



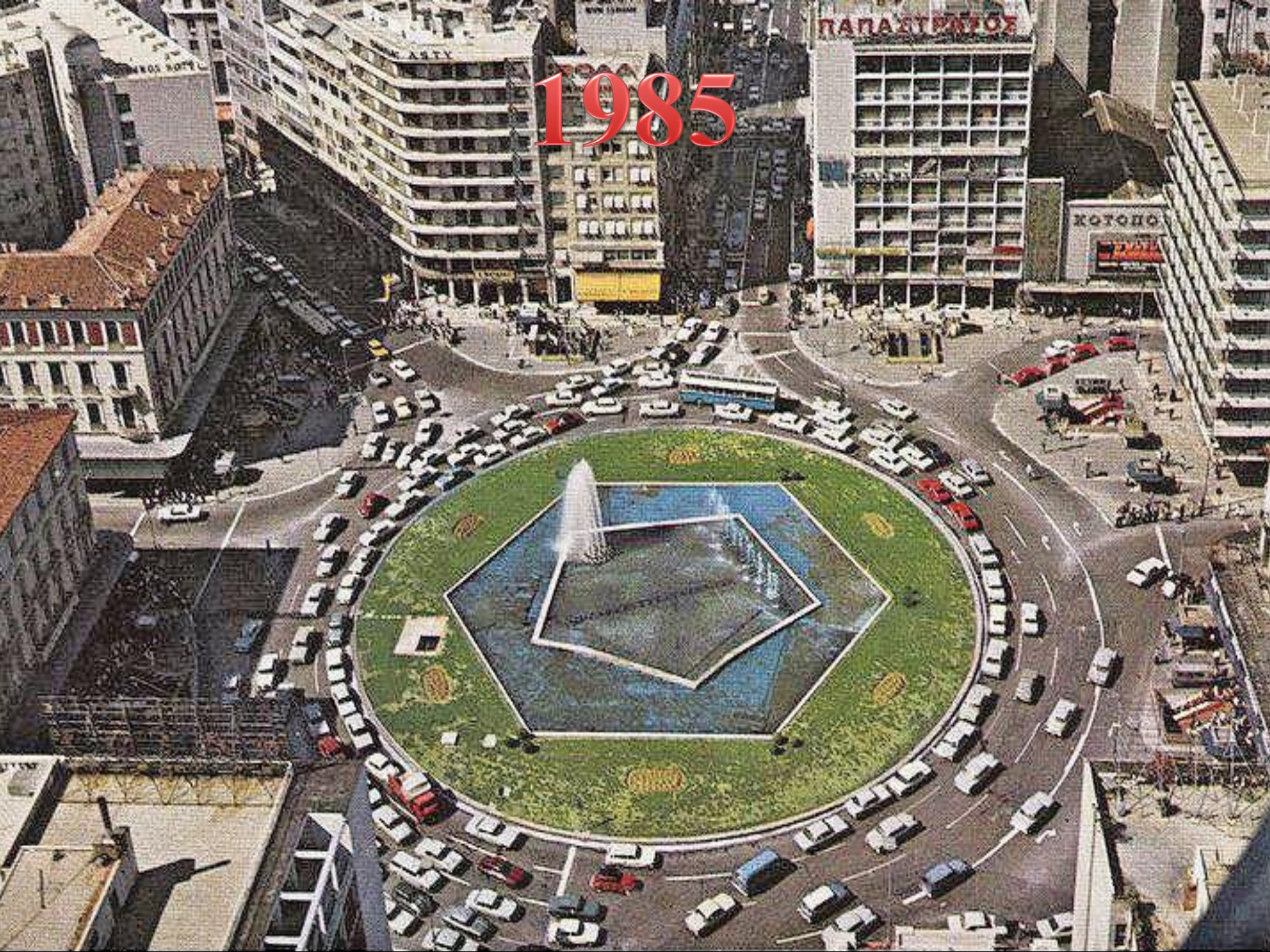
**ΝΙΚΟΣ Ν. ΜΑΡΚΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ**

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ  
ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΟΦΘΑΛΜΟΥ  
ΑΘΗΝΑ**

<https://www.eyepathology.gr>



1985





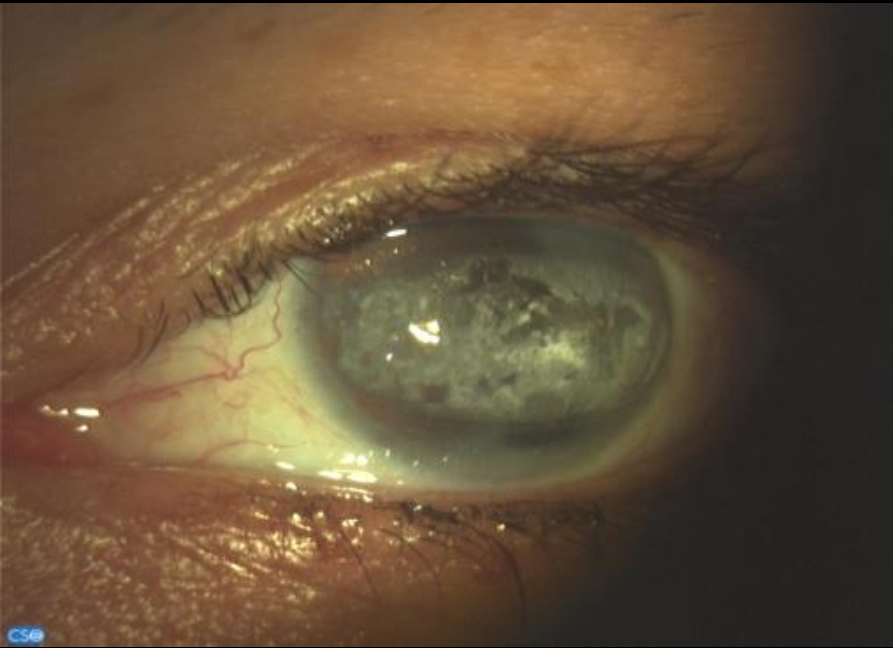
1985



# Οι ραγοειδίτιδες το 1985

Τέταρτη αιτία τύφλωσης στον ανεπτυγμένο κόσμο  
Σοβαρή μείωση όρασης 35% και τύφλωση 20% ασθενών

- 40% παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα
- 90% ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet

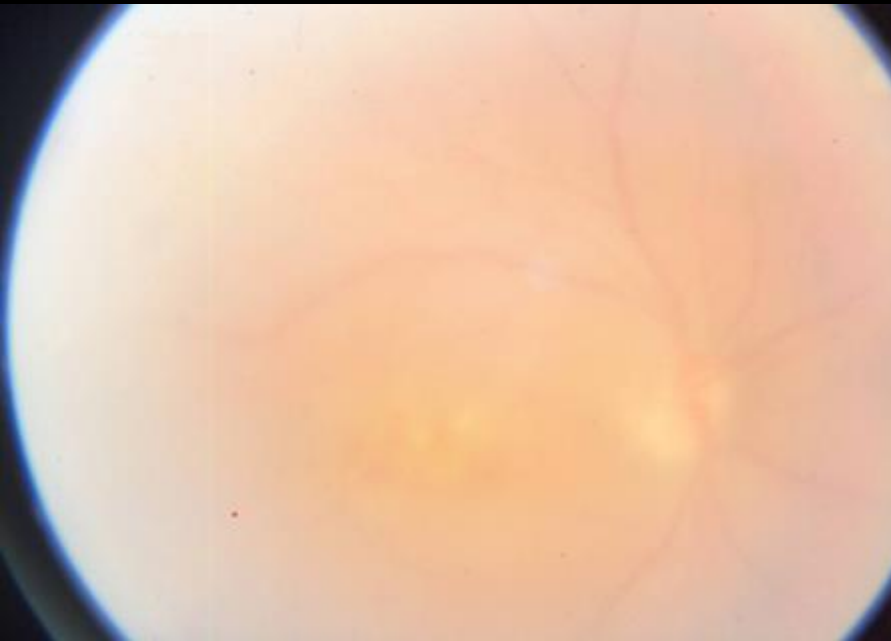




# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 1985

Κορτιζόνη η κατεξοχήν θεραπεία

Τα ανοσοκατασταλτικά και κυρίως η κυκλοσπορίνη  
υπόσχονται πολλά



# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 1985

- corticosteroids
- chlorambucil
- azathioprine
- cyclophosphamide
- cyclosporine

Gordon DM, McLean JM. JAMA.1950

Aoki K, Sugiura S. Mod Probl Ophthalmol. 1976

Firat T. Ann Ophthalmol. 1978

Davatchi F, et al. J Rheumatol. 1984

Nussenblatt RB, et al. Lancet. 1983



1995



1995





# Οι ραγοειδίτιδες το 1995

Πέμπτη αιτία τύφλωσης στον ανεπτυγμένο κόσμο  
Σοβαρή μείωση όρασης 30% και τύφλωση 15% ασθενών

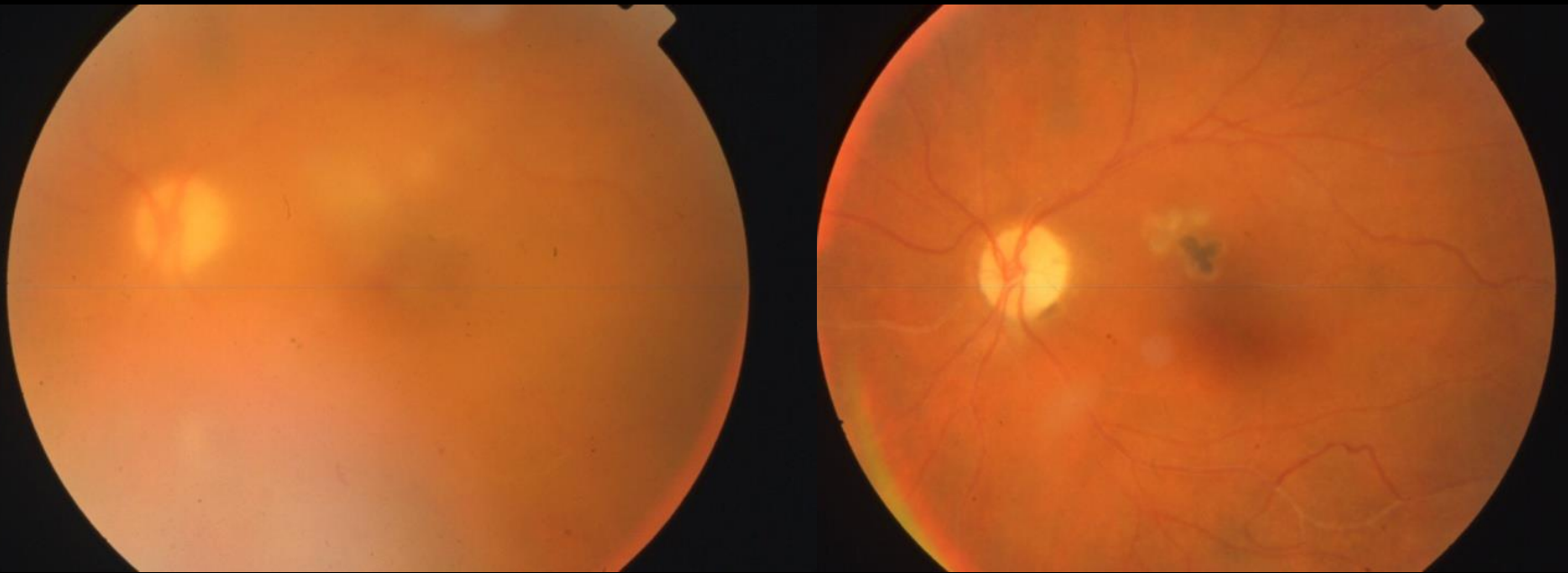
- 20% παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα
- 70% ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet





# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 1995

Η κορτιζόνη κατέχει ακόμα την πρώτη θέση  
αλλά τα ανοσοκατασταλτικά είναι η δεύτερη επιλογή



# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 1995

- corticosteroids Gordon DM, McLean JM. JAMA. 1950
- chlorambucil Aoki K, Sugiura S. Mod Probl Ophthalmol. 1976
- azathioprine Firat T. Ann Ophthalmol. 1978
- cyclophosphamide Davatchi F, et al. J Rheumatol. 1984
- cyclosporine Nussenblatt RB, et al. Lancet. 1983
- methotrexate Davatchi F, et al. J Rheumatol. 1984
- tacrolimus Tmochzuki M, et al. Transplant Proc. 1991
- interferon  $\alpha$  Feron BJ, et al. Lancet. 1994



2005



2005





# Οι ραγοειδίτιδες το 2005

Σοβαρή μείωση όρασης 25% και τύφλωση 10% ασθενών

- 6% παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα
- 40% ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet





# Οι ραγοειδίτιδες το 2005

Τα ανοσοκατασταλτικά πρώτη επιλογή σε πολλά νοσήματα

Jabs DA, et al. Am J Ophthalmol. 2000

Οι βιολογικοί παράγοντες υπόσχονται πολλά

Markomichelakis NN, et al. Am J Ophthalmol. 2004



# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 2005

- corticosteroids Gordon DM, McLean JM. JAMA.1950
- azathioprine Firat T. Ann Ophthalmol. 1978
- cyclophosphamide Davatchi F, et al. J Rheumatol. 1984
- cyclosporine Nussenblatt RB, et al. Lancet. 1983
- methotrexate Davatchi F, et al. J Rheumatol. 1984
- tacrolimus Tmochzuki M, et al. Transplant Proc. 1991
- interferon  $\alpha$  Feron BJ, et al. Lancet. 1994
- mycophenolate mofetil Larkin G, Lightman S. Ophthalmology. 1999
- etanercept Reiff A, et al. Arthritis Rheumatism. 2001
- infliximab Sfikakis P, et al. Lancet. 2001

2015





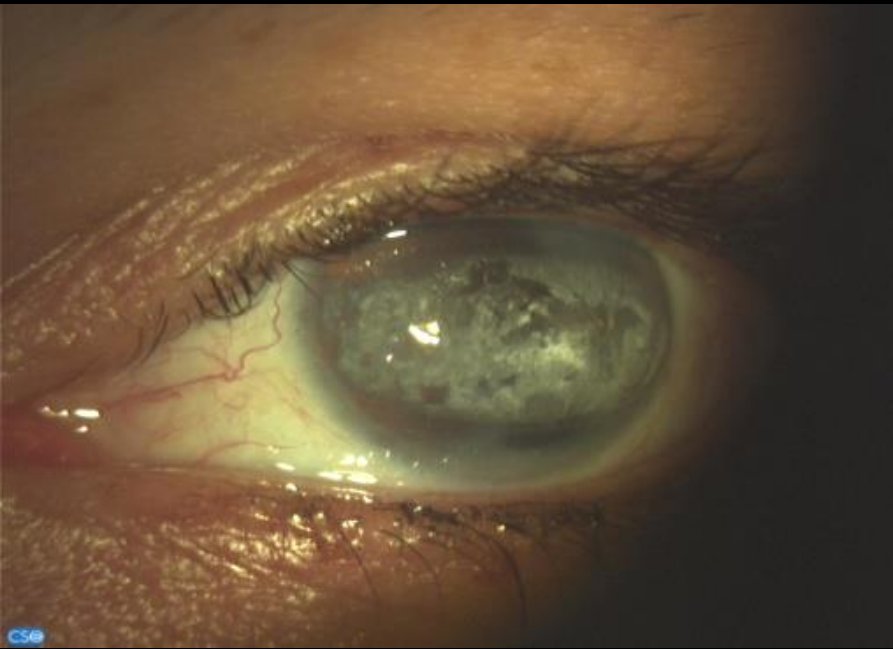
2015



# Οι ραγοειδίτιδες το 2015

Σοβαρή μείωση όρασης στο 20% και τύφλωση 5% ασθενών

- 0% παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα
- 10% ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet



# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 2015

Η Κορτιζόνη είναι συμπληρωματική θεραπεία

Τα ανοσοκατασταλτικά και κυρίως οι βιολογικοί παράγοντες  
είναι η θεραπεία εκλογής





# Οι θεραπευτικές δυνατότητες το 2015

- corticosteroids Gordon DM, McLean JM. JAMA.1950
- antimetabolites Firat T. Ann Ophthalmol. 1978
- calcineurin inhibitors Nussenblatt RB, et al. Lancet. 1983
- Βιολογικοί παράγοντες
  - interferon  $\alpha$  Feron BJ, et al. Lancet. 1994
  - infliximab Sfrikakis P, et al. Lancet. 2001
  - adalimumab Tynjälä P, et al. Rheumatology (Oxford) 2008
  - Rituximab Sadreddini S, et al. Mod Rheumatol. 2008
  - golimumab Cordero-Coma M , et al. Ophthalmology. 2011
  - tacilizumab Hirano T, et al. Mod Rheumatol. 2012
  - certolizumab Sánchez-Cano D, et al. Mediator Inflamm. 2013
  - ustekinumab Caso F, et al. Mediator Inflamm. 2014
  - secukinumab Letko E, et al. Ophthalmology. 2015
  - abatacept Tappeiner C, et al. J Rheumatol. 2015

Οι ραγοειδίτιδες είναι δεκάδες διαφορετικές παθήσεις  
με διαφορετική εντόπιση



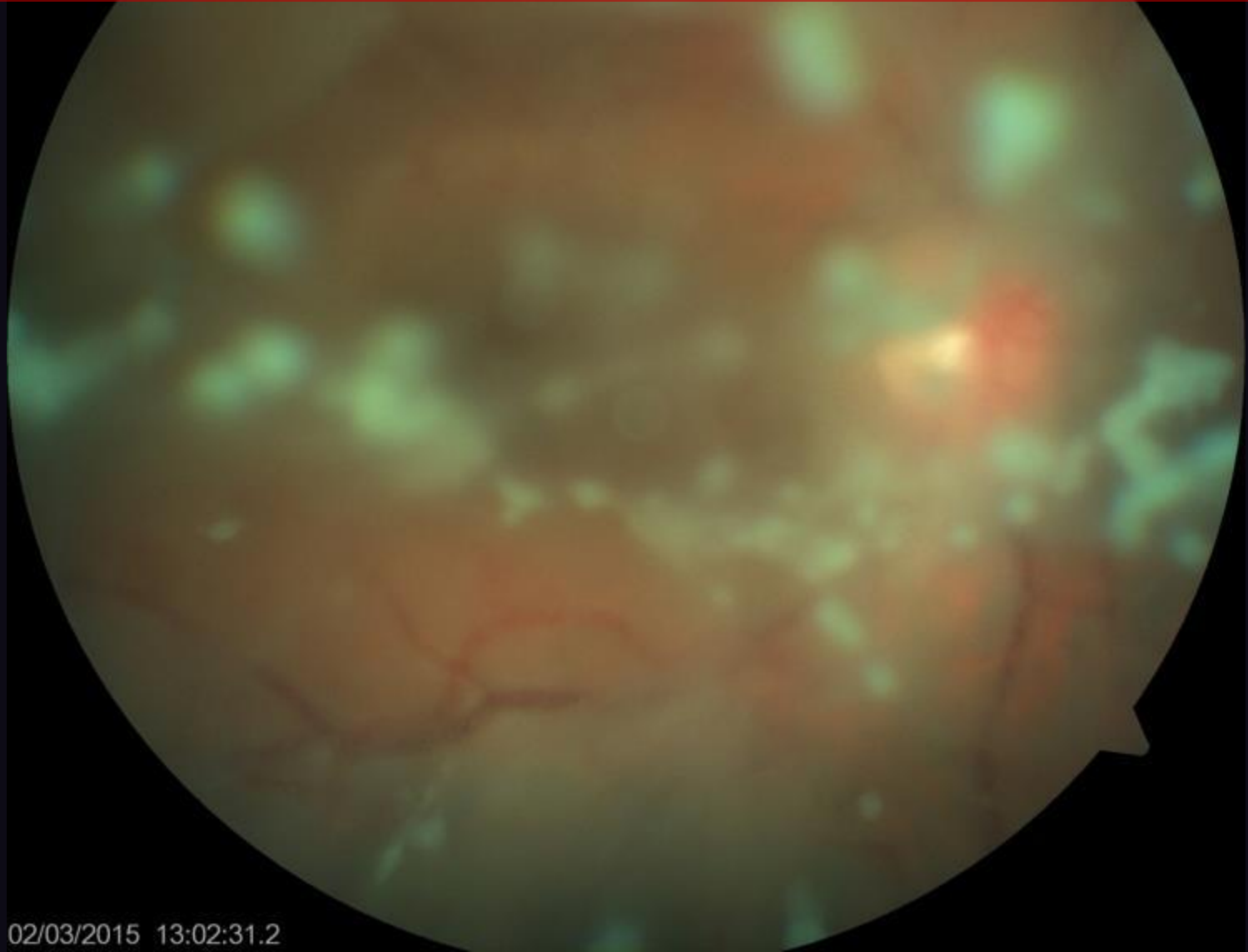


Στον Πρόσθιο θάλαμο





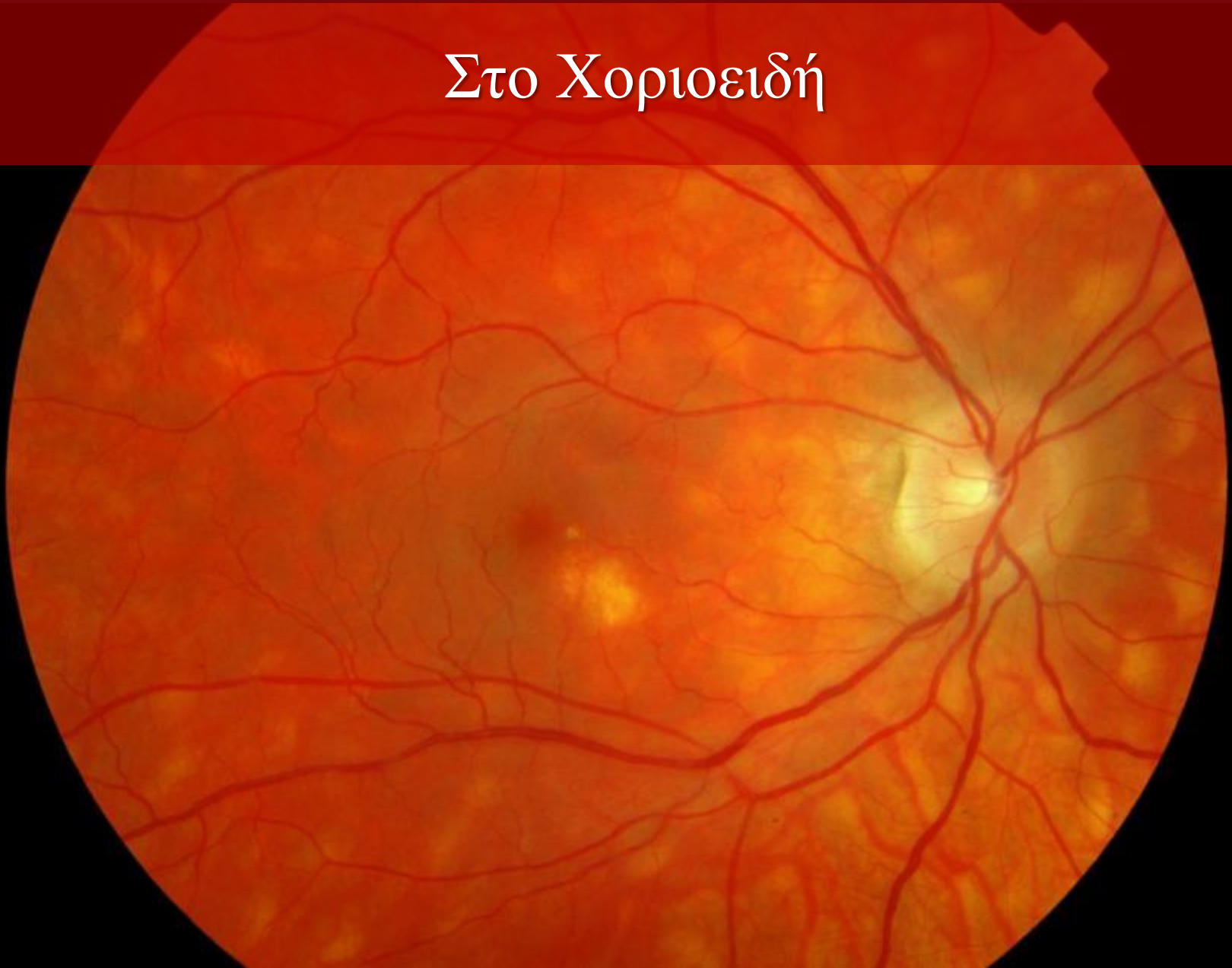
# Στο Υαλοειδές



# Στον Αμφιβληστροειδή



# Στο Χοριοειδή





# Στα Αγγεία του Αμφιβληστροειδή



# Στο Οπτικό Νεύρο



Οι ραγοειδίτιδες είναι δεκάδες διαφορετικές παθήσεις  
με διαφορετική αιτιολογία

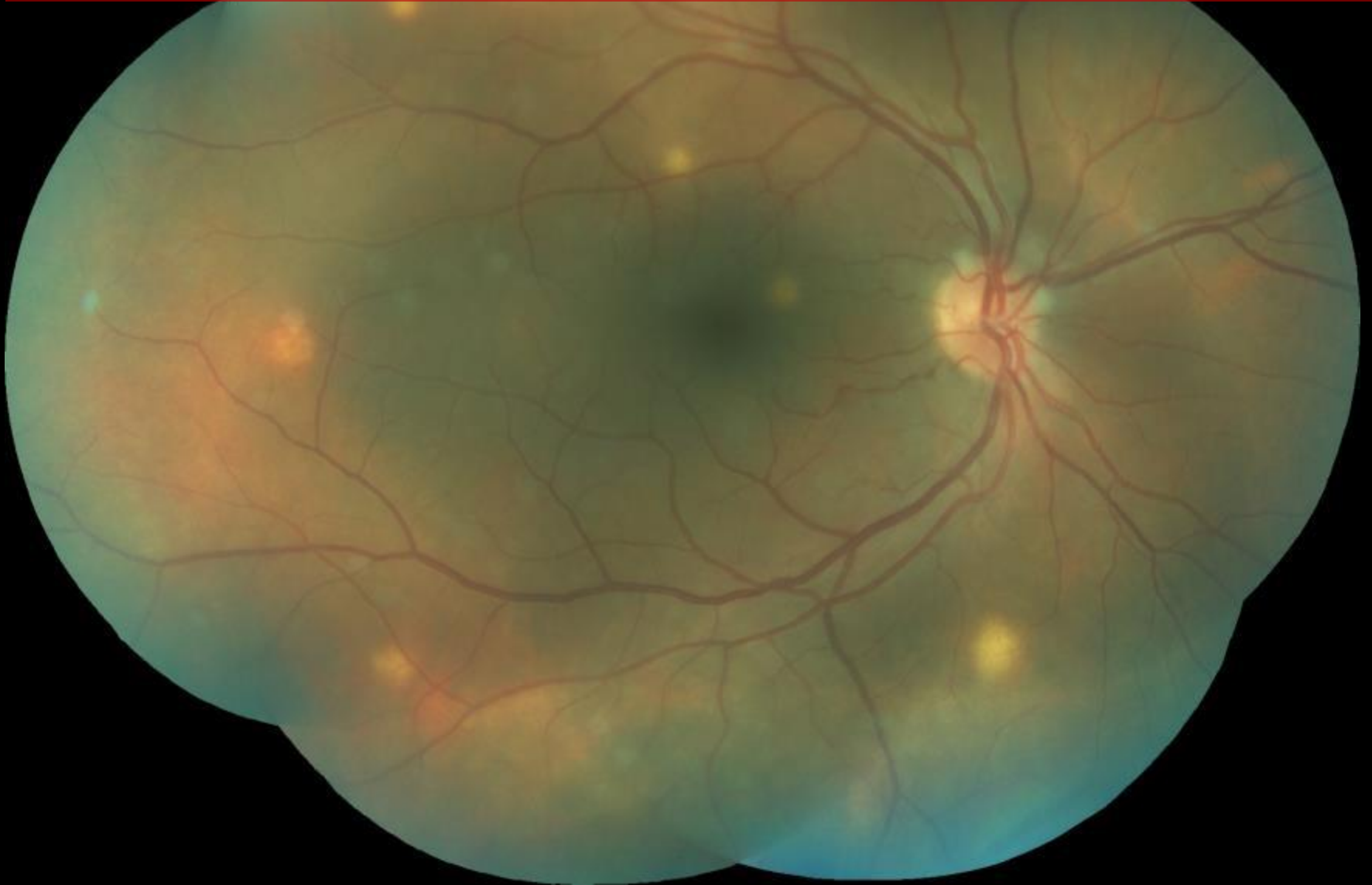




# Λοιμώξεις



# Ανοσοδιαμεσολαβούμενα συστηματικά νοσήματα

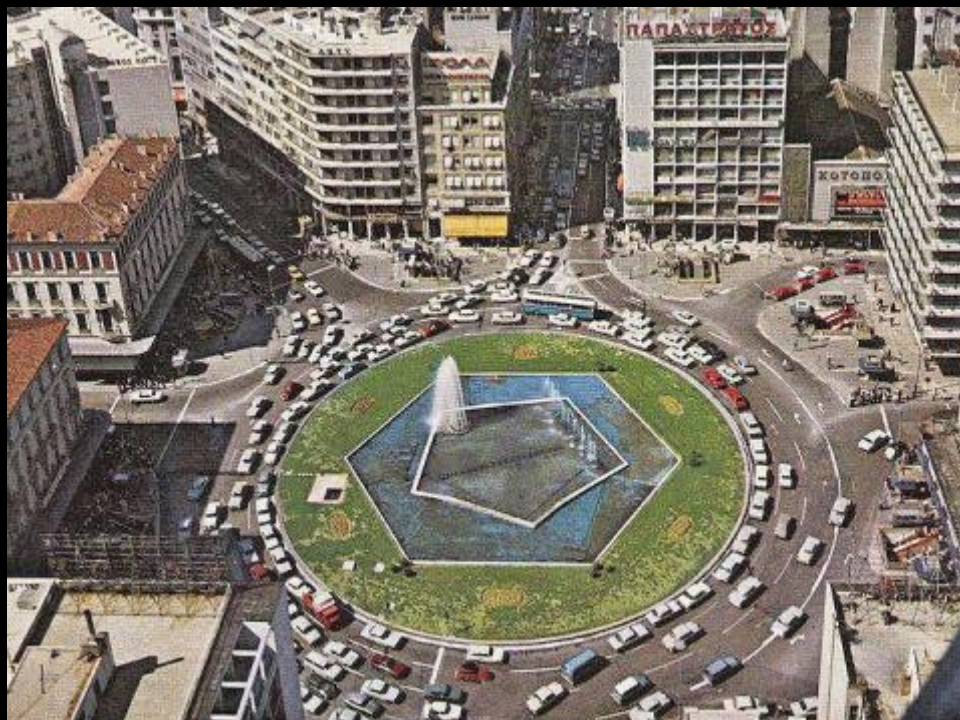


# Ανοσοδιαμεσολαβούμενα οφθαλμικά νοσήματα





Από το 1985 στο 2015



Από το 1985 στο 2015

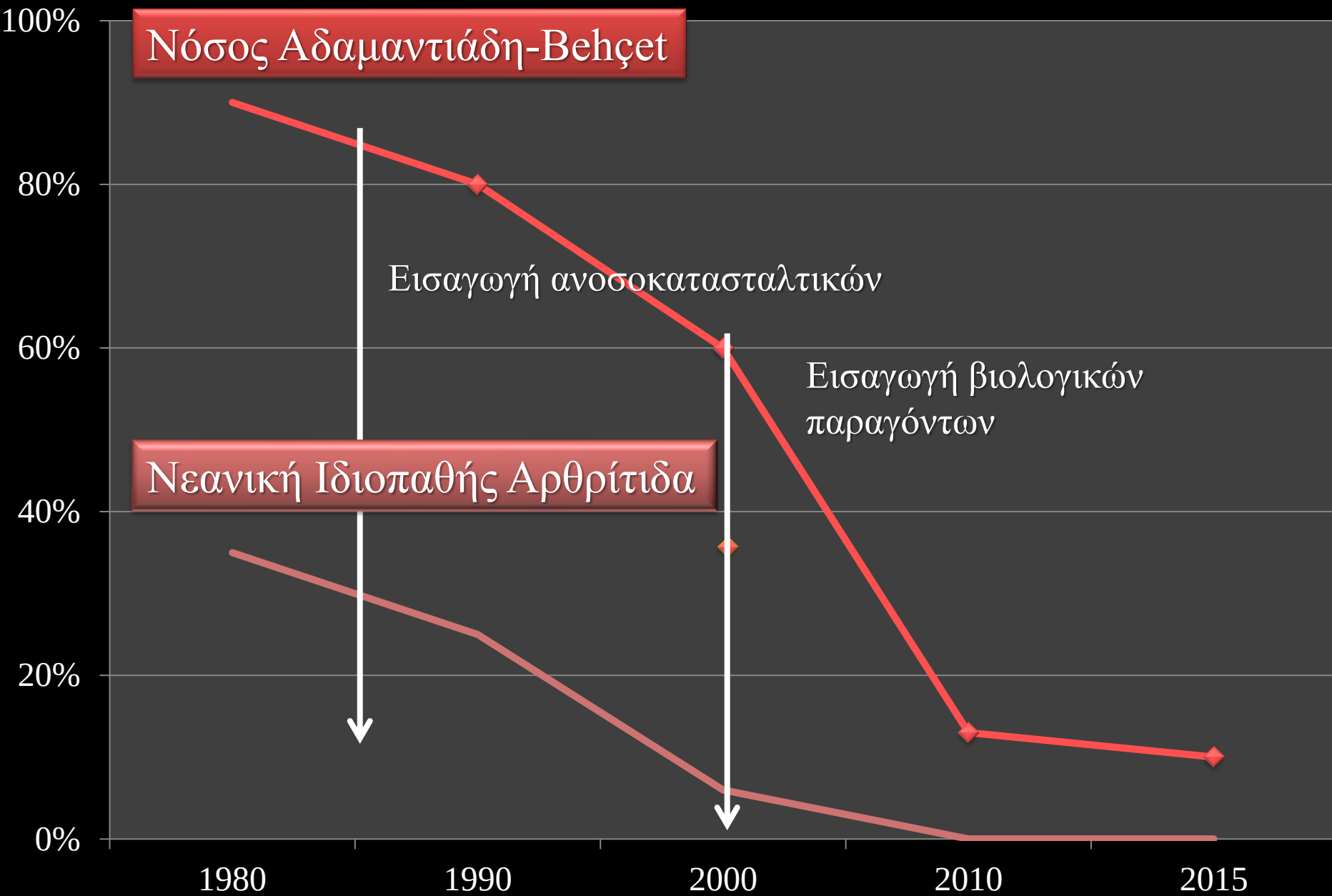


Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Εισαγωγή ανοσοκατασταλτικών

Εισαγωγή βιολογικών παραγόντων





# 2016



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis

Glenn J. Jaffe, M.D., Andrew D. Dick, M.B., B.S., M.D.,  
Antoine P. Brézin, M.D., Ph.D., Quan Dong Nguyen, M.D.,  
Jennifer E. Thorne, M.D., Ph.D., Philippe Kestelyn, M.D., Ph.D., M.P.H.,  
Talin Barisani-Asenbauer, M.D., Ph.D., Pablo Franco, M.D.,  
Arnd Heiligenhaus, M.D., David Scales, M.D., David S. Chu, M.D.,  
Anne Camez, M.D., Nisha V. Kwatra, Ph.D., Alexandra P. Song, M.D., M.P.H.,  
Martina Kron, Ph.D., Samir Tari, M.D., and Eric B. Suhler, M.D., M.P.H.

Articles

Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial



Quan Dong Nguyen, Pauline T. Merrill, Glenn J. Jaffe, Andrew D. Dick, Shree Kumar Kurup, John Sheppard, Ariel Schloam, Carlos Pavesio, Luca Cimino, Joachim Van Calster, Anne A. Camez, Nisha V. Kwatra, Alexandra P. Song, Martina Kron, Samir Tari, Antoine P. Brézin

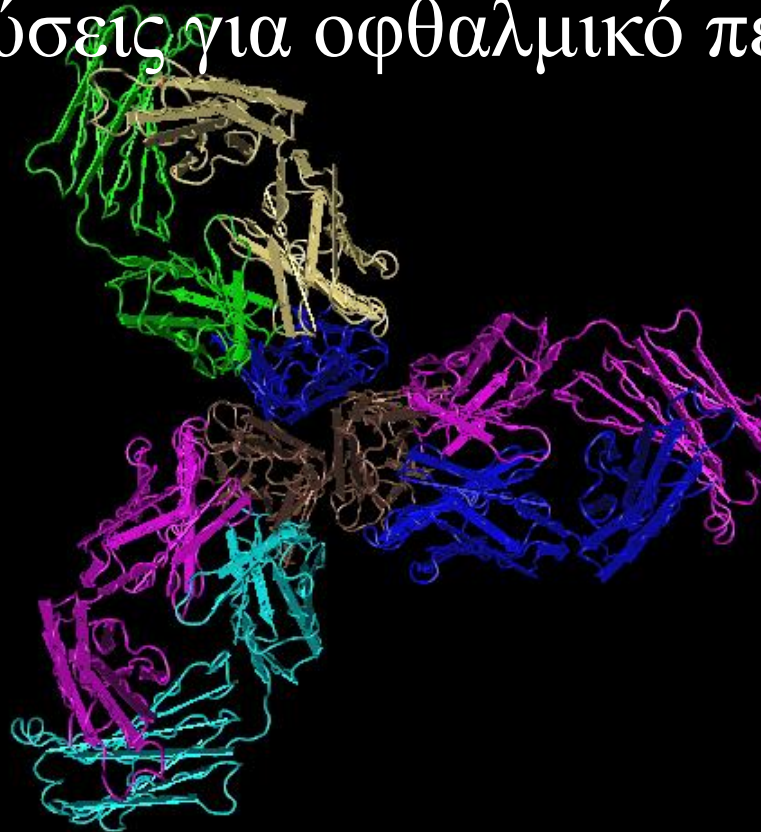
Έγκριση adalimumab  
από FDA και EMA  
για ραγοειδίτιδες

# Αύγουστος 2018

1.925 δημοσιεύσεις για ραγοειδίτιδα

164 δημοσιεύσεις για σκληρίτιδα

173 δημοσιεύσεις για οφθαλμικό πεμφιγοειδές

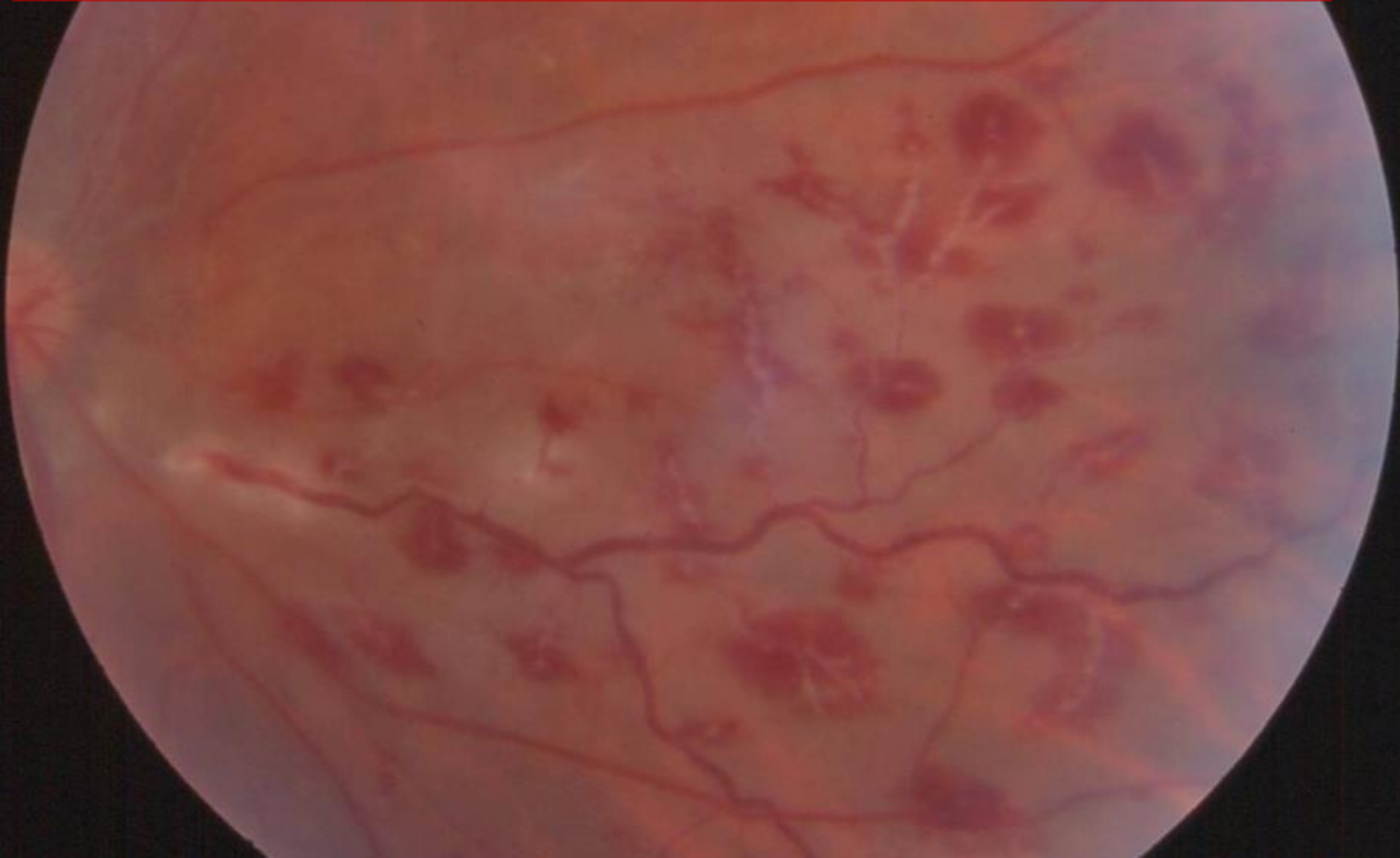


# Βιολογικοί παράγοντες και οφθαλμικές φλεγμονές

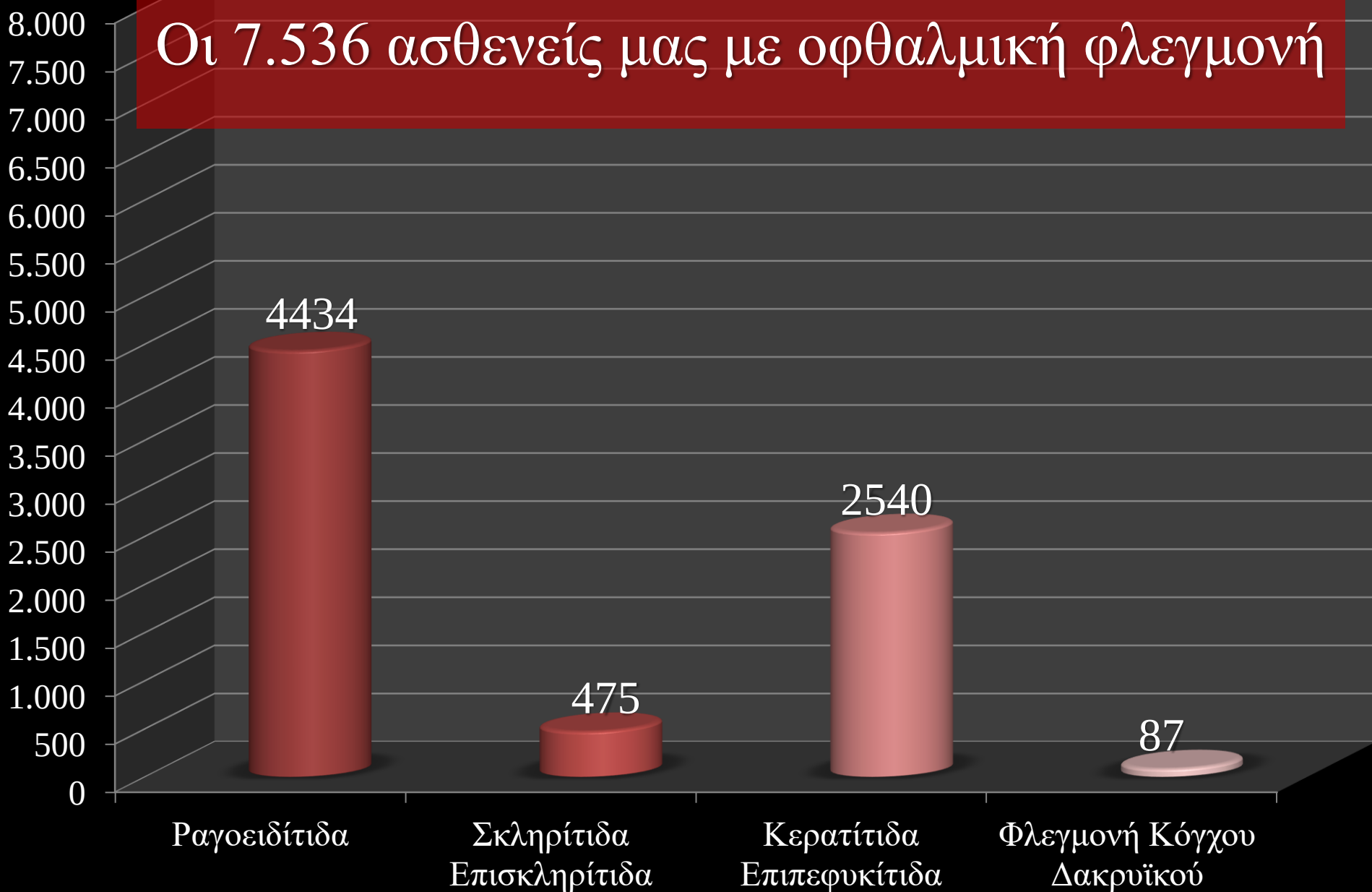
- Interferon  $\alpha$  594 μελέτες
- anti-TNF $\alpha$  1.320 μελέτες
- anti-IL6R 95 μελέτες
- anti-IL12 και IL23 19 μελέτες
- anti-IL1R 76 μελέτες
- anti-CD20 234 μελέτες



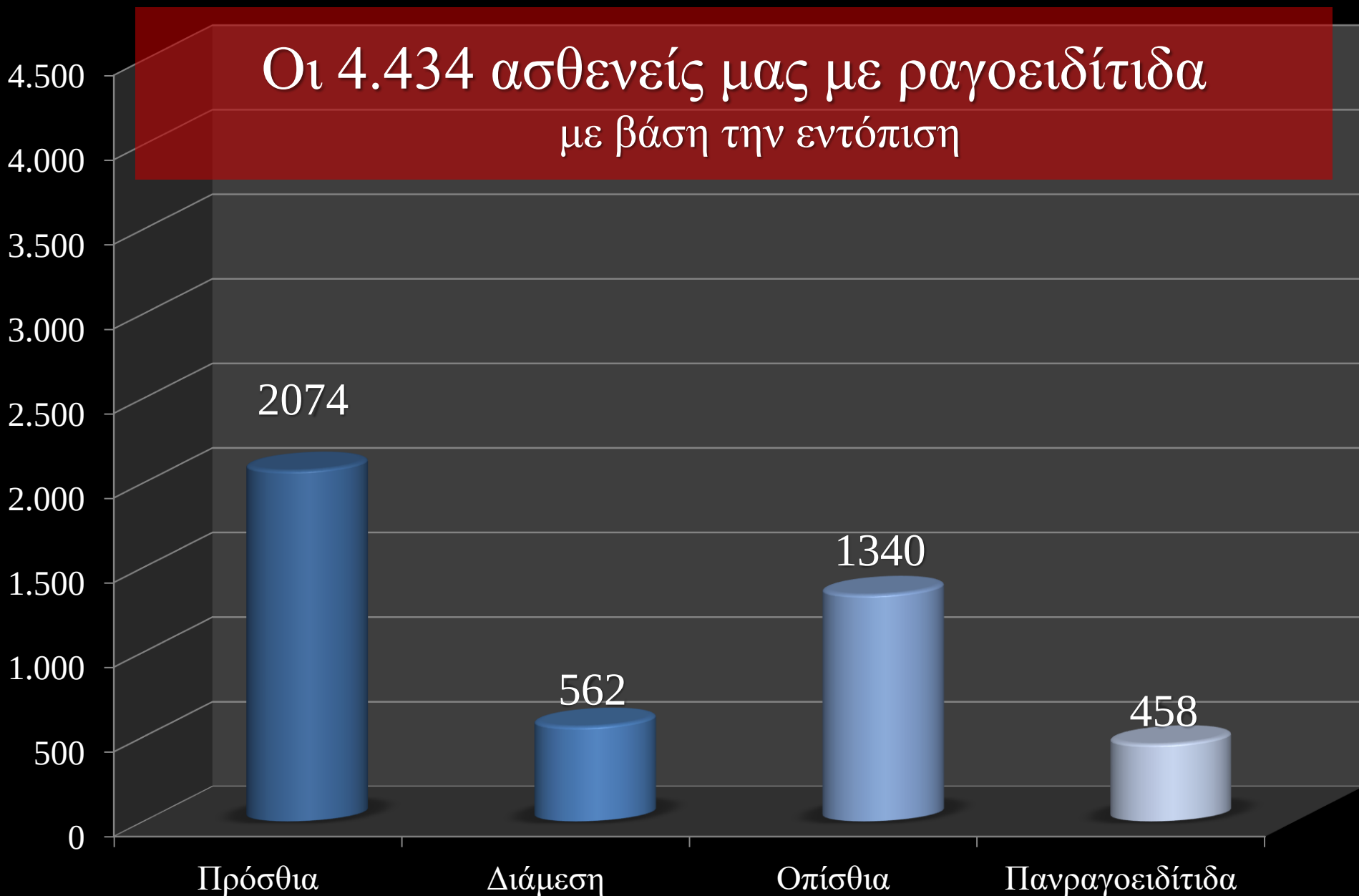
Οι βιολογικοί παράγοντες και η εμπειρία μας



# Οι 7.536 ασθενείς μας με οφθαλμική φλεγμονή

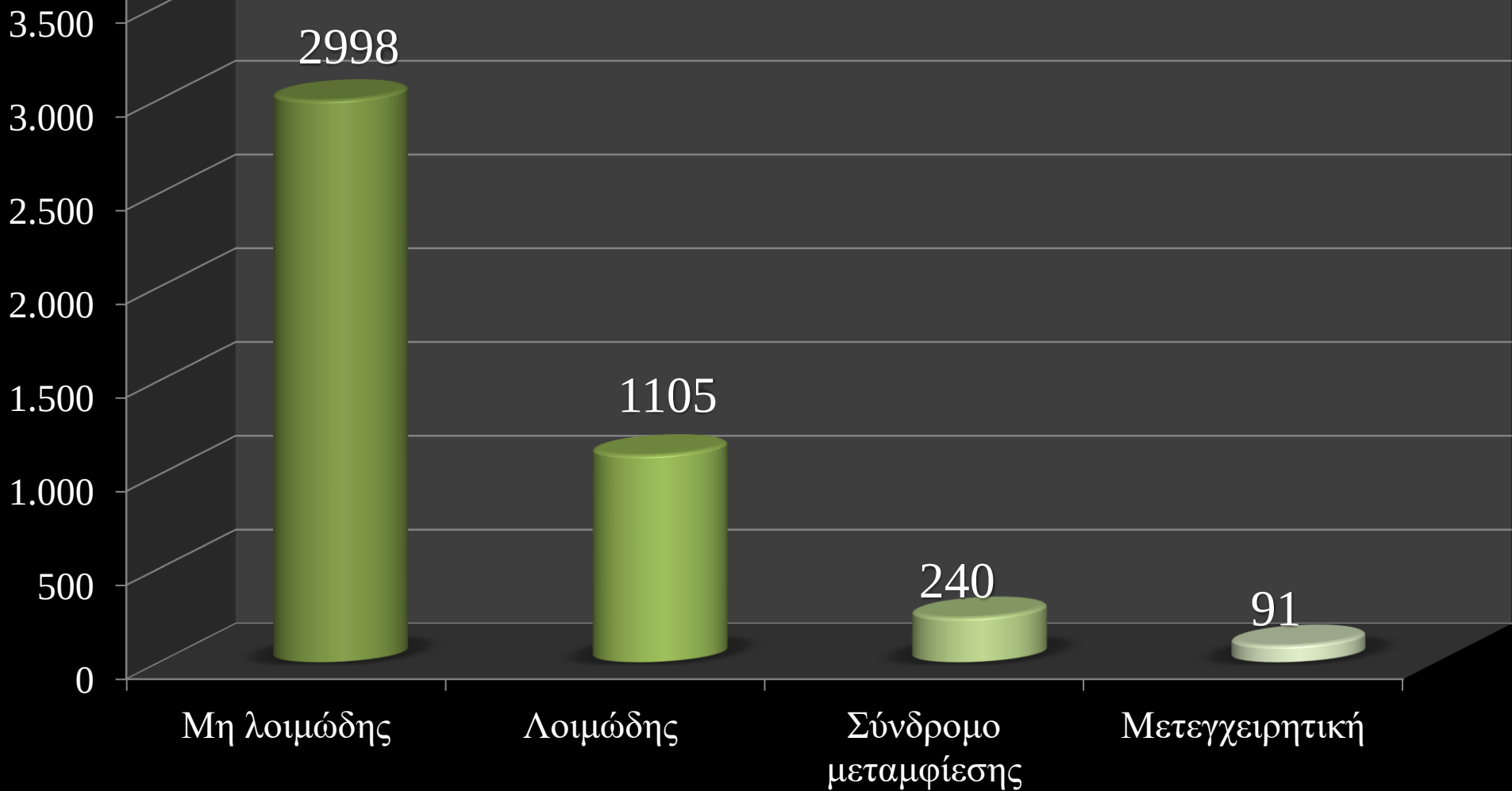


Οι 4.434 ασθενείς μας με ραγοειδίτιδα  
με βάση την εντόπιση

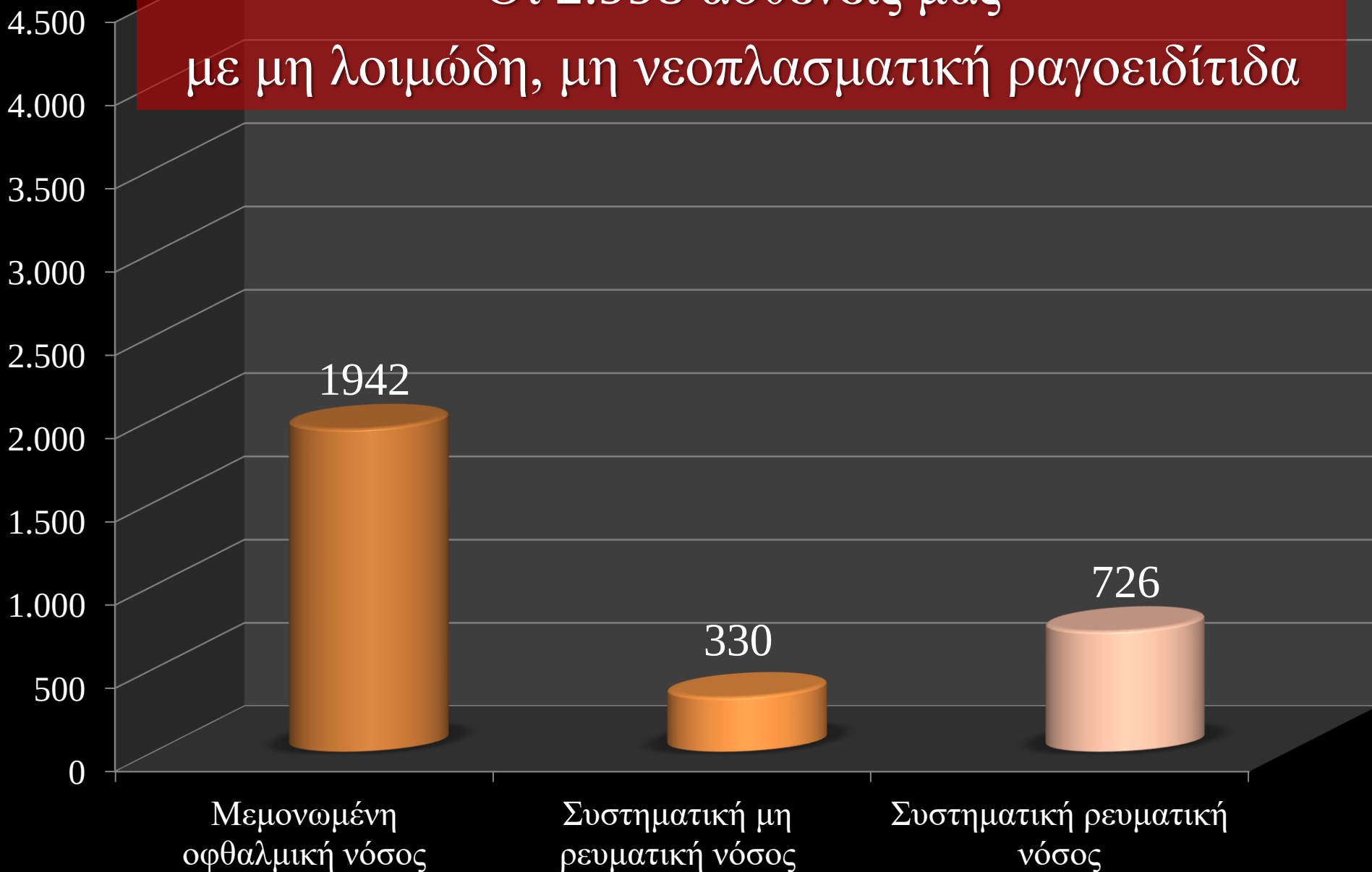


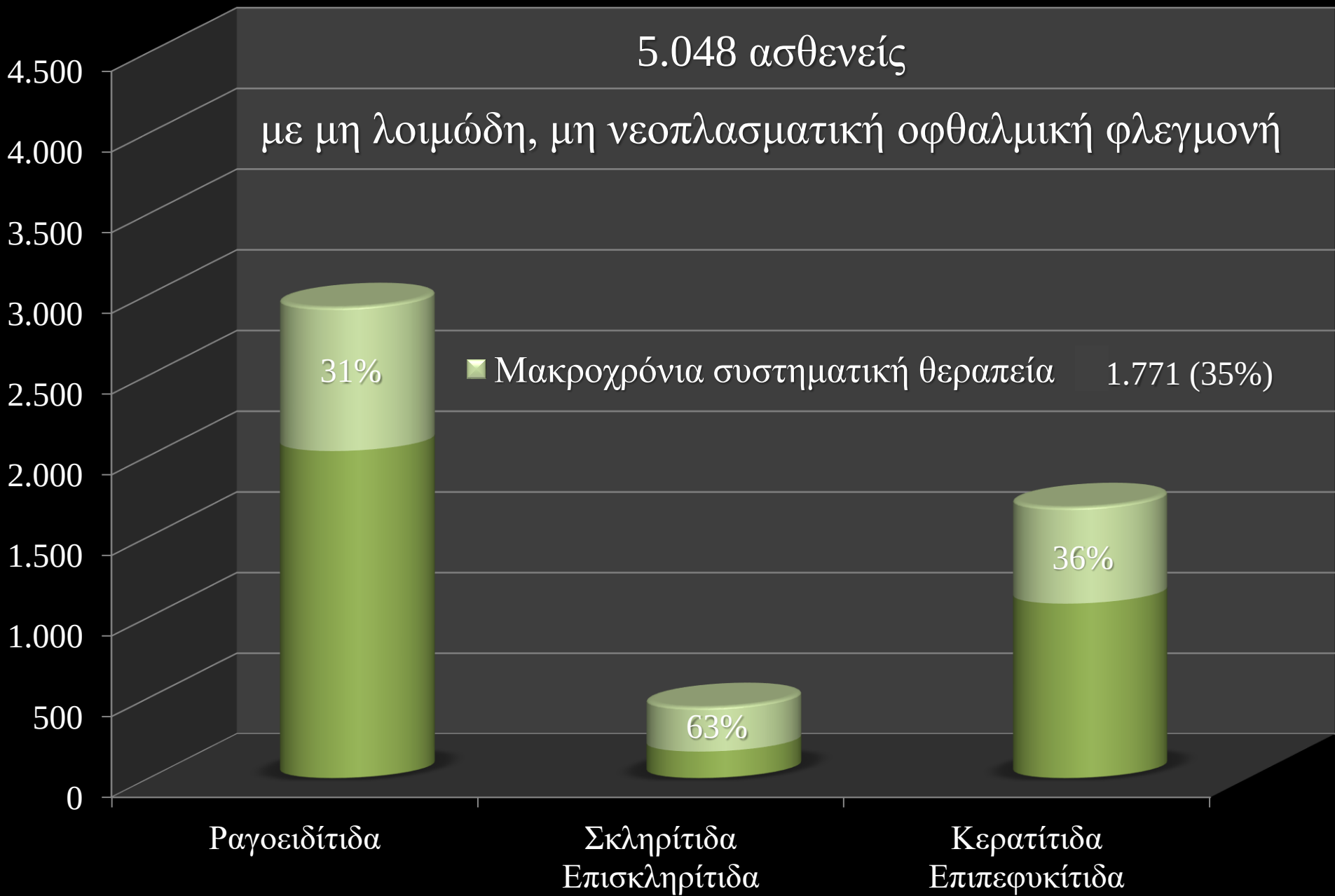


Οι 4.434 ασθενείς μας με ραγοειδίτιδα  
με βάση την αιτιολογία

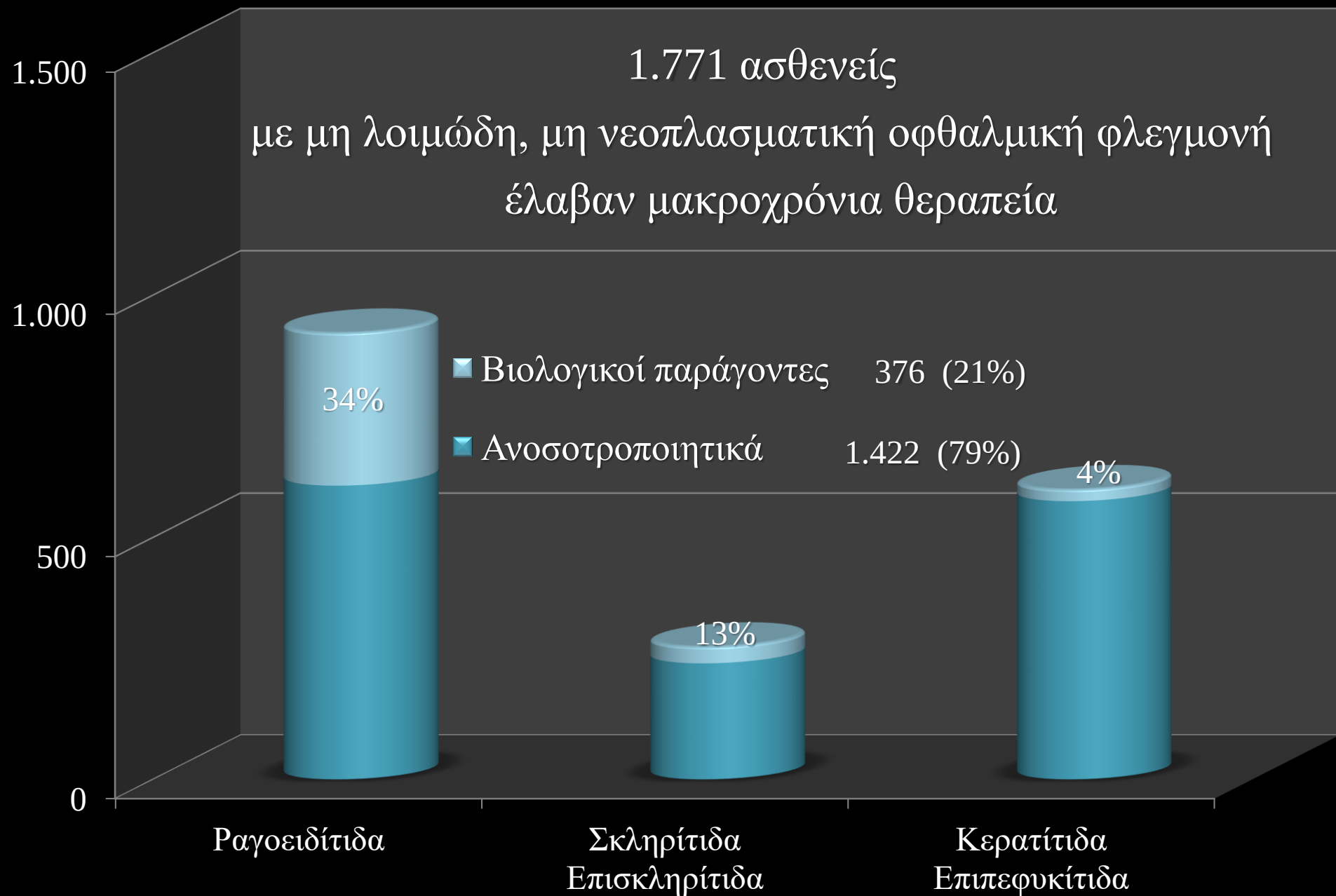


Οι 2.998 ασθενείς μας  
με μη λοιμώδη, μη νεοπλασματική ραγοειδίτιδα





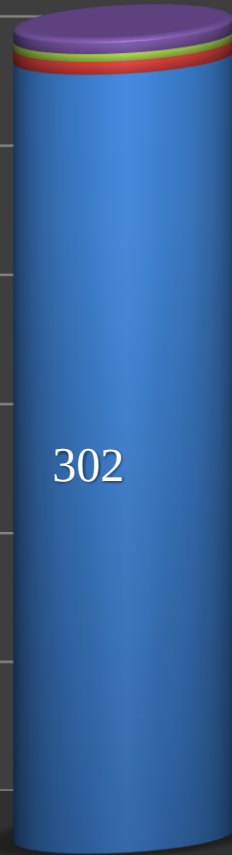




375 ασθενείς

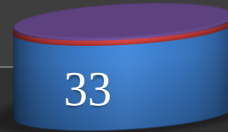
με μη λοιμώδη, μη νεοπλασματική οφθαλμική φλεγμονή  
έλαβαν βιολογικούς παράγοντες

400  
350  
300  
250  
200  
150  
100  
50  
0



302

- interferon α 6 ασθενείς
- anti-CD20 8 ασθενείς
- anti-IL6R 8 ασθενείς
- anti-TNF 353 ασθενείς



33

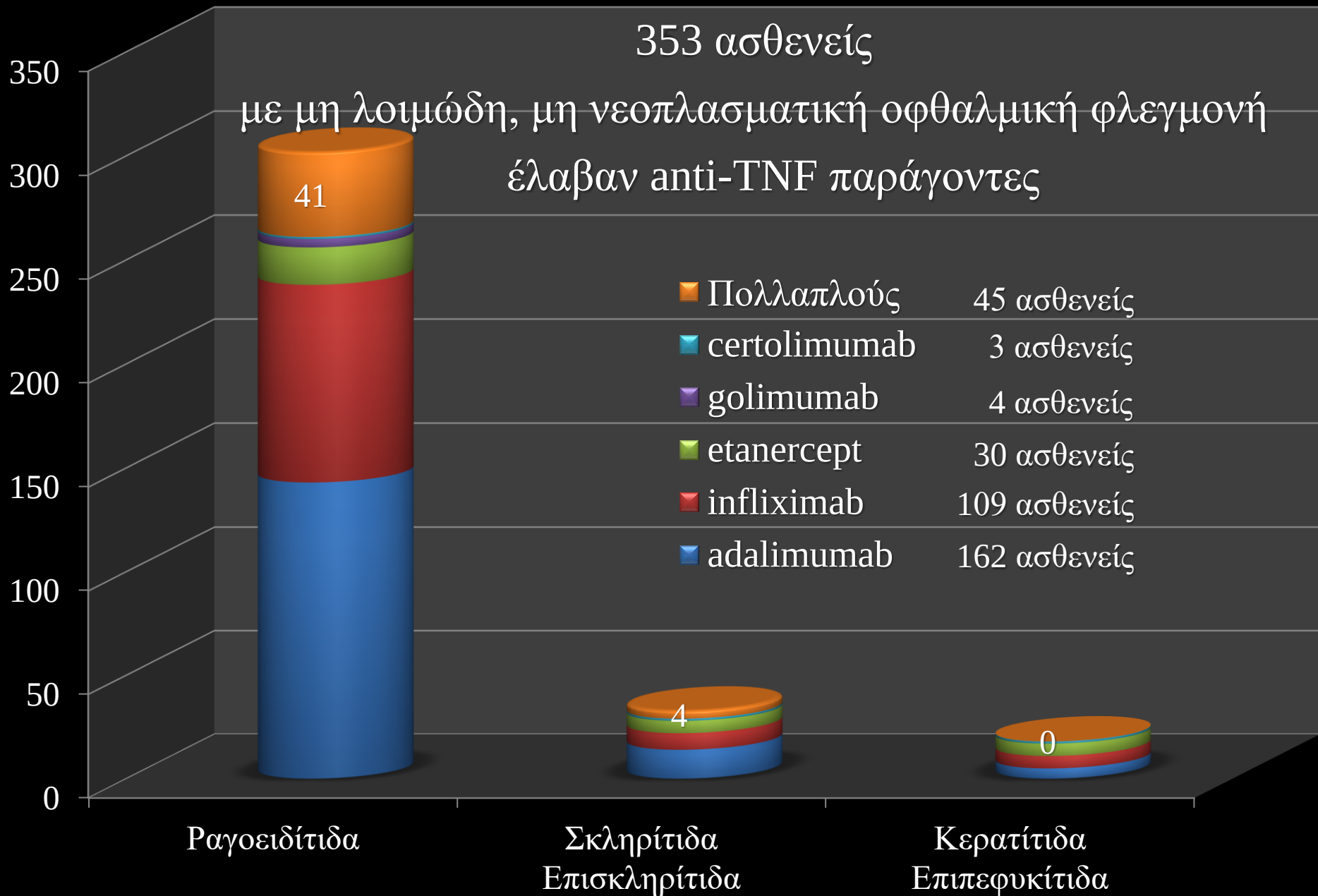


18

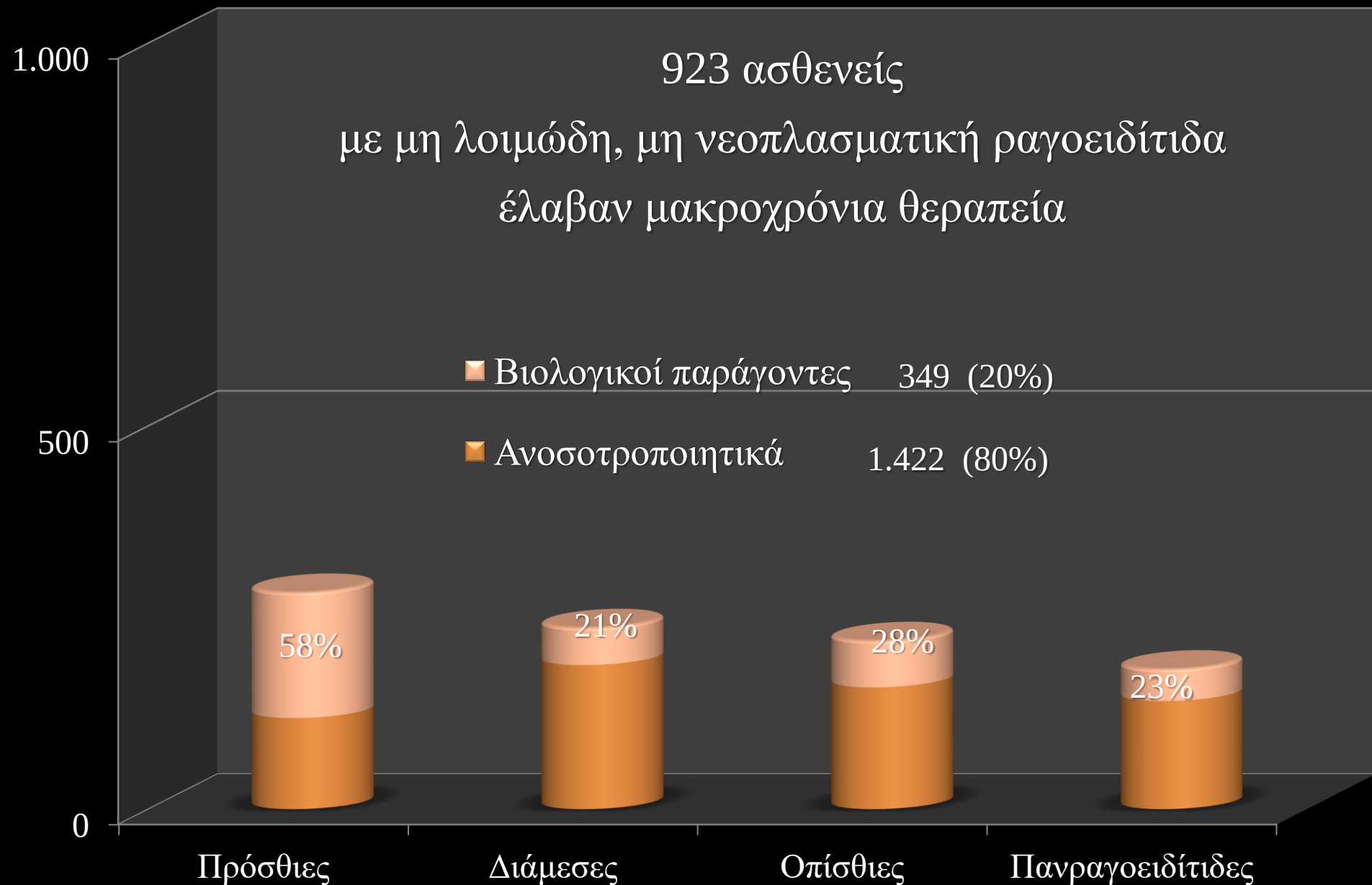
Ραγοειδίτιδα

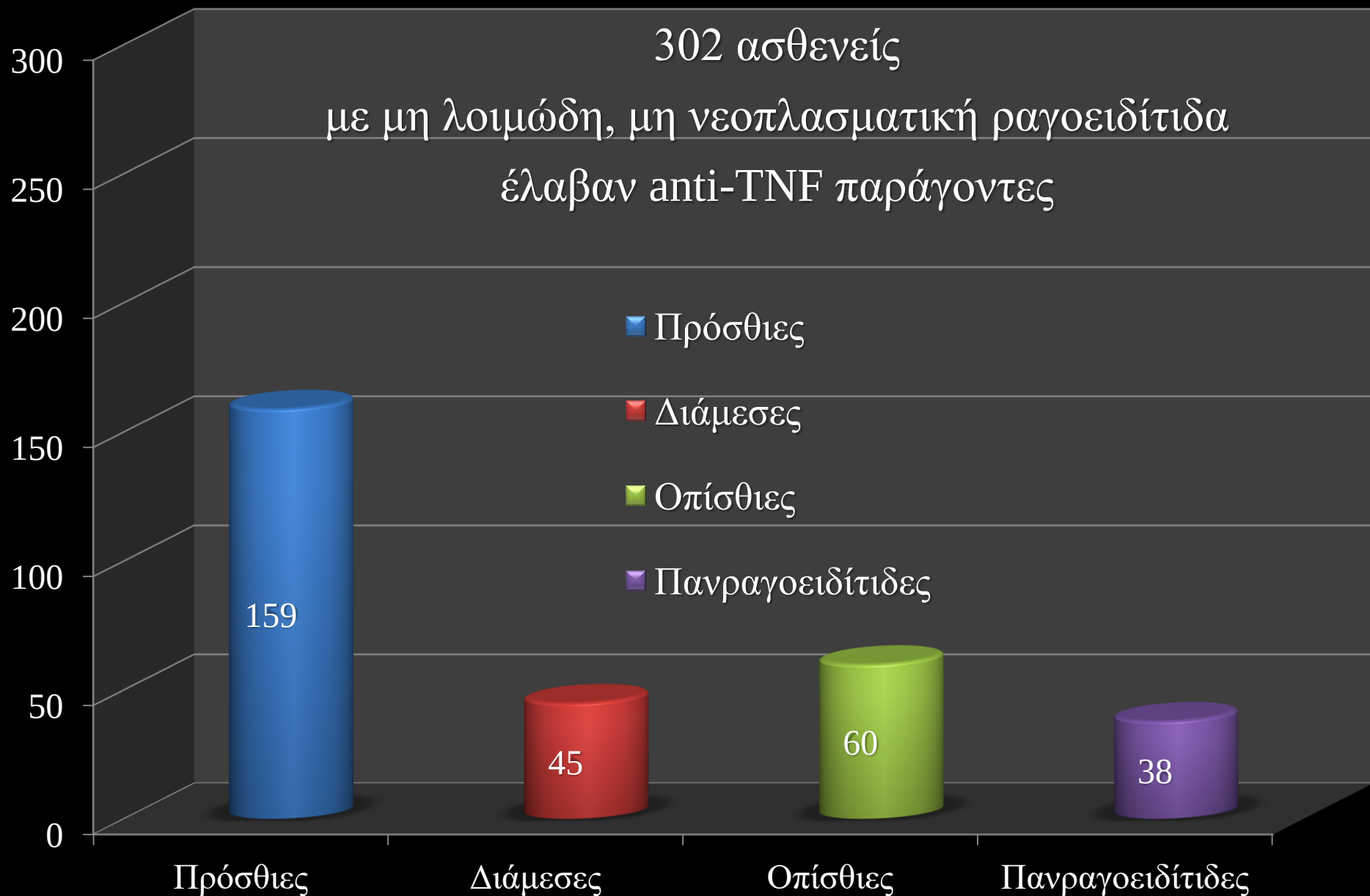
Σκληρίτιδα  
Επισκληρίτιδα

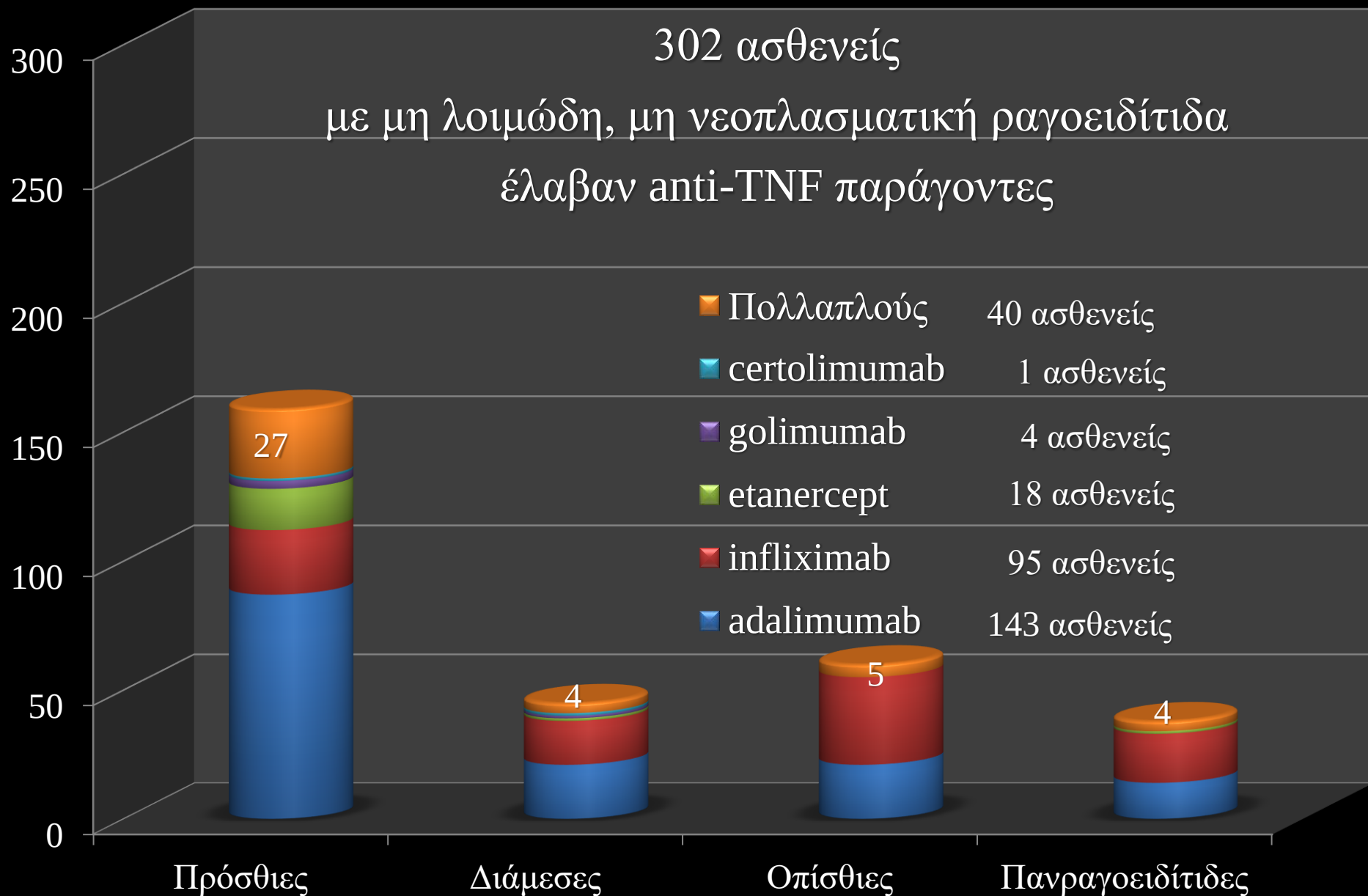
Κερατίτιδα  
Επιπεφυκίτιδα











Γιατί anti-TNF στις ανθεκτικές ραγοειδίτιδες;



# Γιατί anti-TNF στις ανθεκτικές ραγοειδίτιδες;

Μεγαλύτερη εμπειρία σε  
σχέση με anti-IL6R και  
anti-CD20

|                    |               |
|--------------------|---------------|
| anti-TNF $\alpha$  | 1.272 μελέτες |
| anti-IL6R          | 87 μελέτες    |
| anti-IL12 και IL23 | 19 μελέτες    |
| anti-IL1R          | 61 μελέτες    |
| anti-CD20          | 230 μελέτες   |

ARTICLE IN PRESS

## Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders

2014 Mar;121(3):1-12

Grace Levy-Clarke, MD,<sup>1</sup> Douglas A. Jabs, MD, MBA,<sup>2</sup> Russell W. Read, MD, PhD,<sup>3</sup>  
James T. Rosenbaum, MD,<sup>4,5</sup> Albert Vitale, MD,<sup>6</sup> Russell N. Van Gelder, MD, PhD<sup>7</sup>

**Purpose:** To provide recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders.

**Background:** Ocular inflammatory diseases remain a leading cause of vision loss worldwide. Anti-TNF- $\alpha$  agents are used widely in treatment of rheumatologic diseases. A committee of the American Uveitis Society performed a systematic review of literature to generate guidelines for use of these agents in ocular inflammatory conditions.

**Methods:** A systematic review of published studies was performed. Recommendations were generated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation group criteria.

**Results:** Numerous studies including controlled clinical trials have demonstrated that anti-TNF- $\alpha$  biologic agents (in particular infliximab and adalimumab) are effective in the treatment of severe ocular inflammatory disease. Based on these studies, the expert panel makes the following recommendations.

**Conclusions:** Infliximab and adalimumab can be considered as first-line immunomodulatory agents for the treatment of ocular manifestations of Behçet's disease. Infliximab and adalimumab can be considered as second-line immunomodulatory agents for the treatment of uveitis associated with juvenile arthritis. Infliximab and adalimumab can be considered as potential second-line immunomodulatory agents for the treatment of severe ocular inflammatory conditions including posterior uveitis, panuveitis, severe uveitis associated with seronegative spondyloarthropathy, and scleritis in patients requiring immunomodulation in patients who have failed or who are not candidates for antimetabolite or calcineurin inhibitor immunomodulation. Infliximab and adalimumab can be considered in these patients in preference to etanercept, which seems to be associated with lower rates of treatment success.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2014;121:1-12 © 2014 by the American Academy of Ophthalmology.

# Γιατί anti-TNF στις ανθεκτικές ραγοειδίτιδες;

Ανεπιθύμητες ενέργειες  
που δεν επηρεάζουν την  
ζωή των ασθενών σε  
σχέση με interferon α

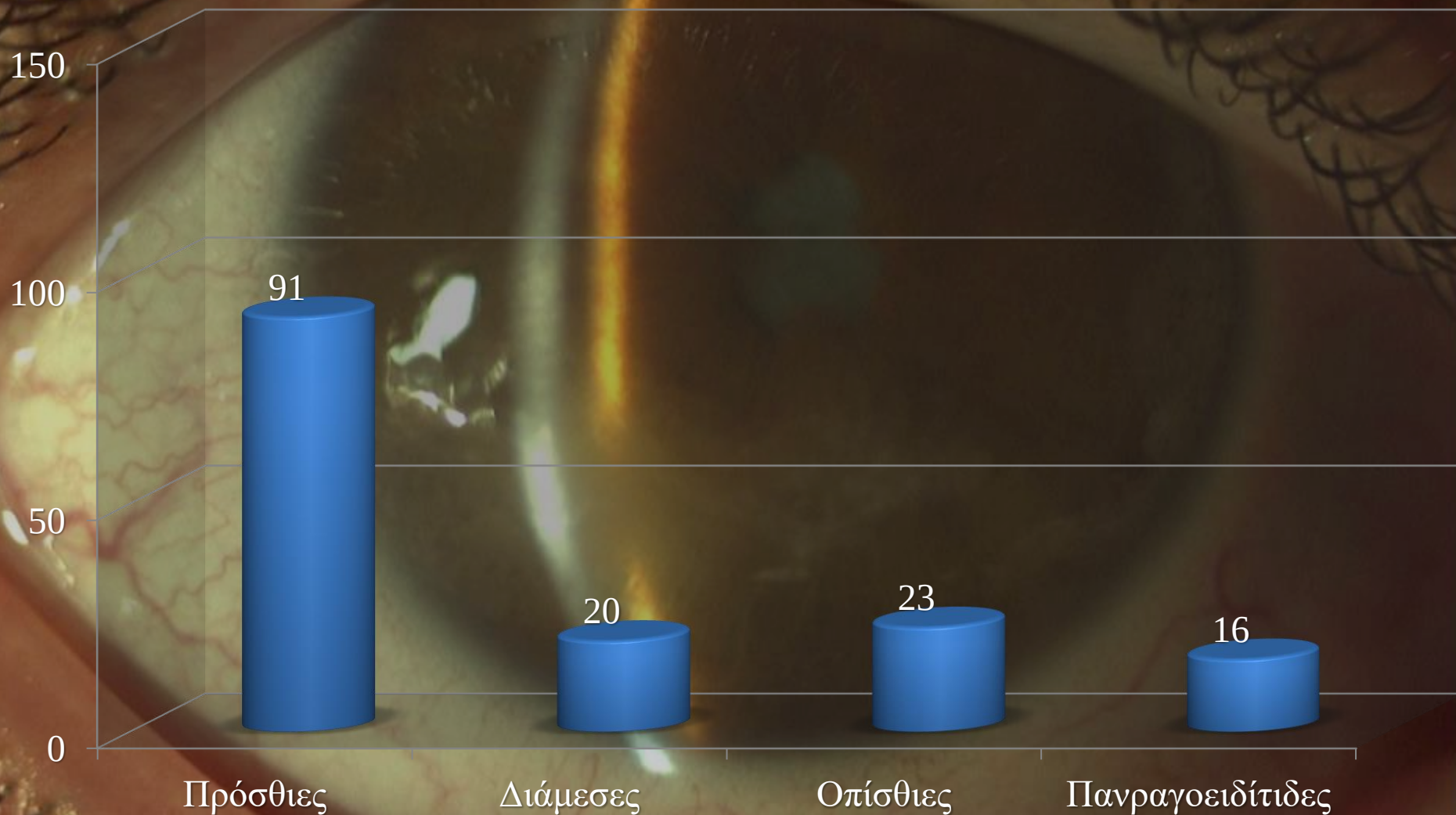


Mechanisms for Interferon- $\alpha$ -Induced Depression and  
Neural Stem Cell Dysfunction

2014 Jun 26;3(1):73-8

Lian-Shun Zheng,<sup>1,2,12</sup> Seiji Hitoshi,<sup>3,4,12</sup> Naoko Kaneko,<sup>2,12,\*</sup>  
Keizo Takao,<sup>5,6</sup> Tsuyoshi Miyakawa,<sup>5,6,7</sup> Yasuhito Tanaka,<sup>8</sup>  
Hongjing Xia,<sup>2</sup> Ulrich Kalinke,<sup>9</sup> Koutaro Kudo,<sup>10</sup> Shigenobu  
Kanba,<sup>11</sup> Kazuhiro Ikenaka,<sup>3</sup> and Kazunobu Sawamoto<sup>2,\*\*</sup>

# Γιατί adalimumab στις ανθεκτικές ραγοειδίτιδες;



# Γιατί adalimumab στις ανθεκτικές ραγοειδίτιδες;

Σαφής αποτελεσματικότητα σε σχέση με etanercept

Μεγαλύτερη εμπειρία σε σχέση με golimumab και certolizumab

Ευκολότερη χορήγηση σε σχέση με infliximab

Δεν προκαλεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως το infliximab

Αποτελεσματικότητα ανάλογη με infliximab σε όλα τα νοσήματα

Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S.

Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(1):19-2

|              |             |
|--------------|-------------|
| adalimumab   | 333 μελέτες |
| golimumab    | 39 μελέτες  |
| certolizumab | 19          |



Cordero-Coma M1, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis.

Surv Ophthalmol. 2015;60(6):575-89.



ORIGINAL ARTICLE

2016 Sep 8;375(10):932-43.

## Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis

Glenn J. Jaffe, M.D., Andrew D. Dick, M.B., B.S., M.D.,  
Antoine P. Brézín, M.D., Ph.D., Quan Dong Nguyen, M.D.,  
Jennifer E. Thorne, M.D., Ph.D., Philippe Kestelyn, M.D., Ph.D., M.P.H.,  
Talin Barisani-Asenbauer, M.D., Ph.D., Pablo Franco, M.D.,  
Arnd Heiligenhaus, M.D., David Scales, M.D., David S. Chu, M.D.,  
Anne Camez, M.D., Nisha V. Kwatra, Ph.D., Alexandra P. Song, M.D., M.P.H.,  
Martina Kron, Ph.D., Samir Tari, M.D., and Eric B. Suhler, M.D., M.P.H.

# Έγκριση από FDA και EMA

Articles

2016 Sep 17;388(10050):1183-92

**Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial**



Quan Dong Nguyen, Pauline T. Merrill, Glenn J. Jaffe, Andrew D. Dick, Shree Kumar Kurup, John Sheppard, Ariel Schloen, Carlos Pavesio, Luca Cimino, Joachim Van Cauter, Anne A. Camez, Nisha V. Kwatra, Alexandra P. Song, Martina Kron, Samir Tari, Antoine P. Brézín

2017 Apr 27;376(17):1682-1683

## Adalimumab in the Treatment of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis

Jennifer E. Thorne, M.D., Ph.D.

# Σε ποιες ανθεκτικές ραγοειδίτιδες adalimumab;

## Πρώτη επιλογή

- Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Ελκώδης κολίτιδα
- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet

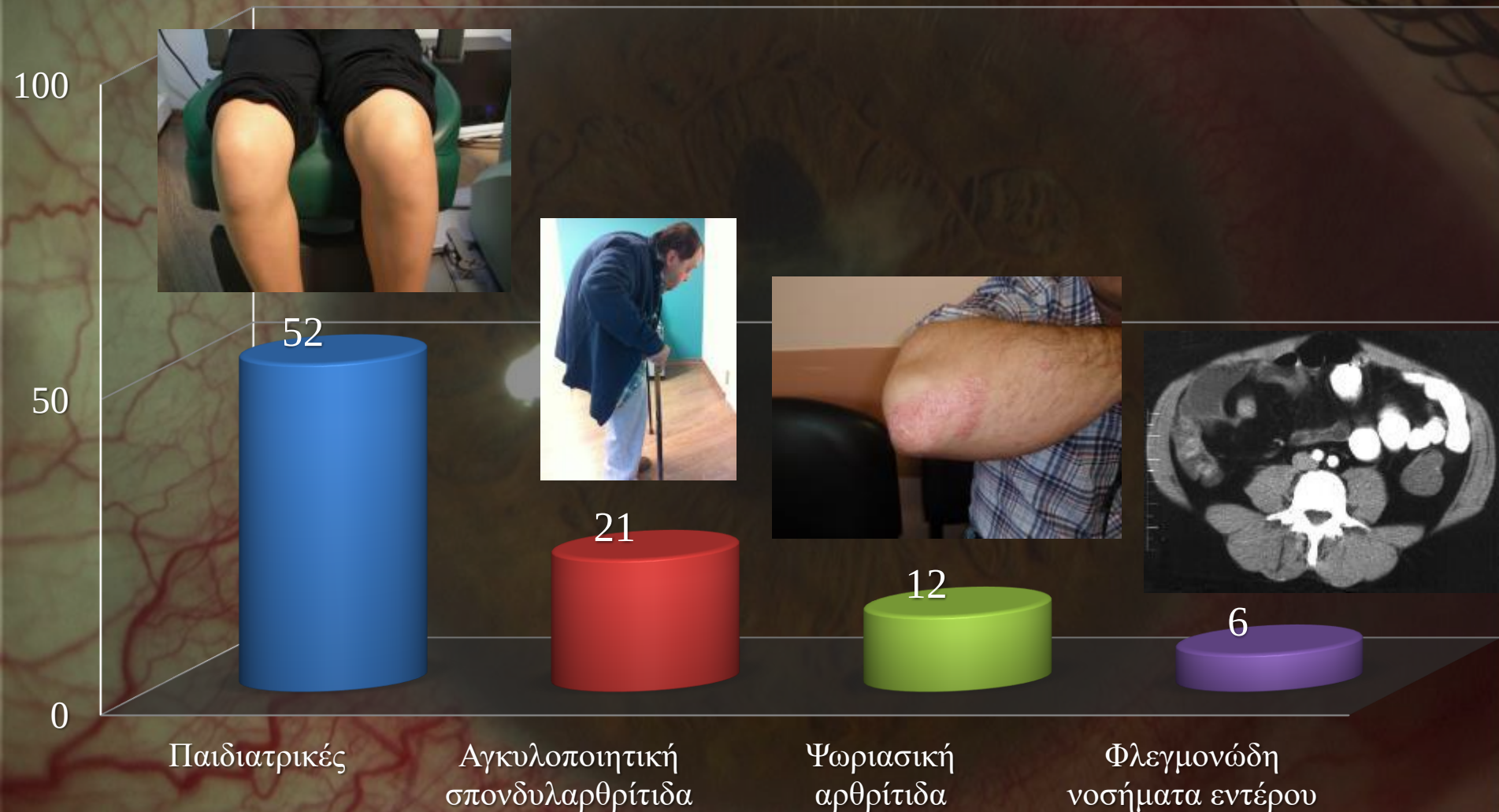
## Δεύτερη επιλογή

- Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
- Ανθεκτική παιδιατρική ραγοειδίτιδα
- Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada
- Birdshot
- Ιδιοπαθείς πολυεστιακές χοριοειδίτιδες (MFC-PIC-AZOOR-Serpiginous)

## Τρίτη επιλογή

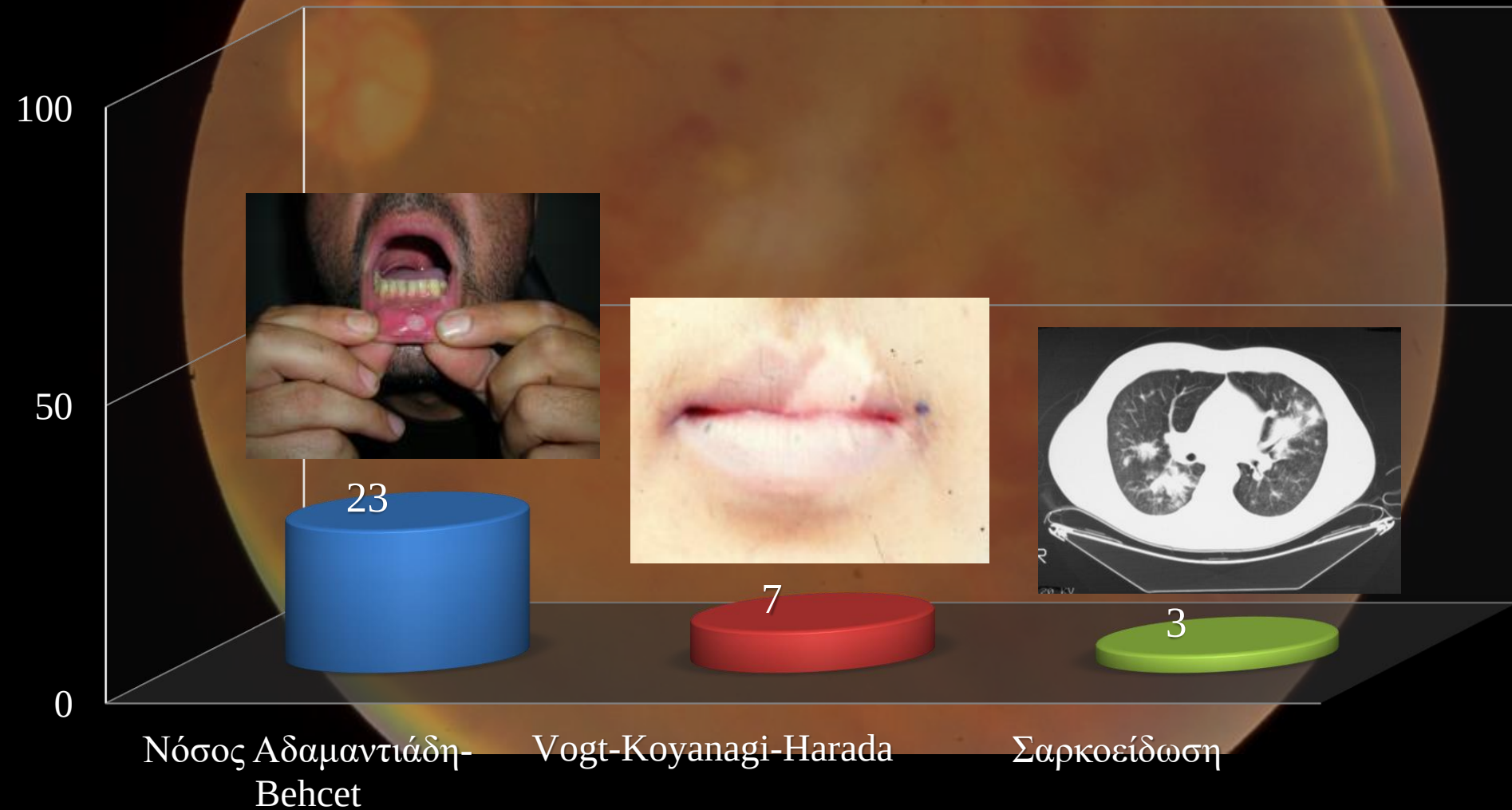
- Ιδιοπαθείς διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες
- Σαρκοείδωση

# Πρόσθιες ραγοειδίτιδες που έλαβαν adalimumab



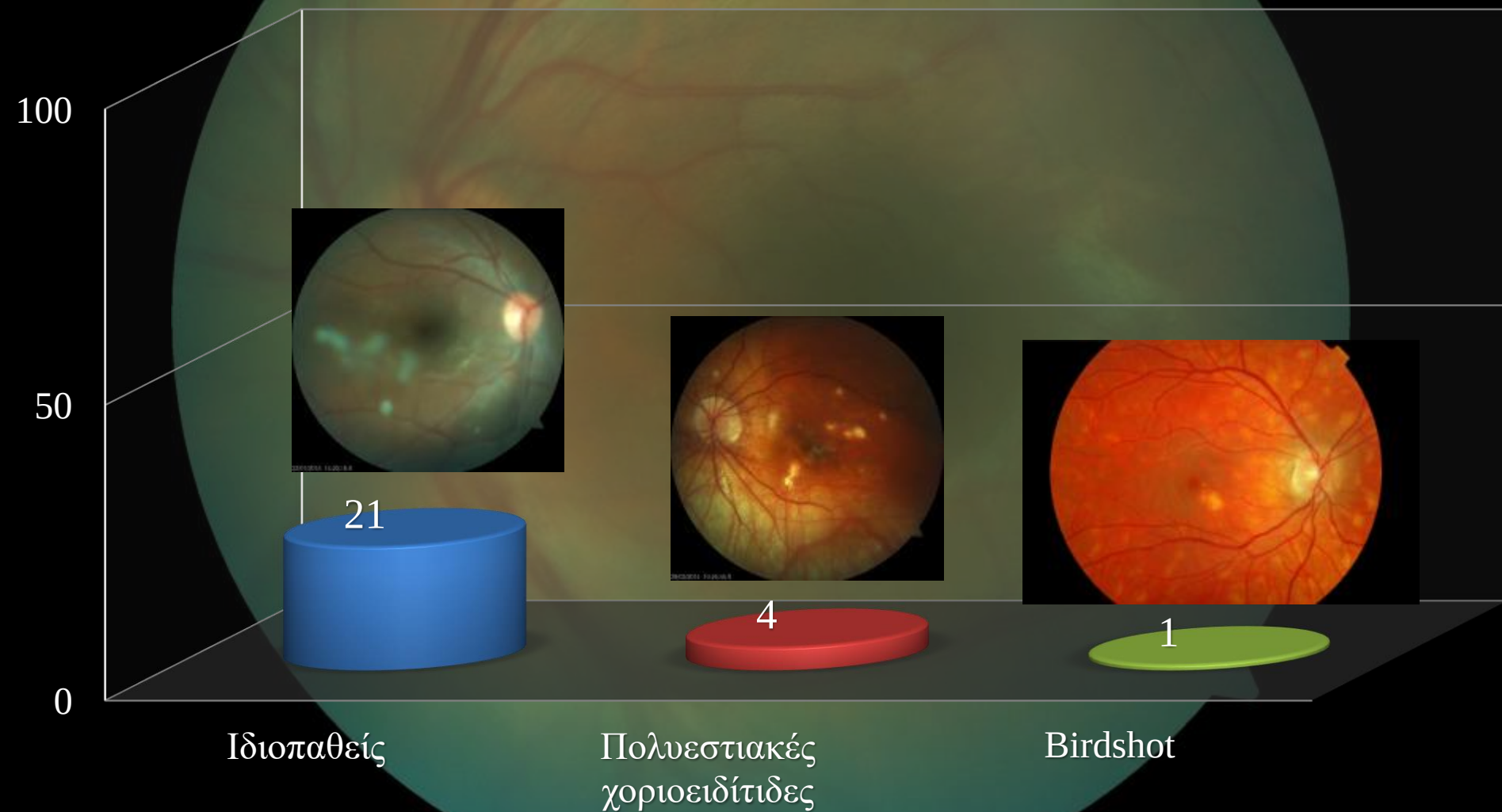


# Διάμεσες, Οπίσθιες και Πανραγοειδίτιδες που έλαβαν adalimumab

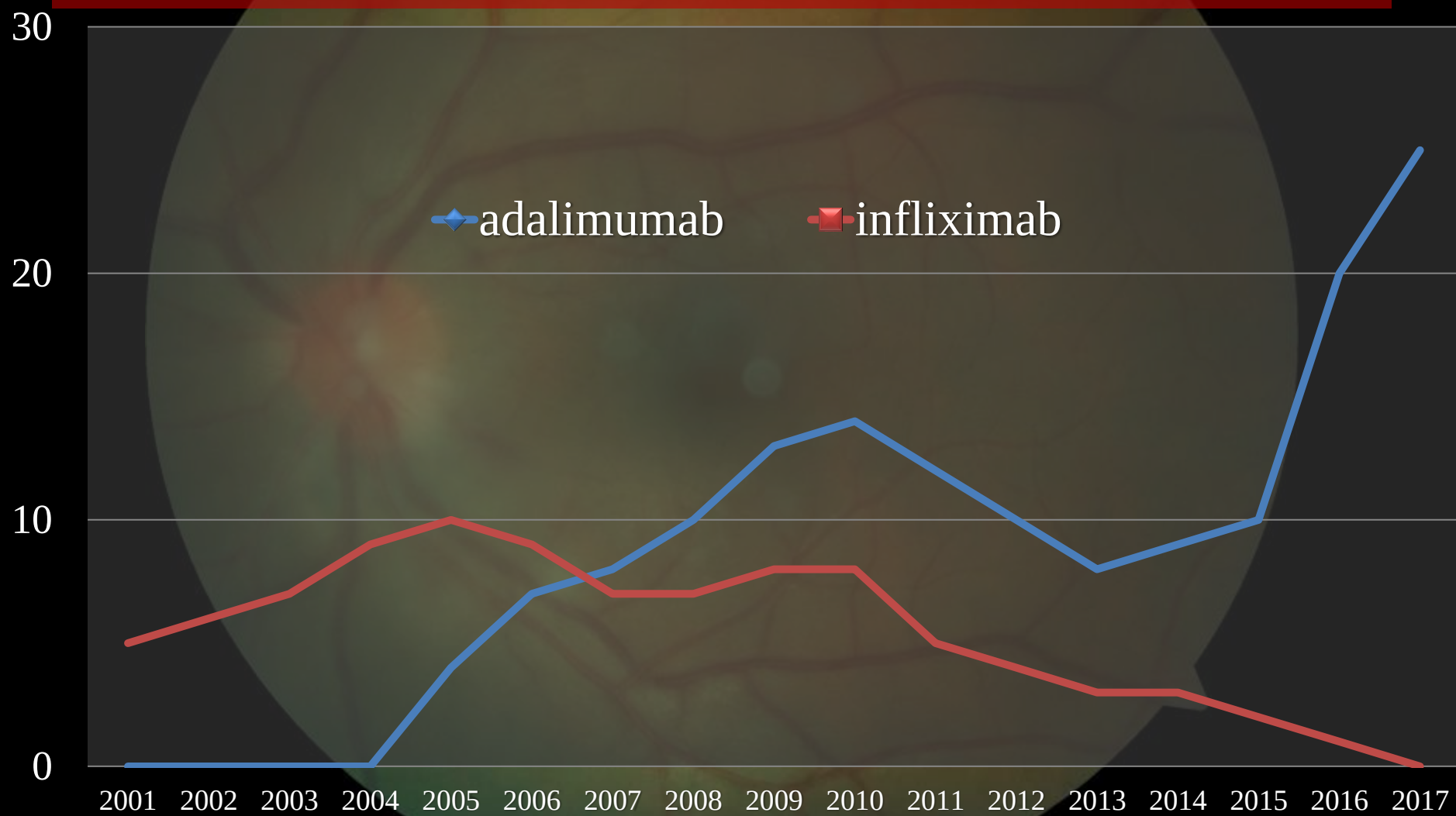




# Διάμεσες, Οπίσθιες και Πανραγοειδίτιδες που έλαβαν adalimumab



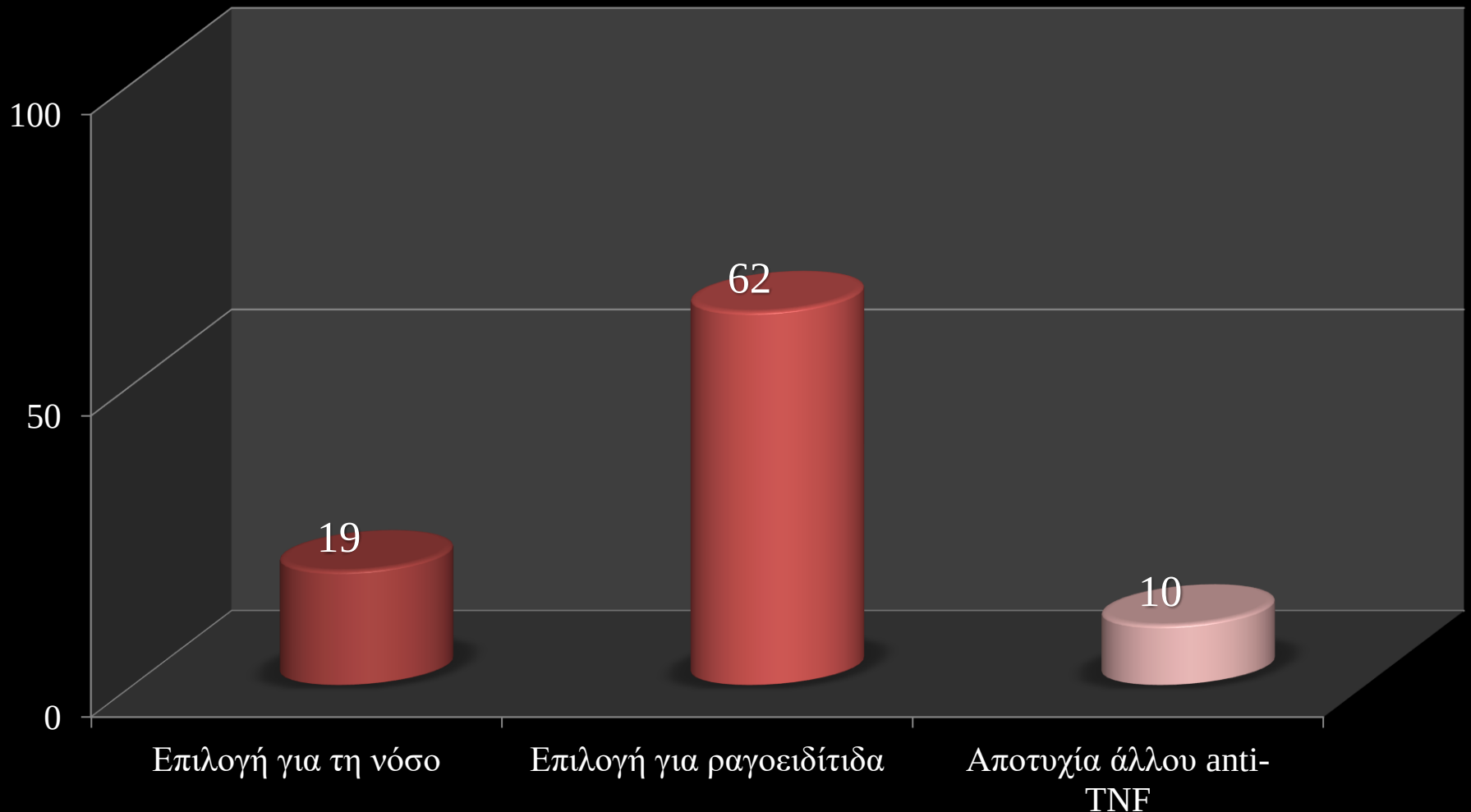
## Νέοι ασθενείς σε ant-TNF ανά έτος



Η εμπειρία μας με Adalimumab  
σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες

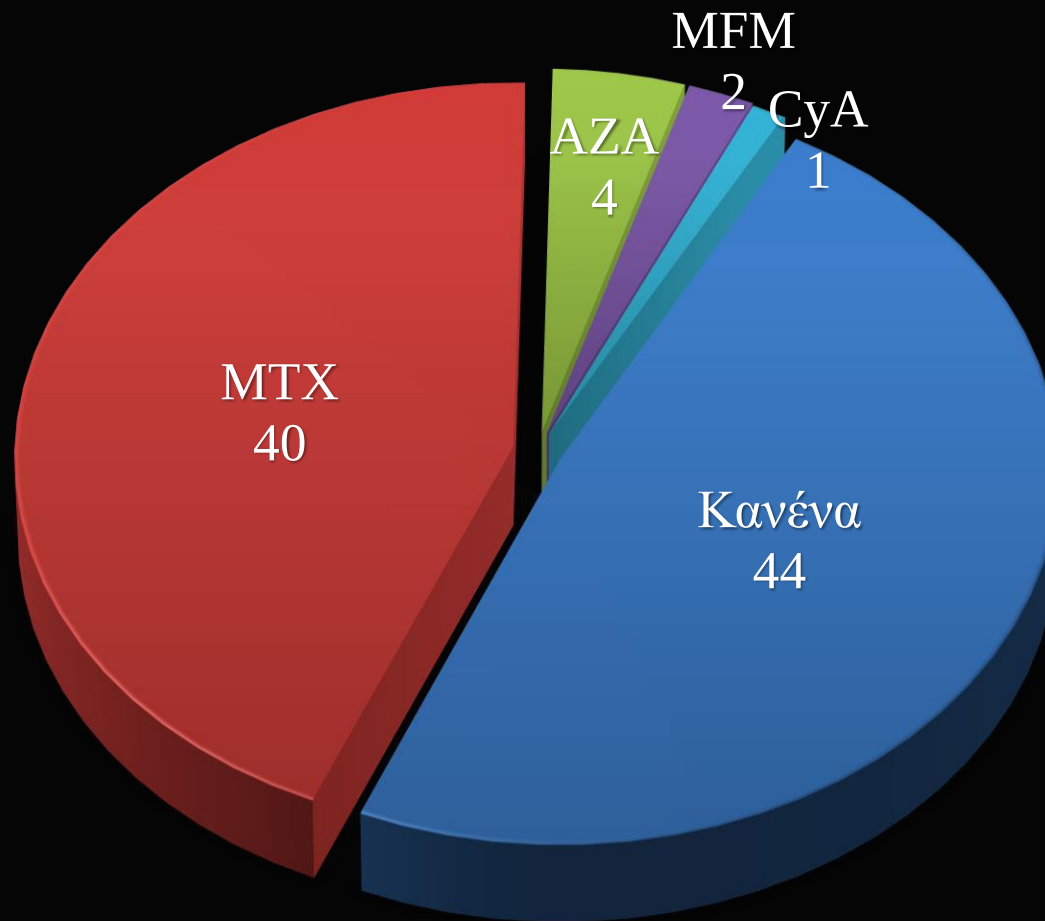


# Γιατί επιλέξαμε adalimumab σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες;

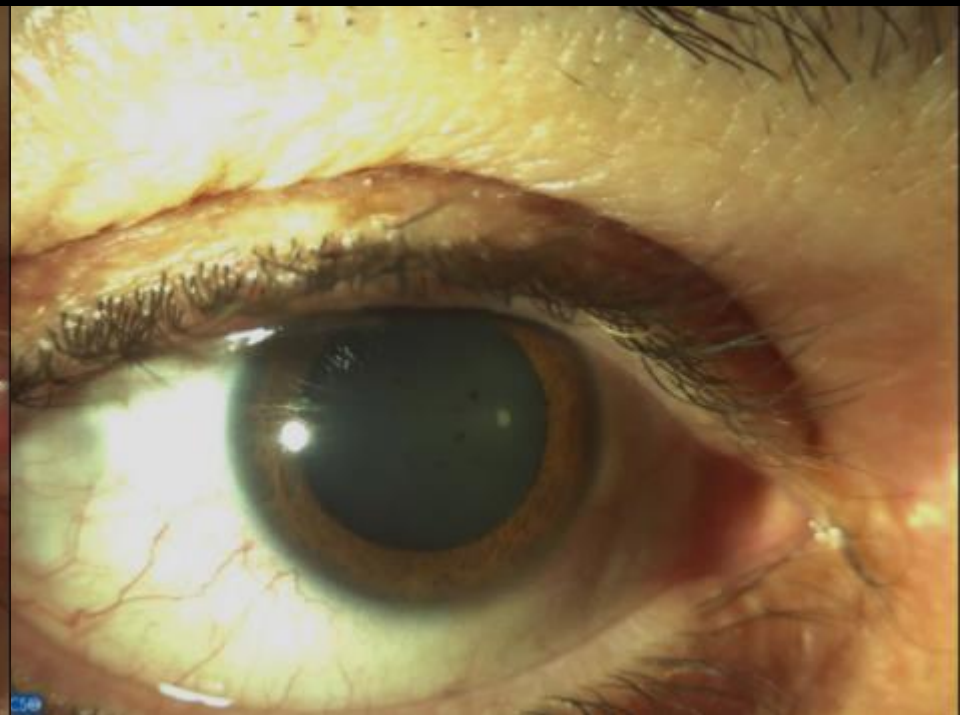
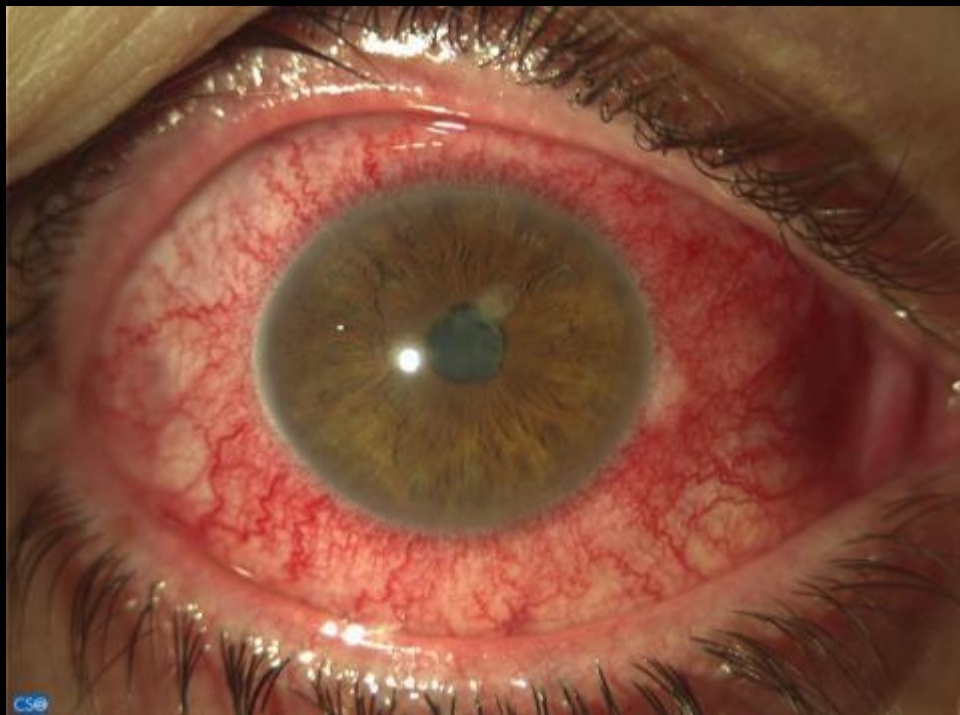




# Συνχορηγούμενα ανοσοτροποποιητικά σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες

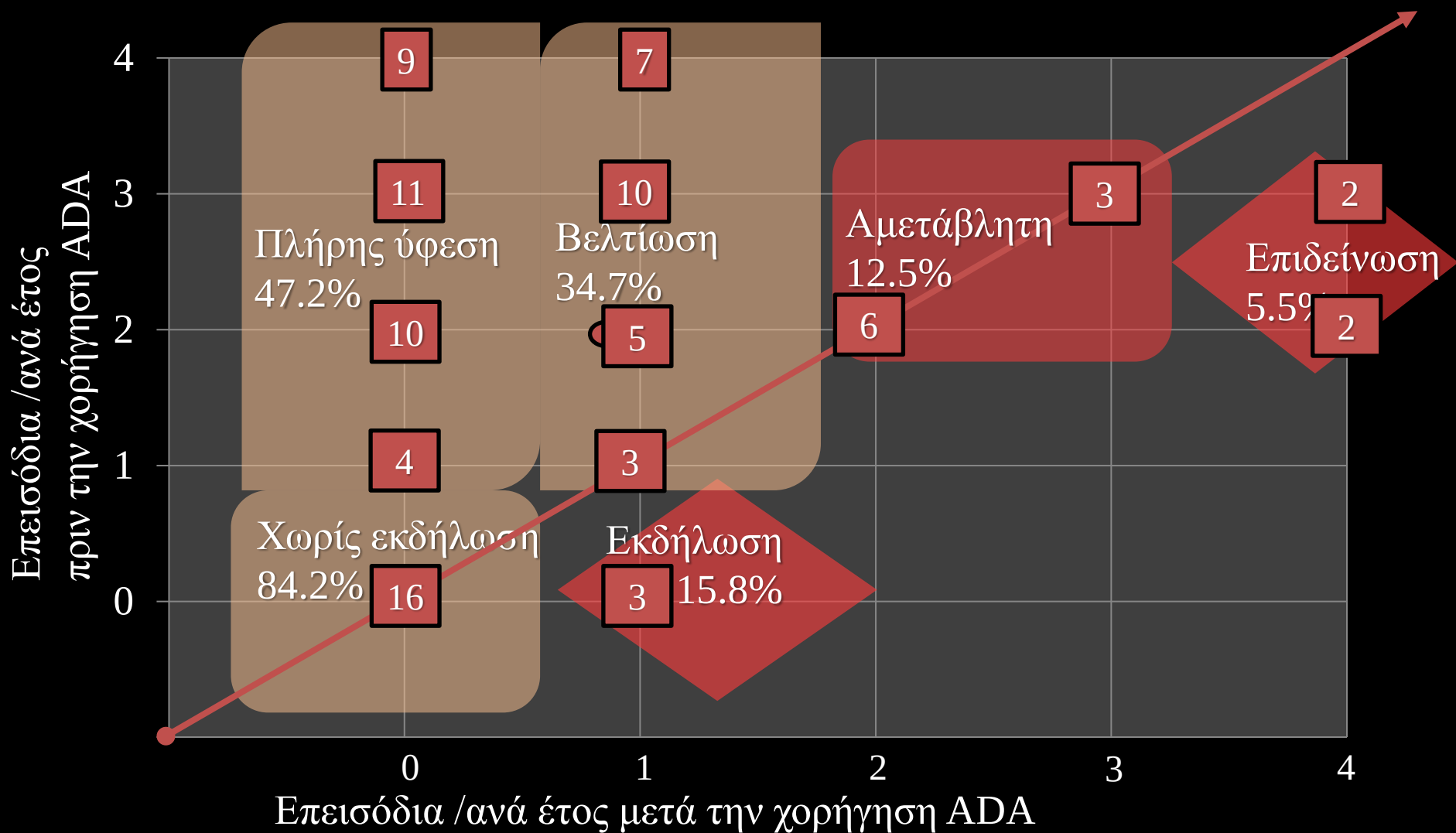


# Το adalimumab και η ταχεία ανταπόκριση σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες



**15 ημέρες  
μετά τη χορήγηση Adalimumab**

# Το adalimumab και η μακροχρόνια ανταπόκριση σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες

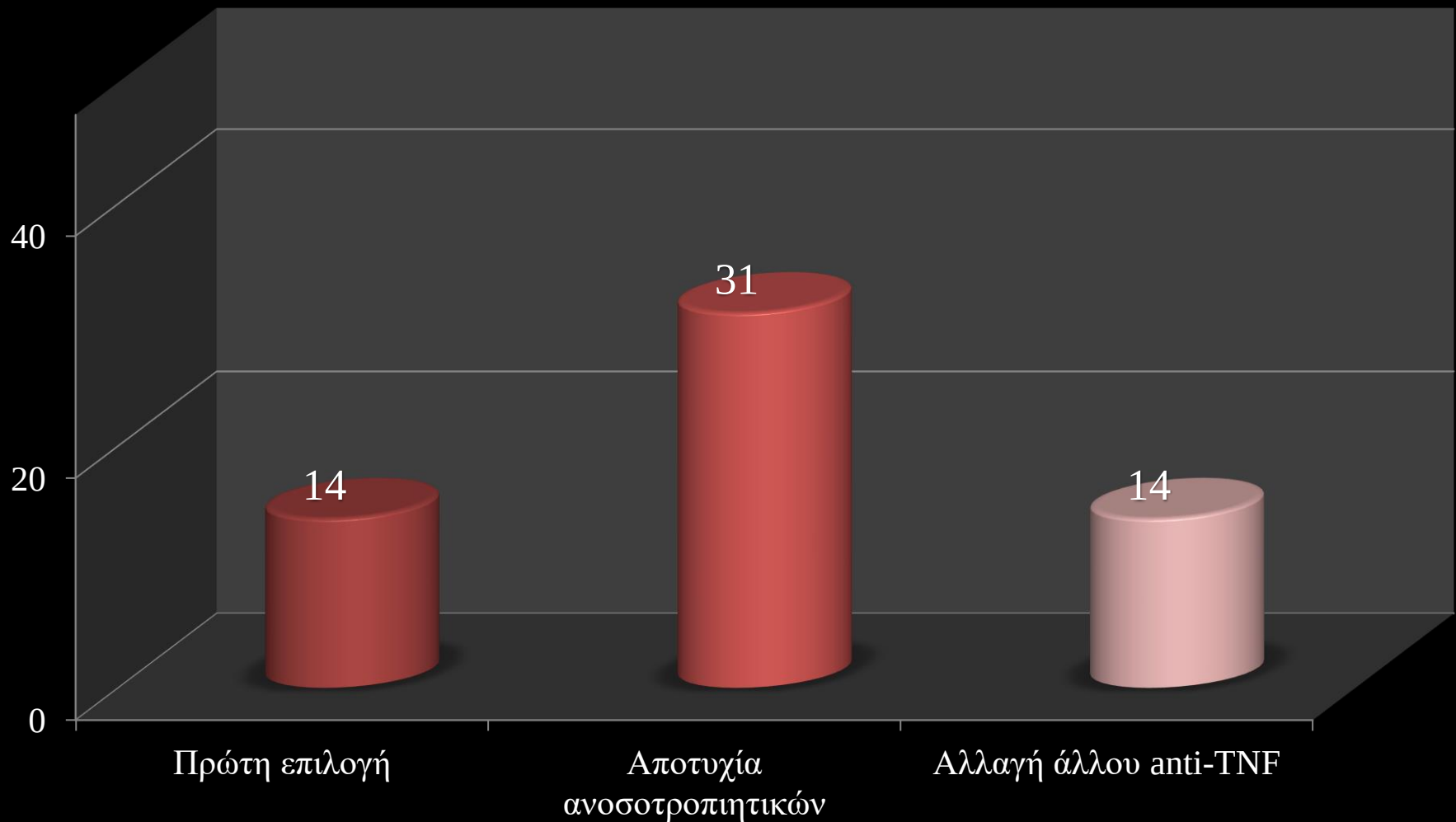


Η εμπειρία μας με Adalimumab  
σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες

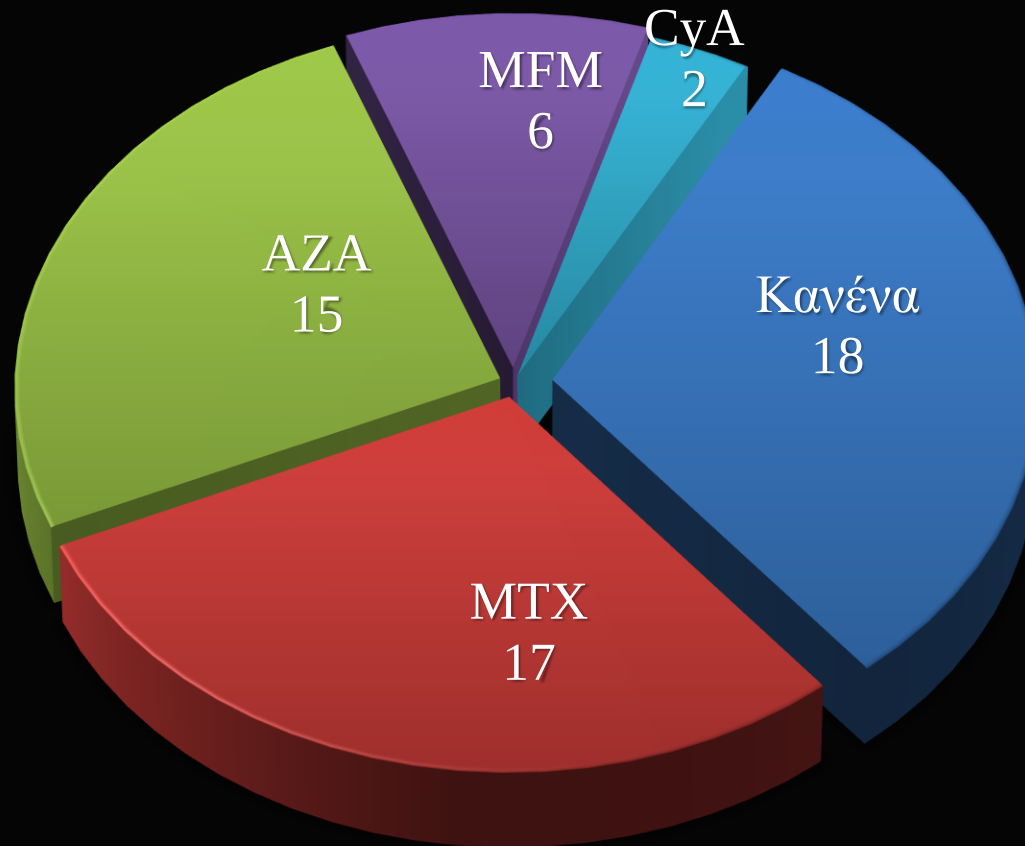




# Γιατί επιλέξαμε adalimumab σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες;



# Συνχορηγούμενα ανοσοτροποποιητικά σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες

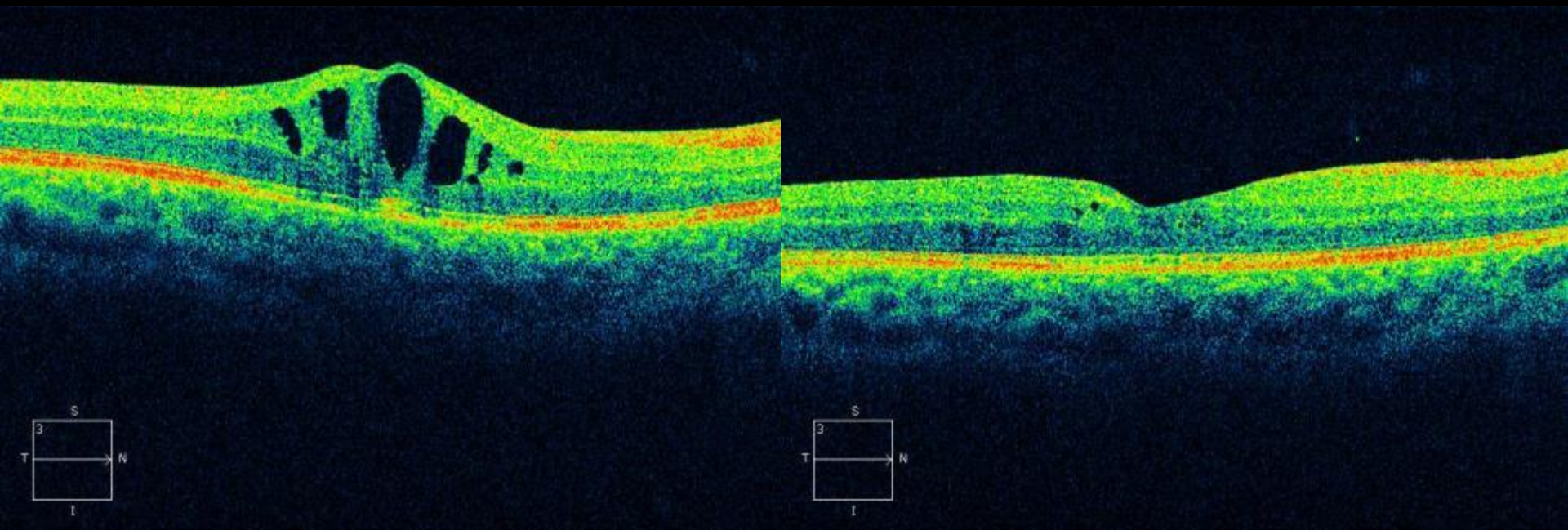


# Το adalimumab και η ταχεία ανταπόκριση σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες



**Ένα μήνα  
μετά τη χορήγηση Adalimumab**

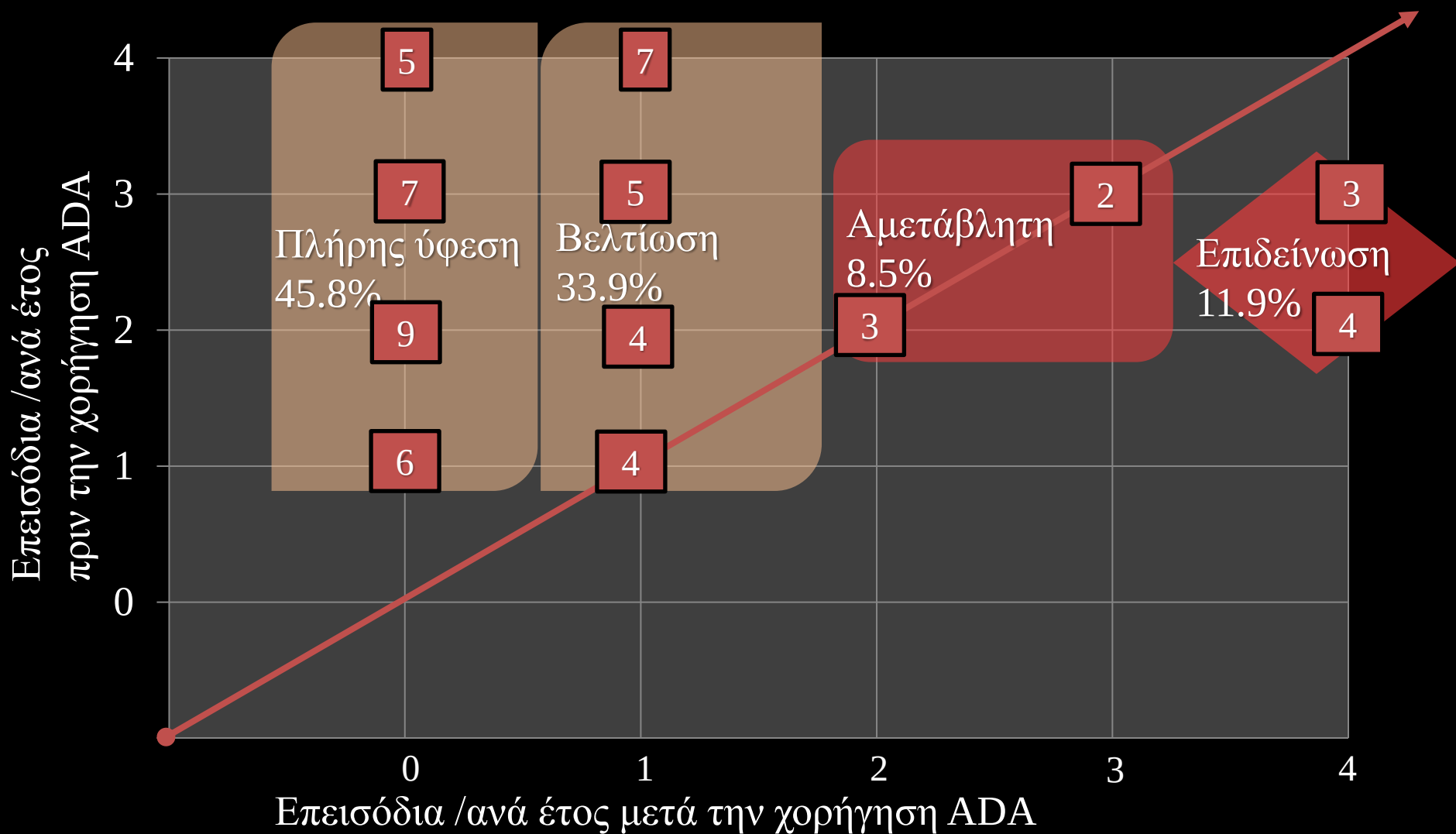
# Το adalimumab και η ταχεία ανταπόκριση σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες



**Ένα μήνα  
μετά τη χορήγηση Adalimumab**



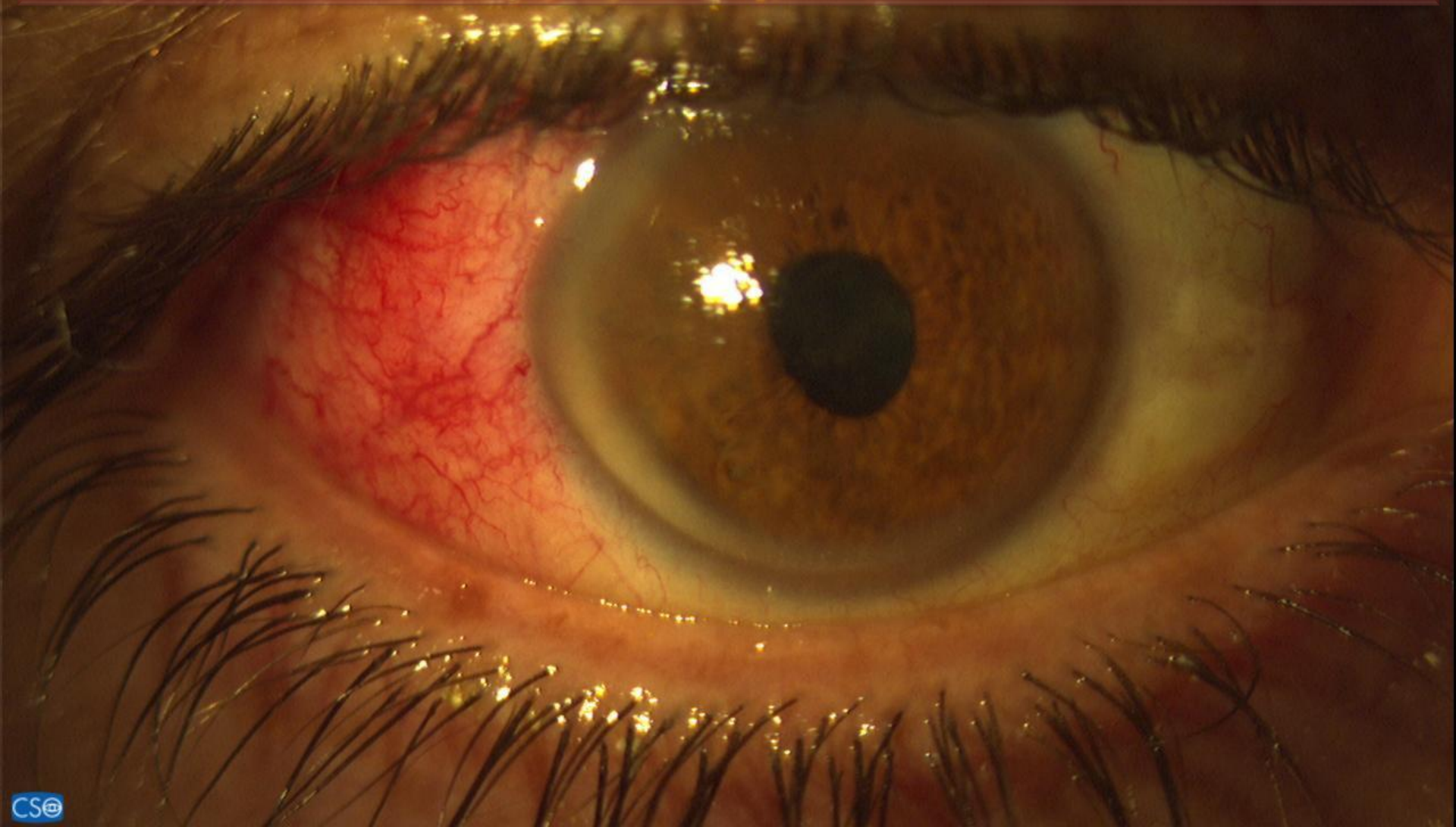
# Το adalimumab και η μακροχρόνια ανταπόκριση σε διάμεσες, οπίσθιες και πανραγοειδίτιδες



## Ανεπιθύμητες ενέργειες adalimumab

| Είδος                              | Αριθμός (%) |
|------------------------------------|-------------|
| Οποιαδήποτε                        | 10 (16.9%)  |
| Αντίδραση στο σημείο ένεσης        | 4 (6.8%)    |
| Οποιαδήποτε που οδήγησε σε διακοπή | 4 (6.8%)    |
| Σοβαρή λοίμωξη                     | 2 (3.4%)    |
| Καιροσκοπική λοίμωξη (εκτός TB)    | 1 (1.7%)    |
| Ενεργός TB                         | 1 (1.7%)    |
| Ηπατοτοξικότητα                    | 1 (1.7%)    |

Η εμπειρία μας με anti TNF  
σε σκληρίτιδες

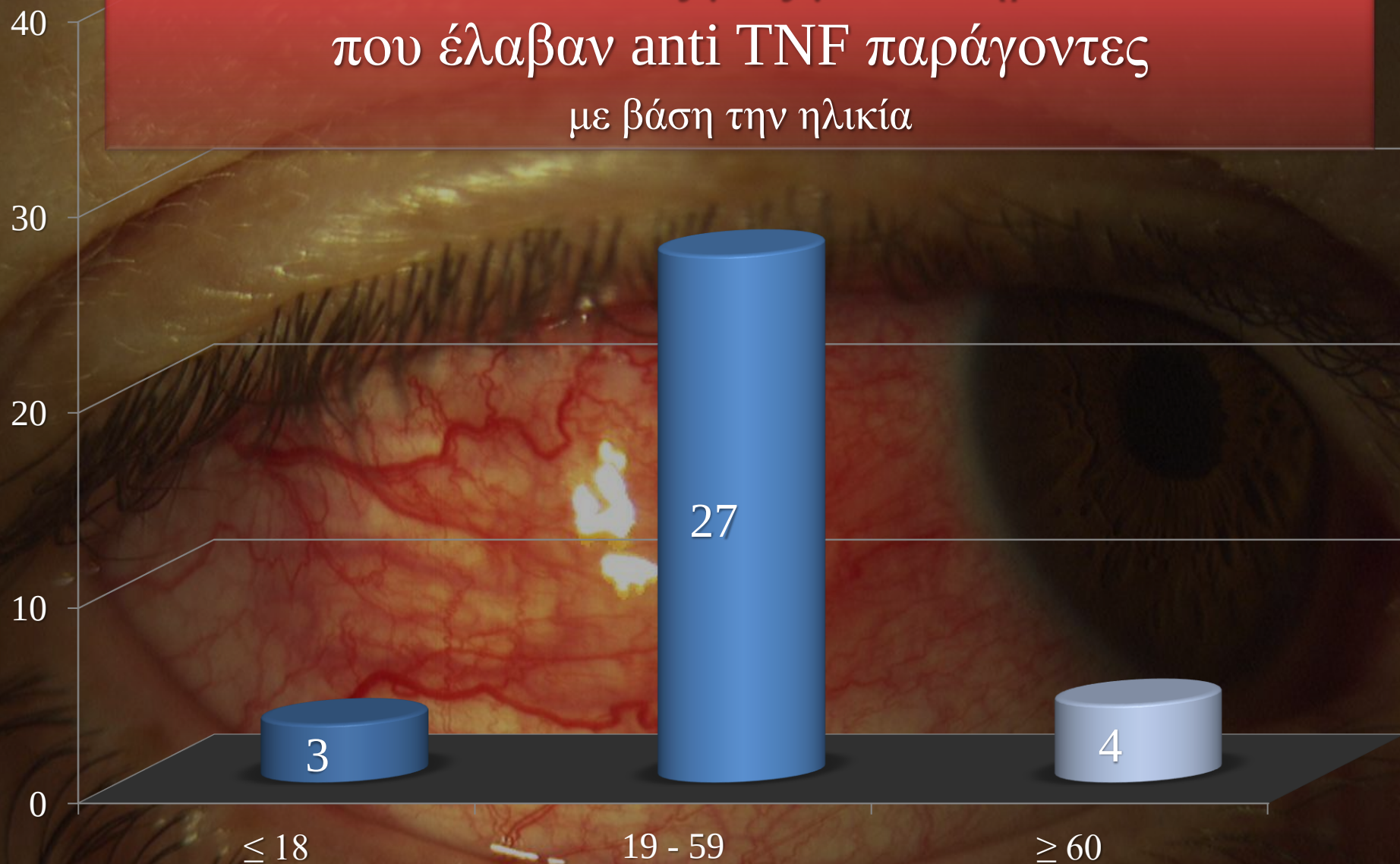


Οι 34 ασθενείς μας με σκληρίτιδα  
που έλαβαν anti TNF παράγοντες  
με βάση το είδος





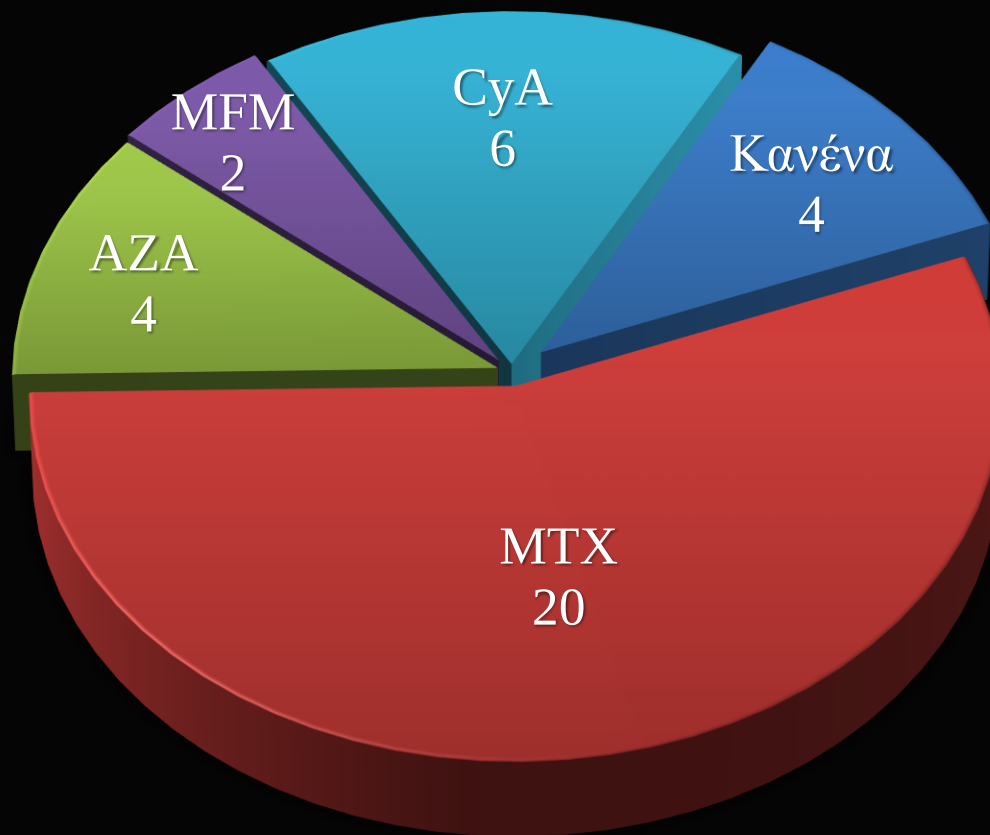
Οι 34 ασθενείς μας με σκληρίτιδα  
που έλαβαν anti TNF παράγοντες  
με βάση την ηλικία



# Οι 34 ασθενείς μας με σκληρίτιδα που έλαβαν anti TNF παράγοντες με βάση την ασθένεια

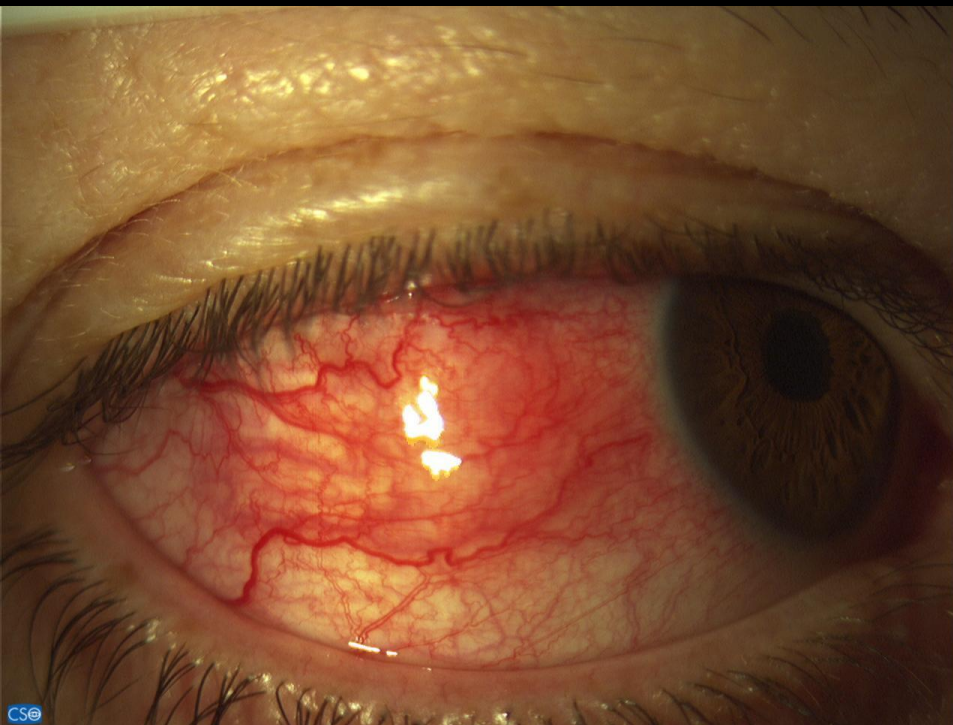


# Συνχορηγούμενα ανοσοτροποποιητικά σε σκληρίτιδες





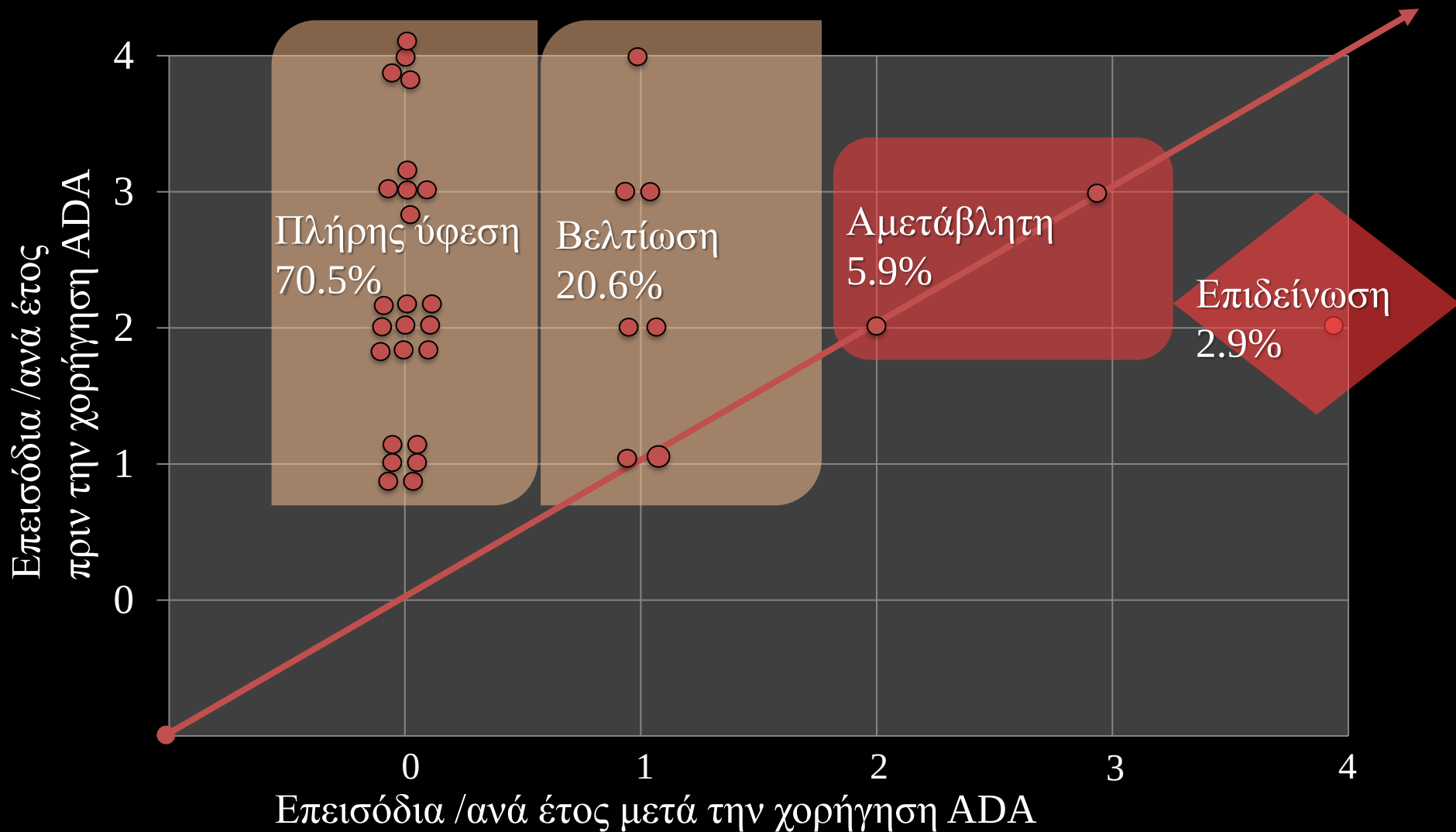
# Οι anti TNF και η ταχεία ανταπόκριση σε σκληρίτιδες

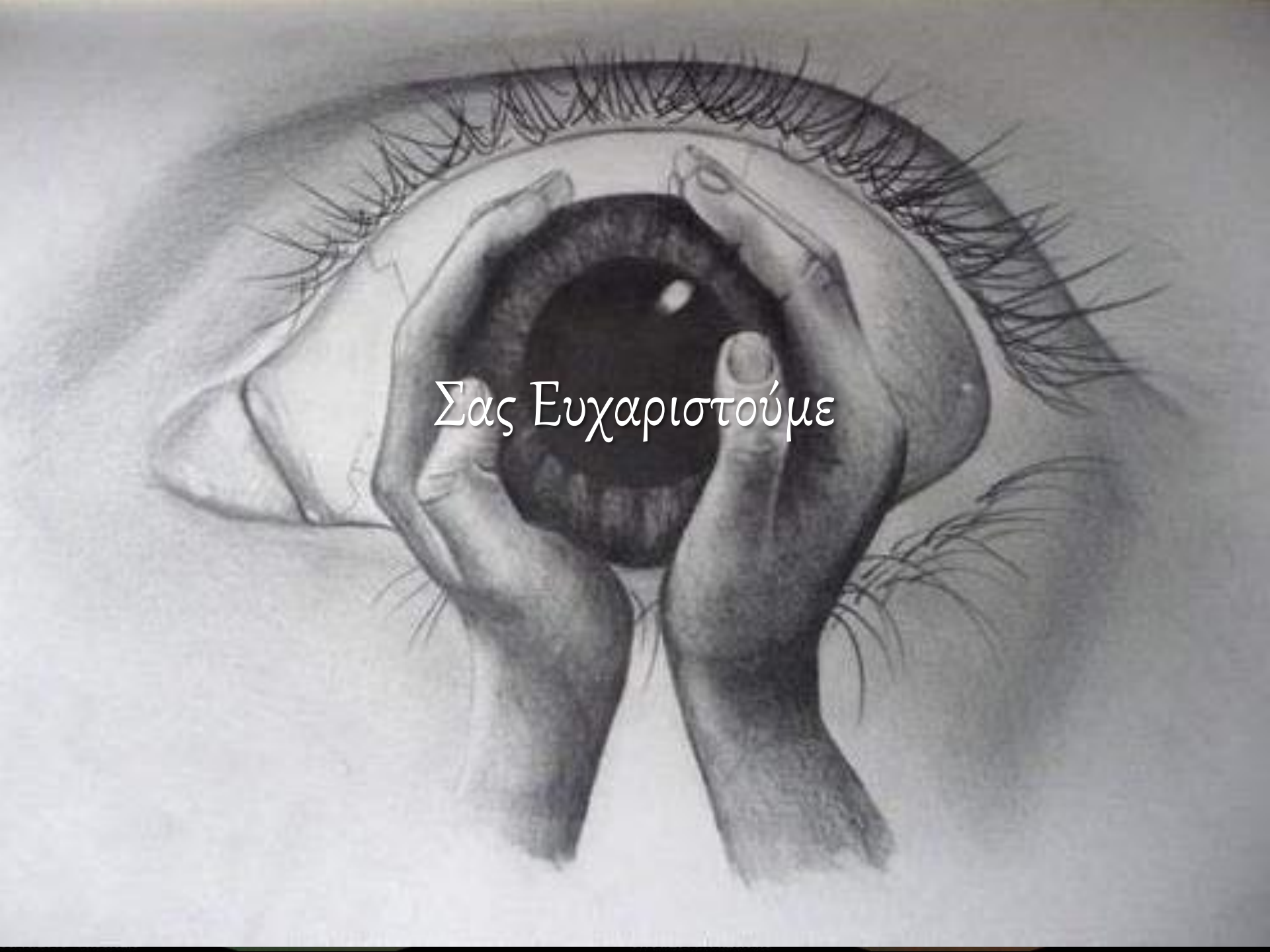


**10 ημέρες  
μετά τη χορήγηση Adalimumab**



# Οι anti-TNF και η μακροχρόνια ανταπόκριση σε σκληρίτιδες





Σας Ευχαριστούμε