

# Behandlingsrekommendationer för JIA-associerad uveit samt främre idiopatisk uveit hos barn

2018-10-30

Uppdateras senast 2020-02-01

## Arbetsgrupp

*Barnläkare:* Lillemor Berntson<sup>1</sup> (koordinator)

Jorge V. Sotoca Fernandez<sup>2</sup>, Stefan Hagelberg<sup>3</sup>, Stefan Berg<sup>4</sup>

*Ögonläkare:* Marita Andersson Grönlund<sup>5</sup>, Mercedes López Molina<sup>6</sup>, Anna Lundvall<sup>7</sup>,  
Fatima Pedrosa-Domellöf<sup>8</sup>

*Uveitexperter:* Ola Rauer<sup>9</sup>, Angelika Skarin<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Barnmedicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

<sup>2</sup> VO Barnmedicin, Skånes Universitetssjukvård, Lund och Malmö

<sup>3</sup>Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

<sup>4</sup>Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

<sup>5</sup> Ögonmottagningen för barn, Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg och Inst. för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet, Göteborg

<sup>6</sup> VO Ögonsjukvård, Skånes Universitetssjukvård, Lund och Malmö, Ögoncentrum Annedal i Lund

<sup>7</sup>Ögonkliniken för barn och skelning, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm.

<sup>8</sup> Inst. för klinisk vetenskap, Oftalmiatrik, Umeå universitet och Ögonkliniken, Norrlandsuniversitetssjukhus, Umeå

<sup>9</sup> Ögonsjukvård, Skånes Universitetssjukhus, Lund

## **Innehållsförteckning**

1. Inledning
2. Aktivitetsgradering av uveit
3. Allmänt om behandling
4. Läkemedel för behandling av uveit
  - A. Lokal behandling
    - Kortison ögondroppar
    - Periokulär kortisoninjektion
    - Pupillvidgning
  - B. Systemisk behandling
    - Steroider
    - DMARDs
      - Metotrexat
      - Övriga DMARDs
    - Biologiska läkemedel vid behandling av uveit
      - TNF-blockad
      - Övriga biologiska läkemedel
5. Utsättning av behandling
6. Referenser

# 1. Inledning

Främre uveit (är egentligen en iridocyklit) kan drabba upp till 20% av barn med JIA. Uveiten är oftast kroniskt recidiverande eller kroniskt persisterande. Den kan vara uni- eller bilateral och är som regel asymtomatisk<sup>1-3</sup>. Graden av uveit varierar, den kan vara uttalad och i allvarliga fall leda till synnedsättning eller blindhet<sup>4</sup>. Ibland, vid svår sjukdom, kompliceras sjukdomen av svullnad i gula fläcken, maculaödem.

Kortisonögondroppar (dexametason) utgör första steget i behandlingen. Om denna behandling inte räcker eller är oacceptabelt frekvent för att uppnå kontroll av inflammationen kan systemisk behandling behövas. De senaste åren har den terapeutiska arsenalen breddats med olika systemiska immunosuppressiva och biologiska läkemedel. Mer detaljerad information om doser, biverkningar och kontroller kan man få i Vårdprogrammet för farmakologisk behandling av JIA, på BLF:s hemsida:

<http://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2018/03/Farmakologisk-beh-JIA-2018-03-21.pdf>

Peri- eller intraokulär kortisonbehandling med slow-release effekt har också tillkommit men används mycket sällan vid behandling av främre uveit hos barn.

Flera Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) och biologiska läkemedel (bDMARD) har visat effekt mot uveit i såväl prospektiva som retrospektiva studier och fallserier<sup>5-7</sup>.

Syftet med det här dokumentet är att utgöra ett arbetsredskap och samlingsdokument för läkare från olika specialiteter som vårdar och behandlar barn med JIA- associerad uveit och främre idiopatisk uveit. Screeningprogram för uveit hos patienter med JIA beskrivs inte i detta dokument.

Några viktiga reflexioner kring omhändertagandet:

- Behandling av uveit hos barn bör skötas av oftalmolog i samarbete med barnläkare, vid behov i samråd med oftalmolog med särskild erfarenhet av uveitbehandling. Komplicerade fall kan behöva diskuteras såväl regionalt som nationellt.
- I huvudsak ansvarar oftalmologen för den lokala behandlingen, barnläkaren för den systemiska behandlingen.

- Kommunikation mellan behandlande ögonläkare och barnläkare är oerhört viktigt för välgrundade beslut om behandling av uveit. Det är en stor fördel om ändringar både i inflammatorisk aktivitet och behandlingsschema kommuniceras på ett tidigt stadium. Detta är till exempel relevant när systemisk behandling sätts ut (både hos patienter med tidigare uveit eller de som screenas för ögoninflammation) så att tätare ögonundersökningar kan planeras.
- En standardiserad bedömning över landet av aktivitet av uveit vore önskvärd. Gruppen rekommenderar att de så kallade SUN-kriterierna används, *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) 2005*<sup>8</sup>.
- Uppföljning av patienter med en aktiv uveit bör individualiseras.
- Inflammatorisk aktivitet av uveit och artrit följer inte varandra.
- Behandlingsrekommendationerna nedan riktar sig till uveit relaterad till JIA. Patienter med en likartad ögonsjukdom men utan artrit (främre idiopatisk uveit) kan behandlas och kontrolleras likartat.
- Ögonkomplikationer som kan orsakas av ögoninflammation (t.ex. katarakt, glaukom, maculaödem och bandkeratopati) diskuteras inte i det här dokumentet och behandlas individuellt.

## 2. Aktivitetsgradering av uveit (iridocyklit) enligt SUN

Ljusspalt (höjd x bredd): 1 x 1mm (x16). Ljusvägen består av två delar - celler (celljusväg) och protein (proteinljusväg). Enstaka celler i främre kammaren **kan** finnas normalt varför graderingen är svår vid mycket få celler. Ljusspalten är också mycket liten, i ett annat synfält kan det se annorlunda ut.

### Antal celler

#### Gradering

0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

## Ljusväg Gradering

0	Ingen
1+	Svag, precis detekterbar
2+	Medel (iris och lins ses klart)
3+	Stark (iris och lins ses disigt)
4+	Intensiv (fibrinutfällning, ibland fibrinsträngar)

### 3. Allmänt om behandling:

- Målet med behandlingen är att det inte ska finnas celler i den främre kammaren i något av ögonen. Aktivitet  $\geq 0,5+$  (enligt SUN, dvs 1-5 celler) har visats innebära en ökad risk för framtida synnedsättning<sup>9</sup> samtidigt som 0,5+ är ett svårvärderat gränsvärde då mycket enstaka celler kan finnas fysiologiskt. Heiligenhaus et al publicerade 2012 en graderad bevisföring för olika läkemedels effekt vid uveit associerad med JIA<sup>6</sup> och Ramanan samt kollegor har publicerat fler artiklar om uveit vid JIA, bl.a. en review 2016<sup>5</sup>.
- I mars 2018 publicerades konsensusbaserade rekommendationer för handläggning och behandling av uveit associerad med JIA i det s.k. SHARE-projektet<sup>7</sup>.
- Kortisonögondroppar (dexametason) utgör det första behandlingssteget. Inte sällan behöver man lägga till ett DMARD och/eller bDMARD.
- Metotrexat är det första DMARD som rekommenderas som tilläggsbehandling när dexametasondroppar inte haft tillräcklig effekt, både för att dämpa inflammationen och för att undvika att den återkommer.
- Erfarenhetsmässigt är subkutan metotrexat mer effektivt jämfört med peroralt, precis som vid behandling av ledinflammation och subkutan behandling bör ha provats innan man överväger att lägga till ett biologiskt läkemedel, så länge situationen tillåter.
- Adalimumab är det enda biologiska läkemedel som har indikation för behandling av JIA-associerad uveit till barn  $> 2$  års ålder<sup>7</sup> men det finns stor erfarenhet av behandling med infliximab<sup>10</sup>. I övrigt baseras våra kunskaper på icke randomiserade studier, fallserier eller extrapolation från studier på vuxna.

- Vid svår inflammation vid debuten bör behandlingen intensifieras redan från början. Vad bakre engagemang, så som maculaödem, kan det vara indicerat med peroralt kortison i hög dos.
- Patienter som utvecklar uveit under pågående behandling mot sina artriter bör i första hand behandlas med lokal behandling som utvärderas efter 1-2 månader. Om recidiv vid nedtrappning eller återkommande skov kan pågående behandling med DMARD/bDMARD behöva justeras/ändras.

## 4. Läkemedel för behandling av uveit

Oftalmologiska fynd som indicerar behandling: när cellgrad i främre kammaren är  $> 0,5$  (enl. SUN).

### *A. Lokal behandling:*

**Kortisonögondroppar**, dexametason, 1% endospipetter är att föredra vid långtidsbehandling av barn för att undvika konserveringsmedel. Initial dosering beror på inflammationsgrad. Droppakten baseras på hur inflammationen reduceras av dropparna. Oftast, räcker 2-4 droppar/dag i ett nedtrappningsschema oavsett inflammationsgrad hos ett barn med JIA-associerad uveit men i perioder kan det behövas mer, fr.a. när uveiten är nyupptäckt och finns redan vid första ögonkontrollen. Som regel kräver dessa kroniska uveiter inte så intensiv kortisonbehandling som t.ex. patienter med uveit associerad med HLA-B27.

### **Peri- eller intraokulär kortisoninjektion med slow-release effekt**

Används sällan till barn med främre uveit. Ett subtenonalt eller subkonjunktivalt preparat kan vara aktuellt som alternativ till alltför intensiv droppbehandling och i väntan på effekt av insatta DMARD/bDMARD men används restriktivt p.g.a. ökad risk för kataraktutveckling och tryckstegring. Ingreppet på barnpatienter kräver som regel narkos.

### **Pupillvidgning**

Pupillvidgande droppar är främst aktuellt vid nytillkomna synekier, för att spränga upp dem. Det är sällan aktuellt med någon längre behandling med pupillvidgning f.f.a. pga

risk för amblyopi. Vid misstanke om maculaödem dilateras ögat och maculatjocklek mäts med OCT (Optical coherence tomography).

Undvik helst pupillvidgning dagtid eftersom det finns risk för amblyopiutveckling och trötthet med denna behandling. Cyclopentolat till kvällen vid kraftigare uveit och tropikamid till kvällen vid lindrigare uveit rekommenderas om det är indicerat med pupillvidgning. Så länge inflammationen är låggradig, utvecklas inga synekier eftersom mängden fibrin är låg. Barnen kan ha synekier vid diagnos, men får det sällan senare, om uveiten hålls under kontroll.

Uveiten i sig själv likväl som lokal kortisonbehandling kan efter några veckor leda till ögontryckstegring. Ögontryckmätning skall därför ingå i varje undersökning när det pågår inflammatorisk aktivitet och barnet behandlas med steroider. Eventuell tryckstegring skall behandlas enligt riktlinjer för glaukombehandling för barn.

Hos patienter som är s.k. steroidresponders kan det räcka med 1 droppe per dygn för att få synhotande tryckstegring efter långtidsbehandling med droppar. Behandling av uveit med kortisondroppar och behandling av tryckstegring med trycksänkande droppar skall skötas oberoende av varandra. Steroidresponders på en droppe är sällsynta efter flera månader, men de finns.

## ***B. Systemisk behandling:***

Indikation för systemisk behandling är:

- När det krävs hög dos av dexametasondroppar (3 eller fler droppar dagligen) för att kontrollera inflammationen, med risk för kataraktutveckling.
- Pågående aktiv uveit efter 3 månader med dexametasondroppar eller nytt skov av uveit under nedtrappning av kortisondroppar.
- Mycket kraftig uveit.

## **DMARDs:**

**Metotrexat** (MTX) är för närvarande förstahandsval som DMARD vid behandling av JIA-uveit<sup>11,12</sup>

- Peroral behandling med metotrexat kan behöva optimeras eller bytas mot subkutan beredning.
- Utebliven förbättring efter 3 månader motiverar behandling med en TNF-hämmare (monoklonal antikropp, inte receptorantagonist, d.v.s. inte etanercept).

## **Biologiska läkemedel vid behandling av uveit:**

### **TNF-hämmare**

Indikation för behandling med **TNF-hämmare** (som tillägg till metotrexat) är:

- Pågående aktiv uveit efter 3 månader med MTX (full dos och om tiden tillåter, även subkutan).
- Nya uveitkomplikationer på grund av fortsatt inflammatorisk aktivitet under pågående behandling med MTX.
- Biverkningar av MTX.
- Fortsatt aktivitet av uveit hos patient med JIA efter 2 månader med ögondroppar (dexametason) under pågående behandling med MTX.

### **Adalimumab att föredra före infliximab**

- Adalimumab är det enda biologiska läkemedel som har indikation icke-infektiös kronisk främre uveit från 2 års ålder. Som inledande dos kan man välja att ge 40 mg s.c. som engångsdos till barn <30 kg, 80 mg som engångsdos till barn >30 kg. *Se FASS.*
- Både infliximab och adalimumab har i fallserier visats vara effektiva för att kunna genomföra minskning eller utsättning av annan behandling och för att undvika återfall under behandlingen<sup>10</sup>. Det finns fallserier där man använt infliximab i en påtagligt högre dos jämfört med våra rekommendationer (i ”[Farmakologisk behandling av JIA](#)” på BLF:s hemsida) men detta är undantag som i så fall bör diskuteras med regionspecialist<sup>13</sup>.
- Adjuvant terapi med MTX är rekommenderad (om tolererad) vid behandling med TNF-hämmare<sup>14,15</sup>.
- Byte av TNF-hämmare kan vara effektivt när den första TNF-hämmaren har varit ineffektiv<sup>16</sup>.



- Etanercept är inte indicerat för behandling av uveit och vid debut av uveit under behandling med etanercept bör man byta till annan TNF-hämmare.
- Golimumab har i fallrapporter visat sig vara effektiv även vid terapivikt med annan TNF-hämmare<sup>17</sup>.

Som tredje alternativ av biologiska läkemedel, om inte adalimumab eller infliximab fungerar, finns inget självklart val. I SHARE-projektet<sup>7</sup> förordar man golimumab (TNF-hämmare) som tredje alternativ, andra förordar tocilizumab (IL-6 blockad) eller abatacept (T-cellshämmare), se nedan. Vi vill inte rangordna dessa men vi anser att om två TNF-hämmare inte har fungerat bör man överväga tocilizumab eller abatacept, för att nyttja en annan behandlingsprincip.

*Vi föreslår kontakt med regionspecialist för diskussion.*

### **Övriga biologiska läkemedel: tocilizumab<sup>18-21</sup>, abatacept<sup>18,22-24</sup>**

- Den största publicerade fallserien om tocilizumab omfattar 25 patienter med JIA och aktiv uveit. Hos dessa fanns aktiv uveit trots kortison, DMARDs och TNF-hämmare. Komplet remission uppnåddes hos 19 patienter under 1 års behandling<sup>21</sup>.
- Abatacept har uppvisat effekt i några fallserier men det finns indikation på sviktande effekt över tid<sup>24</sup>.
- Några enstaka fall finns publicerade där man behandlat uveit med rituximab, de flesta med bra effekt<sup>25,26</sup>.

### **Övriga DMARDS (förutom metotrexat)**

Vid biverkan eller utebliven effekt av metotrexat kan något av följande preparat bli aktuellt, som monoterapi eller i kombination med ett biologiskt läkemedel<sup>18</sup>, **mykofenolatmofetil**, **azatioprin** eller **ciclosporin**. Några fakta om dem, tagna från fallserier:

- Azatioprin. I en retrospektiv fallserie (n=41) gick inflammationen i regress hos 2/3 av JIA-patienterna<sup>27</sup>.
- Mykofenolatmofetil har studerats hos patienter med olika former av uveit med bra svar i fallserier. Subgruppen med uveit associerad till JIA svarade i upp till 84%

(n=25)<sup>28</sup>. Kan vara ett bra alternativ till ett biologiskt läkemedel om patienten inte har artrit<sup>5</sup>.

- Ciclosporin kan ha effekt i vissa fall men risken för biverkningar är relativt stor och man rekommenderar inte att det används som monoterapi<sup>29</sup>.

## 5. Utsättning av DMARD eller bDMARD enligt SHARE-projektet

Rekommendationen är att inflammationen i ögonen ska ha varit inaktiv utan behov av kortisondroppar under minst två år innan man överväger nedtrappning eller utsättning<sup>7</sup>. Om ett långverkande läkemedel sätts ut bör ögonläkaren meddelas så att ögonkontroller kan ske tätare det första året. Majoriteten av nya skov efter utsättning sker inom 24 månader.

## 6. Referenser

1. Nordal E, Zak M, Aalto K et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2809-2818.
2. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. 2015. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(6):92–100.
3. Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, Andersson Grönlund M. Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:741-747.
4. de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):879-884.
5. Clarke S, Sen E, Ramanan A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol.* 2016:1-11.
6. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1121-1133.
7. Constantin T, Foeldvari I, Anton J et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE

- initiative. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131.
8. Jabs A, Nussenblatt R, Rausenbaum J. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516.
  9. Yu E, Meniconi M, Tufail F, Baltatzis S. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(5):353-360.
  10. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane G. Current evidence of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res*. 2014;66:1073-1084.
  11. Simonini G, Paudyal P, Jones G et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology*. 2013;52(5):825-831.
  12. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(2):362-365.
  13. Kahn P, Weiss M, Imundo L et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113:860-864.
  14. Ramanan A, Dick A, Jones A et al. Adalimumab plus Methotrexate for uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:1637-1646.
  15. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1529-1535.
  16. Lerman M, Rabinovich E. The Future is Now – Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis. *Paediatr Drugs*. 2016;17(4):283-301.
  17. William M, Faez S, Papaliadis G et al. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2:231-233.
  18. Simonini G, Cimaz R, Jones G, Macfarlane G. Non-anti-TNF biologic modifier drugs in non-infectious refractory chronic uveitis: The current evidence from a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):238-250.
  19. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G et al. Is tocilizumab an effective option for

- treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2012;39:1294–1295.
20. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016.
  21. Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:666-675.
  22. Zulian F, Balzarín M, Falcini F et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:821-825.
  23. Birolo C, Zannin M, Arsenyeva S et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol.* 2016;43(11):2068-2073.
  24. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatology.* 2015;42(4):706-711.
  25. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2016:782-786.
  26. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology.* 2011;50:1390–1394.
  27. Goebel J, Roesel M, Heinz C et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:209-213.
  28. Chang P, Giuliani G, Shaikh M et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye.* 2011;25:427-435.
  29. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology.* 2001;40:907–913.