

Lilia DUMBRĂVEANU, Valeriu CUȘNIR,
Doina BOBESCU
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de oftalmologie și optometrie,
Chișinău, Republica Moldova

TERAPIA UVEITELOR NEINFECȚIOASE: ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).07)

Rezumat

Uveita este o boală oculară caracterizată prin inflamația tunicii vasculare. Pacienții prezintă frecvent insuficiență vizuală, care poate rezulta direct din deteriorarea structurilor tractului uveal sau poate apărea din cauza efectelor secundare asupra țesuturilor învecinate. Diagnosticul etiopatogenic și tratamentul precoce al uveitelor previn leziunile ireversibile care amenință vederea cauzate de procesul inflamator intraocular și complicațiile acestuia, incluzând cataracta, glaucomul și edemul macular cistoid uveitic. Medicația în uveita neinfecțioasă are ca scop suprimarea sistemului imun și a inflamației intraoculare, reducerea recurențelor și reabilitarea funcțiilor vizuale. Terapia standard include corticosteroizi, agenți imunomodulatori convenționali și agenți biologici. Pe termen lung, corticosteroizi provoacă reacții adverse sistemice și oculare grave, precum hipertensiunea arterială, diabetul, cataracta și glaucomul. Citostaticele și imunosupresivele pot fi luate în considerare la pacienții cu boli sistemice, de exemplu sarcoidoza, artrita reumatoidă și artrita idiopatică juvenilă. Acest articol de sinteză a literaturii conține informații utile despre evoluția tratamentului uveitelor neinfecțioase și noutăți din domeniu, ceea ce va fi de un real folos pentru medicul clinician în practica zilnică. În ultima perioadă, terapia intravitreană devine de predilecție pentru majoritatea bolilor oculare, inclusiv a uveitei neinfecțioase, datorită eficacității sale și a profilului de siguranță mai bun. Progresele în cercetarea moleculară au permis dezvoltarea de noi terapii în uveite - agenți biologici, care interferează cu molecule specifice ce provoacă inflamații și leziuni tisulare. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) și agenții biologici biosimilari pot prezenta o opțiune alternativă de tratament pentru pacienții cu inflamație oculară autoimună.

Cuvinte-cheie: uveită, inflamație oculară, terapie intravitreană

Summary

Treatment of noninfectious uveitis: news and perspectives

Uveitis is an eye disease characterized by inflammation of the vascular tunic. Patients often have visual impairment, which may result directly from damage to the structures of the uveal tract or may be due to side effects on nearby tissues. The etiopathogenic diagnosis and early treatment of uveitis prevent irreversible vision-threatening lesions caused by the intraocular inflammatory process and its complications, including cataracts, glaucoma and uveitic cystoid macular edema. Medication in non-infectious uveitis aims to suppress the immune system and intraocular inflammation, reduce recurrences and rehabilitate visual functions. Standard therapy includes corticosteroids, conventional immunomodulatory agents, and biological agents. In the long run, corticosteroids

cause serious systemic and ocular side effects such as high blood pressure, diabetes, cataracts and glaucoma. Cytostatics and immunosuppressants may be considered in patients with systemic diseases such as sarcoidosis, rheumatoid arthritis, and juvenile idiopathic arthritis. This review article comes with useful information about the evolution of the treatment of non-infectious uveitis and the news in the field, which will be of real use for the clinician in daily practice. Lately, intravitreal therapy has become a favorite for most eye diseases, including non-infectious uveitis due to its effectiveness and better safety profile. Advances in molecular research have led to the development of new therapies in uveitis-biological agents that interfere with specific molecules that cause inflammation and tissue damage. Janus kinase inhibitors (JAKs) and biosimilar biological agents may present an alternative treatment option for patients with autoimmune ocular inflammation.

Keywords: uveitis, ocular inflammation, intravitreal therapy

Резюме

Лечение неинфекционного увеита: новости и перспективы

Увеит — глазное заболевание, характеризующееся воспалением сосудистой оболочки. Пациенты часто имеют нарушения зрения, которые могут быть результатом непосредственного повреждения структур сосудистой оболочки глаза или могут быть следствием побочных эффектов на близлежащие ткани. Этиопатогенетическая диагностика и раннее лечение увеита позволяют предотвратить необратимые угрожающие зрению поражения, вызванные внутриглазным воспалительным процессом и его осложнениями, включая катаракту, глаукому и увеитный кистозный макулярный отек. Медикаментозное лечение неинфекционного увеита направлено на подавление иммунной системы и внутриглазного воспаления, уменьшение рецидивов и восстановление зрительных функций. Стандартная терапия включает кортикостероиды, обычные иммуномодулирующие средства и биологические препараты. В долгосрочной перспективе кортикостероиды вызывают серьезные системные и глазные побочные эффекты, такие как высокое кровяное давление, диабет, катаракта и глаукома. Цитостатики и иммунодепрессанты могут рассматриваться у пациентов с системными заболеваниями, такими как саркоидоз, ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит. Эта обзорная статья содержит полезную информацию об эволюции методов лечения неинфекционных увеитов и новости в этой области, которые будут реально полезны клиницистам в повседневной практике. В последнее время интравитреальная терапия стала фаворитом при большинстве глазных заболеваний, включая неинфекционный увеит, благодаря

ее эффективности и лучшему профилю безопасности. Достижения в молекулярных исследованиях привели к разработке новых методов лечения увеита — биологических агентов, которые взаимодействуют со специфическими молекулами, вызывающими воспаление и повреждение тканей. Ингибиторы янус-киназы (JAK) и биоаналоги могут представлять собой альтернативный вариант лечения пациентов с аутоиммунным воспалением глаз.

Ключевые слова: увеит, воспаление глаз, интравитреальная терапия

Introducere

Uveita include un grup de boli heterogene caracterizate prin inflamarea tractului uveal al globului ocular. Incidența uveitei în țările dezvoltate este de aproximativ 17 până la 52 de cazuri la 100.000 pe an, iar prevalența estimată variază de la 38 la 714 de cazuri la 100.000 într-o populație [1, 2]. Uveita este responsabilă pentru aproximativ 5% până la 20% din orbirea legală atât în Statele Unite, cât și în Europa și până la 25% din orbirea din țările în curs de dezvoltare, în special în rândul populației de vârstă activă [1]. Uveita se clasifică după etiologia inflamației ca infecțioasă sau neinfecțioasă. Fiind o boală mediată imun, uveita neinfecțioasă poate fi asociată cu boli sistemice, care includ artrita idiopatică juvenilă, spondilita anchilozantă, boala Behçet, sarcoidoza, nefrita tubulointerstițială, boala inflamatorie intestinală, psoriazisul, sclerodermia sistemică, artrita reactivă. Pacienții cu uveite neinfecțioase prezintă un risc crescut de a dezvolta glaucom, cataractă, dezlipire de retină, edem macular uveitic, precum și orbire. Pierderea vederii asociată cu uveita are un impact negativ asupra calității vieții acestor pacienți. Declanșatorul etiologic pentru majoritatea entităților uveitice este necunoscut. Se știe că multe boli uveitice sunt puternic asociate cu anumite haplotipuri HLA. Ipoteza unei patogeneze autoimune este confirmată de modele experimentale ale uveitei. Autoantigenele retiniene pot declanșa o uveită autoimună experimentală, similară cu uveita la om. Conceptul de bază actual asupra patogenezei uveitei este reprezentat de rolul celulelor Th CD4 + [3, 4]. Inflamația intraoculară reprezintă o provocare terapeutică semnificativă, având în vedere heterogenitatea spectrului uveitei și potențialele riscuri ale complicațiilor oculare [1-3]. Deși pacienții cu uveită neinfecțioasă anterioară răspund pozitiv la corticosteroizi topici, acest tratament nu este eficient pentru pacienții cu uveite intermediare, posterioare sau panuveite, iar utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor poate fi asociată cu reacții adverse grave [4]. Progresele în cunoașterea patogenezei uveitei au adus noi ținte moleculare pentru

modularea răspunsului imun ocular. Citokinele au fost recunoscute ca markeri biologici pentru unele boli inflamatorii intraoculare. La începutul anilor 90, ingineria bio-moleculară a venit cu noi medicamente imunosupresoare numite preparate biologice, reprezentând o revoluție în tratamentul mai multor domenii medicale. Acele molecule au proprietatea specifică de a lega citokinele proinflamatorii, conducând la un control rapid și eficient al inflamației [5].

Scopul studiului a constat în analiza particularităților terapeutice și identificarea progreselor în terapia uveitelor neinfecțioase.

Materiale și metode

Au fost analizate sursele bibliografice din bazele de date PubMed și Google Scholar, utilizând cuvintele-cheie: uveită neinfecțioasă, terapie, corticosteroizi, agenți biologici, fiind selectate aproximativ 450 de articole. Bibliografia finală conține 50 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate și discuții

Strategiile terapeutice pentru inflamația oculară în cazul uveitelor neinfecțioase sunt bazate pe o serie de factori. În primul rând, severitatea uveitei și a inflamației asociate, inclusiv localizarea anatomică a procesului inflamator, afectarea unui sau a ambilor ochi, frecvența recidivelor. Tratamentul convențional include antiinflamatoare sau imunosupresoare și medicamente antireumatice convenționale (cDMARD) [2-9]. Deși eficient în majoritatea entităților uveitice, este foarte nespecific și poate duce frecvent la efecte secundare sistemice. Cu toate acestea, unii pacienți nu răspund la astfel de terapii. Corticosteroizii reprezintă terapia convențională de primă linie a uveitelor neinfecțioase, fiind administrați topic, periocular (subconjunctival, subtenonian, retrobulbar, parabolbar), intraocular (intracameral sau intravitrean) și sistemic (oral, intramuscular, intravenos). Prednisonul oral este un corticosteroid sistemic frecvent utilizat. Doza tipică de întreținere este ≤ 7,5 mg/zi pentru a minimiza toxicitatea sistemică [8,10]; cu toate acestea, uneori sunt necesare doze mai mari de la 60 până la 80 mg/zi (utilizate în faza acută și, de obicei, corespund dozei de 1 până la 1,5 mg/kg). Odată ce răspunsul antiinflamator este atins, doza se reduce treptat. Doza mare de metilprednisolonă (Solu-Medrol) administrată intravenos pentru a elibera 1000 mg/zi, de obicei pe parcursul a 3 zile, când un răspuns rapid este esențial [7-10]. În mod ideal, tratamentul ar trebui să fie direcționat către mecanismul bolii și localizat la țesut pentru a

maximiza profilul de eficacitate/cost/durată/efect secundar. Complexitatea tratamentului va depinde, de asemenea, de forma clinică a uveitei neinfecțioase (adică, episod acut, fază latentă sau cronică). Terapia pe termen scurt este mai agresivă pentru pacienții cu uveită acută și poate implica corticosteroizi cu doze mai mari, în timp ce un plan terapeutic, care vizează controlul inflamației cu cele mai mici doze posibile de medicamente pentru a minimiza efectele secundare, va fi utilizat la pacienții cu episoade recurente sau uveită cronică. Medicația sistemică cu doze mari de corticosteroizi este esențială pentru obținerea controlului imediat al inflamației, deși agenți imunosupresori pot fi, de asemenea, necesari pentru atingerea remisiei complete în cazul formelor clinice severe ale bolii sau în cazul uveitelor cronice cu recidive multiple, pentru reducerea dozelor de corticosteroizi, în cazurile de reactivare a bolii în timpul reducerii dozelor corticosteroizilor, pentru a evita efectele adverse și complicațiile potențiale. Pacienții cu o doză a corticoterapiei orale zilnice > 7,5 mg administrată cronic pot dezvolta efecte adverse pe termen lung. Terapia imunosupresoare este recomandată ca abordare de substituție a corticoterapiei, atunci când inflamația nu poate fi controlată cu doza sistemică orală $\leq 7,5$ până la 10 mg/zi timp de 3 luni. Imunosupresoarele utilizate pentru tratamentul uveitelor neinfecțioase includ antimetaboliți (azatioprină, metotrexat, micofenolat mofetil), inhibitori ai celulelor T (ciclosporină, tacrolimus) și agenți de alchilare (ciclofosamidă, clorambucil). Studiile de cohortă ale terapiei imunosupresive sistemice pentru bolile oculare (SITE) au arătat eficacitatea metotrexatului, micofenolatului mofetil și azatioprinei în rezolvarea inflamației intraoculare și sisterea sau reducerea dozelor corticosteroizilor [11-19].

Terapia intravitreană. Pentru a evita efectele adverse asociate cu terapiile sistemice au fost dezvoltate tratamente localizate, de exemplu, injecția intravitreană sau implanturile intraoculare. Calea intravitreană permite livrarea medicamentului mai aproape de locul afectat în cazul uveitelor neinfecțioase posterioare, intermediare și generalizate (panuveită). În plus, terapia intravitreană ar putea fi luată în considerare în cazurile în care medicația sistemică e contraindicată [11, 12]. În timp ce uveita cronică bilaterală este adesea tratată prin abordare sistemică, în special atunci când este asociată cu o boală sistemică, uveita neinfecțioasă unilaterală este tratată mai întâi prin terapie intravitreană. Terapia intravitreană este concepută ca medicație de primă linie posibilă, deși adesea este utilizată ca agent suplimentar la imunomodulația sistemică, cum ar fi în cazul edemului macular cistoid. Cu toate acestea, terapia intravitreană are o durată limitată și poate

fi necesară repetarea injecțiilor, fiind asociată cu o presiune intraoculară crescută și progresia cataractei [20]. Deși multe diferite formule chimice sunt în curs de investigare, moleculele de corticosteroizi sunt încă singurele disponibile în prezent. Preparatele corticosteroiene sunt fie injectate intravitrean (acetat de triamcinolon 4 mg/0,1 ml), fie implantate chirurgical ca sistem de livrare a medicamentelor pentru o eliberare susținută. Primul sistem de administrare intravitreană a medicamentelor pentru uveită a fost propus cu aproape douăzeci de ani în urmă. Este un implant de acetonidă de fluocinolonă de 0,59 mg (Retisert®) cu o eliberare susținută de medicament de aproximativ 30 de luni. Dispozitivul este implantat prin incizie pars plana și fixat cu suturi de sclera, similar implantului de ganciclovir (Vitrasert®), folosit în trecut pentru retinita cu citomegalovirus. Într-un studiu clinic controlat de fază II/III, Retisert® a demonstrat un control superior al inflamației în comparație cu imunosupresoarele convenționale [11]. În decurs de 3 ani de la implantare, aproape toți pacienții fahici au necesitat operație de cataractă și în 37% de cazuri s-a efectuat o intervenție chirurgicală pentru glaucom. Retisert a redus ratele recidivelor uveitei posterioare în studiul de 34 de săptămâni pe 278 de pacienți și o durată de urmărire de 3 ani, deși implanturile au fost asociate cu complicații. Conform rezultatelor studiului, cel puțin două treimi din toți ochii tratați cu Retisert au avut PIO crescută cu ≥ 10 mmHg față de valoarea inițială. O proporție semnificativ mai mare de ochi tratați cu Retisert a necesitat medicație pentru scăderea PIO comparativ cu ochii martor (78% vs 36%; $P < 0,01$); chirurgia glaucomului a fost, de asemenea, semnificativ mai frecventă la ochii cu Retisert comparativ cu cei fără Retisert (40% vs 2%; $P < 0,01$). În plus, aproape toți pacienții au dezvoltat cataractă în termen de 3 ani de la implantare.

Ozurdex® este un insert biodegradabil de 0,7 mg dexametazonă aprobat pentru tratamentul uveitei neinfecțioase cu afectarea segmentul posterior atât în SUA, cât și în Europa. Studiul inițial de fază II/III a susținut o durată de acțiune de până la 26 de săptămâni, experiența clinică a arătat necesitatea reinjecției în 3-4 luni [11]. Deși a fost aprobat inițial pentru tratamentul inflamației intraoculare, un sondaj în rândul specialiștilor în uveită a identificat edemul macular uveitic ca indicație preferată [12, 13]. Ozurdex® [21] pare mai puțin predispus la presiunea intraoculară ridicată și apariția cataractei decât Retisert®. Rezultatele studiului cu o durată de 6 luni au relevat diminuarea inflamației vitreene și îmbunătățirea acuității vizuale la pacienții cu uveită intermediară sau posterioară neinfecțioasă ($n = 229$). Procentul de pacienți cu IOP ≥ 25 mmHg a fost <10% în toate loturile de studiu. Pentru $\leq 23\%$ dintre

pacienții cărora li s-a administrat 700- μ g Ozurdex a fost necesară medicația pentru scăderea PIO.

Iluvien[®] este un implant non-biodegradabil, cu 0,19 mg de acetamidă de fluocinolonă, cu o eliberare susținută de medicament de aproximativ până la 36 de luni. Atât Ozurdex[®], cât și Iluvien[®] nu se utilizează în ochii afachici, deoarece poate apărea o dislocare a implanturilor în camera anterioară, care amenință endoteliul corneean. În astfel de cazuri, pot fi luate în considerare 1-4 mg suspensie de acetamidă de triamcinolonă.

Sirolimus este un agent modulator imun bine cunoscut care vizează diferențierea celulelor T. Un studiu de fază III [SAKURA] a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea sirolimusului intravitreal pentru tratamentul uveitei posterioare active, neinfecțioase [12]. Primele cereri de aprobare către EMA și FDA au fost retrase sau respinse în 2016 și 2017. Cu toate acestea, în 2018, studiul LUMINA de fază III (NCT03711929) a fost introdus pentru a extinde experiența anterioară, iar acest studiu multicentric este de așteptat să fie finalizat în 2022.

Inhibitorii creșterii endoteliale vasculare (VEGF) ranibizumab (Lucentis[®]) și aflibercept (Eylea[®]) au fost dezvoltați și aprobați pentru utilizare intravitreală pentru degenerescența maculară legată de vârstă forma exudativă, edem macular diabetic și edem macular secundar ocluziei venei centrale a retinei [22]. Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este un factor angiogenic produs de numeroase celule. În uveita apoasă a pacienților cu uveită și edem macular uveitic VEGF a fost descoperit în concentrații mari. Administrarea intravitreală a agenților anti-VEGF bevacizumab (Avastin în doză de 1,25 mg în 0,05 ml), ranibizumab (Lucentis în doză de 0,5 mg în 0,05 ml) și aflibercept (Eylea în doză de 2 mg în 0,05 ml) au eficacitate documentată în soluționarea neovascularizării coroidale uveitice atât infecțioase, cât și neinfecțioase [23, 24]. Preparatele anti-VEGF au dezavantajul unui control insuficient al inflamației oculare, uneori o pot agrava și au o durată de acțiune mai scurtă. O serie de studii mici de cazuri au arătat rezultate promițătoare ale agenților anti-VEGF și în tratamentul edemului macular uveitic, chiar dacă deseori au fost necesare injecții repetate [25-28]. Avantajul terapiilor locale în uveita neinfecțioasă este de necontestat. Există o nevoie nesatisfăcută pentru utilizarea medicamentelor imunomodulatoare nesteroidiene pentru aplicare intravitreală, chiar dacă eficacitatea pe termen scurt ar putea rămâne o problemă pentru o perioadă [9, 13].

Agenți biologici. Dezvoltarea conceptului de terapie țintită și introducerea ulterioară a moleculelor biologice în practica clinică au revoluționat

prognosticul uveitei. Ținta unei remisii rapide și susținute a inflamației oculare fără steroizi ar trebui urmărită pentru toți pacienții la începutul evoluției bolii, pentru a avea o șansă mai bună de a îmbunătăți rezultatul vizual final. Factorul de necroză tumorală (TNF)- α joacă un rol central în patofiziologia multor boli, cum ar fi artrita reumatoidă, artrita idiopatică juvenilă, boala inflamatorie intestinală și uveita neinfecțioasă [14]. TNF- α este sintetizat în principal de macrofagele activate, limfocitele T și celulele Natural Killer. TNF- α leagă în mod specific fie receptorul TNF 1 (TNF-R1), fie receptorul TNF 2 (TNF-R2) și contribuie la creșterea expresiei moleculelor de adeziune endotelială. IL-6 este o citokină importantă în uveită, sporind fenomenele de exudație vasculară prin secreția anormală a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), implicat în edemul macular. Modelele murine cu deficit de IL-6 dezvoltă o boală oculară mai puțin severă [17]. În cele din urmă, rezultatele studiilor uveitelor autoimune experimentale au raportat un defect în producția de citokine de reglementare, cum ar fi IL-10 [17]. La om, niveluri crescute de TNF- α , ceea ce este direct proporțional cu activarea celulelor CD4 + Th [14, 15], IL-17, IL-1 și IL-6 au fost găsite în fluidele intraoculare ale pacienților cu corioretinopatie Birdshot, boala Vogt-Koyanagi-Harada și boala Behçet [20].

Agenți biologici utilizați în tratamentul bolilor oculare. Agenți anticitokinici - blocatori ai TNF- α (anticorpi monoclonali, infliximab, adalimumab, golimumab, receptor solubil: Etanercept); ANTI-IL-1 (canakinumab, gevokizumab, anakinra); ANTI-IL-2: Daclizumab; ANTI-IL-6: Tocilizumab; ANTI-IL-17: Secukinumab.

Terapia celulară este reprezentată de ANTI CD-20: Rutiximab; Inhibitor costimulator: Abatacept.

Alte terapii includ administrarea de Interferon; imunoglobuline.

Agenții anti-TNF- α sunt considerați cele mai eficiente arme terapeutice în tulburările oculare mediate imun. Arsenalul de agenți sistemici anti TNF- α este reprezentat atât de medicamente de primă generație, precum etanercept, infliximab, adalimumab, cât și de cele de generația a doua golimumab și certolizumab. Cele mai multe studii referitoare la tratamentul uveitelor neinfecțioase cu anticorpi monoclonali se referă la Adalimumab (un anticorp monoclonal complet umanizat care blochează interacțiunea dintre receptorul TNF- α și TNF R1 și TNF R2) și Infliximab (un anticorp monoclonal himeric anti-TNF- α) [29]. La adulți, Adalimumab este acum aprobat de FDA și de EMA pentru tratamentul pacienților care suferă de uveită neinfecțioasă non-anterioară (NINAU) în caz de cortico-dependență

sau contraindicație la corticosteroizi. Experții internaționali recomandă utilizarea Adalimumab în caz de ineficiență sau intoleranță a medicamentelor convenționale imunosupresoare în NINAU [14,15]. La copii, Adalimumab este aprobat de FDA pentru tratamentul uveitei anterioare neinfecțioase cronice de la vârsta de doi ani și a adolescenților în caz de răspuns insuficient sau intoleranță la tratamentul convențional, cum ar fi metotrexatul [30]. La pacienții cu uveită și artrită idiopatică juvenilă, agenții anti-TNF- α sunt, de asemenea, recomandați în caz de corticodependență topică și ineficiență a metotrexatului. Primul agent biologic care a atras atenția cercetătorilor a fost Infliximab, un anticorp himeric ce vizează TNF- α . Infliximab este recomandat ca terapie de primă linie în caz de uveită ce amenință vederea la pacienți cu boala Behçet (vasculită severă, ischemie maculară, edem macular cistoid, pacient monoftalmic). Alte indicații includ spondiloartrita simptomatică axială, uveita anterioară recurentă [31]. Mai multe studii au raportat beneficii ale Infliximabului în tratarea inflamației intraoculare severe și rezistente la tratamentul convențional atât la adulți, cât și la copii [29, 32]. Doza de debut variază între 3 și 5 mg/kg greutate corporală intravenos, până la 10-20 mg/kg. Un număr mare de publicații au dovedit că Infliximab este un agent imunosupresiv sigur și eficient pentru pacienții cu uveită refractară. Cu toate acestea, chiar dacă intervalul de perfuzie ar trebui să urmeze un regim specific, Infliximabul s-a dovedit sigur și eficient chiar și la doze mai mari, prin scurtarea intervalelor sau prin creșterea dozei per perfuzie în cazul unui răspuns inadecvat. În plus, a devenit o practică obișnuită administrarea concomitentă de antimetaboliți cu infliximab pentru a scădea formarea de anticorpi anti-himerici și pentru a crește, de asemenea, durata eficacității medicamentului [33].

Adalimumab este un anticorp monoclonal anti-TNF- α complet uman care blochează interacțiunea TNF- α și TNF R1 și TNF R2, fiind primul anticorp monoclonal TNF- α administrat prin injecție subcutanată. O astfel de abordare a fost recunoscută a fi revoluționară pentru o administrare mai ușor de utilizat [34]. Doza de adalimumab este de 80 mg la momentul inițial și apoi 40 mg la două săptămâni, administrată ambulator, fără a fi nevoie de internare. Calea subcutanată scade riscul unei posibile reacții alergice imediate și optimizează calitatea vieții pacientului. Similar altor agenți anti-TNF- α , adalimumab a fost utilizat anterior off-label pentru multe boli inflamatorii.

Într-un amplu studiu prospectiv pe 131 de pacienți, Díaz-Llopis și colab. a demonstrat eficacitatea Adalimumabului în controlul inflamației

uveale anterioare și posterioare după 6 luni de tratament. Toți pacienții au avut uveită refractară la cel puțin un medicament imunosupresor. Pacienții au prezentat panuveită (43,5%), artrită idiopatică juvenilă (29,7%) sau uveită idiopatică (20,6%). În timpul celor 6 luni de studiu, 38,2% dintre pacienți au prezentat o recidivă. O rezoluție completă a edemului macular a apărut la 70% dintre pacienți.

Eficacitatea Adalimumabului a fost demonstrată în artrita idiopatică juvenilă în două studii prospective: SYCAMORE, un studiu randomizat controlat [34, 35] și ADJUVITE. În primul studiu au fost incluși pacienți cu inflamație oculară persistentă care urmau tratament cu metotrexat și corticosteroizi. 60 de pacienți au fost tratați cu Adalimumab și 30 de pacienți – cu placebo. Rata eșecului tratamentului a fost semnificativ mai mică cu Adalimumab comparativ cu placebo (27% față de 60%, $p = 0,002$). Mai mult, pacienții tratați cu Adalimumab au redus semnificativ rata picăturilor de corticosteroizi. Studiul ADJUVITE a confirmat aceste rezultate la 31 de pacienți, cu un control rapid al inflamației oculare după două luni de tratament. Vallet și colab. nu au găsit nicio diferență semnificativă între Adalimumab și Infliximab în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. La 6 luni, rata recidivelor a variat de la 7% la 38% [14]. Sharma și colab. au efectuat un studiu, comparând frecvența recidivelor uveitelor la pacienții tratați cu Adalimumab și Infliximab. Conform rezultatelor studiului 67% dintre pacienții cu Adalimumab au avut o recidivă în mediu la un interval de 2 ani, în timp ce 53% dintre pacienții cu Infliximab au avut o recidivă, în mediu la un interval de 3,4 ani [36]. Sunt posibile mai multe strategii în caz de eșec al unui agent anti-TNF- α : trecerea la un alt agent anti-TNF- α , creșterea dozei, scurtarea intervalului de injecție sau trecerea la o altă bioterapie (de ex., agent anti-IL6).

Tocilizumab, un agent anti-IL6, pare a fi cea mai bună opțiune în caz de eșec al agenților anti-TNF- α , în special în cazul edemului macular uveitic. Al-Janabi și colab. [37] au studiat eficacitatea pe termen lung a Adalimumab-ului (60 de pacienți) și a Infliximab-ului (76 de pacienți) la pacienți cu boala Behçet. Acutizarea bolii a apărut la 42,3% din ochi, la un interval de până la prima apariție de 5,4 ani. Eșecul tratamentului (recidive repetate ≥ 2 sau reacții adverse grave care necesită sistarea tratamentului) au apărut la 24,3%, durata de supraveghere fiind de 5 ani. Foarte puține studii s-au axat pe durata terapiei cu agenți anti-TNF- α . De fapt, nu există nicio declarație de consens cu privire la durata tratamentului în cazul uveitelor neinfecțioase [15], cu excepția uveitei severe la pacienții cu boala Behçet, unde experții au recomandat un minim de doi ani de remisie înainte

de a lua în considerare reducerea sau sistarea tratamentului anti-TNF- α [26]. În studiul lui Llorenç. [38], majoritatea pacienților au sistat tratamentul din cauza eficacității la 60 de luni. După abandonarea tratamentului anti-TNF- α , riscul de recidivă rămâne ridicat (Shakoor și colab.) [39].

Inhibitorii JAK. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) sunt un grup de medicamente care inhibă activitatea și răspunsul uneia sau mai multor enzime Janus kinazei (JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2). În mod normal, aceste enzime promovează inflamația și autoimunitatea. Prin interferarea cu căile de semnalizare a enzimelor, inhibitorii JAK pot fi utilizați pentru a ajuta la tratarea cancerului și a bolilor inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă și artrita psoriazică, uveita neinfecțioasă. Într-un model de boală experimentală a ochilor uscați, inhibitorii JAK au demonstrat că scad nivelul citokinelor în conjunctivă [28]. Eficacitatea tofacitinibului, un agent anti-JAK1-JAK3, a fost raportată pentru a controla inflamația oculară refractară [40] și edemul macular [41]. Miserocchi și colab. [42] au raportat recent patru cazuri de eficacitate a inhibitorului JAK în artrita idiopatică juvenilă, dintre care trei pacienți cu panuveită și unul cu uveită anterioară, toți fiind cu edem macular. Pacienții au fost tratați anterior cu agenți anti-TNF- α , trei cu tocilizumab și trei cu abatacept. Un pacient cu tofacitinib, unul cu baricitinib (anti-JAK1-JAK2) ca monoterapie și doi cu baricitinib și metotrexat. Rezultatele studiului au prezentat o eficacitate pentru toți pacienții, atât prin diminuarea inflamației oculare, cât și a edemului macular. Într-un model experimental de uveită autoimună, s-a constatat că tratamentul local cu tofacitinib (0,03%) de trei ori pe zi ameliorează uveita, clinic și histologic, și reduce nivelurile intravitreene ale citokinelor inflamatorii și expresia lor genică atât în iris, cât și în corpul ciliar, retină/coroidă [43, 44]. Un studiu clinic de fază 2 a eficacității și siguranței filgotinibului administrat oral la pacienții cu uveită neinfecțioasă (NCT03207815) este în curs de evaluare.

Se anticipează că inhibitorii JAK vor fi utilizați din ce în ce mai mult pe măsură ce practicile de prescriere se schimbă cu datele de siguranță și eficacitate pe termen lung la pacienții cu uveită neinfecțioasă. Având în vedere mecanismul lor de acțiune, inhibitorii JAK par a fi promițători în tratamentul uveitelor neinfecțioase.

Preparate biosimilare. Expirarea recentă a brevetelor pentru agenții biologici de origine anti-TNF- α a condus la dezvoltarea unor versiuni similare ale produselor biofarmaceutice originale, denumite biosimilare. În special, CT-P13 a fost primul anticorp monoclonal biosimilar care a intrat pe piață cu denumirile comerciale Inflectra® sau

Remsima®. Ulterior, au fost înregistrați agenți biosimilari suplimentari, inclusiv Flixabi® (SB2, un alt infliximab biosimilar), Benepali® (SB4, etanercept biosimilar) și Imraldi® (SB5, adalimumab biosimilar). Studiile fizico-chimice, preclinice și clinice au dovedit eficacitate, siguranță și imunogenitate similare între agenții biologici originali și biosimilari, conducând astfel la aprobarea biosimilarelor pentru toate indicațiile produsului de referință [45, 46]. Dincolo de costurile semnificative asociate cu utilizarea remediilor biologice originale, dezvoltarea produselor biosimilare a avut un impact favorabil substanțial asupra bugetului de sănătate. Din această perspectivă, numărul pacienților care ar putea beneficia de un acces timpuriu la tratament biologic ar putea crește [47]. Cu toate acestea, introducerea agenților biosimilari și trecerea de la original la un biosimilar generează diverse probleme medicale. Trecerea de la o opțiune în care răspunsul individual este cunoscut la o opțiune în care nu este cunoscut poate expune pacienții la riscuri imprevizibile, inclusiv pierderea eficacității. Până în prezent, studiile care abordează consecințele trecerii de la preparate biologice originale la biosimilare au inclus pacienți cu artrită reumatoidă, psoriazică, spondiloartrită și boli inflamatorii intestinale [48, 49]. Dimpotrivă, datele referitoare la pacienții cu uveită neinfecțioasă sunt limitate, iar problema controlului bolilor oculare după aprobarea biosimilarelor este în prezent neexplorată. Fabiani C. et al. [50] au efectuat un studiu al pacienților cu uveită neinfecțioasă supuși trecerii de la agenți anti-TNF- α originali la biosimilari (37 de pacienți/62 ochi). S-a evaluat frecvența recidivelor oculare înainte și după tratament cu agenți biosimilari, precum și acuitatea vizuală corectată, grosimea maculară centrală, aportul sistemic zilnic de corticosteroizi și frecvența edemului macular uveitic la inițierea tratamentului cu agenți biosimilari și la următoarele evaluări. Conform rezultatelor obținute numărul de acutizări oculare în cursul celor 12 luni premergătoare trecerii la biosimilari a fost de 16, corespunzând la 3,6 acutizări/100 pacienți/12 luni; numărul de acutizări după schimbarea tratamentului a fost de 14, corespunzând la 2,0 acutizări/100 pacienți/12 luni. Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența acutizărilor ($p = 0,84$) și în numărul de pacienți care au prezentat acutizări oculare ($p = 0,39$). Nu au fost observate modificări semnificative statistic ale acuității vizuale corectate, ($p = 0,27$), grosimii maculare centrale ($p = 0,50$), frecvenței edemului macular uveitic ($p = 0,57$) și aportului zilnic de corticosteroizi ($p = 0,42$). Trecerea la biosimilare

reprezintă o alegere fezabilă de tratament asociată cu menținerea eficacității clinice la pacienții cu uveită neinfecțioasă tratați anterior cu agenții biologici originali anti-TNF- α .

Concluzii

1. Uveita cauzează până la 25% din orbirea în țările în curs de dezvoltare, iar tratamentul rămâne o provocare semnificativă, având în vedere heterogenitatea spectrului uveitei și potențialele riscuri ale complicațiilor oculare.

2. Corticosteroizii reprezintă terapia convențională de primă linie a uveitelor neinfecțioase.

3. Progresele în cunoașterea patogenezei uveitei au adus noi ținte moleculare pentru modularea răspunsului imun ocular și au declanșat un impuls către o medicină personalizată.

4. Agenții biologici (bDMARDs) au deschis o nouă eră în oftalmologie și sunt utilizați pe scară largă, inclusiv în tratamentul uveitei.

5. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) și agenții biologici biosimilari sunt o opțiune terapeutică promițătoare pentru tratamentul uveitei neinfecțioase.

Conflict de interese: nu există.

Bibliografie

- Thorne J.E., Suhler E., Skup M. et al. Prevalence of Non-infectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237–1245. Disponibil pe: doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3229.
- Zierhut M., de MDS., Gupta V., Pavesio C., Nguyen Q.D., Chee S.P., Agarwal R. Konsenserfahrung von International Uveitis Study Group, Intraocular Inflammation Society und Foster Ocular Inflammation Society zur Uveitis in der Zeit der COVID-19-Infektion [Evolving Consensus of International Uveitis Study Group, Intraocular Inflammation Society, and Foster Ocular Inflammation Society with Uveitis in the Time of COVID-19 Infection]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020 Sep;237(9):1124–1128. German. Disponibil pe: doi: 10.1055/a-1201-3277. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32797464; PMCID: PMC7516354.
- Miserocchi E., Modorati G., Berchicci L., Pontikaki I., Meroni P., Gerloni V. (2016) Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 100(6):782–786. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306790>.
- Abu El-Asrar A.M., Dheyab A., Khatib D., Struyf S., Van Damme J., Opendakker G. (2020) Efficacy of B cell depletion therapy with rituximab in refractory chronic recurrent uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 27:1–8.
- Babu K., Murthy G.J., Murthy K.R. (2020) Uveitis, retinal vasculitis, and loss of accommodation as sole manifestations of demyelinating disease: a case report. *Indian J Ophthalmol* 68(9):2007–2009. Disponibil pe: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2017_19.
- McHarg M., Young L., Kesav N. et al. Practice patterns regarding regional corticosteroid treatment in noninfectious Uveitis: a survey study. *J Ophthalm Inflamm Infect* 12, 3 (2022). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00281-z>.
- Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W., Dixon W.G. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review *Semin Arthritis Rheum*, 46 (2016), pp. 133–141.
- Solebo A.L., Rahi J.S., Dick A.D., Ramanan A.V., Ashworth J., Edelsten C., Members of the POIG Uveitis Delphi Group (2020). Areas of agreement in the management of childhood non-infectious chronic anterior uveitis in the UK. *Br J Ophthalmol* 104(1):11–16. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313789>.
- Takeuchi M., Kanda T., Kaburaki T., Tanaka R., Namba K., Kamoi K., Maruyama K., Shibuya E., Mizuki N. (2019) Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 98(9):e14668. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014668>.
- Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Follow-up Study Research Group, Kempen J.H., Altaweel M.M., Holbrook J.T., Sugar E.A., Thorne J.E. et al. Association between long-lasting intravitreal fluocinolone acetonide implant vs systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA*, 317 (2017), pp. 1993–2005.
- Thorne J.E., Sugar E.A., Holbrook J.T., Burke A.E., Altaweel M.M., Vitale A.T., Acharya N.R., Kempen J.H., Jabs D.A., Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group (2019). Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the Treatment of Uveitic macular edema: the PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial. *Ophthalmology* 126(2):283–295. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.021>.
- Nguyen Q.D., Merrill P.T., Clark W.L., Banker A.S., Fardeau C., Franco P. et al. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: a phase III Sirolimus Study Assessing Double-masKed Uveitis TReatment (SAKURA) *Ophthalmology*, 123 (2016), pp. 2413–2423.
- Rivera-Grana E., Siak J., Rosenbaum J.T. (2018). Use of biologic response modifiers for the management of ocular inflammatory conditions. *Indian J Rheumatol* 13(4):259.
- Touhami S., Diwo E., Sève P., Trad S., Bielefeld P., Sène D., Abad S., Brézina A., Quartier P., Paut I.K. et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019;19:477–490. Disponibil pe: doi: 10.1080/14712598.2019.1595578.
- Dick A.D., Rosenbaum J.T., Al-Dhibi H.A., Belfort R., Jr., Brézina A.P., Chee S.-P., Davis J.L., Ramanan A.V., Sonoda K.-H., Carreño E. et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018;125:757–773. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
- Kempen J.H., Daniel E., Gangaputra S., Dreger K., Jabs D.A., Kacmaz R.O., Pujari S.S., Anzaar F., Foster C.S., Helzlsouer K.J. et al. Methods for Identifying Long-

- Term Adverse Effects of Treatment in Patients with Eye Diseases: The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2008;15:47–55. Disponibil pe: doi: 10.1080/09286580701585892.
17. Lasave A.F., You C., Ma L., Abusamra K., Lamba N., Navarro M.V., Meese H., Foster C.S. (2018). Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina* 38(2):395–402. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001563>.
 18. Ahmed A., Foster C.S. (2019). Cyclophosphamide or rituximab treatment of scleritis and uveitis for patients with granulomatosis with polyangiitis. *Ophthalmic Res* 61(1):44–50. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1159/000486791>.
 19. Dick A.D., et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018;125:757–773. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
 20. Ganapathy P.S., et al. (2018). Treatment duration and side effect profile of long-term use of intravitreal preservative-free triamcinolone Acetonide in Uveitis. *Am J Ophthalmol* 194:63–71. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.003>.
 21. Neri P., Arapi I., Nicolai M., Pirani V., Saitta A., Luchetti M.M., Giovannini A., Mariotti C. Biologic Therapy in Inflammatory Eye Conditions (Ophthalmology): Safety Profile. *Curr. Drug Saf.* 2016;11:47–54. Disponibil pe: doi: 10.2174/1574886310666151014114925.
 22. Cionni D.A., Lewis S.A., Petersen M.R. et al. Analysis of outcomes for intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis. *Ophthalmology* 2012; 119:327–332.
 23. Shantha J.G., Ho V.Y., Patel P. et al. Choroidal neovascularization associated with birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47:450–457.
 24. Schadlu R., Blinder K.J., Shah G.K. et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:875–878.
 25. Barth T., Zeman F., Helbig H. et al. Intravitreal anti-VEGF treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy. *Int Ophthalmol* 2018; 38:923–931.
 26. Battaglia parodi M., Iacono P., Zucchiatti I. et al. Choroidal neovascularization associated with multiple evanescent white dot syndrome treated with intravitreal ranibizumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26:608–611.
 27. Mansour A.M., et al. Three-year visual and anatomic results of administering intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):269-74. doi: 10.1016/j.cjco.2012.03.042. PMID: 22687305.
 28. Stevenson W., Sadrai Z., Hua J., Kodati S., Huang J., Chauhan S.K., Dana R. Effects of Topical Janus Kinase Inhibition on Ocular Surface Inflammation and Immunity. *Cornea*. 2014;33:177–183. Disponibil pe: doi: 10.1097/ICO.0000000000000019.
 29. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., McKay A., Williamson P.R., Compeyrot-Lacassagne S., Hardwick B., Hickey H., Hughes D., Woo P. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1637–1646. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
 30. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T., Lovell D., Cuello C.A., Becker M.L., Colbert R.A., Feldman B.M., Holland G.N., Ferguson P.J. et al. 2019. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:864–877. Disponibil pe: doi: 10.1002/art.40885.
 31. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:808–818. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
 32. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Koné-Paut I., Belot A., Kodjikian L., Monnet D., Weber M., Elie C. et al. ADJUVITE: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;77:1003–1011. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
 33. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:808–818. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
 34. Vallet H., Seve P., Biard L., Fraison J.B., Bielefeld P., Perard L., Bienvenu B., Abad S., Rigolet A., Deroux A. et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1522–1530. Disponibil pe: doi: 10.1002/art.39667.
 35. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., McKay A., Williamson P.R., Compeyrot-Lacassagne S., Hardwick B., Hickey H., Hughes D., Woo P. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1637–1646. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
 36. Sharma S.M., Damato E., Hinchcliffe A.E., Andrews C.D., Myint K., Lee R., Dick A.D. Long-term efficacy and tolerability of TNF α inhibitors in the treatment of non-infectious ocular inflammation: An 8-year prospective surveillance study. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;312767. Disponibil pe: doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312767.
 37. Al-Janabi A., El Nokrashy A., Sharief L., Nagendran V., Lightman S., Tomkins-Netzer O. Long-Term Outcomes of Treatment with Biological Agents in Eyes with Refractory, Active, Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2020;127:410–416. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.031.
 38. Llorenç V., Mesquida M., De La Maza M.S., Blanco R., Calvo V., Maíz O., Blanco A., Aberásturi J.R.D.D.-J.D., Adán A. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;24:1–6. Disponibil pe: doi: 10.3109/09273948.2014.967779.

39. Shakoor A., Esterberg E., Acharya N.R. Recurrence of Uveitis after Discontinuation of Infliximab. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22:96–101. Disponibil pe: doi: 10.3109/09273948.2013.812222.
40. Paley M.A., Karacal H., Rao P.K., Margolis T.P., Miner J.J. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2019;13:53–55. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ajoc.2018.12.001.
41. Bauermann P., Heiligenhaus A., Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019;27:1232–1234. Disponibil pe: doi: 10.1080/09273948.2019.1605453.
42. Miserocchi E., Giuffrè C., Cornalba M., Pontikaki I., Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:847–851. Disponibil pe: doi: 10.1007/s10067-019-04875-w.
43. Huang J-F., Zhang Y., Hiraoka B. Evaluation of JAK inhibition with topical tofacitinib in an experimental autoimmune uveitis model (EAU) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2536.
44. Pleyer U., Algharably E.A., Feist E., Kreutz R. Small molecules as therapy for uveitis: a selected perspective of new and developing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1311–23.
45. Park W., Hrycaj P., Jeka S., Kovalenko V., Lysenko G., Miranda P. et al. (2013). A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheumatol. Dis.* 72, 1605–1612. 10.1136/annrheumdis-2012-203091
46. Yoo D. H., Hrycaj P., Miranda P., Ramitterre E., Piotrowski M., Shevchuk S. et al. (2013). A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann. Rheumatol. Dis.* 72, 1613–1620. 10.1136/annrheumdis-2012-203090
47. Aladul M.I., Fitzpatrick R.W., Chapman S.R. (2019). The effect of new biosimilars in rheumatology and gastroenterology specialities on UK healthcare budgets: results of a budget impact analysis. *Res. Social. Adm. Pharm.* 15, 310–317. 10.1016/j.sapharm.2018.05.009.
48. Jørgensen K.K., Olsen I.C., Goll G.L., Lorentzen M., Bolstad N., Haavardsholm E. A. et al. (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 389, 2304–2316. 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
49. Weinblatt M.E., Baranauskaitė A., Dokoupilova E., Zielinska A., Jaworski J., Racewicz A. et al. (2018). Switching from reference adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis. Rheumatol.* 70, 832–840. 10.1002/art.40444.
50. Fabiani C., Vitale A., Emmi G., Sgheri A., Lopalco G., Sota J., Guerriero S., Iannone F., Frediani B., Vannozzi L., Bianco M.T., Giovannini V., Tosi G.M. & Cantarini L. (2019). The Role of Biosimilars in Uveitis: Long-Term Real-World Outcomes of the Switch From Original to Biosimilar TNF-Alpha Inhibitors. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1468. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01468>.

Lilia Dumbrăveanu,

dr. șt. med., conf. univ.

IP USMF *Nicolae Testemițanu*,

tel.: +373 692 475 94,

e-mail: lilia.dumbraveanu@usmf.md

Aplicat pentru publicare: 28.01.2022

Acceptat spre publicare: 24.03.2022