

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığına Bağlı Üveitte Yeni Geliştirilmekte Olan Tedaviler

Newly Developed Therapies for Uveitis Associated With Behçet's Disease

Gamze UÇAN GÜNDÜZ *, Zeynep GÜLLÜLÜ **, Özgür YALÇINBAYIR ***

* Uzman Doktor, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

** Araştırma Görevlisi Doktor, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

*** Doçent Doktor, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gamze UÇAN GÜNDÜZ / Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle, 16059 / Bursa Tel./Phone: +90 224 295 2428 E-posta/E-mail: gamzeucan@gmail.com ORCID No: 0000-0002-5458-1686

ÖZ

Behçet hastalığı etyolojisi bilinmeyen, ataklarla seyreden, kronik, multisistemik, inflammatuar bir hastalıktır. Behçet hastalığında başta tümör nekrozis faktör- (TNF-) α , interlökin- (IL-) 1β ve IL-6 olmak üzere birçok proinflammatuar molekülün miktarı artmaktadır. Behçet üveiti tedavisinde TNF- α inhibitörleri ile interferon- α rutin olarak kullanıma girmiştir. Ancak bazı hastalar bu ajanlara yanıt vermemekte ya da alınan yanıtın etkisi zaman içinde azalabilmektedir. Bu nedenle dirençli Behçet üveiti vakaları için ilave ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede Behçet üveiti tedavisinde, TNF- α inhibitörleri dışında mevcut olan ve yeni geliştirilmekte olan ajanlarla ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, üveit, interlökin, CD 20, mTOR inhibitörü.

ABSTRACT

Behçet's disease is a multisystemic inflammatory disease of unknown etiology with chronic course and exacerbations. Multiple proinflammatory molecules, chiefly tumor necrosis factor- (TNF-) α , interleukin- (IL-) 1β , and IL-6 are oversecreted in Behçet's disease. TNF- α inhibitors and interferon- α are routinely used for treatment of Behçet's uveitis. But some patients might not respond to these agents, or the beneficial response might drop off over time. Therefore additional therapies for refractory patients with Behçet's uveitis are needed. In this review, the studies about preexisting and recently developing biological agents for treatment of Behçet's uveitis, except TNF- α inhibitors are summarized.

Keywords: Behçet disease, uveitis, interleukin, CD 20, mTOR inhibitor.

GİRİŞ

Non-enfeksiyöz üveit, dünya çapında görme kaybının önde giden sebeplerinden biridir.^[1,2] Behçet hastalığı (BH), İpek Yolu coğrafyasında sıklıkla görülen, multisistemik etkileşimli ve tekrarlayıcı nitelikte seyreden vaskülitik bir hastalıktır ve non-enfeksiyöz üveit sebepleri içerisinde sınıflanır.^[3] Göz tutulumu ağırlıklı olarak arka segmenti etkileyen panüveit ve retinal vaskülit olarak görülür.

Günümüzde BH, Türkiye'de 16-60 yaş aralığındaki üveit olgularının yaklaşık %36'lık kısmını oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.^[4] Özellikle oklüzif vaskülit, makula ödemi, katarakt, sekonder glokom ve optik atrofi gibi komplikasyonları ile yasal körlük olgularının önemli bir kısmına yol açmaktadır.^[5]

Behçet hastalığının etyolojisi bilinmediği için tedavide spesifik bir ajan hedef alınamamaktadır ve hastalık ancak immun cevabın baskılanması ile kontrol altına alınabilmektedir. Behçet üveitinde tedavi, tipik olarak kortikosteroidler ile akut atakların baskılanmasını ve diğer immunsupresif ajanlar ile de uzun süreli idame tedavisini içermektedir.^[6] İmmunsupresif tedavi konvansiyonel ve biyolojik ajanlardan oluşur.

BİYOLOJİK AJANLAR

Günümüzde, Behçet üveiti tedavisinde konvansiyonel immunsupresif ajanlar yetersiz kaldığında ya da ilaç intoleransı geliştiğinde biyolojik ajanlara geçilmektedir. Biyolojik ajanlar rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş olup immun cevabı moleküler düzeyde etkilemektedir. Hedefe yönelik immunmodülasyon yapmaları nedeniyle hem etkileri daha güçlü, hem de yan etkileri daha tolere edilebilir düzeydedir.^[7]

Behçet hastalığında başta tümör nekrozis faktör- (TNF-) α , interlökin- (IL-) 1β ve IL-6 olmak üzere birçok proinflammatuar molekülün miktarının arttığı bilinmektedir.^[8]

Güncel pratikte TNF- α inhibitörleri (infliximab ve adalimumab) ile interferon- (IFN-) α 'nın Behçet üveitinin atak ve/veya idame tedavisindeki etkinliği bilinmektedir. Bu ilaçlar konvansiyonel ajanların uygun olmadığı hastalarda rutin olarak kullanıma girmiştir.

Ancak bazı hastalar TNF- α inhibitörlerine yanıtsız olabilir veya alınan yanıt zaman içinde etkisini yitirebilmektedir. Bu nedenle dirençli Behçet üveiti vakalarında kullanılmak üzere ilave ilaçlara gereksinim duyulabilmektedir. Bu amaçla günümüzde çeşitli sitokinleri, sitokin reseptörlerini ya da hü-

re yüzey reseptörlerini hedef alan farklı ajanların Behçet üveiti tedavisindeki yeri araştırılmaktadır.^[9]

İNTERLÖKİN 1 İNHİBİSYONU

Anakinra:

Anakinra rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir.^[9,10] IL-1α ve IL-1β ile yarışarak IL-1 reseptörüne bağlanır ve bu iki sitokinin proinflatuar etkilerini azaltır.^[9] Romatoid artritte kullanımı onaylanmıştır ve yakın zamanda BH'de kullanımına ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır.^[10]

Emmi ve ark.^[11] dirençli bir Behçet üveiti hastasında anakinranın 3 ay süreyle 100 mg/gün dozda uygulanmasını takiben vitreal opasitelerin kaybolduğunu ve 12 ayın sonunda hastalıkta alevlenme olmadığını bildirmişlerdir. Cantarini ve ark.^[10] TNF-α inhibitörlerine dirençli 9 Behçet hastasına düşük doz prednizon ile birlikte anakinra (subkutanöz 100 mg/gün) başlamışlardır. Tedavinin ilk iki haftasında 9 hastanın 8'inde hastalık aktivitesinde azalma görülmüştür, yan etki bildirilmemiştir. Behçet üveiti olan 5 hastada oküler inflamasyon tümüyle rezolüsyona uğramıştır. Ancak birkaç ay sonra çoğu hastada atak görülmüştür. Standart dozun başarısız olduğu durumlarda dozun artırılması ile iyi sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

Canakinumab:

IL-1β'yi bloke eden insan monoklonal antikorudur. IL-1β'ya bağlanarak onun IL-1 reseptörüne bağlanmasını engeller. Subkutanöz olarak 150 mg/gün dozunda önerilmektedir.^[9] Uğurlu ve ark.^[12] IFN-α, infliksimab, adalimumab ve anakinra tedavilerine yanıtı bilateral şiddetli panüveiti, hipopyon ve retinal vaskülit olan 16 yaşında bir kız hasta sunmuşlardır. Hastada tek doz canakinumab enjeksiyonunu (150 mg) takiben 8 hafta süren iyileşme sağlanmış, görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir. İlk yayınlarda BH tedavisinde canakinumabın etkin dozu 8 hafta aralıklarla 150 mg olarak bildirilmiştir.^[12,13] Sonraki çalışmalarda ise bu uygulama şekliyle relaps gelişebileceği, bu nedenle 150 mg canakinumabın 6 hafta aralıklarla uygulanmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir.^[14,15] Tablo 1'de canakinumab ve bu makalede bahsedilen ajanların uygulama şekilleri ve dozları özetlenmiştir.

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada Behçet üveiti olan 19 hastada anakinra ve canakinumab etkinliğini araştırılmıştır. Tedavide canakinumab, anakinra ya da her ikisi birden kullanılmıştır. On iki hastanın daha önce başka biyolojik ajanlar kullandığı, IL-1 inhibisyonunun yedi hastanın ise ilk biyolojik ajan deneyimi olduğu belirtilmiştir. Tedavinin 12. ayında oküler inflamatuvar flare ve retinal vaskülitte gerileme olduğu görülmüştür. IL-1 inhibisyonu, dirençli Behçet üveiti tedavisinde oküler inflamasyonu uzun süreli baskılayan etkili bir tedavi olarak bildirilmiştir.^[16] Canakinumaba ilişkin ciddi yan etki bildirilmemiştir.^[15]

Gevokizumab:

IL-1β'ya bağlanarak çalışmasını düzenleyen humanize monoklonal antikordur. IL-1β molekülünün üzerinde allosterik bir bölgeye bağlanarak IL-1β'nın IL-1 reseptörüne olan bağlanma isteğini azaltır.^[17]

Gül ve ark.^[18] siklosporin A ve azotioptine dirençli 7 behçet üveiti hastasına intravenöz infüzyon ile 0.3 mg/kg tek doz gevokizumab uygulamışlardır. Bu 98 günlük pilot çalışmada infüzyonu takiben 5 hastada 28 günde tam rezolüsyon sağlanmıştır. Alevlenme gösteren 5 hastaya uygulanan ikinci gevokizumab infüzyonunu takiben tüm hastalarda cevap elde edilmiştir.

Tuğal-Tutkun ve ark.^[19] Behçet üveiti olan 21 hastayı (17 akut atak, 4 risk altında hasta) kapsayan çok merkezli faz 2 çalışmalarında, gevokizumabı hastalara farklı uygulama şekli ve dozlarda vermişlerdir. Akut atağı olan hastalarda ilk doz 60 mg intravenöz infüzyon şeklinde verilmiş ve daha sonra 4 haftalık aralıklarla intravenöz infüzyon ya da subkutanöz enjeksiyon şeklinde 30 ya da 60 mg'lık dozlarda olmak üzere farklı rejimlerde kullanılmıştır. Akut atağı olan hastalardan 3'ü çalışmadan çıkarıldığı için 14'ünde tedavi etkinliği değerlendirilmiştir ve hepsinde de (%71'i bir hafta içinde) 21 gün içinde görme keskinliğinde ve vitreus bulanıklığında düzelme gözlenmiştir. İlaçla ilgili yan etki görülmemiştir. Çalışma sonucunda gevokizumabın Behçet üveitinin akut ataklarını yüksek doz steroide gerek kalmaksızın hızlıca kontrol altına aldığı bildirilmiştir.

Behçet üveiti tedavisinde gevokizumabın etkinliğini araştırılan EYEGUARD faz 3 çalışması sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır. Bu çalışmada Behçet üveiti olan 83 hastanın 40'ına subkutanöz 60 mg gevokizumab, 43'üne plasebo uygulanmış-

Tablo 1. Behçet üveiti tedavisinde etkisi olduğu bildirilen ilaçların uygulama şekilleri ve dozları

Ajan	Hedef	Uygulama	Doz
Spesifik reseptör antagonistleri			
Anakinra	IL-1 rsp	SC	100 mg/gün
Canakinumab	IL-1β	IV / SC	150 mg/gün, 4-8 hafta
Gevokizumab	IL-1β	IV / SC	0.3 mg/kg/gün, 4 hafta
Tocilizumab	IL-6 rsp	IV	4-12 mg/kg/gün, 2-4 hafta
Ustekinumab	IL 12/23	SC	90 mg/gün, 0-4-12 hafta
Lenfosit inhibitörleri			
Rituksimab	B hücre - CD20	IV	100 mg/gün, 2 hafta
mTOR inhibitörleri			
Sirolimus	FKBP12	İntravitreal Subkonjonktival	440 µg/gün, 1 ay 1320 µg, 2 ay

SC: subkutanöz, IV: intravenöz

tır. Gevokizumabın hastalığın alevlenmelerini etkilemediği, ancak görme keskinliğini koruduğu, üveitin şiddetini, makula ödemi ve kortikosteroid ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir.^[20]

İTERLÖKİN 2 İNHİBİSYONU

Daklizumab:

T -hücreleri yüzeyindeki IL-2 reseptörünün alfa subunitine karşı oluşturulmuş humanize monoklonal antikordur. Buggage ve ark.^[21] Behçet üveiti tedavisinde daklizumabın plasebodan daha az etkin olduğunu bildirmişlerdir. Behçet dışı üveitlerin tedavisinde umut vaat etmesine rağmen, talep azaldığı için üretici firma tarafından 2009'da piyasadan çekilmiştir.

İTERLÖKİN 6 İNHİBİSYONU

Tocilizumab:

Tocilizumab IL-6 reseptörüne karşı humanize bir monoklonal antikordur. IL-6 reseptörüne bağlanarak onu bloke eder. İntravenöz infüzyon ile uygulanır. Romatoid artrit tedavisinde kullanımı onaylanmıştır, Behçet üveiti tedavisindeki yeri ile ilişkili bilgi sınırlıdır ama umut vericidir.^[22-25]

Bir çalışmada TNF- α inhibitörlerine dirençli üveiti olan 3 kadın hastaya intravenöz tocilizumab tedavisi uygulanmıştır. Üveitin 2 hastada BH'ye, 1 hastada romatoid artrite bağlı olduğu bildirilmiştir. Tocilizumab tedavisi uygulanan 3 hastada ortalama 7,3 aylık takip süresince oküler inflamasyonda azalma saptanmıştır.^[22] Rekürren ya da dirençli Behçet hastalarında tocilizumabın 2-4 haftada bir 4-12 mg/kg dozunda kullanımı önerilmektedir.^[22-24] Uçar ve ark.^[26] konvansiyonel ve biyolojik tedaviye dirençli Behçet üveitinde 2 doz tocilizumab infüzyonuna iyi cevap alındığı bildirmiştir. Nispeten hafif yan etkileri hipersensitivite reaksiyonu ve enfeksiyondur.

Yine diğer tedavilere dirençli 15 Behçet hastasını içeren bir derlemede, tek başına ya da kortikosteroid ile kombine tocilizumab tedavisini takiben üveiti bulunan 10 hastanın 7'sinde remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tocilizumabın nörolojik tutulum, deri, mukoza ve göz tutulumunda etkili olduğu bulunmuş, artralji ve abdominal ağrıda etkisiz olarak bildirilmiştir.^[25]

Non enfeksiyöz üveitlerde tocilizumab etkinliğini araştırarak STOP-UEVİTİS faz 1-2 çalışması halen devam etmektedir.

Sarilumab:

IL-6 inhibitörüdür. Non enfeksiyöz üveitlerdeki etkinliği 57 hastada SATURN faz 2 çalışması ile araştırılmaktadır.^[27] Behçet üveitinde kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

İTERLÖKİN 12/23 İNHİBİSYONU

Ustekinumab:

IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt ünitesine karşı oluşan monoklonal antikordur. Behçet hastalığında serum IL-12 ve IL-23 seviyeleri artmaktadır. IL-23 seviyesi ile oküler inflamasyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. IL-12 ve IL 23 sırasıyla Th1 farklılaşmasını ve Th17 yolağını aktive ederler.^[9]

Baerveldt ve ark, mukozal, oküler, intestinal ve eklem tutulumu olan bir Behçet hastasının 0-4 ve 12. haftalarda 45 mg ustekinumabın subkutanöz enjeksiyonu ile tedavi edildiğini

bildirmişlerdir.^[28] Behçet hastalığı tedavisinde ustekinumabın etkisini araştırarak STELABEC faz 2 çalışması halen devam etmektedir. Behçet üveitindeki etkinliği ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

İTERLÖKİN 17A İNHİBİSYONU

Secukinumab:

Yakın zamanda IL-17A'nın BH patogeneğinde önemi olduğu anlaşılmıştır. Secukinumab IL-17A'ya bağlanarak onu nötralize eden insan monoklonal antikordur. Behçet üveitli 118 hastayı içeren randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli faz III SHIELD çalışmasında 2-4 haftada bir 300 mg subkutanöz secukinumab uygulanmış ancak üveit rekürrensi ve vitreus bulanıklığı oranlarına bakıldığında plaseboya üstünlük sağlanamamıştır. Fakat ek immünsupresif tedavi ihtiyacı secukinumab grubunda belirgin olarak azalmıştır.^[29]

B HÜCRE İNHİBİSYONU

Rituksimab:

B hücreleri yüzeyindeki CD20 antijenini hedef alan monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur.^[30,31] Behçet üveiti hastalarında serum ve humör aközde IL-6 miktarı fazla bulunmuştur.^[32] IL-6'nın kaynağı aktive B hücreleridir bu nedenle rituksimab kullanımı mantıklı görünmektedir. Lenfoma ve romatoid artrit tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Behçet üveitinde kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Davatchi ve ark.^[32] tarafından yapılan randomize tek kör pilot çalışmada sitotoksik ilaçlara dirençli retinal vaskülit olan 20 hasta iki gruba ayrılmıştır. Rituksimab grubuna 15 günlük aralıklarla 1000 mg rituksimab + oral prednizolon + metotrekstat; sitotoksik tedavi grubuna siklofosfamid + azatioprin + oral prednizolon kombinasyon tedavileri verilmiştir. Sonuç Total Adjusted Daily Activity Index (TADAI)'e göre değerlendirilmiş ve rituksimab alan hastalarda TADAI skorunda sitotoksik kombinasyon tedavisi alanlara göre iyileşme saptanmıştır. Her iki grupta da retinal vaskülit ve makula ödeminde iyileşme bildirilmiştir. Bu faz 2 çalışmasının sonucunda rituksimab tüm hastalık aktivitesini kontrol etmede kombinasyon tedavisinden üstün, intraoküler inflamasyon kontrolünde ise kombinasyon tedavisi ile eşit bulunmuştur. Bu çalışmadaki yan etki profili değerlendirildiğinde; 2 hastada rituksimab infüzyonunu takiben konjonktivit gelişimi gözlenmiştir. Yine 1 hastada pnömoni, 1 hastada herpes zoster, 2 hastada orta derecede infüzyon ilişkili reaksiyon kaydedilmiştir.

Sadreddini ve ark.^[30] prednizolon ve azatioprine dirençli retinal vaskülitte bağlı görme kaybı olan bir hastada rituksimab ile 2 yıl süreyle hastalık remisyonu sağladıklarını bildirmiştir.

mTOR İNHİBİSYONU

Arka segment tutulumlu non-enfeksiyöz üveitlerde etkinliği konusunda ümit bağlanan mTOR inhibisyonu ile ilgili BH'de henüz yeterli deneyim oluşmamıştır. Behçet üveitinin tedavisi için gündeme gelmesi muhtemeldir.

Sirolimus:

mTOR (mammalian target of rapamycine) T ve B hücrele-

rinin çoğalma ve farklılaşmasında düzenleyici görevi olan bir enzimdir. Sirolimus (Rapamycin) mTOR'u inhibe ederek T ve B hücrelerinin antijenle indüklenen çoğalmasını ve antikör üretimini inhibe eder. Sirolimus, FKBP12 isimli hücre içi protein ile kompleks oluşturarak mTOR aktivasyonunu bloke eder ve hücre bölünmesini G1-S fazında durdurur.^[34] Sistemik sirolimus organ transplantasyonlarında ve renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır.^[35] Çalışmaların erken sonuçları şiddetli üveitin kontrol altına alınmasında sirolimusun etkili olabileceğini bildirmektedir. Ancak Sirolimusun sitotoksik yan etkileri sistemik kullanımını sınırlamaktadır.^[36] Oküler kullanım için gereken dozdan daha yüksek dozlarda kullanılması gerektiği bildirilmektedir.

Non-enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde sirolimusun lokal kullanımı SAKURA ve SAVE çalışmaları ile araştırılmıştır. SAKURA çalışması non-enfeksiyöz üveitlerde sirolimusun etkin intravitreal dozunun belirlenmesinin amaçlandığı, 347 hastayı içeren faz 3 çalışmasıdır. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış ve 0-60 ve 120. günlerde 44 µg, 440 µg ya da 880 µg intravitreal sirolimus enjeksiyonu yapılmıştır. İntravitreal 440 µg dozunda sirolimusun aktif non-enfeksiyöz posterior üveitin tedavisinde görme keskinliğini koruduğu ve oküler inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir.

Sistemik ve ciddi oküler yan etki görülmezken; en yaygın görülen yan etki iridosiklit şiddetinde artma olarak belirtilmiştir. Doz bağımlı bir diğer yan etki ise katarakttır.^[37]

SAVE çalışmasında 2 ayda bir intravitreal (352 µg) veya subkonjonktival (1320 µg) sirolimus uygulanan ve bir yıl süreyle takip edilen olgular değerlendirilmiştir. Hastaların %70'inde vitre kondansasyonunda azalma ve %36'sında bir sıra veya daha fazla görme keskinliği artışı bildirilmiştir. Subkonjonktival ve intravitreal uygulama arasında etkinlik açısından fark görülmemiş olup intravitreal uygulama daha iyi tolere edilmiştir.^[34] SAVE 2 çalışmasında intravitreal olarak ayda bir uygulanan 440 µg dozun, 2 ayda bir uygulanan 880 µg doza göre üveitik makula ödemi üzerine daha etkili olduğu gösterilmiş olup her iki dozun da vitreus bulanıklığını azalttığı bildirilmiştir.^[38]

Sonuç olarak Faz 1 ve 2 SAVE çalışmalarında, sirolimusun intravitreal ya da subkonjonktival kullanımının güvenli ve tolere edilebilir olduğu, vitreus bulanıklığını ve vitreustaki hücre miktarını azalttığı görülmüştür. Ayrıca görme keskinliğini artırmada etkin olduğu ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir.^[34,38]

Özetle Behçet üveiti konusunda yeni tedavi seçenekleri mevcuttur. Özellikle konvansiyonel immünomodülatör ve/veya biyolojik ajanların yetersiz kaldığı Behçet hastalarında bu seçenekler umut vaat edebilir. Sistemik toksisite oluşturmadan, kabul edilebilir yan etki profili ile görme artışı ve anatomik düzelme sağlaması umulan bu tedavilerin henüz geniş vaka serileri ile desteklenmiş sonuçları mevcut değildir. İlerleyen yıllar bu tedavi seçeneklerinin değerini anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218:223-236.
2. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, Skup M. Risk of ocular complications in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology*. 2016;123(3):655-662.
3. Zouboulis CC. Epidemiology of adamantiades-Behçet's disease. *Ann*

Med Interne. 1999;150:488-498.

4. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(5):285-293.
5. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, Yavuz S. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:288-294.
6. McNally TW, Damato EM, Murray PI, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):130.
7. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014;8:67-81.
8. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):687-698.
9. Caso F, Costa L, Rigante D, Lucherini OM, Caso P, Bascherini V, et al. Biological treatments in Behçet's disease: beyond anti-TNF therapy. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:107421.
10. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin Rheum*. 2015;34:1293-1301.
11. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, Bacherini D, Vannozzi L, Squatrito D, et al. Anakinra for resistant Behçet uveitis: why not? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:152-153.
12. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. Canakinumab in a patient with juvenile Behçet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1589-1591.
13. Cantarini L, Vitale A, Borri M, Galeazzi M, Franceschini R. Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30: S115.
14. 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 Behçet's disease: a case series. *Dermatology*. 2014;228:211-214.
15. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1281-1286.
16. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-197.
17. Blech M, Peter D, Fischer P, Bauer MM, Hafner M, Zeeb M, et al. One target two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1β. *J Mol Biol*. 2013;425(1):94-111.
18. Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1 beta regulating antibody XOMA 052 [Gevokizumab] in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an openlabel pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):563-566.
19. Tugal-Tutkun I, Kadayifcilar S, Khairallah M, Lee SC, Ozdal P, Özyazgan Y, et al. Safety and efficacy of gevokizumab in patients with Behçet's disease uveitis: results of an exploratory phase 2 study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):62-70.
20. XOMA. XOMA Announces Results From Phase 3 EYEGUARD™-B Study. XOMA 2015. Available from url: <http://investors.xoma.com/releasedetail>. Accessed 27 Feb 2016.
21. Buggage RR, Levy-clark G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, Suhler EB, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of dalcizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15(2):63-70.
22. Calvo-Río V, de la Hera D, Beltrán-Catalán E, Blanco R, Hernandez M, Martínez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheum*. 2014;32(84):S54-57.
23. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:472-475.
24. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheum*. 2014;32(84):75-79.
25. 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.

26. Ucar D, Ugurlu S, Seyahi E, et al. Tocilizumab in a Behçet's disease (BD) patient with refractory eye disease. In (eds): 16th International Conference on Behçet's Disease.

27. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1697–1702.

28. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JA, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behçet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):626–627.

29. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777–787.

30. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003;22(47):7359–7368.

31. Kneitz C, Wilhelm M, Tony H. Effective B cell depletion with rituximab in treatment of autoimmune diseases. *J Immunobiol.* 2002;206(5):519–527.

32. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study [pilot study]. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:246–252.

2010;13:246–252.

33. Sadreddini S, Noshad S, Molaefard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with Rituximab. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):306–308.

34. Ibrahim MA, Sepah YJ, Watters A, Bittencourt M, Vigil EM, Do DV, et al. One-year outcomes of the SAVE study: Sirolimus as a therapeutic approach for UVEitis. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;10(4):24.

35. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Targeted Oncol.* 2011;6:125–129.

36. Phillips BN, Wroblewski KJ. A retrospective review of oral low-dose sirolimus (rapamycin) for the treatment of active uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2010;1(1):29–34.

37. Nguyen QD, Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, et al. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: A phase III sirolimus study assessing double-masked uveitis TReAtment (SAKURA). *Ophthalmology.* 2016;123(11):2413–2423.

38. Nguyen QD, Sadiq MA, Soliman MK, Agarwal A, Do DV, Sepah YJ. The effect of different dosing schedules of intravitreal sirolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, in the treatment of non-infectious uveitis (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2016;114:T3.



Uzm. Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ

2000 yılında Samsun Anadolu Lisesi'nden, 2006 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimi tamamlayarak 2011 yılında göz hastalıkları uzmanı ünvanını almıştır. 2011-2012 yıllarında Gemlik Muammer Ağım Devlet Hastanesi'nde ve 2012-2015 yıllarında Ünye Devlet Hastanesi'nde, 2015-2017 yıllarında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmıştır. Ekim 2017'den bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmaktadır. Evli ve 2 çocuk annesidir.