



Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  ανταγωνιστές:  
Η ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΤΩΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

Εισηγητής  
**N. Μαρκομιχελάκης**

# Tumor Necrosis Factor-α ανταγωνιστές: Η ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

**Ν. Μαρκομιχελάκης<sup>1</sup>, Ι. Παπαευθυμίου<sup>1</sup>, Χ. Θεοδοσίου<sup>1</sup>,  
Π. Μαλάμος<sup>1</sup>, Π. Θεοδοσιάδης<sup>2</sup>, Τ. Κουρής<sup>1</sup>**

1. Τμήμα Φλεγμονών και Ανοσολογίας Οφθαλμών. Οφθαλμολογική Κλινική Γ.Ν.Αθηνών «Γ.Γεννηματάς»
2. Β' Οφθαλμολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Εδώ και 10 χρόνια, οι ανταγωνιστές του Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) έκαναν την εμφάνισή τους ως μια νέα ομάδα θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων. Πολύ γρήγορα αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα τους στην **ρευματοειδή αρθρίτιδα**, την **νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα**, την **νόσο Crohn**, την **αγκυλωτική σπονδυλίτιδα**, την **ψωριασική αρθρίτιδα** και την **ψωρίαση** και έλαβαν έγκριση για χορήγηση από τον Εθνικό Οργανισμό Διαχείρισης Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ. Όπως αναμενόταν η χρήση αυτών των εκλεκτικών και δυναμικών αναστολέων της φλεγμονώδους εξεργασίας επεκτάθηκε αμέσως και στην θεραπεία των σοβαρών οφθαλμικών φλεγμονών, που σχετίζονται όχι μόνο με τα παραπάνω συστηματικά νοσήματα, αλλά και την νόσο **Αδαμαντιάδη-Βεχσέτ**, την **σαρκοειδωση**, την νόσο **Vogt-Koyanagi-Harada**, την νόσο **Graves**, όπως επίσης την «**δίκηνη κυνηγετικών χόνδρων**» **χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια**, την **πολυεστιακή χοριοειδίτιδα** και **πανραγοειδίτιδα**, το **σύνδρομο διάχυτης υποαμφιβληστροειδικής ίνωσης**, την **pars planitis** και τις ανθεκτικές **ιδιοπαθείς ραγοειδίτιδες** ή **σκληρίτιδες**.

## **Ο ρόλος του TNF στις οφθαλμικές φλεγμονές**

Ο TNF είναι μία πλειοτρόπος κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από μονοκύτταρα/μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από ουδετερόφιλα και σιτευτικά κύτταρα (mast cells) ως απάντηση λοίμωξης ή ανοσολογικής βλάβης. Και οι δύο μορφές του TNF, η διαλυτή και η μεμβρανώδης, προάγουν την φλεγμονή είτε άμεσα μέσω κυτταροτοξικότητας, είτε έμμεσα μέσω ρύθμισης της παραγωγής άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, της απελευθέρωσης ενεργού οξυγόνου και νιτρώδων, των μεταλλοπρωτεϊνών, των χυμοκινών, των μορίων προσκόλλησης και των αγγειογενετικών παραγόντων.

Πλήθος πειραματικών δεδομένων αποδεικνύουν ότι ο TNF παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ενδοφθάλμιας φλεγμονής, που θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα διαμεσολαβούμενο μέσω ειδικών έναντι των αντιγόνων T-βοηθητικών (Th1) κυττάρων και χαρακτηρίζεται από την βλάβη των οφθαλμικών ιστών μέσω μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων. Στις πειραματικές ραγοειδίτιδες διαπιστώνεται αυξημένη ενδοφθάλμια συγκέντρωση του TNF, ενώ ένεση TNF στο υαλοειδές πειραματόζων προκαλεί αυτοάνοση ραγοειδίτιδα. Αντιθέτως η εξουδετέρωση του TNF με τη χρήση ενός διαλυτού TNF υποδοχέα, προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας των μακροφάγων, συνεισφέροντας στην μείωση της καταστροφής των φωτοϋποδοχέων. Επίσης ο TNF προδιαθέτει στην

έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1) στα ενδοθηλιακά αμφιβληστροειδικά κύτταρα και παίζει ενδεχομένως κύριο ρόλο στη διαταραχή των αιματοαμφιβληστροειδικών φραγμών που παρατηρείται στις ραγοειδίτιδες.

Εξουδετέρωση της δραστηριότητας του TNF κλινικά προκαλεί αποενεργοποίηση της έκφρασης των κυτταροκινών, μείωση της στρατολογίας φλεγμονωδών κυττάρων από το αίμα στη θέση της φλεγμονής, μειωμένη αγγειογένεση μέσω του αυξητικού αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) καθώς και μεταβολές των χημειοκινών, των πρωτεϊνών οξείας φάσης και της διαπερατότητας των αγγείων. Η διαπίστωση υψηλών συγκεντρώσεων TNF στον ορό ή/και στο υδατοειδές υγρό ασθενών με ραγοειδίτιδα, αμφιβληστροειδική αγγειίτιδα και συμπαθητική οφθαλμία υποδηλώνει τον ειδικό ρόλο που παίζει ο TNF στις ενδοφθάλμιες φλεγμονές και δικαιολογεί βάσιμα την χρήση φαρμάκων που στοχεύουν εξειδικευμένα στον TNF στην θεραπεία των ραγοειδίτιδων.

## **Οι αντί-TNF παράγοντες**

Προς το παρόν τρεις αντί-TNF παράγοντες είναι εμπορικά διαθέσιμοι.

Το **etanercept (Enbrel®)**, μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη συγχώνευσης, αποτελείται από δύο εξωκυττάρους ανθρώπινους υποδοχείς p 75 που ενώνονται με το τμήμα Fc της IgG. **Η πρωτεΐνη συλλαμβάνει μόνο το διαλυτό, χωρίς να επηρεάζει το μεμβρανώδες TNF**. Η ημίσεια ζωής του etanercept είναι 3 με 5 ημέρες και ενίεται υποδόρια στη δόση των 25 mg δύο φορές την εβδομάδα.

Το **infliximab (Remicade®)**, ένα χημειοκίνητο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέει ένα μεταβλητό τμήμα ποντικού ειδικό για το TNF-α με ένα τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG. **Το αντίσωμα αδρανοποιεί τόσο την διαλυτή όσο και την μεμβρανώδη μορφή του TNF**. Η ημίσεια ζωής του infliximab είναι 10 ημέρες. Η θεραπεία χορηγείται ενδοφλέβια για δύο περίπου ώρες στη δόση των 5 mg/kg τη πρώτη εβδομάδα που επαναλαμβάνεται δύο και έξι εβδομάδες αργότερα και μετά κάθε έξι ή οκτώ εβδομάδες.

Το **adalimumab (Humira®)** ένα συνθετικό μονοκλωνικό αντίσωμα καθαρά ανθρώπινο. **Επιδρά επίσης και στις δύο μορφές του TNF**. Η ημίσεια ζωής του adalimumab είναι 15-19 ημέρες και χορηγείται υποδόρια 40mg κάθε μια ή δύο εβδομάδες.

## **Οι αντί-TNF παράγοντες στις οφθαλμικές παθήσεις**

Μέχρι τον Απρίλιο του 2007, 203 δημοσιεύσεις στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα των αντί-TNF

παραγόντων στις οφθαλμικές φλεγμονές. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις φλεγμονής που απειλείται η όραση, λόγω της έντασης, της χρονιότητας ή του υποτροπιάζοντος χαρακτήρα τους, και είναι ανθεκτικές στις κλασικές θεραπείες (κορτιζόνη ή/και ανοσοκατασταλτικά). Παρόλο που δεν υπάρχουν ακόμα προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες, η εκτίμηση σήμερα είναι ότι **η χρήση των παραγόντων αυτών μπορεί να επιτύχει όλους τους στόχους μιας επιτυχούς θεραπείας:** να αντιμετωπίσει όσο γίνεται πιο γρήγορα την οξεία φάση της φλεγμονής, να εμποδίσει ή τουλάχιστον να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των υποτροπών και τέλος να εμποδίσει την εμφάνιση μη αναστρέψιμων βλαβών στους οφθαλμικούς ιστούς.

Όλα τα δεδομένα μέχρι σήμερα συνηγορούν ότι το **infliximab υπερτερεί σημαντικά σε αποτελεσματικότητα έναντι του etanercept**, ακόμα και στις περιπτώσεις συστηματικών νοσημάτων, που μόνο το δεύτερο είναι εγκεκριμένο (π.χ. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα). Αν και ο αριθμός των μελετών για την αποτελεσματικότητα του **adalimumab** είναι προς το παρόν μικρός, φαίνεται ότι και το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα **είναι επίσης δραστικό** στον έλεγχο των ενδοφθάλμιων φλεγμονών.

Στο Τμήμα Φλεγμονών και Ανοσολογίας Οφθαλμών της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» έχουμε χορηγήσει μέχρι σήμερα αντί-TNF παράγοντες σε 84 ασθενείς με σοβαρή οφθαλμική φλεγμονή. Οι 42 ασθενείς έπασχαν από νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, οι 17 από ιδιοπαθή ραγοειδίτιδα, οι 14 από HLA-B27+ σπονδυλαρθροπάθεια, οι 7 από Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα και οι 4 από ιδιοπαθή σκληρίτιδα. Σε 10 ασθενείς χορηγήθηκε αρχικά etanercept, αλλά σε 7, λόγω αδυναμίας να ελεγχθεί η οφθαλμική φλεγμονή, αναγκαστήκαμε να αλλάξουμε θεραπεία και να χορηγήσουμε infliximab (4 ασθενείς) ή adalimumab (3 ασθενείς). Σε ένα ασθενή από τους 74 που έλαβαν εξ αρχής infliximab δεν υπήρξε ανταπόκριση και χορηγήθηκε adalimumab. Σε 21 ασθενείς ο στόχος της θεραπείας ήταν η γρήγορη αντιμετώπιση της φλεγμονής και σε 63 ο μακροχρόνιος έλεγχος των υποτροπών. Τελικά το αποτέλεσμα της θεραπείας κρίθηκε ως ανεπιτυχές σε ένα μόνο ασθενή.

#### Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet αποτελεί ίσως την νόσο όπου το infliximab έχει την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Το 2001 η ομάδα μας δημοσίευσε για πρώτη φορά την ταχεία και αποτελεσματική δράση του infliximab στην οξεία φάση σοβαρής οπίσθιας ραγοειδίτιδας. Η άμεση κατασταλτική δράση ήταν όντως εντυπωσιακή και διαπιστώθηκε από το πρώτο 24ωρο. Έκτοτε πάνω από 60 δημοσιεύσεις έχουν επιβεβαιώσει εκείνα τα πρώτα αποτελέσματα. **Μετά από μια μόνο δόση φαρμάκου η φλεγμονή στον πρόσθιο θάλαμο υποχωρεί εντελώς μέσα σε λίγες ημέρες, η υαλίτιδα μετά την πρώτη εβδομάδα, η αμφιβληστροειδίτιδα μετά 2 εβδομάδες, ενώ αγγειίτιδα και κυστεοειδές οίδημα της ωχράς μετά από 3 εβδομάδες. Με βάση την εμπειρία μας το infliximab δρα πιο γρήγορα σε σύγκριση με κάθε άλλη μορφή θεραπείας στην οξεία φάση της οφθαλμικής νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet, ακόμα και τις πιο εντατικές, όπως είναι η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών (1.000mg SoluMedrol®) ή η ενδο-υαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης (4mg Kenacort®).**

Επιπροσθέτως η μακροχρόνια χορήγηση infliximab έχει θετική επίδραση στην ύφεση της νόσου. Όπως έδειξε η ομάδα μας -και στη συνέχεια πολλές ομάδες συγγραφέων- **η συνεχής, ανά 8 εβδομά-**

**δες, χορήγηση infliximab σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα, ανθεκτική ακόμα και σε συνδυασμό κορτικοστεροειδών, αζαθειοπρίνης και κυκλοσπορίνης, μειώνει τον αριθμό των υποτροπών σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, αυξάνει την τελική οπτική οξύτητα και ελαττώνει την ανάγκη χορήγησης ανοσοκατασταλτικών.**

**Πολύ πρόσφατα ομάδα ειδικών από όλο τον κόσμο καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι το infliximab (2-3ενδοφλέβιες εγχύσεις) πρέπει να χορηγείται ως θεραπεία διάσωσης σε σοβαρές οξείες οπίσθιες ραγοειδίτιδες που απειλείται η όραση. Ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνεχή χορήγηση (για δύο έτη) ως θεραπεία συντήρησης σε οπίσθιες ραγοειδίτιδες ανθεκτικές σε ανοσοκατασταλτικά.**

Τον Ιανουάριο του 2007 στην Ιαπωνία δόθηκε έγκριση για την χορήγηση Infliximab σε ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet και οπίσθια ραγοειδίτιδα, που δεν ανταποκρίνεται στην συμβατική θεραπεία.

#### Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Από την εποχή, που ο Reif A και συνεργάτες και η Smith JR και συνεργάτες, για πρώτη φορά δημοσίευσαν τα αποτελέσματα τους για την δραστικότητα των αντί-TNF στην ραγοειδίτιδα την σχετιζόμενη με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα, πλήθος μελετών έδειξαν ότι **η μακροχρόνια χορήγηση infliximab ή adalimumab μπορεί να ελέγξει σε όλους τους ασθενείς πλήρως ή έστω μερικώς την οφθαλμική νόσο** σε αντίθεση με το etanercept που η αποτυχία του φτάνει σε ποσοστό 70%. Η χορήγηση των παραγόντων αυτών **μειώνει επίσης σημαντικά τις επιπλοκές όπως το γλαύκωμα και βελτιώνει την ασφάλεια των χειρουργικών επεμβάσεων.** Εν τούτοις δεν φαίνεται να μειώνεται ο κίνδυνος εκδηλώσης για πρώτη φορά ραγοειδίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντί-TNF για την αρθρίτιδα τους.

Πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Σήμερα όλοι οι αναστολείς TNF θεωρούνται πρώτης γραμμής φάρμακα σε περιπτώσεις αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας ή ψωριασικής αρθρίτιδας, που δεν αντιμετωπίζονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Εν τούτοις μόνο το infliximab σε μακροχρόνια χορήγηση φαίνεται να μειώνει την επίπτωση εκδηλώσης πρόσθιας ραγοειδίτιδας. **Αν και η χορήγηση μιας μόνο δόσης infliximab σε βαριές ιριδοκυκλίτιδες μπορεί να προκαλέσει άμεση βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων με γρήγορη μείωση της αντίδρασης απο το πρόσθιο θάλαμο, μια τέτοια αντιμετώπιση δεν θεωρείται απαραίτητη, αφού συντηρητικότερες θεραπείες είναι επίσης αποτελεσματικές.** Το ίδιο ισχύει και σε πρόσθιες ραγοειδίτιδες σχετιζόμενες με HLA-B27χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις.

Σε περιπτώσεις νόσου Crohn με εξωεντερικές εκδηλώσεις μόνο το infliximab θεωρείται ως πρώτης γραμμής φάρμακο και μπορεί να ελέγξει γρήγορα μια οξεία ραγοειδίτιδα.

#### Σαρκοειδωση

Στα κοκκιωματώδη συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η σαρκοειδωση, μόνο τα μονοκλωνικά αντίσωμα έναντι του TNF φαίνεται να είναι αποτελεσματικά. Επομένως **η χρήση infliximab, σε περιπτώσεις οφθαλμικής σαρκοειδωσης ανθεκτικές στις καθιερωμένες θεραπείες με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, μπορεί να ελέγξει την φλεγμονή και να αποτελέσει**

**εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση.**Ιδιοπαθής διάμεση και οπίσθια ραγοειδίτιδα

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πλέον πολλές δημοσιεύσεις που αναφέρονται στην δραστικότητα των αναστολέων TNF σε ιδιοπαθείς οφθαλμικές φλεγμονές ή σε κλινικές οντότητες άγνωστης αιτιολογίας, εν τούτοις όλες αφορούν σε μικρές σειρές ασθενών ή σε σποραδικές περιπτώσεις. Παρά την δυσκολία να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των αντί-TNF στη θεραπεία των διάμεσων και οπίσθιων ραγοειδίτιδων, υπάρχει ισχυρή πεποίθηση ότι **σε σοβαρές, απειλούσες την όραση ή ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες περιπτώσεις, τα φάρμακα αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία διάσωσης ή ως θεραπεία συντήρησης**. Η «δίκην κυνηγετικών χόνδρων» χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (Birdshot chorioretinopathy), το σύνδρομο διάχυτης υπαμφιβληστροειδικής ίνωσης, το σύνδρομο πολυεστιακής χοριοειδίτιδας και πανραγοειδίτιδας και η pars planitis είναι κάποια από τα οφθαλμικά αυτοάνοσα νοσήματα που το infliximab θα μπορούσε να χορηγηθεί επιτυχώς αν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει.

Σκληρίτιδα

Όπως συμβαίνει και με τις ραγοειδίτιδες, έτσι και με τις σκληρίτιδες το etanercept παρουσιάζει μειωμένη αποτελεσματικότητα στην οφθαλμική φλεγμονή ακόμα και αν έχει θετικά αποτελέσματα για τη συστηματική πάθηση, αντίθετα το **infliximab δρα ευεργετικά σε σκληρίτιδα που σχετίζεται με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, με νόσο Wegener, με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα, καθώς και με συστηματική αγγειίτιδα**.

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς στις ραγοειδίτιδες

Το χρόνιο, ανθεκτικό κυστεοειδές οίδημα της ωχράς, που αποτελεί την συχνότερη αιτία σοβαρής μείωσης της οπτικής οξύτητας στις χρόνιες ραγοειδίτιδες, μπορεί να βελτιωθεί ανατομικά και στο 60% να υποστρέψει πλήρως μετά από την χορήγηση 2 ή 3 δόσεων infliximab. Με βάση την εμπειρία μας **η βελτίωση της οπτικής οξύτητας εμφανίζεται αργότερα αλλά διαρκεί περισσότερο σε σύγκριση με την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης**.

Άλλες οφθαλμικές παθήσεις

Οι αντί-TNF παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ευκαιριακά με υποσχόμενα αποτελέσματα σε άλλες οφθαλμικές παθήσεις, όπως σε οφθαλμοπάθεια Graves (etanercept) και σε ιδιοπαθή μυοσίτιδα κόγχου (infliximab). Εμείς δοκιμάσαμε την αποτελεσματικότητα του infliximab σε διαβητικό κυστεοειδές οίδημα ωχράς και σε υγρής μορφής εκφύλιση της ωχράς σχετιζόμενη με την ηλικία και ήδη έχουμε ξεκινήσει προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να επιβεβαιώσουμε τα πρόδρομα αποτελέσματα μας.

Ανεπιθύμητες δράσεις

Οι αναστολείς του TNF-α σχετίζονται με **σοβαρές, αλλά ευτυχώς σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**, τόσο σε τοπικό όσο και συστηματικό επίπεδο. Ως οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αμφοτερόπλευρη πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια, οπισθοβολβική οπτική νευρίτιδα και λοιμώξεις (μολυσματική τέρμινθο, ενδοφθαλμίτιδα από φυματίωση, pr. acnes και Mycobacterium chelonae). Σε συστηματικό επίπεδο η θεραπεία με αντί-TNF έχει συσχετισθεί με καιροσκοπικές λοιμώξεις (φυματίωση, κρυπτόκοκκο, πνευμοκύστη, ασπρεγίλλωση, λιστερίωση), διαταραχές αίμα-

τος (λευχαμία, πανκυτταροπενία), επέκταση των εστιών σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας έως θανάτου επί καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονική εμβολή. Περίπου οι μισοί από τους αρρώστους που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab και το 10% αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με etanercept αναπτύσσουν αντιπυρηνικά αντισώματα στη διάρκεια της θεραπείας. Η εμφάνιση όμως συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου είναι σπάνια. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από την χορήγηση του infliximab είναι η εκδήλωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης. Η αργή έγχυση του φαρμάκου (σε 3 ώρες) ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο αλλεργίας. Σε παρατεταμένες θεραπείες με infliximab, λόγω της ύπαρξης μη ανθρώπινου τμήματος στο μόριο του είναι δυνατόν να εμφανιστούν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η αποτελεσματικότητά του με την πάροδο του χρόνου σε ποσοστό που φτάνει το 50% των ασθενών. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικού, μπορεί να ευνοήσει την ανοχή του προϊόντος περιορίζοντας την παραγωγή αυτών των αντισωμάτων και να βελτιώσει το τελικό αποτέλεσμα.

**Γενικώς η χορήγηση αντί-TNF οφείλει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με θρομβωτική διάθεση και αντενδείκνυται σε ασθενείς με απομυελινωτική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατη λοίμωξη. Σε ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης ή θετική Mantoux το infliximab μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε συνδυασμό με αντιφυματική αγωγή.**

Το υψηλό κόστος της θεραπείας (περί τα 1.000 ευρώ το μήνα) αποτελεί ένα ακόμα παράγοντα που οφείλουμε να λάβουμε σοβαρά υπ' όψη μας πριν αποφασίσουμε χρόνια χορήγηση.

Συμπεράσματα

Αν και απουσιάζουν οι μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, κλινικές μελέτες η δυναμική των αντί-TNF παραγόντων στη θεραπεία των σοβαρών οφθαλμικών φλεγμονών είναι προφανής και οφείλουμε να διερευνήσουμε περαιτέρω τις ενδείξεις τους.

1. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF (infliximab, adalimumab) έχουν αποδεδειγμένη δράση σε αντίθεση με τον διαλυτό υποδοχέα TNF (etanercept) που η αποτελεσματικότητά είναι αμφίβολη.
2. Η χορήγηση 3 δόσεων infliximab μπορεί να γίνεται σε οξείες οπίσθιες ραγοειδίτιδες με όραση κάτω των 2/10 ή όταν συνυπάρχει εκτεταμένη αγγειίτιδα που απειλεί την όραση. Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet αποτελεί σαφή ένδειξη χορήγησης, ενώ η σαρκοειδίωση, η ιδιοπαθής οπίσθια ραγοειδίτιδα και το χρόνιο, ανθεκτικό κυστεοειδές οίδημα ωχράς αποτελούν σχετικές ενδείξεις.
3. Η μακροχρόνια χορήγηση infliximab μπορεί να γίνεται σε περιπτώσεις μη λοιμώδους ραγοειδίτιδας, που δεν ανταποκρίνονται στην καθιερωμένη θεραπεία με συνδυασμό κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών. Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, η Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα, οι οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες και τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου αποτελούν σαφείς ενδείξεις για χορήγηση. Το adalimumab μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά.
4. Η σκλήρυνση κατά πλάκας, η καρδιακή ανεπάρκεια και η πρόσφατη συστηματική λοίμωξη αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης. Η θρομβωτική διάθεση και η

φυματίωση αποτελούν σχετικές αντενδείξεις.

5. Η συνχορήγηση ανοσοκατασταλτικών, αν και δεν θεωρείται απαραίτητη, μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα

**Προτεινόμενη Βιβλιογραφία** (ο αριθμός των αστερίσκων δείχνει το ενδιαφέρον)

#### Ανασκοπήσεις

- Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2:ii51-3 \*\*\*
- Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S143-5 \*\*
- Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(6):617-37 \*
- Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DPM. Anti tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1538-1543 \*\*
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447-51. \*
- de Smet MD. News on therapies for uveitis. *J Fr Ophtalmol*. 2005;28(5):556-61 \*\*
- Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(5 Suppl1):7-11 \*\*
- Keystone EC. Safety of biological therapies. An update *J Rheumatol* 2005;32(suppl74):8-12 \*\*\*
- Nussenbatt R. Treating intraocular inflammatory disease in the 21st century. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1000-1001 \*\*\*
- Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine*. 2006 21;33(4):231-7 \*\*\*
- Hommers DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogezaand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, van der Woude J, Dijkstra G; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med*. 2006;64(7):219-29 \*
- Lightman S, McCluskey PJ. Which way forward for treatment of severe ocular inflammation? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(4):293-4. \*\*\*
- Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):3-9 \*
- Read RW. Uveitis: advances in understanding of pathogenesis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(4):260-6 \*\*\*
- Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(3):145-50. \*
- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr 2 \*\*\*
- Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor

Necrosis Factor antagonists: Preliminary Evidence for an Emerging Approach in the Treatment of Ocular Inflammation. *Retina*. 2007;27(4):399-413. \*\*\*

#### Κλινικές μελέτες

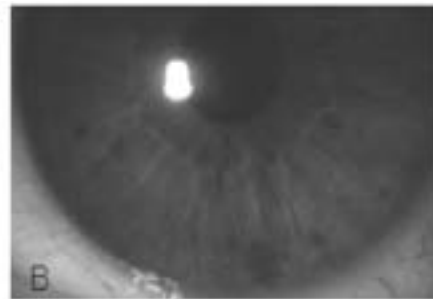
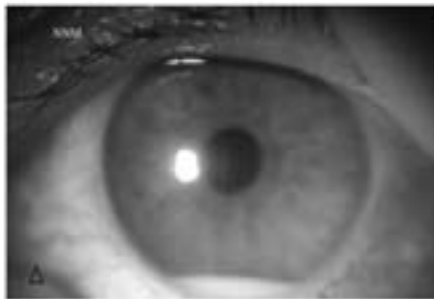
- Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, Gallagher K, Stout T. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1411-5. \*
- Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2001;45(3):252-7. \*\*
- Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*. 2001;28;358(9278):295-6. \*\*\*
- Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behcet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1213-4. \*
- Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):404-6. \*\*\*
- Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1362-8. \*\*\*
- Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, Pieri B, Emmi L, Menchini U. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behcet disease. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14(5):445-8.
- Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gul A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2478-84. \*\*\*
- Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Int Ophthalmol*. 2005;26(3):83-92. \*\*
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32(1):98-105. \*\*\*
- Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhote R, Brezin AP, Guillevi L. Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behcet's disease. Long term follow up in four patients. *Presse Med*. 2005;34(13):916-8.
- Murray PI, Sivaraj RR. Anti-TNF-alpha therapy for uveitis: Behcet and beyond. *Eye*. 2005;19(8):831-3 \*\*
- Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye*. 2006 7;\*
- Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):2079-80. \*\*
- Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized,

- placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):18-23. \*\*\*
16. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33(5):461-8. \*
  17. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(8):1008-11.
  18. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favourable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology.* 2006;113(5):860-4.e2. \*\*\*
  19. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, Olivieri AN, Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology.* 2006;113(2):308-14 \*\*\*
  20. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNFalpha agents. *J Pediatr.* 2006;149(6):833-6. \*
  21. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabiitch T, Tyrrell PN, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):982-9. \*\*
  22. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bic B, Olivieri AN, Wierk A, Saurenmann RK. Tumor Necrosis Factor-alpha Blocker in Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Second-line Agents: Results of a Multinational. Survey. *J Rheumatol.* 2007 Mar 1 \*\*\*
  23. Sharma SM, Ramanan AV, Riley P, Dick AD. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease associated refractory uveitis: Efficacy in joint and ocular disease. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec 14 \*\*\*
  24. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr.* 2006;149(4):572-5. \*\*
  25. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):548-50. \*
  26. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kummerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319-24. \*\*\*
  27. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2342-6. \*\*
  28. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1631-4. \*\*
  29. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, Vredevelde CM. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):437-40. \*
  30. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor-alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111:352-356 \*\*\*
  31. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis : preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):903-912 \*\*\*
  32. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(5):533-6. \*\*
  33. Baughmann RR, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:7-11.
  34. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2317-23. \*\*\*
  35. Sari I, Akkoc N. Hypopyon uveitis. *J Rheumatol.* 2006;33(10):2097-8.\*
  36. Markomichelakis NN, Theodossiadi PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadi GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):648-50. \*\*
  37. Markomichelakis NN, Theodossiadi PG, Sfikakis PP. Regression of neovascular age-related macular degeneration following infliximab therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:537-540 \*
  38. Garrity JA, Coleman AW, Matteson EL, Eggenberger ER, Waitzman DM. Treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation (chronic orbital myositis) with infliximab *Am J Ophthalmol* 2004;138:925-930. \*
  39. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2006;20:154-162.\*
  40. Adan A, Santi R, Bures A, Casaroli-ano RP. Successful treatment with infliximab in a patient with Diffuse Subretinal Fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):533-4.\*
  41. Jolly M, Curran JJ. Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(4):213-5. \*
  42. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Theodossiadi GP, Grigoropoulos V, Katsilambros N, Theodossiadi PG. Regression of sight-threatening macular edema in type 2 diabetes following treatment with the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody infliximab. *Diabetes Care.* 2005;28(2):445-7. \*
  43. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-3158. \*
  44. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumour necrosis factor-alpha-neutralizing antibody. A possible healthcare associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:477-482.
  45. Fonollosa A, Segura A, Giralt J, Garcia-Arumi J. Tuberculous uveitis after treatment with etanercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 16;
  46. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(3): 148-155.
  47. Haerter G. et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for

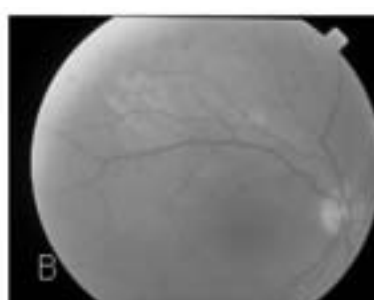
- rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*, 2004;39(9):88-94
48. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel N, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept *Arthritis Rheum*. 2002;46:2565-70
  49. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Rodriguez AE, Ferrer C, Sanchis E, Alio JL. Endogenous endophthalmitis by *Propionibacterium acnes* associated with leflunomide and adalimumab therapy. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(2):343-5.
  50. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48:319-324
  51. Stewart MW, Alvarez S, Ginsburg WW, Shetty R, McLain WC, Sleater JP. Visual recovery following *Mycobacterium chelonae* endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(3):181-3.
  52. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:951-952
  53. ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, de Graaf L, Diemont WL. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. *BMJ*. 2003;326:579
  54. van Oosten BW, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients with the monoclonal anti-tumour necrosis factor antibody cA2. *Neurology*, 1996;47(6):1531-1534 \*
  55. Wegscheider BJ, El-Shabrawi L, Weger M, Ardjomand N, Hermann J, Aberer E, El-Shabrawi Y. Adverse skin reactions to infliximab in the treatment of intraocular inflammation. *Eye*. 2007;21(4):547-9.

#### Εργαστηριακές μελέτες

1. Rosenbaum JT, Hoves EL, Rubin RM, Samples JR. Ocular inflammatory effects of intravitreally injected tumor necrosis factor. *Am J Pathol* 1988;133:47-53
2. Fleisher LN, Ferell JB, Mc Gahan MC. Ocular inflammatory effects of intravitreally injected tumor necrosis factor and endotoxin. *Inflammation* 1990; 14: 325-335
3. Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Mastorakos G, Caspi RR. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(11):2211-8.
4. Chronopoulou H, Tzavara N, Ekonomopoulos N, Zafirakis P, Theodosiadis P, Tzioufas T, Markomichelakis N. High levels of TNF- $\alpha$  in the aqueous humor in patients suffering from Adamantiades- Behçet's disease: preliminary results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42S:708
5. Elezoglou A, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, et al. Serum levels of soluble TNF receptor-II (p 75), circulating T-cells, and Adamantiades- Behçet disease activity. *Adv Clin Exp Biol* 2003; 528:261-265
6. Sfikakis PP, Kollias G. TNF biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:380-386
7. Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-alpha antibody infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:252-256



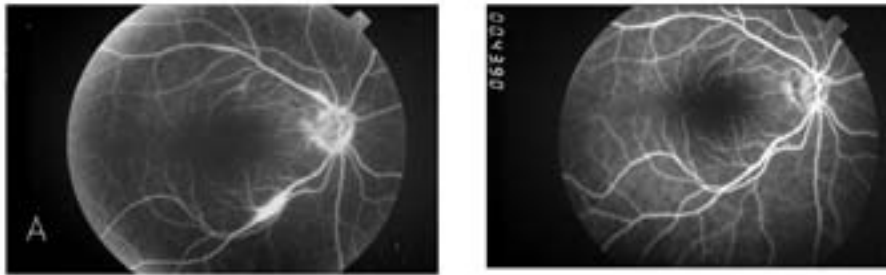
A. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet. Πανραγοειδίτιδα με υπότιπον. Β. Μια ημέρα μετά την ενδοφλέβια ένεση infliximab.



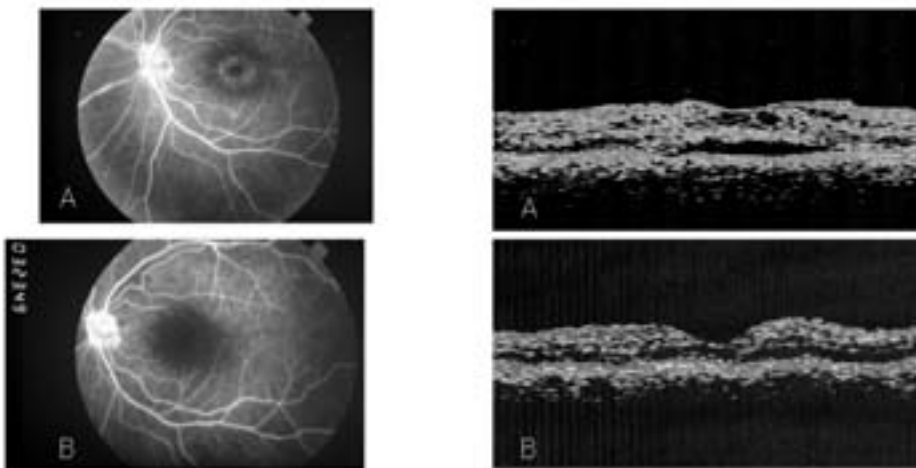
A. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet. Πανραγοειδίτιδα με υαλίτιδα 4+. Β. Μια εβδομάδα μετά την ενδοφλέβια ένεση infliximab.



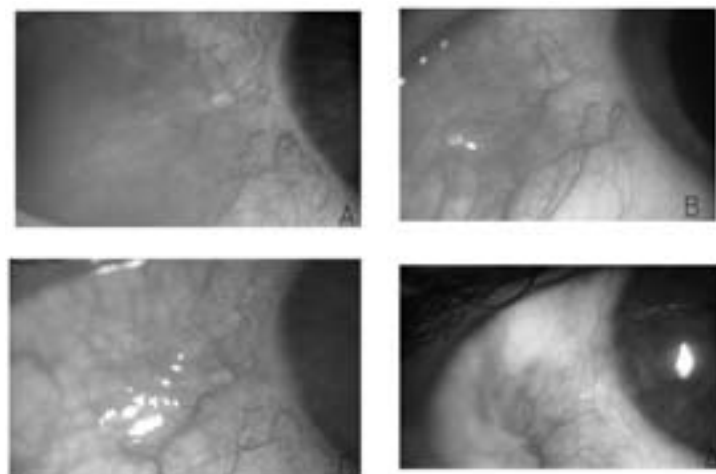
Α. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet. Αμφιβληστροειδίτιδα Β. Μια εβδομάδα μετά την ενδοφλέβια ένεση infliximab. Γ. Δύο εβδομάδες μετά .



Α. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet. Αγγειίτιδα Β. Δύο εβδομάδες μετά ενδοφλέβια ένεση infliximab.

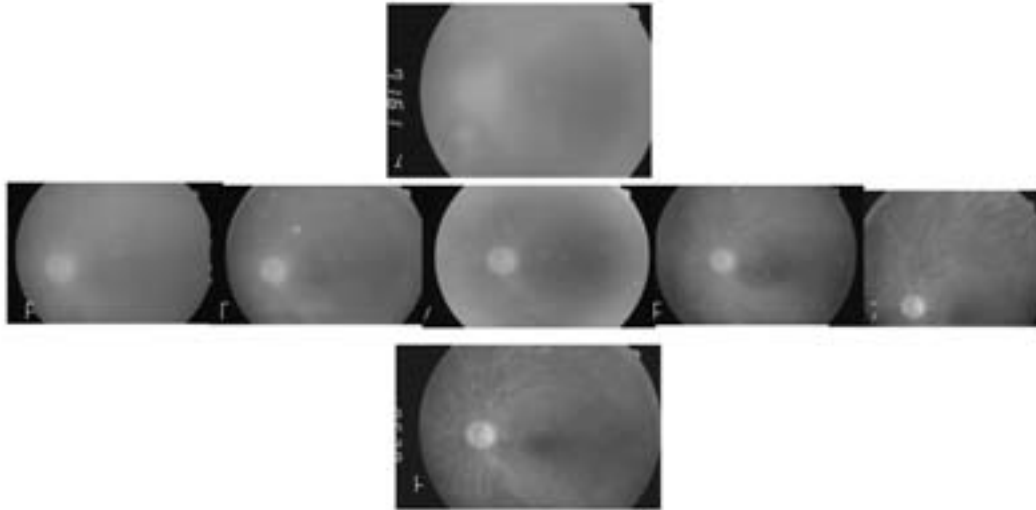


Α. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet. Κυστεοειδές οίδημα χωράς Β. Δύο εβδομάδες μετά από ενδοφλέβια ένεση infliximab.

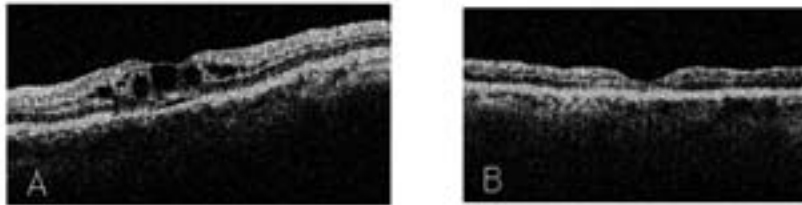


Α. Σκληρίτιδα ανθεκτική στη θεραπεία Β. Δύο ημέρες μετά ενδοφλέβια ένεση infliximab. Γ. Μια εβδομάδα μετά. Δ. Δυο εβδομάδες μετά

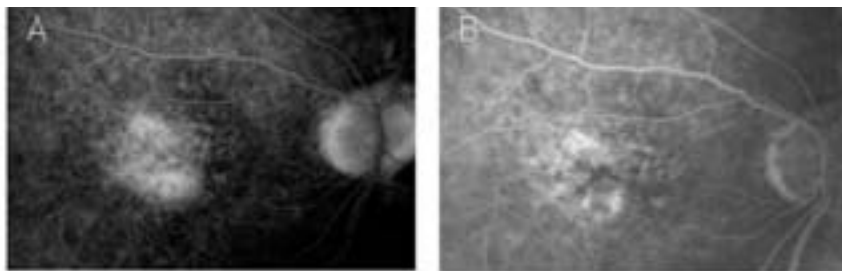




Α. Ιδιοπαθής οπίσθια ραγοειδίτιδα ανθεκτική στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη και αζαθειοπρίνη. Β. Μια ημέρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση infliximab. Γ. Μετά 4 ημέρες. Δ. Μετά 7 ημέρες. Ε. Μετά 10 ημέρες. Ζ. Μετά 14 ημέρες. Η. Μετά από 6 μήνες, ενώ η θεραπεία με infliximab συνεχίζεται.



Α. Διαβητικό κυστοειδές οίδημα ωχράς. Β. Ένα μήνα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση infliximab



Α. Ελάχιστη κλασική υπαμφιβληστροειδική νεοαγγείωση σε ασθενή με ηλικιακή εκφύλιση ωχράς. Β. Έξι μήνες μετά θεραπεία με infliximab.