

# **Biological agents in treatment of uveitis**

Essay submitted for partial fulfillment of the M.Sc degree in  
ophthalmology

**By**

**Mohamed Taher Abdel Hakim Mohamed**

M.B.B.CH.

**Supervised By**

**Prof. Dr. Nadia Mohamed Ismael El-Mowafy**

Professor of Ophthalmology  
Ain Shams University

**Dr. Wael Adel Gomaa**

Lecturer of Ophthalmology  
Ain Shams University

**Faculty of medicine, Ain Shams University**

**Cairo, Egypt**

**2014**

# Introduction

Uveitis is a general term describing inflammation of one or all parts of the uveal tract causing serious effects on vision, either by acute ocular inflammation or by its sequelae, such as cataract, glaucoma and retinal vascular ischaemia. Making uveitis one of the major causes of visual loss. Uveitis can be broadly classified into those associated with infections and uveitis of a non-infectious aetiology associated with systemic autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) (**Agrawal et al., 2010**)

Traditionally, corticosteroids are the mainstay treatment in immune-mediated uveitis. Although they provide a highly effective reduction in inflammation, its wide range of significant side effects precludes long-term usage in high doses. Conventional “steroid-sparing agents” such as antimetabolites, alkylating agents and T-cell inhibitors have proven anti-inflammatory effect associated with improvement in clinical symptoms and quality of life. However, these agents have potentially serious side effects and patients treated with these medications require careful monitoring for electrolyte imbalances, transaminitis and blood dyscrasias (**Rathinam, 2013**).

Biological agents are a new promising option for patients either unresponsive to, or unable to tolerate conventional immunosuppressive therapies. Biological therapy is a type of treatment that stimulates or restores the ability of the natural immune system to fight infections and diseases. Biological therapy is thus any form of treatment that utilizes the

body's natural abilities that constitute the immune system to fight infections and diseases (**Agrawal et al., 2014**).

Scientific research has identified the key role played by pro-inflammatory chemokines in non-infectious ocular inflammation, such as tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukins 1, 2 and 6 (IL-1, IL-2, IL-6) and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ). Biologic treatment of uveitis can be accomplished with the tumor necrosis factor inhibitors (infliximab, etanercept and adalimumab), followed by the IL-2 receptor (IL2-R) blocker daclizumab. Other biologic agents are designed to counteract the secretors of these chemokines; T- and B-cells, thereby aiming to prevent a downward cascade of inflammation (**Takeuchi, 2013**).

**Infliximab** is a chimeric monoclonal antibody that binds both circulating and membrane-bound TNF- $\alpha$ . It has a rapid and very effective effect for the treatment of Behcet's panuveitis, posterior uveitis and retinal vasculitis (**Markomichelakis et al., 2012**).

**Etanercept** is a fusion protein produced by recombinant DNA. It fuses the TNF receptor to the constant end of the IgG1 antibody (**Gaujoux-Viala et al., 2012**).

**Adalimumab** is a fully human monoclonal antibody against TNF- $\alpha$ . Due to its promising results and subcutaneous route of administration, experience in both rheumatologic and ocular indications is growing. Several clinical studies have shown its potential for juvenile uveitis (**Vazquez-Cobian et al., 2011**).

**Daclizumab** is a monoclonal antibody that binds the IL2-R on T-lymphocytes, preventing their IL2- dependent activation. Intravenous daclizumab for the treatment of non-infectious intermediate, posterior or panuveitis demonstrated improvement of inflammation and visual acuity (**Schafer and Zwerina, 2012**).

Other biologics of interest under current study include **Efalizumab** and **Rituximab**. Efalizumab blocks the leukocyte surface marker CD11a and is under current study for non-infectious uveitis with macular edema. The B-cell antagonist Rituximab is currently under study for treatment of scleritis and orbital inflammation and has reported effectiveness for uveitis (**Smith et al., 2012**).

## **Aim of the work**

Biological agents are a new promising option for patients suffering from uveitis either unresponsive to, or unable to tolerate conventional immunosuppressive therapies. The aim of this work is to study the different types of biological agents used in the treatment of uveitis.

# **العوامل البيولوجية في علاج التهاب القرنية**

رساله توطئة للحصول على درجة ماجستير طب و جراحة العين

**مقدمة من**

**ط/ محمد طاهر عبد الحكيم محمد**

بكالوريوس الطب والجراحة  
كلية الطب جامعة القاهرة

**تحت اشراف**

**ا.د/ نادية محمد اسماعيل الموافي**

أستاذ طب و جراحة العين  
كلية الطب جامعة عين شمس

**د/ وائل عادل جمعه**

مدرس طب و جراحة العين  
كلية طب جامعة عين شمس

**كلية الطب - جامعة عين شمس**

**القاهرة، مصر**

**2014**

## الملخص العربي

يُعتبر التهاب القرني أحد الأسباب الرئيسية لضعف الابصار لما يصاحبه من إلتهاب حاد لأجزاء العين و ما قد يتبعه من مضاعفات مثل المياه البيضاء و الجلوكوما و نقص الأوكسجين للأوعية الدموية المغذية للشبكية.

ويُمكن تصنيف التهاب القرني سببياً الي التهاب المرتبط بالعدوى أو التهاب غير المرتبط بالعدوى مثل أمراض جهاز المناعة كالذئبة الحمراء و التهاب المفاصل الروماتيزمي. كما يمكن تصنيفه تشريحياً الي التهاب الجزء الأمامي من العين و الي التهاب الجزء الخلفي من العين.

ويُعد التهاب القرني المرتبط بالعدوى هو الأكثر شيوعاً في البلاد النامية أما التهاب القرني الغير مرتبط بالعدوى فهو الأكثر شيوعاً في البلاد المتقدمة.

ولكي يُشخص مرض التهاب القرني تشخيصاً دقيقاً يجب مراعاة الدقة في الحصول علي تاريخ المرض من المريض و دقة الفحص مع الأخذ في الإعتبار الأمراض المتوطنة.

ويُعد الكورتيزون هو الدعامة الأساسية في علاج التهاب القرنية المناعية. فعلى الرغم من أنه يوفر فعالية عالية في علاج التهاب، الا ان له آثار جانبية كبيرة تحول دون استخدامه على المدى الطويل في جرعات عالية.

وتُعتبر العوامل البيولوجية هي خيار جديد وواعد لعلاج مريض الالتهاب القزحي الذي لا يستجيب، أو غير قادر على تحمل العلاجات التقليدية المثبطة للمناعة. فالعلاج البيولوجي هو نوع من العلاج يساعد نظام المناعة الطبيعية على استعادة قدرته على مكافحة العدوى والمرض.

وقد أكدت البحوث العلمية على الدور الرئيسي الذي تلعبه كيموكينات الموالية للالتهابات في التهاب العين غير المعدي، مثل عامل نخر الورم ألفا انتروكين 1 و 2 و 6 و الانترفيرون غاما والعلاج البيولوجي للالتهاب القزحي يمكن أن يتحقق مع مثبطات عامل نخر الورم (مثل إنفليكسيماب، ايتانرسبت و أداليموماب) و قد صممت عوامل بيولوجية أخرى للتصدي لمفرزات الكيموكينات، و بالتالي تهدف لمنع الالتهاب .

ولقد أثبت عقار (إنفليكسيماب) تأثيراً سريعاً وفعالاً في علاج مرض بهجت و أظهرت العديد من الدراسات السريرية قدرة عقار (أداليموماب) على علاج التهاب القزحية في الأحداث.

## الهدف من العمل

العوامل البيولوجية هي خيار واعد للمرضى الذين يعانون من إلتهاب القرنية ولا يستجيبون للعلاجات التقليدية المثبطة للمناعة أو غير قادرين على تحملها. الهدف من هذا العمل هو دراسة الأنواع المختلفة من العوامل البيولوجية المستخدمة في علاج إلتهاب القرنية.

## Acknowledgements

*All praise goes to ALLAH, the most merciful and mightiest, for all his great blessings.*

*I am very grateful to my Professors for their continuous encouragement and help. In particular, I would like to thank **Professor Dr/ Nadia Ismael El-Mowafy**, Professor of Ophthalmology, Ain Shams University for her great effort in this essay.*

*I would also like to thank **Dr/ Wael Gomaa**, Lecturer of Ophthalmology, Ain Shams University for his support and help in making this work come to light.*

*Mohamed Taher*

## **Aim of the work**

Biological agents are a new promising option for patients suffering from uveitis either unresponsive to, or unable to tolerate conventional immunosuppressive therapies. The aim of this work is to study the different types of biological agents used in the treatment of uveitis.

## LIST OF ABBREVIATIONS

<b>ACE</b>	Angiotensin-converting enzyme
<b>AF</b>	Autofluorescence
<b>Ag</b>	Antigen
<b>ANA</b>	Antinuclear antibody
<b>ANCA</b>	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
<b>APC</b>	Antigen presenting cell
<b>APMPPE</b>	Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette–Guérin
<b>BD</b>	Behcet’s Disease
<b>BHL</b>	Bilateral hilar lymphadenopathy
<b>BSRC</b>	Birdshot retinochoroidopathy
<b>CAU</b>	Chronic anterior uveitis
<b>CBC</b>	Complete blood count
<b>CD</b>	Cluster of differentiation

<b>CINCA</b>	Chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome
<b>CME</b>	Cystoid macular edema
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CNV</b>	Choroidal neovascularization
<b>CSF</b>	Cerebrospinal fluid
<b>CSLO</b>	Confocal scanning laser ophthalmoscope
<b>CT</b>	Computed tomography
<b>CTLA</b>	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic acid
<b>dsDNA</b>	Double-stranded DNA
<b>EBV</b>	Epstein–Barr virus
<b>EGDS</b>	The Eye Gate Delivery System
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ESR</b>	Erythrocyte sedimentation rate

<b>FA</b>	Fluorescein Angiography
<b>Fc</b>	Fragment crystallizable
<b>FAF</b>	Fundus Fluorescein Angiography
<b>FTA-ABS</b>	Fluorescent treponemal antibody absorption
<b>FUS</b>	Fuchs Uveitis Syndrome
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HRCT</b>	High-resolution computerized tomography
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus
<b>HZV</b>	Herpes zoster virus
<b>ICG-A</b>	Indocyanine Green Angiography
<b>IFA</b>	Immunofluorescence assay
<b>IFN</b>	Interferon
<b>Ig</b>	Immunoglobulin

<b>IGRA</b>	Interferon-gamma release assays
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IOP</b>	Intraocular pressure
<b>IU</b>	Intermediate uveitis
<b>IUSG</b>	International Uveitis Study Group
<b>IV</b>	Intravenous
<b>JIA</b>	Juvenile idiopathic arthritis
<b>KCS</b>	Keratoconjunctivitis sicca
<b>KPs</b>	Keratic precipitates
<b>MHA-TP</b>	Microhemagglutination - Treponema pallidum
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>MS</b>	Multiple sclerosis
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NPE</b>	Non-pigmented epithelium