazione (10 mg/kg) di infliximab (1).

Meno univoci appaiono i risultati sull'efficacia degli inibitori del TNF $\alpha$  nelle uveiti in corso di ACG, con apparente minore efficacia nel trattamento delle forme giovanili (1, 21, 22, 23).

Ancora di difficile spiegazione è il dato di uveiti insorte in corso di trattamento con inibitori del TNF $\alpha$ . Sia Kaipianen (14) che Quartier (22) segnalano casi isolati di uveiti insorte durante trattamento con etanercept per ACG, e Smith (13) segnala 2 casi di uveiti insorte durante terapia con etanercept per AR e AP. Verosimilmente le uveiti che si manifestano per la prima volta durante terapia con anti-TNF $\alpha$  vanno assimilate alle patolo-

gie immuni di base o interpretate come effetto avverso dei farmaci anti-TNF $\alpha$  in siti particolari come il SNC (malattie demielinizzanti) o l'occhio.

Per quanto la grande variabilità dei dati presenti in letteratura (riguardo alla popolazione selezionata, al tipo di anti-TNF $\alpha$ , alla dose ed allo schema terapeutico) limiti il confronto, la nostra casistica sostanzialmente conferma che gli inibitori del TNF $\alpha$  sono efficaci e ben tollerati nella terapia delle uveiti e nella prevenzione delle recidive. Nei pazienti trattati non si sono registrati eventi avversi e non si sono verificate recidive di malattia oculare, anzi il controllo della patologia sistemica ha consentito la sospensione della terapia steroidea ed immunosoppressiva (solo un paziente dei tre in terapia associata DMARD - anti-TNF $\alpha$  non ha sospeso il DMARD, riducendone peraltro la posologia del 30%).

A nostro parere, quindi, la terapia con inibitori del TNF $\alpha$  nel lungo termine si potrebbe considerare relativamente sicura e certamente efficace, per quanto studi controllati e su casistiche più ampie siano necessari per avvalorare tale ipotesi e per uniformare i protocolli terapeutici.

## RIASSUNTO

Il coinvolgimento oculare (uveiti) in malattie reumatologiche quali le Spondiloartriti sieronegative (SpA) e la M. di Behçet (MB), rappresenta un importante elemento prognostico quoad valetudinem e non di rado, per la tenace resistenza ai comuni trattamenti, una sconfitta terapeutica. Considerando che negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per l'uso degli inibitori del TNF $\alpha$  anche nella terapia delle uveiti, abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di infliximab ed etanercept in una casistica di pazienti affetti da uveiti in corso di malattie reumatologiche. Sono stati reclutati consecutivamente 5 pazienti (4 femmine, 1 maschio) di cui 3 affetti da MB e 2 affetti da SpA con uveite recidivante bilaterale; 4 pazienti hanno iniziato terapia con infliximab alla dose di 5 mg/Kg alle settimane 0-2-6 e successivamente ogni 8, ed 1 paziente terapia con etanercept con posologia di 25 mg per 2 volte alla settimana. Tutti i pazienti assumevano corticosteroidi e tre pazienti assumevano anche farmaci di fondo (methotrexate, ciclosporina, sulfasalazina). Tutti i pazienti hanno eseguito periodici controlli clinici ed ematochimici per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia in atto. Durante la terapia con anti-TNF $\alpha$  si è riscontrata la completa regressione delle uveiti e nessun episodio di ulteriori recidive. La terapia corticosteroidica è stata sospesa in tutti i pazienti e la terapia immunosoppressiva in due pazienti su tre; nel terzo ha la posologia della ciclosporina è stata ridotta di circa il 30%. I farmaci sono risultati inoltre ben tollerati. Infliximab ed etanercept appaiono efficaci nel trattamento delle uveiti in corso di malattie reumatiche, utili nel risparmio della terapia corticosteroidica e di fondo e ben tollerati dai pazienti.

**Parole chiave** - Uveiti, malattia di Behçet, anti-TNF, infliximab, etanercept.

**Key words** - Uveitis, Behçet's disease, anti-TNF, infliximab, etanercept.

## BIBLIOGRAFIA

1. El-Shabrawi Y, Hermann 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. *Opthalmol* 2002; 109: 2342-6.
2. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti- TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl.28): S143-5.
3. Mo JS, Matsukawa A, Ohkawara S, Yoshinaga M. Involvement of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-1 Receptor Antagonist in LPS-induced rabbit uveitis. *Exp Eye Res* 1998; 66: 547-57.
4. Planck SR, Huang XN, Robertson JE, Rosenbaum JT. Cytokine mRNA levels in rat ocular tissues following

- systemic endotoxin treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 924-30.
5. Caspi RR, Roberge FG, McAllister CG, el-Saied M, Kuwabara T, Gery I, et al. T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol* 1986; 136: 928-33.
  6. Dick AD, Isaacs JD. Immunomodulation of autoimmune responses with monoclonal antibodies and immunoadhesins: treatment of ocular inflammatory disease in the next millennium. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1230-4.
  7. Kasner L, Chan CC, Whitcup SM, Gery I. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) in endotoxin-induced uveitis *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2911-7.
  8. Smith JR, Hart PH, Coster DJ, Williams KA. Mice deficient in tumor necrosis factor receptors p55 and p75, interleukin-4, or inducible nitric oxide synthase are susceptible to endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 658-61.
  9. Dick AD, Mc Menamin PG, Korner H, Scallon BJ, Ghayeb J, Forbes JV, et al., Inhibition of tumor necrosis factor activity minimizes target organ damage in experimental autoimmune uveoretinitis despite quantitatively normal activated T cell traffic to the retina. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1018-25.
  10. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl II): ii51-3.
  11. Rozenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behcet's Syndrome with TNF $\alpha$  blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 283-4.
  12. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behcet's Syndrome with tumour necrosis factor  $\alpha$  blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637.
  13. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs AD, 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: 252-7.
  14. Kaipainen-Seppanen O, Leino M. Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondyloarthritis associated with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 88-9.
  15. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behcet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatol* 2002; 41: 1213-4.
  16. Triolo G, Vadalà M, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E, et al. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 560-1.
  17. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Martin-Mola E. Effect of Infliximab on threatening panuveitis in Behcet's disease *Lancet* 2001; 358: 1644.
  18. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-615.
  19. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmol* 2003; 110: 1449-53.
  20. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Ford B, Villiger PM. Inhibition of the TNF pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 414-22.
  21. 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: 1411-5.
  22. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M. Effect of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-110.
  23. El-Shabrawi Y, Mange H, Hermann J. Anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eye in patients resistant to standard immunomodulatory treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1243-4.