

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisinde Biyolojik Ajanların Kullanımı

Biologics in Treatment of Behçet Uveitis

Hilal ESER ÖZTÜRK *, İlknur TUGAL TUTKUN **

* Doktor Öğretim Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

** Profesör Doktor, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hilal ESER ÖZTÜRK / Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 55139 Atakum / Samsun Tel./Phone: +90362 312 1919 / 2991 E-posta/E-mail: hilaleser@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-0050-7894

ÖZ

Behçet hastalığının göz tutulumu bilateral, tekrarlayan non-granümatöz panüveit ve retinal vaskülit ile karakterizedir ve ciddi retinal hasara ve görme kaybına yol açabilir. Behçet üveitinin yönetiminde arka segment tutulumu sistemik immünomodülatuar tedavi için mutlak endikasyondur. Steroidler ve immünsüpresif ajanları içeren konvansiyonel tedavi ve interferonlar oküler inflamasyonu ve retinal hasarı önlemede her zaman yeterli olmayabilir. Ayrıca bu ilaçlara bağlı yan etkiler kullanımlarını kısıtlayabilir. Bu durumda göreceli olarak yeni kullanıma giren biyolojik ajanların geliştirilmesi Behçet üveitine bağlı görme kaybının önlenmesinde yeni ufuklar açmıştır. Bu ajanlar arasında tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) inhibitörleri (infliksimab, adalimumab, golimumab, etanersept ve sertolizumab), IL-1 inhibitörleri (anakinra, kanakinumab, gevokizumab), IL-6 inhibitörleri (tosilizumab) ve B hücre inhibitörleri (anti-CD20 antikoru-rituksimab) sayılabilir. Bu derleme Behçet üveitinin tedavisinde biyolojik ajanların kullanımını gözden geçirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet üveiti, biyolojik tedavi, IL-1 inhibitörleri, IL-6 inhibitörleri, TNF-α inhibitörleri.

ABSTRACT

Ocular involvement of Behçet disease is characterized by bilateral, recurrent non-granulomatous panuveitis and retinal vasculitis and may lead to serious retinal damage and loss of vision. Posterior segment involvement is an absolute indication for immunomodulatory therapy in management of Behçet uveitis. Conventional therapy including steroids and immunosuppressives and interferons may not be sufficient to prevent retinal damage. Besides, adverse reactions related to these agents may limit their usage. In this situation, relatively new biologic agents open new horizons for preventing visual loss related to Behçet uveitis. These agents include tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors (infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept ve certolizumab), IL-1 inhibitors (anakinra, canakinumab, gevokizumab), IL-6 inhibitors (tocilizumab) and B-cell inhibitors (rituximab). This review aims to provide an overview of biologics in the treatment of Behçet uveitis.

Keywords: Behçet uveitis, biologic treatment, IL-1 inhibitors, IL-6 inhibitors, TNF-α inhibitors.

1. GİRİŞ

Behçet üveitinin (BÜ) tedavisinde, görme fonksiyonunun korunması amacıyla, akut inflamasyonun hızla baskılanması kadar tekrarlayan atakların önlenmesi ve dolayısıyla tam bir remisyon sağlanması da önemlidir. Tekrarlayan atakların önlenip yeterli tedavinin sağlandığı, subklinik inflamasyonun göstergesi olan ön kamara flare değerleri ve fundus flöresein anjiyografi-de vasküler yapılardan kaçakların takibi ile değerlendirilebilir.^[1,2] Steroidler akut atakların tedavisinde kullanılırken, konvansiyonel ajanlar tek veya kombine olarak uzun dönemde atakları önlemede ilk basamak olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların yetersizliği ya da intoleransı durumunda tedavinin ikinci basamağında interferon yer almaktadır. İnterferonun %90'lara varan başarı oranı ve tedavi kesildikten sonra uzun dönemde remisyon sağlayabilme avantajı BÜ tedavisinde tercih edilmesinin sebepleridir. Ancak halen bu ajana dirençli olan ya da yan etkileri nedeniyle ilacı tolere edemeyen bir hasta grubu bulun-

maktadır.^[3]

Behçet hastalığının etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da patogenetik mekanizmalar hakkında artarak devam eden gelişmeler yeni tedavi hedefleri belirlemede yol göstericidir. Behçet hastalarında, özellikle aktif dönemlerde interferon gama (IFN-γ), tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış görülmesi tedavide bu stokinleri hedef alan yaklaşımları gündeme getirmiştir.^[4] Son yıllarda TNF-α inhibitörlerinin özellikle infliksimabın Behçet üveitinin akut ataklarını hızlı ve etkili bir şekilde kontrol altına alma ve uzun dönem kullanımda atakları baskılamada etkin ve güvenilir olduğuna dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (European League Against Rheumatism-EULAR) retinal vaskülit ya da maküler tutulum ve/veya görme keskinliğinde iki sıra kayıp gibi ciddi göz tutulumu olan Behçet hastalığının yönetiminde TNF-α inhibitörlerini de içeren agresif tedaviler önermektedir.^[5]

Tablo 1= Behçet üveitinin tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar

Jenerik adı (marka adı; ilaç şirketi)	Hedef	Yapı	Kullanım şekli ve dozu	Etki mekanizması
İnfliksımab (Remicade ; Merck Sharp & Dohme, Remsima; Celltrion)	TNF-α	Şimerik IgG1 monoklonal antikoru	3-5 mg/kg intravenöz infüzyon. 0, 2, 6. hafta ve 6-8 haftada bir (maksimum: 10mg/kg-4 haftada bir)	Serbest ve bağlı TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engellemek; T hücre ve makrofaj apoptozisi
Adalimumab (Humira; Abbvie)	TNF-α	İnsan IgG1 monoklonal antikoru	40 mg ciltaltı enjeksiyon 2 haftada bir (Maksimum 40mg/hafta)	Serbest ve bağlı TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engellemek; T hücre ve makrofaj apoptozisi
Golimumab (Simponi, Merck Sharp & Dohme)	TNF-α	İnsan IgG1 monoklonal antikoru	50 mg /ay ciltaltı enjeksiyon	Serbest ve bağlı TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engellemek
Etanersept (Enbrel, Pfizer)	TNF-α ve β	Reseptör füzyon proteini	50 mg /hafta, 25-50 mg x2 / hafta cilt altı enjeksiyon	Serbest TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engellemek
Sertolizumab pegol (Cimzia; UCB)	TNF-α	İnsanlaştırılmış pegile monoklonal antikoru Fab parçası	400 mg ciltaltı enjeksiyon 0, 2, 4. hafta ve 4 haftada bir	Serbest ve bağlı TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engellemek
Anakinra (Kineret; Amgen)	IL-1R	Şimerik IgG1 reseptör antikoru	100 mg/gün ciltaltı enjeksiyon	IL-1 reseptörüne bağlanarak hem IL-1α hem de IL-1β aktivitesini bloke eder.
Kanakinumab (Ilaris; Novartis)	IL-1β	İnsan IgG1 monoklonal antikoru	4 mg/kg intravenöz infüzyon 4 haftada bir	IL-1β'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engel olur.
Gevokizumab (XOMA 052; XOMA)	IL-1β	İnsanlaştırılmış IgG2 monoklonal antikoru	?	IL-1β'ya bağlanarak sitokin salınımını azaltır.
Tosilizumab (Actemra; Roche)	IL-6R	İnsanlaştırılmış monoklonal reseptör antikoru	8 mg/kg intravenöz infüzyon 4 haftada bir	IL-6 reseptörüne bağlanarak IL-6 sinyal iletimini baskılar
Rituksımab (MabThera; Roche, Rituxan; Genentech)	CD-20	Şimerik IgG1 monoklonal antikoru	1000 mg intravenöz infüzyon 0, 2. hafta, ve 24 haftada bir	B hücre yüzey reseptörü CD-20'ye bağlanarak fonksiyonlarını bloke eder

TNF= tümör nekroz faktör, IL= interlekin, Ig= immünglobulin

Ancak TNF-α inhibitörlerine primer ya da sekonder cevap-sızlık gelişmesi ihtimali yeni tedavi hedeflerinin denenmesini de beraberinde getirmektedir. Bu gibi durumlarda anti-IL-1 ajanlar (anakinra, kanakinumab, gevokizumab), IL-6 blokerler (tosilizumab) ve anti-CD20 antikorların (rituksımab) kullanımı giderek artmaktadır.^[6] (Tablo1)

Biyolojik ajanların tedaviye girmesiyle Behçet hastalığına bağlı üveitlerde görme prognozunda belirgin bir iyileşme söz konusu olmuştur.^[7,8]

Bu derlemenin amacı BÜ'nün tedavisinde kullanılan biyolojik ajanları, endikasyonlarını, kullanım şekillerini, etki mekanizmalarını ve yan etki profillerini gözden geçirmektir.

2. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA İNHİBİTÖRLERİ

TNF-α temelde monosit/makrofaj, T lenfositleri ve daha az olarak nötrofil ve mast hücrelerinden enfeksiyona ya da immünolojik hasara cevap olarak sentezlenen bir sitokindir. TNF-α direkt sitotoksik etki gösterebildiği gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin, anjiyogenez faktörlerinin ve reaktif oksijen radikallerinin regülasyonunu sağlayarak indirekt yollarla da inflamasyonu tetikler. TNF-α inflamasyonun hem indüksiyonunda hem de devamında önemli bir rol oynamaktadır. Behçet üveitli hasta-

ların serumunda ve aköz hümöründe artmış TNF-α seviyeleri tespit edilmiştir.^[9,10] Misumi ve ark.^[11] BÜ'lü hastalarda serum TNF-α seviyelerindeki artışın klinik bozulmayla ilişkili olduğunu, infliksımabın 24 saat içinde TNF-α üreten periferik kan mononükleer hücrelerini azalttığını ve TNF-α seviyesi düşük oldukça hastanın remisyonunda kaldığını bildirmişlerdir.

Halen kullanımda olan beş TNF-α inhibitörünün üçü monoklonal antikoru (infliksımab, adalimumab ve golimumab), biri reseptör füzyon proteini (etanersept) ve bir diğeri monoklonal antikoru Fab' fragmanıdır (sertolizumab).

2.1. İnfliksımab

İnfliksımab, hem dolaşan hem membrana bağlı TNF-α'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engelleyen ve TNF-α eksprese eden T-hücrelerinde hücre ölümünü tetikleyen şimerik (fare/insan) yapıda bir monoklonal antikordur.^[7,8]

İnfliksımabın görmeyi tehdit eden akut BÜ'nün tedavisinde ilk rapor edildiği 2001 yılından bu yana,^[12] ilacın Behçet hastalığına bağlı intraoküler inflamasyonun kontrolü, atak sıklığının azaltılması, görme keskinliğinin artışı ve hastalığın ekstraoküler manifestasyonları üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma literatürde yer almıştır.

İnfliksımabın BÜ'de etkinliğini gösteren ilk prospektif çalışma 2004 yılında Sfrikakis ve ark.^[13] tarafından yapılmıştır. 25 hastanın dahil edildiği bu çalışmanın ilk basamağında tek infliksımab infüzyonunun akut atağı baskılamadaki etkinliği

değerlendirilmiştir. Birinci günde 24 hastada inflamasyon azalmaya başlamış, 7. günde hastaların %68'inde vitreus inflamasyonu, %22'sinde retinit odakları tamamen gerilemiştir. Yirmi sekizinci günde vitreus inflamasyonu ve retinit odakları %100, vaskülit %94 ve kistoid maküler ödem %90 oranında iyileşmiş ve bu süre içinde relaps görülmemiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında hastaların 15'ine 4. 8. 16. ve 24. haftalarda infüzyon verilmesi planlanmış ancak 3 hasta 4. ve 5. infüzyondan önceki 3 hafta içinde atak geçirdikleri için bu hastalara 6 haftada bir tedavi verilmiştir. Otuz iki haftanın sonunda ortalama atak sayısı $2,5 \pm 0,6$ 'dan $0,5 \pm 0,7$ 'ye gerilemiştir. Sonuçta infliksimabın akut inflamasyonu baskılamada oldukça hızlı etkinlik gösterdiği, tedavinin devamı halinde infliksimabın atakları önlemede ve immünsüpresiflerin dozunu azaltmada etkili görüldüğü vurgulanmıştır. Ayrıca remisyon elde etmek için bazı hastalarda doz aralıklarının azaltılmasının gerekli olabileceği belirtilmiştir.

Ohno ve ark.^[14] siklosporine dirençli 13 BÜ hastasına 0, 2, 6 ve 10. haftalarda 5mg/kg ya da 10mg/kg infliksimab vererek 14 haftalık takip sonuçlarını bildirmişlerdir. Üveit ataklarının sıklığında önemli bir azalma meydana geldiğini ve remisyon- da kalan hastalarda görme keskinliğinde bir iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. 10mg/kg infüzyon alan hasta grubunda bir hastada tüberküloz gelişmiştir. Her iki doz arasında etkinlik açısından fark olmadığı tespit edildiğinden 5mg/kg dozun kullanımının daha uygun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın en önemli özelliği infliksimabın Japonya'da BÜ'nün tedavisinde endikasyon almasında önemli bir role sahip olmasıdır.

Tugal-Tutkun ve ark.^[15] azatioprin+siklosporin kombinasyonu ve en az 7,5 mg/gün prednizolon tedavisine rağmen son 6 ayda en az 2 atak geçiren dirençli 13 BÜ hastasını dahil ettikleri ve infliksimabın etkinliğini değerlendirdikleri prospektif çalışmada hastalara 0. 2. 6. ve 14. haftalarda infliximab infüzyonu yaparak sonuçlarını bildirmişlerdir. Tedavinin başlangıcı ile 22. hafta arasını infüzyon dönemi ve 23-54. hafta arasını gözlem dönemi olarak tanımladıkları çalışmada, hastaların infüzyon döneminde geçirdiği atak sayısının tedavi öncesi döneme ya da tedavi sonrası gözlem dönemine göre anlamlı oranda düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak gözlem dönemi ve tedavi öncesi dönem arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca infüzyon döneminde meydana gelen atakların %77'sinin 8 haftalık periyodun sonlarına doğru görülmesi sebebiyle, daha kısa aralıklarla doz uygulamanın remisyon oranını arttıracaklarını vurgulamışlardır. Takip süresinin sonunda sadece bir hastanın 4 doz infüzyonun ardından kalıcı remisyon kriterlerini karşıladığı, yani 23-54 haftalar arasında da atak geçirmediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda infliksimabın mevcut üveit ataklarını baskılamada, steroid dozunun azaltılmasında ve görme prognozunda katkı sağladığı görülmüş ancak dört infüzyonun uzun süreli etki sağlamadığı, etkinin devamı için ilaç kullanımının devam etmesi gerektiği belirtilmiştir.

Behçet üveitinin tedavisinde infliksimabın etkinliğini diğer tedaviler ile karşılaştıran çalışmalar oldukça az sayıda ve retrospektif özelliktedir. İnfliksımab tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin siklosporin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, en azından ilk 6 ayda infliksimabın akut atakların sayısını azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak görme keskinliği üzerine olan etkide anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.^[16] Yine BÜ'lü hastaların dahil edildiği bir başka retrospektif kar-

şılaştırmalı çalışmada, infliksimabın inflamasyonu baskılamada, görmeyi arttırmada ve oküler komplikasyonları azaltmada prednizon, siklosporin ve azatioprin veya metotreksatı içeren konvansiyonel tedaviye oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca infliksimab grubunda diğer gruba oranla relaps sayısı daha düşük olarak bulunmuştur.^[17]

Markomichelakis ve ark.^[18] atak başlangıcında 5mg/kg infliksimab, 3 gün 1gr intravenöz pulse metilprednizolon ve 4 mg intravitreal triamsinolon enjeksiyonu ile tedavi ettikleri 3 grup hastayı karşılaştırdıklarında, infliksimab tedavisinin diğer tedavilere göre oküler inflamasyonu daha hızlı azalttığını ve zmandan bağımsız olarak retinit odakları ve kistoid maküler ödemin çözülmesinde ve retinal vaskülitin gerilemesinde daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Abu El-Asrar ve ark.^[19] BÜ'nün tedavisinde infliksimabın uzun dönem etkileri ve güvenilirliğini değerlendiren ilk seriyi yayımlamışlardır. Bu seri ve takip eden çalışmalara göre infliksimabın uzun dönem kullanımının atakları önlemede etkinliği %25-100 arasında değişmektedir.^[20-22]

İlacın bir yıllık etkilerini görmek amacıyla Japonya'da gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada 50 hastaya 0, 2, 6. haftada ve her sekiz haftada bir 5mg/kg infliksimab infüzyonu yapılmıştır. Bir yılın sonunda hastaların %69'unda tam düzelme, %23'ünde kısmi düzelme görülmüştür. Hastaların %8'inde değişiklik olmazken hiçbir hastada kötüleşme izlenmemiştir. Hastaların sadece %44'ünde bir yıl içinde hiç atak gözlenmezken, atak geçiren hastalarda atakların sayısı ve şiddetinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Çalışmada güvenilirlik verileri 63 hastada değerlendirilmiştir. Bir yılın sonunda 29 (%46) hastada toplam 34 yan etki meydana gelmiştir. En sık yan etki ürtiker, kızarıklık gibi dermatolojik bulgulardır. İnfüzyon reaksiyonu iki hastada, geçici dispne ve tansiyon yüksekliği de birer hastada gözlenmiştir. İki hastada yan etki sebebiyle, bir hastada yan etki ve yetersiz etkinlik sebebiyle ilaç kesildiği bildirilmiştir.^[23]

Yine Japonya'da yapılan çok merkezli, 164 BÜ'lü hastanın ortalama $32,9 \pm 14,4$ aylık verilerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada hastalar takip sürelerine göre; grupA: 12-<24ay (43 hasta), grupB: 24-<36ay (62 hasta), grupC:36-<48 (42 hasta) ve grupD:≥48 (17 hasta) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Tüm gruplarda son bir yılda geçirilen oküler atak sıklığı anlamlı oranda azalmış, hastaların %55'inde görme keskinliğinde artış meydana gelmiştir. Tedavi öncesi dönemde grupD diğer gruplara göre daha sık atak geçiren ve daha kötü görme keskinliğine sahip olan grupken tedavi sonrası diğer gruplarla benzer atak sayılarına sahip olmuştur. İnfliksımab tedavisi sonrası hastaların %59,1'inde relaps görülmüş, bu relapsların %80'i ilk bir yıl içinde meydana gelmiş ve toplam relapsların %69'u topikal steroid dozunun arttırmakla ve %22'si topikal steroid dozunun arttırmak ve tedavi aralıklarını azaltmakla kontrol altına alınmıştır. Tüm takipler boyunca 65 hastada yan etki görülmüş ve bunların %21'i infüzyon reaksiyonu, %4'ü üst solunum yolu enfeksiyonu, %4'ü gastroenterit ve %3'ü pnömoni olarak bildirilmiştir. Hastaların %85'inde tedaviye devam edilmiş, %10'unda kesilmiş, %5'inde ara verilmiştir.^[24]

İnfliksımabın BÜ tedavisindeki pek çok çalışma ile kanıtlanmış başarısının yanı sıra Behçet hastalığının ekstraoküler manifestasyonlarını kontrol edebilmesi bir diğer önemli avantajıdır. Arida ve ark.^[25] yaptıkları literatür taramasında infliksimabın Behçet hastalığının çeşitli klinik manifestasyonları üze-

rine olan etkinliğini değerlendirmişler ve oral ülserlerin %91'i, genital ülserlerin %96'sı, cilt tutulumlarının %77'si, gastrointestinal tutulumun %91'i, santral sinir sistemi tutulumunun %90'ı ve eklem tutulumunun %94'ünde remisyon sağladığını tespit etmişlerdir.

Romatologlar tarafından önerilen ve aynı zamanda infliksimabın Japonya'da onay aldığı tedavi şeması 5 mg/kg dozda 0, 2, 6. haftada ve her 8 haftada bir infüzyon verilmesi şeklinde olsa da çalışmaların bir kısmında bu doz aralığının atakları önlemede yetersiz kaldığı görülmüş ve doz aralıklarının 6 haftaya düşürülmesi önerilmiştir.^[13,15,19,26] Ancak üveiti tedavisinde 6 haftada bir dozlama bile yetersiz kalabilmekte ve çoğunlukla aylık infüzyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Capella ve ark.^[20] nın 0, 2, ve 6. haftada ve sonrasında her 4 haftada bir infliksimab infüzyonü verdikleri 12 BÜ hastasının tamamında remisyon elde edilmesi, 7 hastanın hiçbir adjuvan immünsüpresif ajana ihtiyaç duymaması ve 9 hastanın sistemik steroidi tamamen bırakabilmesi bu görüşü destekler niteliktedir. Biz de klinik pratiğimizde indüksiyon tedavisinin ardından aylık enjeksiyonlarla idame tedavisine devam etmekte ve ihtiyaç halinde dozu 10mg/kg'a kadar arttırmaktayız. Her ne kadar tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiğine dair kesin bir veri bulunmasa ya da tedavi kesildikten sonra uzun dönem remisyon oranı bilinmese de tedavi sonlandırıldıktan sonra remisyonun sürdüğü hastalar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[21,27] Niccoli ve ark.^[21] bir yıl süreyle infliksimab tedavisi alan 12 hastanın 9'unda tedavi süresince atak görülmediğini, 7 hastada ikinci yılın sonuna kadar remisyonun korunduğunu bildirmiştir. Adan ve ark.^[27] 16-20 ay infliksimab tedavisi ile klinik remisyon sağlanarak tedavisi kesilmiş olan 4 hastanın 6-10 aylık takibinde, iki hastada atak görülmediğini bildirmiştir.

İnfliksimab tedavisine primer ya da sekonder olarak direnç gelişebilmektedir. Yamada ve ark.^[28] infliksimab tedavisi altında tekrarlayan üveitlerin zamanlamasını inceledikleri çalışmada 23 hastanın 13'ünde relaps görüldüğünü, bunların üçünün tedavi başlangıcını takip eden 5 hafta içinde diğerlerinin daha geç meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Erken relaps gelişen grupta hastaların tedavi aralığının herhangi bir döneminde atak geçirdiğini ancak geç relaps gelişenlerde atakların bir sonraki infliksimab dozuna yakın dönemde geliştiğini tespit etmişlerdir. İkinci gruptaki hastaların 3'ünde tedavi aralıklarını kısalttıklarında atakların sonlandığını belirtmişlerdir.

İnfliksimab şimerik yapıda bir antikordur ve bu nedenle antitörün antikorların gelişme ihtimali mevcuttur. Bu durumu önlemek için eş zamanlı olarak antimetabolitlerin verilmesi önerilmektedir.^[28] Arida ve ark.^[25] infliksimabın azatioprin yada siklosporin gibi bir immünsüpresifle birlikte verildiğinde oküler remisyonunda daha efektif olduğunu rapor etmişlerdir.

İnfliksimab ile meydana gelen yan etkiler çoğunlukla hafiftir. En ciddi yan etkisi enfeksiyon riskinde, özellikle tüberküloz riskinde artıştır.^[22,29] Bu nedenle tüm hastalar tedavi öncesi tüberküloz açısından taranmaktadır. Diğer yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonu,^[15,17,20,24] cilt semptomları, otoantikör pozitifliği,^[21,22,30] karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^[24] ve baş ağrısı^[15, 20] sayılabilir.

2.2. Adalimumab

Adalimumab hem dolaşan hem de membrana bağlı TNF- α 'yı bloke eden tamamen insan monoklonal IgG1 antikorudur. Ciltaltı enjeksiyon yoluyla 2 haftada bir 40mg olarak uygulanır.

Nonenfeksiyöz üveitlerde FDA onayı olan tek biyolojik ajandır. Ülkemizde de aynı endikasyonda kullanım ruhsatı almıştır.

Behçet üveiti tedavisinde ilk kullanımı 2007 yılında Mushtağ ve ark.^[31] tarafından rapor edilmiştir. Konvansiyonel tedaviye dirençli olup infliksimab tedavisi altında remisyonunda seyreden üç BÜ'lü hastaya idame tedavisi olarak adalimumab başlanmış ve hastaların remisyonunda kalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Ardından Bawazeer ve ark.^[32] tedaviye dirençli 11 BÜ'lü hastaya adalimumab tedavisi uygulamıştır. Daha önce infliksimab tedavisi almasına rağmen inflamasyonun kontrol altına alınmadığı bir hasta dahil tüm hastalarda ataklar adalimumab ile kontrol altına alınmış ve 21 gözün 17'sinde görme artışı elde edilmiştir. Ayrıca steroid ve immünsüpresiflerin önemli bir kısmının azaltıldığı veya kesildiği ve adalimumab tedavisi altında herhangi bir yan etki gözlenmediği vurgulanmıştır.

Ardından infliksimab tedavisine dirençli olgularda adalimumabın etkinliğini ve steroid ve immünsüpresif kullanımını azaltmadaki başarısını gösteren olgu ve olgu serileri yayımlanmıştır.^[33-35]

Calvo-Rio ve ark.^[29] 77'si infliksimab ve 47'si adalimumab ile tedavi ettikleri BÜ'lü 124 hastanın bir yıllık sonuçlarını verdikleri çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada TNF- α inhibitörlerinin etkili ve güvenilir olduğu ve ihtiyaç halinde birbirleri arasında tedavi geçişinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Ancak iki ilacın birbirleriyle karşılaştırması yapılmamıştır.

Fabiani ve ark.^[36] BÜ'lü 40 hastada adalimumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirildiği ve 12 aylık sonuçlarının verildiği çok merkezli retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada adalimumabın atak sayısını azalttığını, flöresein anjiyografi bulgularında iyileşme sağladığını, görme keskinliğini arttırdığını ve steroid dozunu azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir. Sadece bir hastada gelişen bakteriyel pnömoni dışında hiçbir yan etki izlenmediğini rapor etmişlerdir.

Adalimumab BÜ tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği ile dikkat çekmektedir. Etkinliğinin hızlı başlamaması ve doz ayarlaması yapılamaması nedeniyle şiddetli akut üveitin tedavisinde hala infliksimab tercih edilirliliğini korusa da adalimumab idame tedavisinde oldukça önemli bir seçenek olarak görünmektedir. Adalimumabın infliksimaba olan üstünlükleri arasında, hastanın kendi kendine uygulayabileceği ciltaltı enjeksiyon yoluyla hastane ortamı gerektirmeden verilmesi, verilmiş yolu ve uygulama sıklığı nedeniyle daha stabil kan konsantrasyonlarına sahip olması, tamamen insan antikor olması sebebiyle alerji ve ilaca karşı antikor gelişimi riski taşımaması ve daha az yan etki profiline sahip olması sayılabilir.^[7] Bu iki ajanın etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırmalı çalışmaları desteklenmesi gerekmektedir.

2.3. Golimumab

Golimumab tamamen insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Hem dolaşan hem de membrana bağlı TNF- α 'yı bloke eder ve TNF'in reseptörüne bağlanmasını önler. Ayda bir kez 50 mg dozda ciltaltı olarak uygulanır.

Golimumabın konvansiyonel tedaviye ve infliksimaba dirençli BÜ tedavisinde etkinliğini gösteren ilk olgu Mesquida ve ark.^[37] tarafından 2013 yılında yayımlanmıştır. Golimumabın hastanın akut üveit atağını baskıladığı, 6 aylık takipte relaps görülmediği ve yan etki meydana gelmediği belirtilmiştir.

Fabiani ver ark.^[38] golimumab ile tedavi ettikleri dirençli 5 BÜ'lü hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Aktif vasküli-

tin tüm hastalarda 3. ay takibinde kontrol altında olduğunu ve son kontrolde 1 hasta hariç tüm hastalarda remisyona devam ettiğini bildirmişlerdir.

Golimumab tamamen insan monoklonal antikoru olduğu için nötralizan antikor gelişme olasılığı düşüktür ve dolayısıyla infüzyon reaksiyonu ve etkinlik kaybı daha az meydana gelmektedir. Ayrıca hızlı etki başlangıcı ve ayda bir kere kullanım gereksinimi önemli avantajlarıdır.^[7]

2.4. Etanersept

Etanersept TNF reseptör füzyon proteinidir. Reseptöre benzerliği ile TNF- α ve - β 'ya bağlanır ve aktivitesini azaltır. Haftada bir 50 mg ya da haftada iki kez 25 mg olarak ciltaltı enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Etanersept kullanımı ile BÜ ya da diğer nonenfeksiyöz üveitlerde iyi sonuçlar bildiren olgu sunumları mevcuttur.^[39,40] Ancak etanerseptin oküler inflamasyonun tedavisinde yeterli etki gösteremediği ve hatta romatolojik hastalığı olan bireylerde üveit gelişimini tetiklediği bildirilmiştir.^[41] İnflksimab ile kıyaslandığında etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir.^[42]

Etanersept bir reseptör füzyon proteinidir ve sadece serbest dolaşan TNF- α 'ya bağlanır. Oysa adalimumab ve infliksimab hem serbest hem de membrana bağlı TNF- α reseptörlerine bağlanabilir. Transmembran reseptöre bağlanmaları hücrede apoptosise yol açar ve inflamasyonu azaltır. Dolayısıyla adalimumab ve infliksimab iki farklı mekanizmayla etki göstermektedir. Bu durum infliksimab ve adalimumabın etanerseptte göre daha etkin olmasını ve etanerseptin üveite sebep olduğu olgulara bu ajanlarla remisyona sağlanmasını açıklayabilir.^[41]

Sarkoid ilişkili üveitlerde ve juvenil idiyopatik artrit ilişkili üveitlerde etanerseptin kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir. Behçet hastalığının mukokutanöz lezyonlarında kullanılabileceği fakat göz tutulumunun tedavisinde diğer anti-TNF ajanların uygun olmadığı durumlarda denenebileceği akılda tutulmalıdır. Başka endikasyonlarla etanersept alan hastaların üveit gelişimi açısından takip edilmesi tavsiye edilmektedir.^[43]

2.5. Sertolizumab

Sertolizumab pegol insanlaştırılmış monoklonal antikor fab fragmanıdır. Polietilen glikol ile pegile edilmiştir ve bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlara sahip bir moleküldür. Yükleme dozu gerektirmektedir. Ciltaltı enjeksiyon ile 0, 2, ve 4. haftada 400mg ve her 2-4 haftada bir 200 mg uygulanmaktadır.^[44]

Sertolizumabın üveit tedavisinde kullanımına dair veriler oldukça sınırlıdır. Spondiloartropati hastalar üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada, sertolizumab alan grupta üveit atak sıklığının plasebo grubundan düşük olduğu bildirilmiştir.^[45] Llorenç ve ark.^[46] diğer TNF inhibitörlerine dirençli yedi nonenfeksiyöz üveit hastasına sertolizumab tedavisi uyguladığı çalışmada, hastaların %71,4'ünde inflamasyonun kontrol altına alındığı ve görme artışının sağlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada yer alan iki BÜ hastasında remisyona elde edilmiştir.

Sertolizumab insanlaştırılmış bir ajan olması sebebiyle düşük imünojenisite gösterir. Polietilen glikol ile pegilasyon işlemi yapıldığı için yarı ömrü uzundur. Ayrıca IgG Fc parçası içermediği için plasentada aktif transporta uğrayamaz. Ancak pasif difüzyona uğrayabilir ki bu bebekte çok düşük konsantrasyonlarda ilaç düzeyine sebep olur. Bu nedenle gebelerde daha güvenli bir ajan olarak kabul edilmektedir.^[47]

2.ek. Ülkemizde Anti-TNF- α Kullanma Protokolü

Anti-TNF- α ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalar için Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden onay alınması zorunludur. Ayrıca tedaviden önce tüm hastalardan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit virüsleri ve HIV için serolojik testler uygulanmaktadır.

Hastalar ayrıca tüberkülin deri testi, akciğer grafisi ve/veya interferon gama salınım testi (Quantiferon testi, T-Spot testi) ile latent tüberküloz açısından taranmaktadır. Aktif tüberkülozu olmayan ancak PPD>5mm ve olan hastalara ilk ayı anti-TNF tedavisinden önce olmak üzere 9 dokuz ay 300 mg/gün izoniazid profilaksisi uygulanmaktadır. Ayrıca tedavi başında ve tedavi sırasında her üç ayda bir ilaç güvenlik izlem formları doldurulmakta ve üç hekimin onayı halinde tedavi devam etmektedir.

Takip sırasında 2 ay aralarla tam kan sayımı, akut faz reaksiyonları ve rutin biyokimya testlerinin yapılması, 6-12 ay aralarla antinükleer antikor, anti-DNA gibi otoantikörlerin taranması tavsiye edilmektedir. Ayrıca enfeksiyonların gecikmeden tanısı ve uygun tedavisi yapılmalı, aktif enfeksiyon olan hastalarda anti-TNF tedaviye ara verilmelidir. Demyelinizan hastalıklar açısından semptomlar sorgulanmalı ve şüpheli bir semptom varlığında hastanın nörolojik değerlendirmesi de yapılmalıdır.

3. IL-1 İNHİBİTÖRLERİ

IL-1 β çok sayıda hücre tipi tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokindir. İnflamatuvar kaskadın önemli bir mediyatörüdür. Enfeksiyona, yaralanmaya ya da strese cevap olarak inflamasyonu tetikler. Artmış IL-1 β seviyesi otoinflamatuvar hastalıkların gelişiminde majör rol oynar. Behçet hastalığı otoinflamatuvar hastalıklarla pek çok ortak özelliğe sahiptir.^[48] Behçet hastalığında serum IL-1 düzeyi yüksek olarak bulunmuştur.^[49] Halen kullanımda olan biri IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra), diğer ikisi IL-1 monoklonal antikoru (kanakinumab ve gevokizumab) toplam üç IL-1 inhibitörü bulunmaktadır.

3.1. Anakinra

Anakinra insan IL-1 reseptör antagonistidir ve IL-1 α ve IL-1 β ile yarışarak her iki sitokinin proinflamatuvar etkilerini bloke eder. Günde 100mg dozda ciltaltı enjeksiyon yoluyla uygulanır. Böbrek yetmezliği durumunda günde 100mg verilebilir. Dozun yetersiz geldiği durumlarda günde 200mg'a kadar artış yapılabilir.

Anakinranın Behçet hastalığına bağlı üveitte başarıyla kullanıldığını bildiren olgu bazında yayınlar mevcuttur.^[50-52] Ancak Cantarini ve ark.'nın^[53] Behçet hastalarından oluşan 9 olguluk serisinde, üveiti olan 4 olgu başta tedaviye cevap verse de sonrasında biri hariç tüm hastalar doz artımı ya da tedavi değişikliği ihtiyacı duymuştur.

3.2. Kanakinumab

Kanakinumab selektif olarak IL-1 β 'yı nötralize eden monoklonal IgG1 antikordur. IL-1 β 'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasına engel olur. Yarı ömrü 21-28 gündür.

Ayda bir 4mg/kg dozunda intravitreal infüzyon ile verilir.

Uğurlu ve ark.^[54] konvansiyonel tedaviye, TNF- α inhibitörlerine ve anakinraya dirençli bir BÜ olgusunda 150 mg kanakinumab ile remisyona elde ettiklerini bildirmişlerdir. Cantarini ve ark.^[55] 8 haftada bir 150 mg kanakinumab ile tedavi ettikleri

dirençli BÜ hastasında hızlı ve tam bir remisyona sağladıklarını bildirmişlerdir. Vitale ve ark.^[56] ikisinde oküler tutulum olan üç hastayı kanakinumab ile tedavi etmişler ancak dozun altı haftada bir verilmesinin efektif olduğunu belirtmişlerdir.

Fabiani ve ark.^[57] anakinra veya kanakinumab ile tedavi ettikleri 19 BÜ hastasını dahil ettikleri çok merkezli retrospektif bir çalışma yapmışlardır. On üç hastaya 100 mg/gün anakinra, 3 hastaya her 6 haftada bir 150mg kanakinumab, 1 hastaya 4 haftada bir 150mg, 1 hastaya 8 haftada bir 150mg ve bir hastaya da 6 haftada bir 300mg kanakinumab verilmiştir. Anakinra grubundan 3 hasta etkinlik olmadığı için ve kanakinumab grubundan 1 hasta göz dışı aktivasyon geliştiği için tedaviyi bırakmıştır. Bu çalışmanın sonucunda anakinra ve kanakinumabın Behçet hastalığının oküler ataklarını kontrol etmede etkili ve güvenilir olduğunu, görme keskinliğini koruduğunu, ve steroid dozunda önemli bir düşüş elde edilebildiğini bildirmişlerdir. Ancak bu etkinliğin randomize klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

3.3. Gevokizumab

Gevokizumab humanize (insanlaştırılmış) anti-IL-1 β antikorudur.

Gül ve ark.^[58] yaptığı pilot çalışmada 7 BÜ'lü hastaya tek doz 0,3 mg/kg intravenöz gevokizumab uygulanmıştır. Hastanın diğer immünsüpresif ajanları kesildiği halde oküler enflamatuar bulgular ve görme keskinliğinde hızlı bir iyileşme görülmesi üzerine gevokizumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirdiği çok merkezli, randomize faz II çalışma planlanmıştır. Tüm hastalar doz (30 veya 60 mg) ya da uygulama şekli (intravenöz ya da ciltaltı enjeksiyon) bakımından 3 farklı gevokizumab rejimi için randomize edilmiştir. Çalışmanın aktif üveit hastalarını kapsayan tedaviye cevap fazında, değerlendirmeye alınan 14 akut üveit hastasının tamamında inflamasyon kontrolünün steroidle gerek kalmadan hızlı bir şekilde sağlandığını ve ilaç ile ilişkili ciddi bir yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir.^[59]

Ancak daha sonra gerçekleştirilen çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü faz III çalışmada, ayda bir kez ciltaltı uygulanan 60mg gevokizumab enjeksiyonlarının, primer sonlanım noktası olan ilk üveit atağına kadar geçen süre açısından plaseboya üstünlüğü tespit edilememiştir. (EYEGUARD B - ClinicalTrials.gov NCT 01965145).

4. IL-6 ANTAGONİSTLERİ

IL-6 pleotropik bir sitokindir. CD4 pozitif yardımcı T hücrelerinin Th17 efektör T hücrelerine farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca inflammatuar cevapta baskılayıcı rol oynayan regülatuar T hücrelerine farklılaşmayı baskılar. Th17 ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengenin bozulması Behçet hastalığını da içeren otoimmün ve otoinflammatuar hastalıkların patogeneğinde rol alır.^[60] Günümüzde kullanılmakta olan tek IL-6 antagonisti tosilizumabtır.

4.1. Tosilizumab

Tosilizumab serbest dolaşan ve membrana bağlı IL-6 reseptörlerine karşı geliştirilen insanlaştırılmış monoklonal antikorudur. İntravenöz infüzyon ile 8mg/kg dozda ayda bir uygulanır.

Literatürde Hirano ve ark.^[61] tarafından yayımlanan ve tosilizumabın BÜ'de etkinliğini gösteren ilk olgunun ardından kendi serimiz dahil altı olgu ya da olgu serisi daha yayımlanmıştır.

Bu serilerde tosilizumab ile tedavi edilen 15 BÜ'lü hastanın 14'ünde tam remisyona ya da iyiye gidiş görülmüştür.^[61-67]

Bizim serimizde yer alan konvansiyonel tedaviye, interferona ve TNF- α inhibitörlerine dirençli 5 BÜ'lü hastada tosilizumab tedavisi ile klinik remisyona elde edilmiştir. Tam bir anjiografik remisyona elde edilememiş olsa da tüm hastalarda anjiografik skorunda azalma saptanmıştır. Lazer flare metre skoru ve santral maküler kalınlık tüm hastalarda azalmıştır. Hastaların birinde tespit edilen hafifçe yükselmiş serum total kolesterol seviyesi dışında hiçbir yan etki gözlenmemiştir.^[66]

Tosilizumabın üveitik maküler ödemde etkinliğine dair olgu serileri mevcuttur. Bizim olgularımızın da ikisinde üveitik maküler ödem ilk infüzyonun ardından gerilemiştir. Bu bulgular tosilizumabın dirençli üveitik maküler ödemin tedavisinde bir alternatif olabileceğine işaret etmektedir.^[68-70]

Literatürde tosilizumabın mukokutanöz lezyonlarda etkisi olmadığı ve hatta kötüleştirdiğine dair veriler yer almaktadır.^[71,72] Bu nedenle hastaları mukokutanöz lezyonlar açısından yakın takip etmekte yarar vardır.

Tosilizumabın yan etkileri arasında infüzyon sonrası yorgunluk, göğüste sıkışma, ağrı, geçici serum lipid anormallikleri, sitopeniler sayılabilir. Ama genellikle ilaç bırakmayı gerektirmeyecek düzeyde minör yan etkilerdir.^[61,62,66]

Literatürde yer alan olgulara bakıldığında tosilizumab, BÜ tedavisinde ümit vaat eden bir ajandır ancak etkinliğinin, güvenilirliğinin ve optimum tedavi süresinin klinik çalışmalar ile gösterilmesi gerekmektedir.

5. B HÜCRE İNHİBİTÖRLERİ

5.1. Rituksimab

Ritüksimab B hücre yüzey belirteci olan CD20'ye karşı oluşan fare-insan şimerik monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, antinötrofil antikor ilişkili vaskülitler gibi bazı sistemik otoimmün hastalıkların ve Hodgkin lenfomanın tedavisinde kullanılmaktadır. Lenfoma tedavisinde intravenöz infüzyon yoluyla haftada 375mg/m² olarak 4 siklus halinde verilirken, romatoid artrit tedavisinde 1000mg dozda 2 hafta ara ile iki kez verilir. Tekrarlayan dozlar hastanın ihtiyacına göre belirlenir.^[6,7]

Oftalmoloji alanında kullanımı daha çok dirençli skleritler üzerine yoğunlaşmış olsa da juvenil idiyopatik artritle çocuklar ve yetişkin idiyopatik üveitlerinde kullanıldığını bildiren yayınlar vardır.^[73-78]

Randomize kontrollü tek kör bir çalışmada 20 dirençli BÜ hastası rituksimab (2 hafta ara ile 1000mg) + metotreksat (15mg/hafta) + prednizolon (0,5 mg/kg/gün) grubu ve pulse siklofosfamid (1000mg/ay) + azatioprin (2-3 mg/kg/gün)+ prednizolon (0,5 mg/kg/gün) grubu olmak üzere iki gruba ayrılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Altı ayın sonunda rituksimab grubundaki hastalarda aktivite skorunun siklofosfamid grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde iyileştiği belirtilmiştir.^[79] Sadreddini ve ark.^[80] azatioprin ve prednizolona dirençli BÜ hastasında rituksimab tedavisi ile üveitin düzeldiğini, görme keskinliğinin arttığını ve remisyona sağlandığını bildirmişlerdir.

Ancak literatürde yer alan sınırlı sayıda olgu ile rituksimabın Behçet üveitindeki etkinliğini belirlemek mümkün görünmemektedir.

6. BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ SÜRESİ

Biyolojik ajanların Behçet üveiti tedavisinde kullanım süresi ile ilgili literatürde herhangi bir rehber bulunmamaktadır. Optimum süre konusunda bir konsensüs olmamakla birlikte, en az 2 yıl süreyle atak geçirmemiş olan hastalarda tedavinin klinik olarak etkinliği ispatlanmış sayılabilir. Ancak tedavi kesilmeden önce fundus flöreseinin anjiyografide optik diskte boyanma, retinal damarlar veya kapiller yatakta sızıntı olup olmadığı değerlendirilmeli, anjiyografide hafif de olsa sızıntı olan hastalarda, uygulanan doz aralıkları uzatılabilmekle birlikte tedaviye devam edilmelidir. Tam bir anjiyografik remisyon elde edildiğinde bile, daha önce şiddetli ataklarla ciddi hasar ve görme kaybı gelişmiş olan hastalar, genç ve erkek hastalar gibi risk gruplarında, tedaviye birkaç yıl daha devam edilmesini önermekteyiz.

7. SONUÇ

Biyolojik ajanlar BÜ tedavisinde çığır açmıştır. Ülkemizde konvansiyonel immunsupresif tedaviye ve interferon tedavisine dirençli veya intoleransı olan Behçet hastalarında biyolojik ajanların endikasyon dışı kullanılabilmesi ciddi göz tutulumu olan hastalarda da görmenin korunabilmesini sağlamaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Tugal-Tutkun I, Cingu K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gul A. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(8):1169-1177.
2. Tugal-Tutkun I. Imaging in the diagnosis and management of Behcet disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2012;52(4):183-190.
3. Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I. Therapy of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(1):64-76.
4. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Hernandez MV, Espinosa G, et al. Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Behcet's disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:396204.
5. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1656-1662.
6. Caso F, Costa L, Rigante D, Lucherini OM, Caso P, Bascherini V, et al. Biological treatments in Behcet's disease: beyond anti-TNF therapy. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:107421.
7. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernandez MV, Espinosa G, Dick AD, et al. Current and future treatments for Behcet's uveitis: road to remission. *International ophthalmology*. 2014;34(2):365-381.
8. Hazirolan D, Stubiger N, Pleyer U. Light on the horizon: biologicals in Behcet uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):297-306.
9. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behcet uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):429-434.
10. Santos Lacomba M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res*. 2001;33(5):251-255.
11. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, et al. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine*. 2003;24(5):210-218.
12. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*. 2001;358(9278):295-296.
13. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):404-406.
14. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1362-1368.
15. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. 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):2478-2484.

16. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behcet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):284-288.
17. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):845-850 e841.
18. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):593-597.
19. 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. *International ophthalmology*. 2005;26(3):83-92.
20. Capella MJ, Foster CS. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(3):198-202.
21. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassara E, Salvarani C, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1161-1164.
22. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(3):191-196.
23. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Ocular Behcet's Disease Research Group Of J. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(5):592-598.
24. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1877-1884.
25. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):61-70.
26. Tugal-Tutkun IY, Ö; Gül, A. Konvansiyonel İmmunsupresif ve/veya İnterferon-Alfa Tedavisine Dirençli Behçet Üveiti Olgularında İnfliksımab Tedavisi. *T Oft Gaz*. 2008;38:485-493.
27. Adan A, Hernandez V, Ortiz S, Molina JJ, Pelegrin L, Espinosa G, et al. Effects of infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis of Behcet's disease after withdrawal of infusions. *International ophthalmology*. 2010;30(5):577-581.
28. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Takase H, Mochizuki M. Timing of recurrent uveitis in patients with Behcet's disease receiving infliximab treatment. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(2):205-208.
29. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, Sanchez-Burson J, Mesquida M, Adan A, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2223-2231.
30. Elezoglou A, Kafasi N, Kaklamanis PH, Theodossiadis PG, Kapsimali V, Choremi E, et al. Infliximab treatment-induced formation of autoantibodies is common in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S65-69.
31. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye (Lond)*. 2007;21(6):824-825.
32. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):226-232.
33. Leccese P, Latanza L, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Efficacy of switching to adalimumab in a patient with refractory uveitis of Behcet's disease to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S93.
34. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Palazzi C, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behcet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S54-57.
35. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behcet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):243-245.
36. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Lopalco G, Guerriero S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):183-189.
37. Mesquida M, Victoria Hernandez M, Llorenç V, Pelegrin L, Espinosa G, Dick AD, et al. Behcet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):160-162.
38. Fabiani C, Sota J, Rigante D, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, et al. Rapid and Sustained Efficacy of Golimumab in the Treatment of Multirefractory Uveitis Associated with Behcet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017:1-6.
39. Curigliano V, Gioviale M, Fonnesu C, Cerquaglia C, Verrecchia E, Turco S, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of a patient with Behcet's disease. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(7):933-936.
40. Cantarini L, Tinazzi I, Caramaschi P, Bellisai F, Brogna A, Galeazzi M. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile-onset Behcet's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):551-555.
41. Kakkassery V, Mergler S, Pleyer U. Anti-TNF-alpha Treatment: A Possible Pro-

moter in Endogenous Uveitis? Observational Report on Six Patients: Occurrence of Uveitis Following Etanercept Treatment. *Curr Eye Res.* 2010;35(8):751-756.

42. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2317-2323.

43. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121(3):785-796 e783.

44. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):575-589.

45. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):838-844.

46. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maiz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF-alpha in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):167-172.

47. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-292; quiz e224.

48. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4(1):81-83.

49. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1544-1549.

50. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):284-286.

51. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):209-210.

52. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, Bacherini D, Vannozzi L, Squatrito D, et al. Anakinra for resistant Behcet uveitis: why not? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3 Suppl 77):152-153.

53. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol.* 2015;34(7):1293-1301.

54. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1589-1591.

55. Cantarini L, Vitale A, Borri M, Galeazzi M, Franceschini R. Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3 Suppl 72):S115.

56. Vitale A, Rigante D, Caso F, Brizi MG, Galeazzi M, Costa L, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behcet's disease: a case series. *Dermatology.* 2014;228(3):211-214.

57. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):191-197.

58. Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):563-566.

59. Tugal-Tutkun IM, Kadayifcilar SM, Khairallah MM, Lee SCMP, Ozdal P, Ozyazgan Y, et al. Safety and Efficacy of Gevokizumab in Patients with Behcet's Disease Uveitis: Results of an Exploratory Phase 2 Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):62-70.

60. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010;40(7):1830-1835.

61. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al. A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):298-302.

62. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4 Suppl 84):S75-79.

63. Calvo-Rio V, de la Hera D, Beltran-Catalan E, Blanco R, Hernandez M, Martinez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4 Suppl 84):S54-57.

64. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behcet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):733-737.

65. Santos-Gomez M, Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, Mesquida M, Adan A, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: results of a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 102(6):34-40.

66. Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behcet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;1-10.

67. Alokaily F, Al Saati A, Jawad A. Successful treatment of Behcet's uveitis with Tocilizumab. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(1):42-44.

68. Deuter CM, Zierhut M, Igney-Oertel A, Xenitidis T, Feidt A, Sobolewska B, et al. Tocilizumab in Uveitic Macular Edema Refractory to Previous Immunomodulatory Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;1-6.

69. Adan A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernandez MV, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(11):2627-2632.

70. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Adan A. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2380-2386.

71. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, Coladonato L, Rigante D, Lucherini OM, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1141-1143.

72. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1923-1924.

73. You C, Ma L, Lasave AF, Foster CS. Rituximab Induction and Maintenance Treatment in Patients with Scleritis and Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;1-8.

74. Cao JH, Oray M, Cocho L, Foster CS. Rituximab in the Treatment of Refractory Noninfectious Scleritis. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:22-28.

75. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(5):230-232.

76. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(6):782-786.

77. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1390-1394.

78. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M, et al. Long-Term Outcomes of Rituximab Therapy in Patients with Noninfectious Posterior Uveitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Therapy. *Retina.* 2017.

79. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadjai A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 2010;13(3):246-252.

80. Sadreddini S, Noshad H, Molaefard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behcet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):306-308.



Dr. Öğr. Üy. Hilal ESER ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2009 yılında tamamlamıştır. Samsun Vezirköprü Devlet Hastanesi ve Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde zorunlu hizmetini tamamladıktan sonra Miami Üniversitesi, Bascom Palmer Göz Enstitüsü'nde Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında 'kornea, oküler yüzey ve immünoloji' alanında 'research fellow' olarak çalışmıştır. Ekim 2013'ten beri Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Üvea-Behçet biriminde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.