

Konvansiyonel İmmünyosüpresif ve/veya İnterferon-Alfa Tedavisine Dirençli Behçet Üveiti Olgularında İnfliksimab Tedavisi

İknur Tugal Tutkun (*), Özlüm Yıldırım (**), Ahmet Gül (***)

ÖZET

Amaç: Tedaviye dirençli, ciddi göz tutulumu olan Behçet olgularında infliksimab tedavisinin etkinliğini değerlendirmek.

Gereç-Yöntem: İstanbül Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen ve infliksimab tedavisi uygulanan 7 olgu retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Tedaviye başlanmadan önce tam oftalmolojik ve fizik muayene, tam kan sayım, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi ve pürifiye protein deriye testleri yapıldı. İnfliksimab infüzyonları (5 mg/kg) 0., 2., 6., ve daha sonra her 4-8 haftada bir uygulandı. Tedavinin etki ve yan etkileri değerlendirildi.

Sonuçlar: Altı (%85.7) erkek, bir (%14.2) kadın olan olguların başvuru esnasında yaşları 12-34 (ortalama: 22.2) arasında değiflmekteydi. Olguların infliksimab başlanmadan önceki tedavi süresi 4-64 (ortalama: 25.2) ay, infliksimab tedavisi başlandıktan sonra takip süresi ise 11-64 (ortalama: 33.4) aydı. Olgulara toplam 9-34 (ortalama: 15) infüzyon uygulandı. İnfliksimab tedavisi ile birlikte 6 olguda azatiopurin, 1 olguda siklosporin ve 3 olguda profilaktik izoniazid kullanıldı. Beş olguda tedavi sırasında 8 haftadan önce atak görölmesi nedeniyle infüzyon aralıkları kısaltıldı. Bir olguda uzun süreli tedaviye direnç gelişti. Diğer olgularda 4-6 hafta aralarla infüzyonlar devam ettiği sürece atak olmadı ve kortikosteroid dozu azaltıldı veya kesilebildi. Bir olguda pulmoner tüberküloz gelişimi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Beş olguda potansiyel görme keskinliği korundu.

Tartışma: İnfliksimab, dirençli Behçet üveiti tedavisinde etkili bir ajandı. Seçilmiş olgularda sık tekrarlanan infüzyonlarla remisyon ve potansiyel görme korunabilir. Ancak optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Ayrıca tüberküloz riski ve ciddi potansiyel yan etkileri dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, üveit, infliksimab, anti tümör nekroz faktör-alfa

(*) İstanbül Üniversitesi İstanbül Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbül

(**) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

(***) İstanbül Üniversitesi İstanbül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İstanbül

Yazışma adresi: Prof. Dr. İknur Tugal Tutkun, İstanbül Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Çapa, İstanbül E-posta: itutkun@istanbul.edu.tr

SUMMARY

The Use of Infliximab in Patients with Behçet Uveitis Resistant to Conventional Immunosuppressive and/or Interferon-alpha Treatment

Purpose: We aimed to evaluate the efficacy of infliximab therapy in Behçet patients with severe ocular involvement resistant to conventional treatment.

Material-Method: We retrospectively studied seven patients who were followed at the Department of Ophthalmology, Istanbul Faculty of Medicine and received infliximab therapy. Before starting treatment, a complete ophthalmologic and physical examination, including complete blood cell count, liver and kidney function tests, chest X-ray, purified protein derivative test were performed. Infliximab infusions (5 mg/kg) were administered at weeks 0., 2., 6., and then every 4-8 weeks. Efficacy and adverse effects of treatment were evaluated.

Results: Six (85.7%) patients were male and 1 (14.2%) was female. Their ages varied from 12-34 years (average: 22.2) at presentation. Follow-up period was 4-64 months (average: 25.2) prior to the administration of infliximab and 11-64 months (average: 33.4) after the infliximab treatment was started. The number of infliximab infusions ranged from 9 to 34 (average: 15). Concomitant treatment with azathioprine, cyclosporine and prophylactic isoniazid was administered to 6, 1 and 3 cases, respectively. Interval between infusions was reduced in 5 cases because of occurrence of uveitis attacks before 8 weeks. Resistance developed in one patient after long-term treatment. In others, remission was maintained and corticosteroids were tapered or discontinued during infliximab infusions given every 4-6 weeks. Treatment was stopped in one patient who developed pulmonary tuberculosis. Potential visual acuity was preserved in 5 patients.

Conclusion: Infliximab is effective in resistant cases of Behçet uveitis. Remission and potential visual acuity can be maintained with frequently administered infusions. However, optimum duration of treatment is not known. Furthermore, serious potential adverse effects and the risk of tuberculosis should be taken into consideration.

Key Words: Behçet's disease, uveitis, infliximab, anti tumor necrosis factor-alpha

GİRİŞ

Behçet hastalığında göz tutulumu tipik olarak bilateral nongranüloamatöz panüveit ve retina damar yapılarının tümünü tutabilen vaskülit ile karakterizedir. Hastalık tekrarlayan ataklarla seyrederek. Üveit ataklarının sıklığı ve şiddeti, intraoküler yapılara kalıcı hasar ve sonuç görme keskinliğini belirler (1).

Behçet üveitinde tedavinin ana amaçları, intraoküler inflamasyonun hızlı rezolüsyonu, rekürren atakların önlenmesi, komplet remisyon sağlanması ve görmenin korunmasıdır (2). Steroidler genellikle inflamasyon ataklarında kullanılırlar. Bununla birlikte steroidlerin uzun dönem kullanımı kabul edilemez yan etkileri beraberinde getirir. Steroid monoterapisi altında rekürrensler yaygındır. Bu nedenlerle uzun dönem tedavide konvansiyonel immunsupresif ajanlar kullanılır (3,4). Kontrollü çalışmalar Behçet üveitinin tedavisinde azatiopurin (AZA) ve siklosporin A (CSA)'nın etkili olduğunu göstermiştir (5-7). Bu iki ilacın kombinasyonu tek başına kullanımlarından daha etkilidir ve kombinasyon tedavisi ciddi Behçet üveiti olan olguların tedavisinde yoğun tedavi rejimi olarak uygulanır (3,8,9). Bununla birlikte ba-

zı hastalar bu kombinasyona ya da diğer sitotoksik ilaçlara cevapsızdır. Konvansiyonel tedaviye dirençli olguların yaklaşık %90'ında interferon alfa2a tedavisine yanıt alınabilmektedir (10,11). Ancak bu tedaviye de dirençli veya tolere edemeyen olgular mevcuttur (11).

Genetik olarak yatkın bireylerde bazı viral, bakteriyel ve otoantijenlerin tetiklediği patolojik yapılarca T hücreleri aracılı immünolojik yanıt bilinse de Behçet Hastalığının etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (12). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler Behçet hastalığında inflamasyonun patogenezi anahtar rol oynar (13,14). TNF- α , Behçet Hastalığındaki inflamatuvar zincirin bir parçası olan periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilir (15,16). Behçet Hastalığının aktif olduğu olgularda hem kanda dolaftan TNF- α , hem de TNF- α 'nın eriyebilen reseptörleri periferik kan ve aköz hümede yüksek seviyelerde bulunmuştur (17-20). TNF- α 'nın inflamatuvar süreçteki rolü Misumi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da gösterilmiştir (16). Bu çalışmada Behçet'li hastalarda anti- TNF- α monoklonal antikor olan infliximabın tek infüzyonunun 24 saat içinde periferik kanda TNF- α sekrete eden mononükleer hücre sa-

yaşında belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine aynı araştırmada artmış TNF- α seviyelerinin klinik bozulmaya etkili olduğu ve infliksimaba yeterli klinik cevabın TNF- α sekresyonunda azalmayla birlikte olduğu da kanıtlanmıştır. Greiner ve arkadaşları (21) da arka segment tutulumu olan hastalarda anti-TNF- α tedavinin periferik kandaki CD4+ hücreleri düzenlediği ve buna göre fonksiyonunda düzelmenin etkili olduğunu göstermiştir. İnsan TNF- α 'a spesifik, fimerik bir monoklonal antikor olan, TNF- α 'nın eriyebilen ve membranöz formlarına etkili bir biçimde bağlanıp, TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini güçlü bir şekilde engelleyen infliksimabın etkinliği romatoid artrit, Crohn hastalığı ve spondilartropatilerde gösterilmiştir (22-24). Anti-TNF- α ajanlar Behçet hastalığı gibi diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada konvansiyonel immünesüpresif tedaviye dirençli, sık ve görmeyi tehdit eden üveit atakları geçiren Behçet hastalarında infliksimab kullanımının hastalığın seyri ve görme keskinliği üzerine olan sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM

Konvansiyonel immünesüpresif tedaviye dirençli 11 olguya Kasım 2002- Nisan 2007 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea departmanında infliksimab tedavisi başlandı. Tüm olgularda Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Çalışma Grubu'nun belirlediği tanı kriterlerine uygundu. Tüm olgular AZA (2mg/kg/gün), CSA (5 mg/kg/gün) ve prednizolon kombine tedavisine ve/veya interferon alfa2a tedavisine cevaplıydı. İnfliksimab tedavisine başka bir merkezde devam edilmesi nedeniyle kliniğimizde düzenli takipleri bulunmayan 4 olgu değerlendirilmeye alınmadı.

Tedaviye başlamadan önce olgulara ilaç hakkında bilgi verildi. Tüm hastalar için Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden onay alındı. Tedavi öncesinde tam oftalmolojik ve fizik muayene, akciğer grafisi, pürifiye protein derive (PPD) testi, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. PPD testinde indurasyonun \geq 5 mm olduğu olgularda 9 aylık 300 mg/gün izoniazid tedaviye eklendi.

Tüm hastalar infliksimab (Remicade; Schering Plough, İstanbul, Türkiye) intravenöz (iv) infüzyonuyla (5 mg/kg) 0, 2., 6. haftalarda yükleme tedavisi aldı. Bundan sonraki infüzyon aralığı hastanın kliniğine göre 4-8 haftada bir olarak düzenlendi. Anti-fimerik antikor olu-

şumu ile tedaviye direnç gelişimini önlemek amacıyla en az bir konvansiyonel immünesüpresif ilaç infliksimab tedavisiyle kombine olarak verildi. Remisyon sağlanmasında kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi.

Olgular infüzyon öncesi, infüzyondan sonraki ilk gün muayene edildi ve daha sonra her 4 haftada bir kontrollere çağrıldı. Bunun dışında semptomları olduğunda da ek muayeneler yapıldı. Her takip vizitinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü ve indirekt oftalmoskopiye içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği Snellen eveli ile değerlendirildi. Arka segmenti içeren üveit atakları vitreus bulanıklığının ortaya çıkmasına ya da artmasına, retina damarlarında inflamatuvar değişikliklerin ortaya çıkması, vasküler oklüzyon, retinal hemorajiler, retinal infiltratlar, makula ödemi ya da papillit gelişimi olarak tanımlandı.

Tedavi süresince yan etkiler sorgulandı, 2 ay aralarla tam kan sayımı ve biyokimya testleri tekrarlandı, 6 ay aralarla serumda otoantikörler (tiroid antikörleri, anti-nükleer antikor, anti-DNA, anti-kardiyolipinler) bakıldı. İnfüzyon reaksiyonu, infüzyon süresince ortaya çıkan ve infüzyonun bitiminden sonra 2 saat devam eden yan etki olarak tanımlandı. Ciddi enfeksiyon, ciddi vasküler ve/veya nörolojik manifestasyonlar ilaç tedavisinin sonlandırılması gerektiren nedenler olarak kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 7 olgunun 6'sı (%85.7) erkek, 1'i (%14.2) kadındı. Başvuru esnasında yaşları 12-34 (ortalama:22.2) arasında değişmekteydi. Hiçbir olguda göz tutulumu ve mukokütanöz lezyonlar dışında başka bir hastalık manifestasyonu yoktu ve takip sırasında göz dışı vital organ tutulumu gelişmedi. Olguların infliksimab başlamadan önceki tedavi süresi 4-64 (ortalama: 25.2) ay, infliksimab tedavisi başlandıktan sonra takip süresi ise 11-64 (ortalama:33.4) aydı. Olgulara toplam 9-34 (ortalama:15) infüzyon uygulandı. İnfliksimab tedavisi ile birlikte 6 olguda AZA, 1 olguda CSA ve 3 olguda profilaktik izoniazid kullanıldı.

Olgularımızın klinik seyri aşağıda özetlenmiştir.

Olgu 1

On iki yaşında erkek hasta, Mart 1999'da kliniğimize görme azalması şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği sağ 0.1, sol 5 metreden parmak sayma olup bilateral panüveit saptandı. CSA 150 mg/gün, AZA 50 mg/gün ve prednizolon 40 mg/gün tedavisine rağmen geçirilen

üveit ataklar› sonucu sol gözde tam görme kayb› (şık negatif) gelifti. Mayıs 2001 tarihinde AZA kesilerek mifkofenolat mofetil 1000 mg/gün, CSA 150 mg/gün ve steroid kombine tedavisi verildi. Üveit atakların› devam etmesi üzerine Eylül 2001 tarihinde CSA ve mifkofenolat kesilerek interferon 3 milyon ünite/gün tedavisi bafllandı. Eylül 2001-Nisan 2002 arasında interferon dozu günlük 6 milyon üniteye çıkarılmasına rağmen toplam 9 kez retinit görülen arka üveit atag› gelifti. Bu nedenle Nisan 2002 tarihinde interferon kesilerek klorambüsül 4 mg/gün tedavisi bafllandı. Haziran 2002'de üveit atag› tekrarladı. Klorambüsül dozu 6 mg/güne çıktı ancak ciddi nötropeni gelişmesi üzerine Temmuz 2002 tarihinde klorambüsüle bir hafta ara verilip tekrar bafllandı. Eylül 2002 ve Ekim 2002 tarihlerinde klorambüsül dozu 8 mg/güne çıkarılmasına rağmen iki kez fiddetli üveit atag› görülmesi üzerine Kasım 2002'de son çare olarak infliksimab tedavisine bafllandı. «infliksimab infüzyonlar› ile birlikte AZA 50 mg/gün ve giderek azalan dozda steroid tedavisine devam edildi. İlk 4 dozdan sonra hastanın remisyonda kalması nedeniyle infliksimab infüzyonlar› 8 haftada bir verildi. Şubat 2002'de 10. infüzyondan bir gün önceki muayenesinde retinit odakların› saptanması üzerine infüzyon aralıkları 6 haftaya indirildi. Hastanın Eylül 2004 tarihine kadar remisyonda kalması üzerine steroid tedavisine son verilip infliksimab infüzyonlar› 8 haftada bir tekrarlandı. Toplam 17 doz infüzyondan sonra Ekim 2005'te tedaviye son verildi ve hasta AZA 100 mg/gün tedavisiyle takip edilmeye devam edildi. Ancak 3 ay sonra multipl retinit odakların› saptanması üzerine tedaviye tekrar bafllandı. Bu dönemden sonra infliksimab ile hastalık kontrolünün yetersiz kalması nedeniyle önce infüzyon araları 6 haftaya düflürüldü ve tam remisyon sağlanamaması nedeniyle Aralık 2006 tarihinde tedaviye CSA 200 mg/gün ve steroid eklendi. Mart 2008 tarihine kadar toplam 34 doz infliksimab infüzyonu uygulanan hastanın son kontrolünde sağ gözde arka subkapsüler katarakt ve makulada sekel değişiklikler nedeniyle görme keskinliği 0.3, sol görme keskinliği şık negatif düzeyindeydi. Fundus flöresean anjiyografide yaygın kapiller kaçak olması ve steroid dozunun azaltılmaması nedeniyle direnç geliştiği düflünülen infliksimab tedavisi kesilerek Nisan 2008'de adalimumab (humanize monoklonal anti-TNF antikoru) tedavisine geçildi.

Olgu 2

Otuz dört yaşında, 8 yıldır Behçet hastalığı tanısı ile başka bir eğitim hastanesinde takip edilen erkek hasta ilk kez Mayıs 2000 tarihinde kliniğimize başvurdu. O tarihte AZA 100 mg/gün, CSA 200 mg/gün, prednizolon 30 mg/gün kullanılmaktaydı. Bu tedaviyle remisyonda

olan hasta 2 yıl boyunca 3 kez atak geçirdi. Her atak AZA, CSA kombine tedavisine ek olarak kullanılan steroid dozu artırılarak tedavi edildi. Kasım 2002 tarihinde her iki gözde görme keskinliğini el hareketleri seviyesine düflüren atak geçiren hastaya iv pulse steroid tedavisini takiben 60 mg/gün oral steroid tedavisi verildi. Bu yoğun tedaviye rağmen bulgularında belirgin gerileme olmayan, görme keskinliği sağ gözde ancak 2 metreden parmak sayma düzeyine çıkan, sol gözde ise el hareketleri düzeyinde kalan hasta Aralık 2002 tarihinde infliksimab çalışma grubuna alındı (2). Çalışma protokolü gereği 0., 2., 6. ve 14. haftalarda toplam 4 doz infliksimab alan ve remisyona sağlanarak görmeleri artan hasta, infüzyonlar bittikten sonra çalışmanın gözlem döneminde AZA 150 mg/gün ve steroid tedavisi altında Ocak 2004 tarihine kadar 4 kez atak geçirdi. Mayıs 2004 tarihinde görme keskinliklerini bilateral 1 metreden parmak sayma düzeyine düflüren bir atak daha geçirmesi üzerine AZA tedavisi sonlandırılıp interferon 6 milyon ünite/gün tedavisine geçildi. Bu tedaviyle 1 ay içinde remisyona giren hastanın interferon dozu 3 milyon ünite/güne düflürüldü ancak hastada Eylül 2004 tarihinde bilateral fiddetli bir atak daha gelişmesi üzerine doz yine 6 milyon ünite/güne yükseltildi. Bir yıl interferon ve düflük doz steroid tedavisiyle takip edilen hastada atakların sıklaşması üzerine Eylül 2005 tarihinde onay alınarak yeniden infliksimab ve AZA 150 mg/gün tedavisine geçildi. Üçüncü infüzyondan sonra 8 haftadan önce atak görülmesi nedeniyle idame tedavi 6 haftalık aralarla uygulandı. Toplam 28 ay takip edilen hastaya bu süreç içinde 18 kez infliksimab uygulandı. Steroid tedavisi kesildi. Halen remisyonda olan hastanın Ocak 2008 tarihli son muayenesinde sağ görme keskinliği 0.1, sol görme keskinliği 50 santimetreden parmak sayma düzeyindedir. «inflamasyon bulgusu Temmuz 2006 'dan beri olmamasına rağmen bilateral optik atrofi ve makuladaki sekel değişiklikleri nedeniyle görme keskinliğinde daha fazla artış olamamıştır. Ancak mevcut görmeyi koruması amacıyla infliksimab tedavisi devam etmektedir.

Olgu 3

Yirmi üç yaşında erkek hasta, ilk kez Mayıs 2002 tarihinde her iki gözde görme azalması şikayetiyle başvurdu. Göz semptomları 2 yıldır mevcuttu. Yapılan ilk muayenesinde sağ görme keskinliği 0.7, sol görme keskinliği 0.05 (ambliyoop), sağ katarakt bafllangıç, sağda makula ödemi ve bilateral vitre kondansasyonlar tespit edildi ve AZA 100 mg/gün, CSA 300 mg/gün ve steroid tedavisi bafllandı. Bu tedaviye rağmen üveit ataklar› devam eden hasta Ocak 2003 tarihinde infliksimab çalışma grubuna alındı ve 0., 2., 6. ve 14. haftalarda 4 doz infliksimab infüzyonu uygulandı (2). 4. dozdan önce atak gö-

rüldü. Çalışmanın gözlem döneminde yüksek doz steroid ve AZA tedavisine rağmen fiiddetli ataklar geçiren hastaya Mayıs 2004 tarihinde interferon 6 milyon ünite/gün tedavisi başlandı. Ancak karaciger enzimlerinin yükselmesi ve üveit ataklarının tekrarlaması nedeniyle bu tedavi sonlandırıldı. Ekim 2004 tarihinde onay alınarak infliksimab infüzyonlarına başlandı, infliksimab ile birlikte AZA 150 mg/gün ve düşük doz steroid alan hastaya sağ gözde gelişen katarakt nedeniyle Mart 2005'te sağ fakoemülsifikasyon ve arka kamara göz içi lensi implantasyonu uygulanarak sağ görme keskinliği tekrar 0.7'ye kadar yükseldi. Ağustos 2005'e kadar düzenli olarak 6 haftada bir 9 doz infliksimab uygulanan hastaya ilacın teminindeki güçlükler nedeniyle 6 ay tedavi uygulanamadı ve fiubat 2006'da sağ görme keskinliğinde 5 sıralık azalmaya yol açan ciddi bir panüveit atagı gelişti. AZA 150 mg/gün ve yüksek doz steroid tedavisine geçilen hastaya Aralık 2006 tarihinde bürokratik engeller afflaıp yeniden infliksimab infüzyonları başlanmaşlı ve düzenli olarak 6 haftada bir 6 doz uygulandı. Ekim 2007'den beri rapor süresi dolduğu için ilaç temin edemeyen hasta AZA 150 mg/gün, steroid 5 mg/gün tedavisiyle izlenmektedir. Mart 2008 tarihindeki son muayenesinde sağ görme keskinliği 0.8, sol görme keskinliği 0.2 (ambliyop) olup klinik olarak remisyondadır.

Olgu 4

Yirmi bir yaşında erkek hasta, ilk kez kliniğimize Temmuz 2004 tarihinde sol gözde bulanık görme şikayetiyle başıvrdu. Hastadan alınan anamnezden 5 ay önce de her iki gözde benzer şikayetin olduğu olduğu anlaşıldı. Daha önce başlanılan AZA 100 mg/gün ve prednizolon 45 mg/gün tedavisi altında sağ görme keskinliği 1.0, sol görme keskinliği 0.1 olarak saptandı. Bilateral disk neovaskülarizasyonu bulunan hastada AZA tedavisine son verilip interferon 6 milyon ünite/gün tedavisine başlandı. Disk neovaskülarizasyonunun gerilemesine karşılık, Ekim 2004 tarihinde bir kez sağ gözden, bir kez sol gözden iki ayı atak geçirmesi üzerine interferon 9 milyon ünite/gün dozuna çıkarıldı. Bu dozun da yetersiz kalması üzerine Kasım 2004 tarihinde infliksimab, AZA 100mg/gün ve izoniazid tedavisine geçildi. Tedavi başlangıcında hastanın sağ gözde görme keskinliği 1.0, sol gözde görme keskinliği 0.2 idi. Üçüncü infüzyondan sonra remisyona giren hastada sol görme keskinliği 0.6'a yükseldi ve infüzyonlar 8 haftada bir uygulandı. Temmuz 2005 tarihinde 6. infüzyondan sonra hastanın hala remisyonunda olması, sol gözde görme keskinliğinin 0.8'e çıkması üzerine infliksimab tedavisi kesilip AZA 100 mg/gün tedavisine devam edildi. Ancak Ekim 2005'te bilateral panüveit atagının gelişimi üzerine 8 haftada bir infliksimab tedavisi tekrar başlandı. Hasta 2 ay içinde

remisyona girdi. Steroid tedavisi kesildi. On ay içinde toplam 5 doz daha infliksimab uygulanan hasta Ekim 2006 tarihinde görme keskinlikleri bilateral 1.0'a çıktı. Bu tarihten itibaren hastanın infliksimab temininde zorluklar çıkması nedeniyle infliksimab sonlandırıldı ve AZA 100 mg/gün ve CSA 300 mg/gün tedavisine geçildi. Hastanın en son Mart 2008 tarihli muayenesinde görme keskinliklerinin bilateral 1.0 olması ve remisyonunda olması nedeniyle CSA dozu azaltılmaya başlanmıştır.

Olgu 5

Yirmi dört yaşında erkek hasta, Kasım 2004 tarihinde her iki gözde bulanık görme şikayetiyle kliniğimize başıvrdu. Hastadan alınan anamnezde şikayetlerinin 2 ay önce başladığı öğrenildi. Hastanın ilk muayenesinde sağ görme keskinliği 1 metreden parmak sayma, sol görme keskinliği 0.2 olarak saptandı. fiiddetli bilateral panüveit atagı geçiren hastanın, tedavi seçeneği olarak AZA, CSA ve yüksek doz steroid kombine tedavisini tercih etmeyip interferon monoterapiyi seçmesi üzerine 6 milyon ünite/gün interferon tedavisi başlandı. Aralık 2004 tarihinde remisyona giren hastada interferon dozu 3 milyon ünite/güne düşürüldü. fiubat 2005 tarihinde remisyonun devam etmesi, sağ görme keskinliğinin 0.5, sol görme keskinliğinin 0.9'a çıkması üzerine interferon dozu tedricen gün afflaıp 3 milyon ünite/güne düşürüldü. Mayıs 2005 tarihindeki muayenesinde bilateral panüveit saptanan hastada interferon dozu 6 milyon ünite/güne tekrar çıkarıldı. Ağustos 2005'te sol görme keskinliğini el hareketi düzeyine düşüren ciddi panüveit atagının gelişimi üzerine sol gözüne intravitreal triamsinolon injeksiyonu uygulandı. İnterferon 6 milyon ünite/gün tedavisine devam edildi. Ancak Kasım 2005'te sol gözde görme keskinliğini tekrar 1 metreden parmak sayma düzeyine düşüren panüveit atagı ve sol maküla deliği saptandı. Atakların önlenememesi ve atak fiiddetlerinin yüksek olması üzerine Kasım 2005'te infliksimab, AZA 150 mg/gün ve izoniazid 300 mg/gün tedavisine geçildi. İnfliksimab tedavisi altında remisyona giren hasta fiubat 2006 tarihinde sol maküla deliği nedeniyle pars plana vitrektomi ve SF6 injeksiyonu operasyonu geçirdi. Sekiz haftada bir düzenli aralıklarla tedavisi devam eden, steroid tedavisi kesilmemiş olan ve remisyonunda kalan hastada 9 aylık izoniazid tedavisinin kesilmesinden 2 ay sonra Aralık 2006 tarihinde aktif pulmoner tüberküloz gelişimi ve anitüberküloz tedavinin başlanması üzerine infliksimab infüzyonlarına son verilip sadece AZA 100 mg/gün tedavisine devam edildi. Bu tedaviyle 3 ay boyunca remisyonunda kalan hasta Mart 2007 tarihinde sol fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu cerrahisi geçirdi. AZA 100 mg/gün tedavisiyle halen remisyonunda olan hastanın Mart 2008 tarihli son muayene-

sinde sağ görme keskinliği 1.0, sol görme keskinliği 0.05 düzeyindedir.

Olgu 6

On yedi yaşında kadın hasta, 2 yıl önce Behçet hastalığı tanısı konularak başka bir eğitim hastanesinde takip ve tedavi edilmiş, bu süreç içinde AZA 2 mg/kg/gün, CSA 5 mg/kg/gün ve prednizolon 1 mg/kg/gün tedavisi uygulanmıştır. Ancak böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle CSA tedavisine son verilmek zorunda kalmıştır. AZA ve 48 mg/gün prednizolon tedavisi altında sık atak geçiren hasta Ekim 2005 tarihinde interferon ya da infliksimab tedavisi açısından değerlendirilmek üzere kliniğimize refer edildi. Yapılan ilk muayenesinde sağ görme keskinliği 0.2, sol görme keskinliği 0.1 olarak saptandı. Her iki gözde arkasubkapsüler katarakt, sağ gözde foveaya traksiyon yapan preretinal membran ve solda tam kat makula deliği mevcuttu. Cushingoid görünümde olan hastada endokrinoloji konsültasyonu sonrasında steroid dozu azaltılmaya başlandı ve AZA tedavisine son verilerek interferon 6 milyon ünite/gün başlandı. Kasım 2005 tarihinde remisyonunda olan hastanın interferon dozu 3 milyon ünite/gün ve daha sonra haftada 3 gün olarak azaldı. Aralık 2005'te remisyon durumunun devam etmesi üzerine sol makula deliği nedeniyle pars plana vitrektomi ve SF6 injeksiyonu operasyonu geçirdi ancak makula deliği kapanmadı. Mart 2006 tarihine kadar interferon tedavisi altında remisyonunda kalan hastaya bu tarihte sol gözden görmeyi 1 metreden parmak sayma düzeyine düşüren panüveit atak geçirmesi üzerine intravitreal triamsinolon injeksiyonu uygulandı ve infliksimab onay istendi. Mayıs 2006 tarihinde görme keskinlikleri sağ gözde 0.3, sol gözde 0.1 iken infliksimab, AZA 100mg/gün, izoniazid 300 mg/gün tedavisine geçildi ve prednizolon dozu 2 mg/gün'e azaldı. Hastanın takiplerinde sağ gözde arka subkapsüler kataraktın giderek yoğunlaşması ve sağ makula deliği gelişimi üzerine Ekim 2006 tarihinde sağ fakemülsifikasyon, arka kamara göziçi lensi implantasyonu, pars plana vitrektomi ve SF6 injeksiyonu uygulandı ve 8 haftada bir infliksimab tedavisine devam edildi. Ocak 2007 'de (7. infüzyondan 8 hafta sonra) sağ gözden yeni bir panüveit atak geçirmesi nedeniyle infüzyonlar 6 haftada tekrarlandı. Haziran 2007'deki infüzyon sonrası rapor süresinin dolması nedeniyle infüzyonlara ara verilmek zorunda kaldı. Ekim 2007'de sağ gözden tekrar hafif bir panüveit atak geçiren hastanın sadece idame steroid dozu yükseltildi ve tekrar infliksimab tedavisi için onay istendi. Mart 2008 tarihinde ilaç temin eden hastaya 11. infliksimab infüzyonu uygulandı ve steroid dozu 4 mg/gün'e azaldı. Hastanın bu tarihteki görme keskinlikleri sağ gözde 0.1, sol gözde ise 1.5

metreden parmak sayma düzeyindeydi. Bilateral optik disk soluk, sağ makulada sekel değişiklikler ve sol gözde katarakt ve makula deliği mevcuttu.

Olgu 7

Yirmi beş yaşında erkek hasta, 1 ay önce bir eğitim hastanesinde Behçet hastalığı tanısı konularak Kasım 2006 tarihinde kliniğimize refer edildi. Hastanın yapılan ilk muayenesinde sağ görme keskinliği 0.3, sol görme keskinliği şık negatif olarak saptandı. Sağ gözde multipl hemorajili retinit odakları ve yoğun vitreus bulanıklığı, sol gözde total retina dekolmanı bulunan ve sağlık güvencesi olmayan hastaya 1 gr/gün iv pulse steroid tedavisi başlandı devamında 60 mg/kg prednizolon ve AZA 150 mg/gün tedavisi uygulandı. Bu tedaviyle sağ görme keskinliği 0.5'e yükselen hasta Aralık 2006'da steroid dozunun 40 mg/güne azaltılması ile sağ görme keskinliğini 0.1'e düşüren, yoğun vitreus bulanıklığı ile birlikte multipl retinit odakları ve diffüz retina ödeminin olduğu bir atak daha geçirdi. Bunun üzerine bir kez daha pulse steroid tedavisi uygulanan hastaya, AZA 150 mg/gün, CSA 300 mg/gün ve yüksek doz steroid tedavisi başlandı. Sağ gözde görme keskinliği 0.8'e yükselen hastada steroid dozunun azaltılması denirken fiyabat 2007 tarihinde sağ gözde görme keskinliğini 0.3'e düşüren bir panüveit atak daha gelişti. Sağlık güvencesi elde eden hastada interferon 6 milyon ünite/gün tedavisine geçildi. Bir hafta sonraki muayenesinde bu tedaviye rağmen taze retinit ve vaskülit odaklarının belirmesi üzerine interferon dozu 9 milyon ünite /güne çıkarıldı. Bir hafta sonra inflamasyon bulgularının gerilemeye başlaması nedeniyle interferon dozu tekrar 6 milyon ünite/güne düşürüldü. İki ay bu tedaviyle izlenen hastada interferon tedavisi altında ikinci bir atak gelişmesi üzerine infliksimab tedavisi için onay istendi. Nisan 2007'de sağ göz içi basıncının 45 mmHg'ya yükselmesi üzerine medikal tedavi amacıyla hastaneye yatırıldı. Bu yatış esnasında infliksimab, CSA 300 mg/gün ve izoniazid 300mg/gün tedavisine geçildi. Hastanın sağ göz içi basıncının maksimum medikal tedaviye rağmen düşmeme si üzerine ilk infliksimab infüzyonundan 1 hafta sonra mitomisinli trabekülektomi ameliyatı uygulandı. Ameliyat sonrası göz içi basıncı normal sınırlar içinde seyreden hastada dördüncü infliksimab dozundan 4 hafta sonra tekrar sağ panüveit atak gelişti. Sağlık güvencesini kaybetmesi nedeniyle bu atak yüksek doz steroidle tedavi edilen hasta, bir sonraki infliksimab dozunu 8 hafta sonra alabildi. Bundan sonraki dozlar düzenli olarak 4 haftada bir uygulandı. Hastanın sağ gözünde arka subkapsüler kataraktın giderek artması üzerine Kasım 2007'de 7. doz infliksimab tedavisinden sonra lens aspirasyonu ve intraoküler lens implantasyonu uygulandı. Peroperatuar dönemde steroid dozunun yükseltilmesi

gerekmedi. Mart 2008 tarihine kadar toplam 9 doz infliksimab uygulanan hastanın son muayenesinde sağ görme keskinliği 0,8, göz içi basıncı 13 mmHg'dır. Hasta halen infliksimab, CSA 300 mg/gün ve steroid 4 mg/gün tedavisi altında remisyondadır.

Özetle; iki olguda (olgu 1 ve 4) tedavi altında uzun süreli remisyon görülmesi nedeniyle infliksimab infüzyonları sonlandırıldıktan sonra 3 ay içinde tekrar atak görülmesi üzerine yeniden tedavi başlandı. İki olguda da (olgu 3 ve 6) tedaviye ara vermek zorunda kaldığı dönemde atak görülmüştür. Beş olguda (olgu 1, 2, 3, 6, 7) idame tedavisinde 8 haftadan önce atak görülmesi nedeniyle infüzyon aralıkları kısaltılmıştır. Buna rağmen bir olguda (olgu 1) tam remisyon sağlanamaması nedeniyle kombine konvansiyonel tedavi artırılmış ve daha sonra adalimumab tedavisine geçilmiştir. Diğer olgularda 4-6 hafta aralarla infüzyonlar devam ettiği sürece atak olmaması ve kortikosteroid dozu azaltılması veya kesilebilmiştir. İki olguda ikinci kür infliksimab tedavisi sonlandırdıktan sonra konvansiyonel tedavi altındaki 6 ay (olgu 3) ve 18 ay (olgu 4) süreli takiplerinde yeni bir atak görülmemiştir. Aktif pulmoner tüberküloz nedeniyle infliksimab tedavisi sonlandırılan bir olguda da (olgu 5) 15 ay süreli takipte atak görülmemiştir. İki olgu (olgu 1 ve 6) dışında 5 (%71,4) olguda infliksimab tedavisiyle potansiyel görme keskinlikleri korunmuştur. Yedi olgumuzun 3'ünde (%42,8) infliksimab infüzyonlarına devam edilmektedir. Adalimumab tedavisine geçilen olgunun henüz bu tedavi altında takibi yoktur.

Olgularımızın hiçbirinde ciddi bir infüzyon reaksiyonu görülmemiştir. İnfüzyon tedavisinin devam ettiği süre içinde otoantikör gelişimi gözlenmemiştir. Bir olguda 9 aylık izoniazid tedavisi sonlandırdıktan sonra pulmoner tüberküloz gelişmiştir.

TARTIŞMA

Behçet hastalarında kanıt dayalı tedavi önerilerini ortaya koymak amacıyla 8 ülkeden multidisipliner 15 uzmanın oluşturduğu bir komitenin çalışması sonucunda yayınlanan EULAR (European League Against Rheumatism) önerilerinden ilk ikisi göz tutulumunu ilgilendirmektedir (25). Buna göre arka segmenti ilgilendiren göz tutulumu olan Behçet hastalarında AZA ve kortikosteroid tedavisi başlanması, fliddeleli göz tutulumu olan (görmeyi 2 sıradan fazla azaltan ve/veya retina tutulumu olan) hastalarda AZA ile kombine CSA veya infliksimab kullanılması veya alternatif olarak interferon tedavisi uygulanması önerilmektedir (25). Ülkemizde halen infliksimabın Behçet hastaları tedavisinde ruhsatlı onay bulunmaması nedeniyle bu önerilerdeki tedavi algorit-

masını uygulamak mümkün değildir. Ancak diğer tedavi seçeneklerine cevapsız hastalarda son çare olarak infliksimab onay için başvuru yapılmıştır. Bu serideki olguların tümü fliddeleli göz tutulumu olan hastalardır. Bir olgu AZA, steroid kombine tedavisine, beş olgu CSA, AZA, steroid kombine tedavisine ve tüm olgular interferon tedavisine dirençlidir.

Son yıllarda konvansiyonel immünesupresif tedaviye dirençli Behçet üveitinde infliksimab tedavisinin sonuçlarının araştırıldığı olgu sunumu, küçük olgu serileri ve prospektif pilot çalışmada flekinde pek çok araştırma yapılmıştır. Kronolojik olarak bu çalışmaların ilki Sfika-kis ve arkadaşlarının Behçet üveitli 5 olguya tek infliksimab infüzyonu uyguladıkları çalışmadır (26). Bu ilk çalışmada yazarlar tek infliksimab infüzyonunun hızlı antiinflamatuar etki gösterdiğini yayınlamışlardır. Daha sonra aynı araştırmacılar tek infüzyon uyguladıkları dirençli Behçet üveitli 25 hastada infüzyondan 28 gün sonra vitritis ve retinitin tamamen gerilediğini, olguların %90'ında kistoid makula ödeminde gerileme olduğunu ve ek infliksimab infüzyonu alan 15 hastanın %60'ında tam remisyon sağlandığını göstermişlerdir (27).

Konvansiyonel immünesupresif tedaviye dirençli Behçet üveitinde infliksimab tedavisinin sonuçlarının araştırıldığı ilk pilot çalışmalarda atak sıklığının azaldığı, görmenin korunduğu ve kortikosteroid dozunun azaltılabildiği bildirilmiştir (2, 27, 28). Bizim çalışmamızda da infliksimab infüzyonlarından sonra atak sıklığında azalma gözlenmiştir. Bu tedaviyle olgularımızın mevcut potansiyel görme keskinliği seviyeleri yeniden elde edilmiş ve steroid tedavisi dozunun azaltmak ya da kesmek mümkün olmuştur.

İnfliksimabın uzun dönem etkilerini inceleyen daha sonraki çalışmalarda, uzun süreli remisyon sağlayabilmek için tekrarlayan infüzyonların gerekli olduğu ve uzun dönem tedavi için infliksimabın etkin ve güvenilir olduğu vurgulanmıştır (3). Ayrıca infliksimab kullanmanın, irreversibl görme kaybı ile sonuçlanabilecek oküler komplikasyonların önlenmesi için önemli bir faktör olan hızlı terapötik etkiye de sahip olduğu belirtilmektedir (3). Niccoli ve arkadaşlarının (29) yaptıkları çalışmada dirençli posterior üveitli Behçet hastalarının büyük kısmında infliksimabın hızlı etkinliğe sahip olduğu bir kez daha doğrulanmış ve ilacın uzun dönem kullanmasının atakları önlemede faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Accorinti ve arkadaşları (30) da dirençli Behçet üveiti olgularında infliksimab kullanımının atak sayısını ve günlük kortikosteroid dozunun azaltmadaki etkinliğinin yanı sıra Behçet hastalarının ekstraoküler manifestasyonlarını kontrol etmedeki etkinliğini vurgulamışlardır.

«İnfliksımabın, immün hücreler üzerine direkt etkili diğer immünyosüpresif ilaçlardan farklı olarak TNF- α 'nın proinflatuar etkisini sadece geçici olarak inhibe ettiği unutulmamalıdır. «İnfliksımab tedavisi sırasında infüzyon aralarının uzaması ile birlikte atak gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı olgularda 8 haftalık interval süresi, atakların gelişimini engellemek için yeterli olmamış ve bu süre 6 haftaya indirilmek zorunda kalmıştır (2,3,14,27,28). Bizim çalışmamızda da 5 olguda infüzyon aralarının kısaltılması ihtiyacı olmuştur. «İki olguda remisyon görülmesi nedeniyle tedavi kesildiğinde, 2 olguda da bürokratik engeller nedeniyle tedaviye ara vermek gerektiğinde yeniden atak gelişimi gözlenmiştir. Ancak, Bu olgulardan ikisinde (olgu 3 ve 4) ikinci kür İnfliksımab tedavisi verilip kesildikten sonra ise atak gözlenmemiştir. Behçet hastalarında hastalığın doğal seyri zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın seyrinin en şiddetli olduğu ve konvansiyonel tedavi veya interferon tedavisi ile kontrol altına alınmadığı dönemde uygulanan sık İnfliksımab infüzyonları ile görme kaybı önenebilir. Ancak hastalığın şiddetinin giderek hafiflediği olgularda İnfliksımab tedavisini sonlandırmak mümkün olabilmektedir.

Ülkemizde konvansiyonel tedaviye dirençli Behçet üveiti olgularında İnfliksımab kullanımıyla sonuçlanan ve zorlaştıran etkenler, ilacın sağlık güvencesi içinde temini ve tüberküloz gibi infeksiyonların tedavi sürecinde gelişimidir. «İnfliksımab tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidansının 144/100 000 olduğu bildirilmiştir (31). Tüberküloz sıklığının yüksek oranlarda olduğu ülkemizde bu sorun ilaç kullanımı kararını vermeyi güçleştirir. Bizim olgularımızdan birinde de 9 aylık profilaktik İzoniazid kullanıma rağmen profilaksinin kesilmesinden 2 ay sonra aktif pulmoner tüberküloz gelişmiş ve bu nedenle İnfliksımab kullanıma son verilmek zorunda kalmıştır. Bu durumlar altında İnfliksımab uygulaması süresince profilaktik tedaviye devam edilmesi düşünülebilir.

«İnfliksımab fimerik bir molekül olması, fare proteini içermesi nedeniyle insanda anti-fimerik antikorlar gelişebilmektedir. Antikor gelişen hastalarda infüzyon reaksiyonu riski daha fazla olup ilacın etkinliği azalmakta, yani tedaviye direnç gelişebilmektedir. Konkromitan antimetabolit ilaç kullanımında bu riskin azaldığı bildirilmektedir (32,33). Bu nedenle tüm olgularımızda İnfliksımab tedavisi sırasında bir konvansiyonel ajan da kullanılmıştır. Yine de İnfliksımab infüzyonlarına uzun süre devam edilmesi direnç gelişimiyle sonuçlanabilir. Nitekim bir olgumuzda (olgu 1) dört yıllık tedaviden sonra infüzyon aralarının kısaltılmasına ve ikinci bir konvansiyonel ilaç eklenmesine rağmen remisyon korunamadı ve adalimumab tedavisine geçilmek zorunda kaldı. Li-

ratürde İnfliksımab tedavisinden bafırlı bir şekilde adalimumab tedavisine geçildiğini gösteren olgular mevcuttur (34,35). Adalimumabın humanize bir antikor olması ve hastane şartlarına gerek olmaksızın, subkutan olarak uygulanabilmesi İnfliksımaba üstünlüğü olarak belirtilmektedir (34,35).

Sonuç olarak, İnfliksımab diğer tedavi seçeneklerinden yeterli yanıt alamayan Behçet üveiti olgularında atak sıklığı ve şiddetini, kullanılan steroid dozunu azaltmada, mevcut potansiyel görme keskinliğini korumada etkili bir ilaçtır. Ancak bu ajanın maliyetinin yüksek olması, potansiyel ciddi yan etkileri, kalıcı remisyon sağlamaması, yani tedavi sonlandırıldığında atakların tekrarlaması ve uzun süreli tedavide direnç gelişmesi gibi tedavi seçenekleri değerlendirilirken göz önünde tutulması gereken özelliklerdir.

KAYNAKLAR

1. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycıoğlu R, Altınbaşı HH, Urgancıoğlu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-380.
2. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M, Kamalı S, Kasapoğlu E, İnanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52:2478-2484.
3. Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Int Ophthalmol.* 2005;26:83-92.
4. Kakkımanı VG, Kakkımanis PG. Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:299-312.
5. Okada AA. Drug therapy in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000;8:85-91.
6. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:281-285.
7. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicines and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1:1093-1096.
8. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün B, İfçimen A, Tüzün Y, Aktunç T, Pazarlı H, Hamuryudan V, Müftüoğlu A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:241-243.
9. Yazıcı H, Ozyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. *Dev Ophthalmol.* 1999;31:118-131.
10. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alfa in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33:320-335.

11. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancıoğlu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244:1692-1695
12. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Zierhut M. Therapy of Behçet's disease. *Ger J Ophthalmol.* 1996;5:92-97.
13. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19 Suppl 24:S6-12.
14. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF- α therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1110:474-484.
15. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bangrand P, Roux H, Ocal L, Inanç M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. a comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol.* 1993;20:1544-1549.
16. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, Ohno S, Ishigatsubo Y. Cytokine production profile in patients with Behçet's disease treated infliximab. *Cytokine.* 2003;24:210-218.
17. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24:128-132.
18. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediat Inflamm.* 2002;11:87-93.
19. Bardak Y, Ardogan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12:53-58.
20. Santos Lacomba M, Marcos MC, Gallardo Galera JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez CR, Omar O. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Oph Res.* 2001;33:251-255.
21. Greiner K, Murphy CC, Willerman F, Duncan L, Plskova J, Hale G, Isaacs JD, Forrester JV, Dick AD. Anti-TNF therapy modulates the phenotype of peripheral blood CD4+ T cells in patients with posterior segment intraocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:170-176.
22. Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30:329-347.
23. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004;126:1593-1610.
24. Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides: the current state. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1072-1084.
25. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani G, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis.* 2008 (Epub)
26. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet.* 2001;358:295-296.
27. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 404-406.
28. 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 Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1362-1368.
29. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassara E, Salvarani C, Cimino L, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatol.* 2007;46:1161-1164.
30. Accorinti M, Pirglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51:191-196.
31. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Boenhauer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-1265.
32. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmun Rev* 2007; 7:35-41.
33. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-196.
34. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye.* 2007;21:824-825.
35. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jannitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:565-566.