
Behandling med adalimumab vid kronisk främre icke-infektiös uveit hos barn

SANNA LEINONEN

Patienter med kronisk främre icke-infektiös pediatrik uveit har hög risk att förlora synen. Systematisk anti-reumatisk terapi minskar risken för försämrad syn. Under 2014 behandlades 30 barn med uveit (53 ögon) på Helsingfors universitetscentralsjukhus med adalimumab och testades för anti-adalimumabantikroppar. Adalimumab kontrollerade uveiten i 83,1 procent av ögonen. Immungenicitet för adalimumab leder till att anti-adalimumabantikroppar bildas i 9 av 30 patienter. Tre av patienterna hade aktiv uveit. Anti-adalimumabantikroppar var vanligare hos patienter som saknade samtidig behandling med metotrexat. Remission uppnåddes bara hos patienter utan anti-adalimumab antikroppar.

Incidensen för uveit hos barn i Finland är 4,3/100 000 och prevalensen 27,9/100 000. Den vanligaste formen av uveit hos barn är kronisk främre och icke infektiös (1). Upp till 18 procent av de pediatrika uveitpatienterna har låg synskärpa (2, 3) Det finns en positiv korrelation mellan dåligt visuellt resultat och okulära komplikationer, nämligen intraokulära operationer och ett ökat antal celler i den främre kammaren. Även en mild uveit med 1–5 celler/1 mm² i den främre kammaren har förknippats med risk för att förlora synen (4). Antireumatisk medicinering minskar risken för låg synskärpa (5). Standardbehandlingen för uveit börjar med insättning av kortikosteroider och antireumatiska mediciner såsom metotrexat, azatioprin eller mykofenolat. Om uveiten fortfarande är aktiv med icke-biologisk medicinering, tillsätter man ett biologiskt läkemedel, exempelvis adalimumab (6). Två tredjedelar av patienterna med uveit uppnår ett kontrollerbart stadium i sin sjukdom med adalimumab (7). Immunisering som leder till uppkomst av anti-adalimumabantikroppar

(AAA) är en känd orsak till att behandlingen misslyckas. Uppkomsten av antikroppar kan orsaka ett primärt misslyckande eller ett sekundärt misslyckande efter en god primär respons, som förloras i ett senare stadium av behandlingen. AAA minskar halten av adalimumab i serum och försämrar behandlingseffektiviteten genom att de neutraliserar läkemedlets effekt eller genom att de ökar clearance för adalimumab, eller båda (8, 9). Allmänt taget har man föreslagit att den terapeutiska nivån ska ligga på 5–10 µg adalimumab/ml i serum (10), men vi vet inte vilken nivå som är tillräcklig vid behandling av uveit hos barn. AAA har påträffats hos upp till 24 procent av pediatrika patienter med adalimumabbehandling. Uppkomsten av antikroppar är mindre frekvent hos patienter som samtidigt behandlas med metotrexat (9, 11). I uveit relaterad till juvenil idiopatisk artrit har AAA förknippats med flera förekommande frekventa aktiva uveiter (12).

Material och metoder

På Helsingfors universitetscentralsjukhus tillsätts ett biologiskt läkemedel, exempelvis adalimumab till behandlingen av kronisk främre icke-infektiös uveit hos barn vid följande tillfällen: 1) när patienten har en aktiv uveit definierad som ≥ 6 celler/mm² i den främre kammaren i tre månader, 2) om patienten haft fyra eller flera relaps inom 12 månader och 3) om patienten utvecklar en synhotande

SKRIBENTEN

Sanna Leinonen ML, är specialistläkare i oftalmologi vid HUCS och Centrala Tavastlands centralsjukhus med ansvar för uveit, speciellt i samband med barnreuma.

komplikation relaterad till uveiten. Åtföljande behandling med metotrexat kombineras med adalimumab. Azatioprin och mykofenolat används när patienten inte tolererar metotrexat. Initialdosen för adalimumab är 24 mg/m² varannan vecka. Om man inte får kontroll över uveiten inom tre månader efter insatt behandling med adalimumab, ökar man dosen eller doseringsintervallet till var sjunde eller var tionde dag eller bådadera. Man mäter dalvärdet av adalimumab i serum samt antikropps-nivån när man planerar att avsluta behandlingen, till exempel vid en remission eller om en remission är nära samt när behandlingen misslyckas primärt eller sekundärt. Behandlingen avslutas när man kan påvisa anti-adalimumabantikroppar (≥ 12 arbiträra enheter (AU)/ml) med låg ($< 0,05 \mu\text{g/ml}$) eller omätbara ($< 0,01 \mu\text{g/ml}$) dalvärden för adalimumab. När dalvärdet är $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ trots att nivån av AAA är $\geq 12 \text{AU/ml}$, ökar man dosen och behandlingen fortsätter om uveiten fortfarande är aktiv ≥ 6 celler/1 mm². Då behandlingen med adalimumab sätts ut på grund av behandlingssvikt väljer man ett annat biologiskt läkemedel för de patienter som har en aktiv uveit med ≥ 6 celler/1 mm² i den främre kammaren.

Tabell I. Egenskaper hos de 30 patienter med uveit som fick behandling med adalimumab.

Alla patienter (n = 30)

		Intervall
Juvenil idiopatisk artrit (antal patienter)	26	
Tubulointerstitiell nefrit (antal patienter)	1	
Idiopatisk uveit (antal patienter)	3	
Debut av JIA (år)	3,9	1,0–11,6
Debut av uveit (år)	5,6	1,6–11,9
Ålder då man utfört adalimumab mätningarna (år)	13,4	4,4–23,8
Metotrexat (antal patienter)	22	

Resultat

År 2014 behandlades 37 patienter med kronisk främre icke-infektiös pediatrik uveit med adalimumab. Vi hade tillgång till nivåvärden för antikropparna samt dalvärden i serum för adalimumab hos 30 patienter (53 ögon med uveit) som behandlades med adalimumab kontinuerligt i minst sex månader (Tabell I). Av ögonen gick 49,1 procent i remission, och 34,0 procent hade mild uveit (< 6 celler/1 mm²), medan resten hade en aktivare uveit med minst 6 celler/1 mm² eller fler i den främre kammaren. De patienter som behandlades med adalimumab 2014 fick inga biverkningar av läkemedlet.

Hos nio patienter (30 procent) med 16 ögon med uveit påträffade man anti-adalimumabantikroppar på 12 AU/ml eller högre (Tabell II). Alla patienter med AAA hade en mild eller en aktiv uveit. Endast patienter utan AAA stannade i remission. Tre patienter av nio och två av 21 hade en aktiv uveit utan anti-adalimumabantikroppar.

Förekomst av anti-adalimumabantikroppar var förknippad med avsaknad av samtidig behandling med metotrexat, när fem av åtta patienter utan och fyra av 28 patienter med åtföljande metotrexatbehandling hade anti-adalimumabantikroppar (Fishers exakta test, $p = 0,03$).

Patienter utan AAA hade ett dalvärde på minst 6,9 μg adalimumab/ml i serum med standarddoseringen $\geq 24 \text{mg/m}^2$ varannan vecka. Ett lågt dalvärde för adalimumab påträffades hos patienter som fick en lägre dos $< 24 \text{mg/m}^2$ varannan vecka och hos patienter med AAA $> 12 \text{AU/ml}$. Patienter med AAA-nivåer $> 62 \text{AU/ml}$ hade omätbara dalvärden för adalimumab ($< 0,010 \mu\text{g/ml}$). Patienter med AAA $\leq 62 \text{AU/ml}$ hade dalvärden på 3,4–9,8 $\mu\text{g/ml}$ när adalimumab doserades varje vecka.

Tre patienter med AAA och omätbara adalimumab dalvärden hade en mild uveit. Man avslutade deras adalimumabbehandling och fortsatte med kortisonögon droppar och icke-

Tabell II. Anti-adalimumabantikroppar, dalvärden för adalimumab i serum och uveitaktivitet.

	Antikroppar och dalvärden för adalimumab $< 0,010 \mu\text{g/ml}$		Antikroppar och dalvärden för adalimumab $\geq 0,50 \mu\text{g/ml}$		Inga antikroppar, dalvärden för adalimumab $\geq 5,0 \mu\text{g/ml}$	
	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission
Ögon (53)	5	8	0	3	4	33

biologisk antireumatisk medicinering. Under de påföljande sex månaderna progredierade uveiten inte. Fyra patienter med en mer aktiv uveit och låga eller omätbara dalvärden för adalimumab fick en annan biologisk medicinering. Aktiviteten hos uveiten hos de reserterande två patienterna stannade upp på < 6 celler/ 1 mm^2 med ett dalvärde på $\geq 3,4 \mu\text{g/ml}$ och adalimumab varje vecka.

Diskussion

Anti-adalimumabantikroppar påvisades hos 30 procent av patienterna i vår lilla uppföljning 2014. Uppkomsten av antikroppar var förknippad med ett lågt dalvärde för adalimumab, aktiv eller mild uveit och avsaknad av åtföljande behandling med metotrexat. Denna och tidigare studier tyder på att adalimumab-behandling kunde förbättras genom samtidig behandling med metotrexat, och att uppföljning av adalimumab-antikroppar kunde vara informativt. Det behövs mer forskning för att lägga fast en terapeutisk dos och dalvärdet för adalimumab när vi behandlar kronisk anterior icke-infektiös uveit hos barn.

Sanna Leinonen

sanna.leinonen@hus.fi

Inga bindningar

Summary

Adalimumab in treating chronic, anterior, noninfectious paediatric uveitis

Patients with chronic, anterior, noninfectious paediatric uveitis are at high risk for vision loss, but systemic anti-rheumatic therapy reduces the risk of poor visual outcome. In Helsinki University Hospital, 30 patients with paediatric uveitis (53 uveitic eyes) were treated in 2014 with adalimumab and tested for anti-adalimumab antibodies. Adalimumab controlled the uveitis in 83.1% of eyes. Immunogenicity of adalimumab led, however, among 30 patients, to anti-adalimumab antibody formation in 9, 3 of whom showed active uveitis. Anti-adalimumab antibodies were more common among patients without concomitant methotrexate treatment. Uveitis remission was observable only among patients without anti-adalimumab antibodies.

Referenser

1. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84-88.
2. Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. *Clin Ophthalmol* 2007;1:455-459
3. Chen CS, Robertson D, Hammerton ME. Juvenile arthritis-associated uveitis: visual outcomes and prognosis. *Can J Ophthalmol* 2004;39:614-620.
4. Thorne JE, Woreta F, Kedhara SR, Dunna JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840-846.
5. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SITE study. *Ophthalmology* 2013;120: 186-192.
6. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32: 1121-33.
7. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1425-9.
8. Wang SL, Hauenstein S, Ohrmund L, Shringarpure R, Salbato J, Reddy R, et al. Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;5:39-44.
9. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947-55.
10. Pouw MF, Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispen T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015;74:513-518.
11. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1713-21.
12. Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D, Remesal A, Peralta J, Merino R. Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience. *Rheumatology* 2014;53:2124-6.