



Oftalmolojide İmmünomodülatör Ajanların Kullanımı ve COVID-19

COVID-19 and the Use of Immunomodulatory Agents in Ophthalmology

© Mehmet Fatih Kağan Değirmenci*, © F. Nilüfer Yalçındağ**, © İlknur Tugal-Tutkun***

*Çankırı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İmmünomodülatör ilaçlar sıklıkla non-enfeksiyöz üveitlerin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar kortikosteroidler, konvansiyonel immünosupresifler ve biyolojik ajanlardan oluşmaktadır. İmmün sistemi baskıladıkları için bilindiği üzere en önemli sorun immünomodülatör tedaviye (İMT) bağlı olarak enfeksiyon riskinin artmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü, 11 Mart 2020 tarihinde koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) hastalığını pandemik olarak ilan etmiştir. Tüm insanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder şiddetli akut respiratuvar distres sendromu gelişebilecek olmasına rağmen İMT alan hastalar hem enfeksiyonun bulaşı hem de hastalığın daha ağır seyretmesi açısından daha fazla risk altında olabilirler. Bu nedenle pandemi sürecinde üveit nedeniyle İMT alan hastaların yönetimi ile ilgili kılavuzlara ihtiyaç vardır. Bu derlemede üveit tedavisinde kullanılan immünomodülatör ilaçlar enfeksiyöz komplikasyonlar açısından incelenmiş ve COVID-19 pandemisi sürecinde İMT uygulanan hastalara ait veriler ve bu ilaçların kullanımı ile ilgili öneriler irdelenmiştir. En son elde edilen bilgiler ışığında, düzenli olarak tam kan sayımı (özellikle beyaz küre sayısı >4.000/µL olmalı) ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini aksatmamaları koşuluyla İMT kullanan hastaların tedavilerine devam edebileceği bildirilmektedir. COVID-19 tanısı alan hastaların ise multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, immünomodülatör tedavi, immünosupresif, non-enfeksiyöz üveit, SARS-CoV-2

Abstract

Immunomodulatory agents are often used in the systemic treatment of non-infectious uveitis. These drugs consist of corticosteroids, conventional immunosuppressives, and biological agents. As it is known that they suppress the immune system, the most important concern associated with immunomodulatory therapy (IMT) is the increased risk of infection. The World Health Organization declared COVID-19 a pandemic on 11 March 2020. Although severe acute respiratory distress syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection may develop in all people, patients who receive IMT may be at higher risk in terms of both the transmission of the infection and more severe disease course. Therefore, guidelines on the management of patients receiving IMT due to uveitis during the pandemic are needed. In this review, we examined the immunomodulatory drugs used in the treatment of uveitis in terms of infectious complications and the data of patients who received IMT during the COVID-19 pandemic and discussed recommendations for the use of these drugs. According to the latest information, patients who receive IMT may continue their treatment as long as there are no disruptions in regular complete blood count (especially white blood cell count >4,000/µL) and liver and kidney function tests. Patients diagnosed with COVID-19 should be managed with a multidisciplinary approach.

Keywords: COVID-19, immunomodulatory therapy, immunosuppressive, non-infectious uveitis, SARS-CoV-2

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Çankırı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye

E-posta: mfkdegirmenci@ankara.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2358-9535

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.03.2021

Cite this article as: Değirmenci MFK, Yalçındağ FN, Tugal-Tutkun İ. COVID-19 and the Use of Immunomodulatory Agents in Ophthalmology. Turk J Ophthalmol 2021;51:231-242

Giriş

Yeni tip koronavirüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak Wuhan kentinde (Hubei Eyaleti, Çin) rapor edildi. Diğer şehir ve ülkelere de yayıldıktan sonra 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edildi (World Health Organization, Situation Report-51). Virüsün bulaş yolunun net olarak bilinmemesi, hızlı yayılımı ve önemli oranda olguda ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle hastalık, tüm dünyayı ilgilendiren küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. COVID-19 hakkında elimizdeki bilgiler çok kısıtlı olmakla beraber zaman geçtikçe artmaktadır. İmmünomodülatör tedavi (İMT) (konvansiyonel ve biyolojik ajanlar) kullanan hastalar potansiyel olarak enfeksiyöz hastalıklara karşı savunmasız bir nüfusu oluşturmaktadır; bu grup hastalar için özenli yakın takip gerekmektedir.

Bu derlemede göz hastalıklarının tedavisinde ihtiyaç duyulan immünomodülatör ilaçların COVID-19 sürecinde güvenilirliği ve kullanımı açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

COVID-19 Hastalığı

Genom sıralaması ile SARS-CoV-2'nin yarasa kaynaklı SARS benzeri iki koronavirüse yüksek oranda benzediği, daha düşük oranda da SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ile benzerliği olduğu gösterilmiştir.¹ SARS-CoV-2'nin farklı genomik bölgelerde gerçekleşen mutasyon ve rekombinasyonları kullanarak yeni ortaya çıkan enfeksiyöz bir ajan olduğu ileri sürülmüştür.

Hastaların tedavisinde halen kesin bir konsensus oluşmamıştır. Birçok farklı ilaç klinik çalışmalarda denenmiş, pandemi sürecinin başlarında özellikle hidrosiklorokin ve antiviral ajanlar kabul görmüştür.² Ağır olgulardaki sitokin fırtınasının kontrol altına alınması amacıyla kortikosteroidler denenmiş; ancak virüsün temizlenme süresini geciktirdiği ve mortaliteye etkisi olmadığı görülmüştür.³ İnterlökin (İL)-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş rekombinant insan monoklonal antikoru olan tosilizumabın sitokin fırtınası olan COVID-19 hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Diğer bir İL-6 reseptör antikoru olan sarilumab için klinik çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Janus kinaz inhibitörü olan baricitinib ile yapılan çalışmalarda ise olumlu bir sonuç bildirilmemiştir.⁵

Ağır Seyirli COVID-19 Hastalığı için Risk Faktörleri

Hastalığa bağlı ölüm oranları bölgeler arası farklılık göstermektedir (%5,6-%15,2).⁶ Ölüm riski yaşlı hastalarda ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditesi bulunan kişilerde daha yüksektir.⁷ Yazarlar ayrıca COVID-19 ile benzer risk faktörleri olan önceki SARS ve MERS enfeksiyonları için yapılmış çalışmalarda immüno-suprese kişilerde risk artışı tespit edilmediğini belirtmişlerdir.⁷ Hastaların klinik seyir ve sonuçlarının bildirildiği retrospektif bir çalışmada risk faktörleri, ileri yaş, oksijen desteği ihtiyacı olması, demans ve başvuru anında nörolojik hastalıklar bulunması olarak sıralanmıştır.⁸ Sigara kullanan kişilerde hastalığın daha ağır seyirli olduğu,

bununla birlikte immünomodülatör etkileri nedeniyle farmasötik nikotinin COVID-19 tedavisinde faydalı olabileceğini öne süren bir çalışma da mevcuttur.⁹

İmmünomodülatör Tedavi ve COVID-19

Bilindiği gibi, bağışıklık sistemi herhangi bir nedenle baskılanmış kişiler enfeksiyöz hastalıklar açısından risk altındadır. Non-enfeksiyöz üveit tedavisinde birçok farklı immünomodülatör ilaç (konvansiyonel immüno-supresifler, biyolojik ajanlar ve yeni küçük-molekül yapıları inhibitör ajanlar) oftalmologlar tarafından kullanılmaktadır.

Pandemi dönemiyle beraber diğer sebeplerle immüno-supresif ilaç kullanımı ile COVID-19 arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. Literatürde özellikle olgu sunumları ve gözlemsel çalışmalar yer almaktadır. Çoğunlukla organ transplantasyonu ve sistemik otoimmün hastalıklar nedeniyle İMT altındaki hasta grubu incelenmiştir. İMT ihtiyacı olan non-enfeksiyöz üveitli hastaların yönetimi ile ilgili daha az sayıda yayın mevcuttur.

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler özellikle görmeyi tehdit eden akut üveit olgularında enflamasyonu kontrol altına alabilmek için kullanılmaktadır. Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı belirgin immüno-supresyon yapmakta ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Organ transplantasyonu nedeniyle kortikosteroid tedavisi alan üç ayrı olgunun COVID-19 enfeksiyonu seyri normal popülasyonla benzer olduğu bildirilmiştir.^{10,11,12} Romatolojik hastalıklar nedeniyle immüno-supresif tedavi alan 600 hastanın incelendiği bir çalışmada kortikosteroid kullananlarda (≥ 10 mg/gün dozda) diğer immüno-supresifleri kullanan hastalara kıyasla hospitalizasyon gereksiniminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹³

Konvansiyonel İmmüno-supresif İlaçlar

Metotreksat: Konvansiyonel immüno-supresif ilaçlardan biri olan metotreksat çoğunlukla çocukluk çağı kronik ön ve intermediyer üveit hastalarında kullanılmaktadır.¹⁴ Metotreksat enfeksiyon riskini hafif artırmakta, ancak ciddi enfeksiyon gelişimi için risk oluşturmamaktadır.¹⁵ Metotreksat kullanımının, COVID-19 bulaş riski ve hastalık seyri açısından etkisi ile ilgili kesin bir veri bulunmamakla beraber kontrendike olmadığı düşünülmektedir.¹⁶

Azatiyoprin: Oftalmoloji pratiğinde en sık olarak Behçet üveiti (BÜ) tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁷ Bunun dışında idiyopatik arka üveitlerde, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığında ve daha az sıklıkla da juvenil idiyopatik artrite (JİA) bağlı üveit olgularında da azatiyoprin tercih edilebilmektedir.^{18,19} Enflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takipli 230 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada azatiyoprinin üst solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmadığı gösterilmiştir.²⁰ Romatoid artrit (RA) tanılı 46.030 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada sağlıklı popülasyona göre influenza insidansı daha yüksek olmakla birlikte, azatiyoprin kullanımının influenza insidansına etkisi olmadığı bildirilmiştir.²¹ Literatürde henüz COVID-19 bulaş riski ve hastalık seyri ile azatiyoprin kullanımı arasında ilişki varlığı açısından bir bilgi bulunmamaktadır.

Mikofenolat mofetil: Önceleri organ transplantasyonu ve sistemik otoimmün hastalıklarda kullanılan diğer bir ajan olan mikofenolat mofetil diğer immünosupresiflere göre daha az sıklıkta üveit tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli etiyojilere bağlı panüveit, arka üveit, retinal vaskülit ve sklerit hastalarında tercih edilebilmektedir.^{22,23} Transplant hastalarında yapılan çalışmalarda enfeksiyon riskini orta seviyede artırdığı gösterilmiştir. Ritter ve Pirofski'nin²⁴ yayınladığı bir derlemede özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve herpes virüse bağlı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Mikofenolat mofetil kullanımı ile COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkiye dair literatür bilgisi mevcut değildir.

Siklosporin-A: BÜ başta olmak üzere birçok farklı panüveit ve arka üveit hastasında tercih edilebilmektedir.²⁵ Dermatoloji hastalarında yapılan çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu riskini minör derecede artırdığı bildirilmektedir.²⁶ de Wilde ve ark.'nın²⁷ yaptığı bir çalışmada, *in vitro* ortamda siklosporin-A'nın MERS-CoV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Böbrek transplantasyonu geçirmiş 2.493 hastanın takip edildiği bir klinikte SARS-CoV-2 tanısı alan 19 hastanın klinik seyir ve sonuçları değerlendirilmiş; çeşitli immünosupresif ilaç kullanan hastalardan klinik seyri en iyi olan grubun siklosporin-A kullanan hastalar olduğu görülmüştür.²⁸ Ülkemizde böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada COVID-19 tanısı alan hastalar incelenmiş ve siklosporin-A kullanan hastaların hiçbirinde şiddetli pnömoni gelişmediği gösterilmiştir.²⁹ Böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise siklosporin-A'nın COVID-19 tanısı almış olgularda gerektiğinde etkili ve güvenilir bir immünosupresif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.³⁰

Takrolimus: İntermediyer üveit, arka üveit ve panüveit olgularında nadir kullanılan bir başka immünomodülatör ajan takrolimustur.³¹ *In vitro* olarak yapılan bir çalışmada siklosporin-A'ya benzer şekilde MERS-CoV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.³² Böbrek transplantasyonu öyküsü olan ve COVID-19 tanısı alan 53 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların ölüm riskini artıran faktörler incelenmiştir.³³ Başvuru anında dispne olması ve hastanın 60 yaş üzerinde olması ile birlikte takrolimus kullanımı ölüm riskini artıran faktörlerdir.

Siklofosfamid: Günümüzde oküler enflamatuvar hastalıklarda çok tercih edilmeyen bir başka immünosupresif olan siklofosfamid önceki yıllarda BÜ, pars planit ve sempatik oftalmi hastalarında kullanılmıştır.³⁴ Durrani ve ark.³⁵ yaptıkları bir çalışmada intravenöz pulse siklofosfamid tedavisi uygulanan oküler enflamatuvar hastalığı olan 38 olguda ilacın kısa dönem etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %18'inde üst solunum yolu enfeksiyonu gelişmiştir. COVID-19 tanısı alan kemik iliği transplantasyonu yapılmış yedi hastanın incelendiği bir çalışmada, dört hastanın siklofosfamid kullandığı ve hepsinin COVID-19 hastalığını hafif geçirdiği görülmüştür.³⁶

Biyolojik Ajanlar

Son yirmi yıl içerisinde biyolojik ajanlar, sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde büyük bir ilerleme sağlamıştır. İlerleyen yıllarda ise oküler enflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmışlardır. İlk olarak onaylanan anti-tümör nekrozis faktör-alfa (anti-TNF- α) olan etanerseptin, bir süre sonra üveit tedavisinde etkin olmadığı ve sistemik otoimmün hastalıklar için ilacı alan hastalarda "de novo" olarak üveite yol açtığı gösterilmiştir.³⁷

İnfliksımab: Diğer bir anti-TNF- α ajan olan infliksımab ise günümüzde çok çeşitli nedenlerle üveiti olan hastalarda kullanılmaktadır. En sık olarak BÜ ve sarkoidoz üveitinde ihtiyaç duyulmaktadır.³⁸ Bunun dışında JİA, Crohn hastalığı ve ankilozan spondilite (AS) bağlı gelişen üveit tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir.^{39,40,41} İnfliksımab enfeksiyöz komplikasyonlar açısından düşük risklidir.⁴² Crohn hastalığı tedavisinde infliksımab ve biyolojik olmayan ajanların (sistemik kortikosteroid, azatiyoprin ve metotreksat) uzun dönem güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 6.273 hasta değerlendirilmiş ve enfeksiyöz komplikasyonların infliksımab kullanan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁴³ Çalışmada bakteriyel enfeksiyon görülme hızının yılda %2,69, viral enfeksiyon hızının ise yılda %0,97 olduğu ortaya çıkmıştır. COVID-19 pandemisi sürecinde infliksımabın güvenilirliği ile ilgili net bir veri mevcut değildir. Psoriasis nedeniyle çeşitli biyolojik ajanlar kullanan ve COVID-19 tanısı alan 7 hasta incelenmiş ve infliksımab alan olgularda hastalık prognozu daha kötü seyretmiştir.⁴⁴ Diğer taraftan sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalarda COVID-19'un tedavisinde infliksımab kullanımının başarılı sonuç verdiğini bildiren olgu sunumları mevcuttur.^{45,46} Bir başka çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde ülseratif kolit hastalarının tedavisinde infliksımab kullanılabilirliği önerilmiştir.⁴⁷

Adalimumab: Üveit tedavisinde kullanıma girmiş olan bir diğer anti-TNF- α ajan adalimumabdır. Behçet hastalığı (BH), sarkoidoz, JİA, AS, Crohn hastalığı gibi sistemik hastalıklara sekonder gelişen ve idiyopatik üveit hastalarında adalimumab ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{38,48} Adalimumab üveit tedavisinde ruhsatlı tek biyolojik ajandır, diğer ajanlar endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Sistemik otoimmün hastalıklar için adalimumab kullanan hastalarda ilaç kullanımına bağlı en sık görülen komplikasyonların enfeksiyonlar olduğu görülmüştür.⁴⁹ Ancak ileri yaş, komorbid hastalıkların bulunması ve RA varlığının risk faktörü olduğu, AS, psoriasis ve JİA tanılı hastalarda ise anlamlı şekilde ciddi enfeksiyon görülme riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Çeşitli etiyojilerle panüveit, arka üveit ve intermediyer üveiti olan 217 hasta ile yapılan bir çalışmada placebo grubuna göre adalimumab kullananlarda ciddi olmayan üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü, ancak ciddi enfeksiyon riskinin her iki grup arasında benzer olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ Adalimumab kullanan hastalarda COVID-19 hastalığı riski ile ilgili literatürde olgu sunumları mevcuttur. Elli yedi yaşında psoriasis nedeni yaklaşık 2 yıldır adalimumab kullanan bir hastada ateş, halsizlik ve anosmi ile kendini gösteren

COVID-19 hastalığı tespit edilmiştir.⁵¹ Hastada takibi boyunca solunum güçlüğü görülmediği ve hastanın oksijen desteğine ihtiyaç duymadığı bildirilmiştir. Taburcu olduktan 3 hafta sonra adalimumab tedavisine devam edilmiş ve takibinde COVID-19 ilişkili semptomlar tekrar ortaya çıkmamıştır. Crohn hastalığı nedeni adalimumab kullanan 30 yaşında diğer bir hastada ateş ve hafif nefes darlığı semptomları ile ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu hızlı bir şekilde gerilemiştir.⁵² Yazarlar bu durumu hastanın genç olmasına ve şiddetli solunum yetmezliğinde TNF- α 'nın aşırı üretiminin rol oynamasına bağlamışlardır. Bu nedenle bazı COVID-19 hastalarında adalimumabın tedavi amaçlı kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sertolizumab ve golimumab: Sistemik otoimmün hastalıklarda kullanılan diğer anti-TNF- α ajanlardan sertolizumab ve golimumabın oküler enflamasyonda kullanımı ile ilgili geniş ve uzun süreli çalışmalar mevcut değildir. Yirmi bir hastanın 30 gözünün incelendiği bir çalışmada hem sertolizumab hem de golimumab kullanan hastalarda aköz flare ölçümlerinin anlamlı olarak düştüğü ve görme keskinliğinin uzun dönemde korunduğu gösterilmiştir.⁵³ Psoriasis hastalarında sertolizumab kullanımının uzun dönem güvenilirliği ile ilgili yapılan faz 3, randomize, plasebo kontrollü üç çalışma birlikte analiz edildiğinde enfeksiyon görülme hızının yılda %1,5 olduğu gösterilmiş ve diğer biyolojik ajanlarla benzer olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Literatürde sertolizumab veya golimumab kullanımıyla COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişki açısından henüz bir bilgi bulunmamaktadır.

Romatolojik hastalıkları bulunan ve COVID-19 tanısı alan 600 hastanın değerlendirildiği çalışmada anti-TNF- α kullanımının hospitalizasyon riskini azalttığı ortaya çıkarılmıştır.¹³

Tosilizumab: Üveit tedavisinde daha yakın zamanda kullanılmaya başlanmış diğer biyolojik ajanlardan biri olan tosilizumab, İL-6 reseptör antagonistidir. Önceki yıllarda RA ve JİA tedavisinde onay almıştır. Üveit tedavisinde başarılı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Non-enfeksiyöz intermediyer üveit, arka üveit ve panüveit tanılı 37 hasta içeren randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada hastalara iki farklı dozda tosilizumab infüzyonu uygulanmıştır.⁵⁵ Tosilizumab, uygulanan her iki dozda, hastalarda görme keskinliğini artırmış, vitreus bulanıklığı ve santral maküla kalınlığını azaltmıştır. RA tanılı hastalarda tosilizumab ve metotreksat tedavilerinin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.⁵⁶ Yirmi dört haftalık takip süresince ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar tosilizumab kullanan hastaların %1,4'ünde görülmüş ve metotreksat ile benzer olduğu görülmüştür.⁵⁶ Tosilizumab kullanan hastaların %24'ünde hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar görülmüştür. Ancak tüm hastaların %52'sinin aynı zamanda kortikosteroid tedavisi altında olması yüksek enfeksiyon görülme sıklığının yalnızca tosilizumab nedeni olmadığını düşündürmektedir. Tosilizumab ile anti-TNF- α ajanların ciddi enfeksiyon riski açısından karşılaştırıldığı ve 141.869 hastanın incelendiği bir çalışmada her iki grupta enfeksiyöz komplikasyonlar benzer sıklıkta görülmüştür.⁵⁷ Tosilizumab

tedavisi uygulanan hastaların bir yılda %4,68'inde ciddi enfeksiyon geliştiği görülmüştür. COVID-19 enfeksiyon gelişimi ve tosilizumab kullanımı arasında henüz bilinen bir ilişki yoktur. Tosilizumabın, sistemik immünosupresif tedavi ihtiyacı olup COVID-19 tanısı almış hastalarda hem komorbid durum hem de COVID-19 hastalığı için fayda sağlayabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur.^{58,59} Luo ve ark.⁴ COVID-19 tanılı 15 hastada şiddetli sistemik immün yanıtı baskılamak amacıyla tosilizumab kullanmışlardır. Hastaların on birinde tedaviye iyi yanıt alındığını ve özellikle "sitokin fırtınası" görülme riski olan ağır hastalar için tosilizumabın faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Sekukinumab: Otoenflamatuvar hastalıklarda etkili olduğu gösterilmiş bir diğer ajan olan sekukinumab, İL-17A antagonistidir. Non-enfeksiyöz üveit tedavisinde subkütan sekukinumabın etkinliğini değerlendirmek için randomize kontrollü 3 klinik çalışmanın sonuçları incelenmiştir; sekukinumab ile placebo grubu arasında üveit reküransı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.⁶⁰ Psöriyatik artriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise doz bağımlı olarak ciddi enfeksiyon gelişme riskinin arttığı, en yüksek dozda sekukinumab verilen grupta bir yıl içinde 100 hastanın 2,1'inde ciddi enfeksiyon geliştiği görülmüştür.⁶¹ Carugno ve ark.⁶² psöriyatik artriti nedeni iki yıldır sekukinumab kullanan bir hastada gelişen COVID-19 hastalığını yayınlamışlardır. Hastanın klinik seyrinin hafif ilerlediğini ve hatta İL-17 inhibitörlerinin COVID-19 tedavisinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Bir başka yayında yazarlar, İL-17A'nın çeşitli hastalıklarda akciğer ve kalp hasarında rolü olduğunu ve İL-17A inhibitörlerinin hasarı önlemek için potansiyel bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir.⁶³ Bununla beraber Sharmeen ve ark.⁶⁴, sekukinumab kullanımının COVID-19 hastalığının ağır seyretmesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka yayında romatolojik hastalıklar nedeniyle İMT (sekukinumab dahil) alan ve COVID-19 tanısı konulan 41 hastanın klinik seyri incelendiğinde normal popülasyonla herhangi bir fark olmadığı görülmüştür.⁶⁵

Kanakinumab: İL beta-1 inhibitörü olan bir diğer biyolojik ajandır. Psoriasis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, gut ve BH tedavisinde kullanılabilmektedir. Anakinra ise İL beta-1 reseptörüne bağlanarak benzer etkinlik gösteren bir diğer biyolojik ajandır. Göz tutulumu olan Behçet hastalarında kanakinumab ve anakinranın oküler enflamasyonu kontrol altına aldığı gösterilmiştir.⁶⁶ Çeşitli otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar nedeniyle kanakinumab ve anakinra kullanan 475 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, üç hastada ciddi bakteriyel enfeksiyon geliştiği ve bu hastaların ikisinde ölümlerle sonuçlandığı görülmüştür.⁶⁷ Sekonder hemofagositik sendromlu hastalarda "sitokin fırtınasının" kontrol altına alınmasında anakinra olumlu sonuç verdiği ve ağır COVID-19 olgularında da kullanılma potansiyeli olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Ön çalışma sonuçları, kanakinumab ve anakinranın COVID-19 pandemi sürecinde güvenli olduğu ve "sitokin fırtınası" olan COVID-19 olgularında faydalı olduğunu göstermektedir.⁶⁹

İnterferonlar: Virüsler, bakteriler, parazitler ve tümör hücrelerinin varlığına tepki olarak konak hücreler tarafından

üretilen bir grup sitokinlerdir. Üç tipi bulunan bu sitokinlerden interferon- α ve interferon- β otoimmün aktivitenin azalmasını sağlamaktadır. Sistemik rekombinan interferon- α -2a tedavisinin BH'de ekstraoküler bulgular üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.³¹ Bunun yanında BÜ ve intermediyer üveit tedavisinde de etkilidir.^{70,71,72} İnterferon tedavisine bağlı en sık görülen komplikasyon grip benzeri semptomların oluşmasıdır. Hatta bu semptomların kaybolması anti-interferon antikoların oluştuğunu düşündürmektedir.⁷³ Üveit tedavisinde interferon kullanımına bağlı enfeksiyöz komplikasyon bildirilmemiştir. Doğal immün sistemdeki rolü düşünülduğünde tedaviye bağlı enfeksiyon gelişmesi beklenen bir durum değildir. İnterferonun doğal antiviral reaksiyonu uyarıcı etkisi sayesinde COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmekte ve bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir. Olgu sunularında diğer tedavilerle kombine olarak interferon kullanıldığı ve olumsuz bir sonuç görülmediği bildirilmiştir.^{74,75} Ancak, interferon- α preparatları artık piyasada bulunmamaktadır, sadece pegile formları mevcuttur. Pegile interferonların üveit tedavisinde kullanımı ile ilgili tecrübeler oldukça sınırlıdır.

Ritüksimab: İlk olarak lenfoma tedavisinde kullanılan ritüksimab, B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenini hedefler ve B hücre depleksiyonuna neden olur. İlerleyen yıllarda önce RA daha sonra da granüloamatöz polianjiitisi tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Üveit tedavisindeki yeri ile ilgili literatürde retrospektif olgu serileri mevcuttur. JİA sekonder üveiti olan sekiz hastada tedavi süresince enflamasyon kontrolü sağladığı gösterilmiştir.⁷⁶ Tedaviye dirençli non-enfeksiyöz arka üveiti olan 11 hastanın dokuzunda görme keskinliğinde artış ve flöresean anjiyografi bulgularında gerileme izlenmiştir.⁷⁷ BÜ olan hastalarda remisyon sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{78,79} Multiple skleroz olgularında ritüksimab kullanımı enfeksiyon riskini belirgin olarak artırmaktadır.⁸⁰ Üveitli olgularda ise ritüksimab kullanımının yan etki profilini gösterebilecek yeterli veri mevcut değildir.⁷⁷ Romatolojik hastalıklar nedeniyle ritüksimab kullanan hastalarda COVID-19 hastalığının daha ağır seyrettiğini bildiren olgu sunuları mevcuttur.^{81,82} Ritüksimab, B hücre azalmasına neden olmaktadır; bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda bağışıklık gelişmesinde veya gelecekte geliştirilecek aşı ile hastalığa karşı bağışıklık kazanımında olumsuz etkisi olabileceği için pandemi sürecinde ilacın kar/zarar oranı gözetilerek kullanılmasının uygun olabileceği düşünülmüştür.⁸³ COVID-19 pandemi sürecinde multiple skleroz hastalarının ritüksimab doz aralığının uzatılabileceği ve multiple skleroz seyrinde olumsuz etkisi olmayacağı gösterilmiştir.⁸⁴

Abatasept: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün (CTLA-4) immünoglobulin G ile bağlantısını keserek T hücre aktivasyonunu engeller ve T hücre bağımlı antikor üretimini baskılar. RA tedavisinde anti-TNF- α ilaçlar ile benzer etkinliğe sahiptir. Juvenil idiyopatik artriti ilişkili üveit olgularında da remisyon sağlayabilmektedir.⁸⁵ Abatasept kullanan hastalarda genel olarak enfeksiyon riski artmaktadır. Geniş kapsamlı bir araştırmada beş farklı klinik çalışma sonuçları beraber değerlendirilmiş ve abatasept kullanan RA hastalarında ciddi enfeksiyon görülme insidansının düşük olduğu ortaya çıkmıştır.⁸⁶

Abatasept kullanımının SARS-CoV-2 bulaş riski veya COVID-19 hastalık seyrine etkisi açısından literatür bilgisi henüz mevcut değildir.

Alemtuzumab: Monoklonal antikor yapısında olan alemtuzumab lenfositler üzerinde bulunan CD52'ye bağlanarak T ve B lenfositlerin sayısında azalma sağlamaktadır. Yakın zamanda multiple skleroz hastalarında alemtuzumab kullanımının 12 yıllık uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır.⁸⁷ Hem klinik olarak hem de manyetik rezonans görüntülemelerinde ilacın etkinliği gösterilmiştir. Üveit tedavisinde kullanımıyla ilgili olgu sunuları mevcuttur. Tedaviye dirençli bir panüveit olgusunda alemtuzumab ile remisyon sağlanabilmiştir.⁸⁸ Yine tedaviye dirençli olan, multiple skleroza bağlı intermediyer üveit ve maküla ödemi bulunan bir olguda alemtuzumab ile remisyon sağlandığı gösterilmiştir. Multiple skleroz hastalarında alemtuzumab kullanımıyla ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar açısından tedavinin ilk yılında riskin en yüksek olduğu (%3,3/yıl) bildirilmiştir.⁸⁷ Aynı çalışmada 12 yıllık takibi bulunan hastalarda uzun dönemde ise ciddi enfeksiyon görülme insidansının düştüğü (%0,8/yıl) görülmüştür. Multiple skleroz nedeni farklı tedaviler alan (alemtuzumab dahil) 399 hasta incelenmiş, COVID-19 görülme sıklığı ve hastalığın seyri açısından normal popülasyona kıyasla benzer sonuçlar görülmüştür.⁸⁹

SARS-CoV-2 Göz Tutulumu

SARS-CoV-2 nedeni göz tutulumu ilk olarak Çin'de bildirilmiştir.⁹⁰ Riskli temas öyküsü sonrası SARS-CoV-2 testi pozitif olan bir hastada pnömoni gelişmeden günler önce gözlerde kızarıklık ortaya çıkmıştır. Bu olgu sonrasında koruyucu gözlük ve/veya siperlik kullanımının hastalığın yayılmasında önleyici olabileceği düşünülmüştür. Virüsün enfekte edeceği hücelere tutunmasını sağlayan ACE2 reseptörlerinin retina ve retina pigment epiteli hücrelerinde bulunduğu önceki yıllarda gösterilmiştir.⁹¹ Yakın zamanda ise konjonktiva hücrelerinde de ACE2 reseptör gen ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.⁹² Bu bulgu SARS-CoV-2'nin göz yüzeyinden direkt olarak bulaşabileceği hipotezini desteklemektedir.

Hayvan modellerinde koronavirüslerin konjonktivit, ön üveit, retinit ve optik nevrite yol açabildiği gösterilmiştir.⁹³ Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı olan 30 hastadan birkaç gün ara ile ikişer kez gözyaşı ve konjonktival sekresyon örneği alınmış ve SARS-CoV-2 varlığı açısından test edilmiştir.⁹⁴ Yalnızca bir hastadan alınan her iki örnekte test sonucu pozitif çıkmıştır. COVID-19 hastalarının yaklaşık üçte birinde göz bulguları ortaya çıktığı ve bu bulguların en sık konjonktival hiperemi, kemozis ve epifora olduğu gösterilmiştir.^{95,96} Klinik olarak oküler tutulum açısından ileri yaş, yüksek ateş, artmış nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek akut faz reaktan seviyesi varlığı risk oluşturmaktadır.⁹⁶ COVID-19 nedeniyle ölen 14 hastadan retina örneği alınmış ve virüs RNA'sı varlığı açısından incelenmiştir.⁹⁷ Test edilen 14 gözden üçünde SARS-CoV-2 virüs RNA'sı tespit edilmiştir. Bir başka yayında yaşları 25 ile 69 arasında değişen COVID-19 tanısı almış 12 hastanın optik koherens tomografi bulguları incelenmiştir.⁹⁸

Tüm hastaların her iki gözünde gangliyon hücre ve iç pleksiform tabakasında hiperreflektif lezyonlar görüldüğü, dört hastanın ise arka segment muayenesinde yumuşak eksudalar ve mikrohemorajiler görüldüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra bu yayın hakkında Vavvas ve ark.⁹⁹ tarafından yazılmış bir editöre mektupta yumuşak eksudaların birçok hastalıkta görülebileceği ve örnek gösterilen görüntüdeki eksudanın aslında miyelinli sinir lifi olabileceği ve ayırt etmek için 6-8 hafta sonra tekrar değerlendirilmesi gerektiği söylenmiştir. Ayrıca örnek görüntülerdeki hiperreflektif bantların normal damar gölgelenmeleri olduğu, bu iki bulgunun COVID-19 hastalığına bağlı retinal değişiklikler olmayabileceği savunulmuştur. Bettach ve ark.¹⁰⁰ COVID-19 enfeksiyonuna sekonder bilateral akut ön üveit gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tedavisi uygulanan ve taburcu olan 54 yaşında kadın hasta iki hafta sonra bulanık görme şikayeti ile polikliniğe başvurmuştur. İlk muayenesinde görme keskinliğinin her iki gözde 0,5 düzeyinde olduğu, biyomikroskopik muayenesinde ise bilateral konjonktival hiperemi, santral korneal ödem, descemet kırışıklıkları, keratik presipitatlar ve ön kamarada +1 düzeyinde hücre olduğu görülmüştür. Hastanın bulgularında topikal steroid ve sikloplejin ile iyileşme olmuştur.

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Üveit Yönetimi

Non-enfeksiyöz üveitler görmeyi tehdit edici enflamatuvar hastalıklardır ve sistemik hastalıklarla ilişkili olabilmektedir. İmmünomodülatör ilaçlar uzun yıllardır sistemik enflamatuvar hastalıklarda ve non-enfeksiyöz üveit tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin (topikal, peri/retro-bulber, intravitreal, sistemik) yanı sıra konvansiyonel immünosupresifler ve biyolojik ajanlar özellikle uzun dönem tedavi ihtiyacı olan hastalarda kortikosteroidlerin yan etkilerinden korunmak için kullanılmaktadır.¹⁰¹ Bu ilaçlar bilindiği üzere bağışıklık sistemini baskılamaktadır; bu nedenle en önemli sorun enfeksiyon riskinin artmasıdır.

Yeni ortaya çıkan küresel SARS-CoV-2 salgını nedeniyle daha önce benzeri görülmemiş birçok zorluk yaşanmaktadır. Oftalmologlar için İMT ihtiyacı olan non-enfeksiyöz üveit hastalarının pandemi sürecinde yönetimi bunlardan biridir. Dünyanın çeşitli yerlerinden bu konu ile ilgili görüşler ve öneriler yayınlanmaktadır.

Ülkemizde Tugal-Tutkun, IUSG (International Uveitis Study Group) önerilerine paralel olarak "Bağışıklık Sistemini Etkileyen İlaçları Kullanan Üveit Hastaları için Öneriler" başlıklı bir yazı kaleme almış ve bu öneriler Türk Oftalmoloji Derneği internet sitesinde yayınlamıştır (<https://koronavirus.todnet.org/post/baklk-sistemini-etkileyen-ilar-kullanan-veit-hastalar-ii-n-neriler>). İlk olarak immünomodülatör ilaç kullanan hastaların izolasyona ve kişisel korunmaya azami dikkat etmesi gerektiği vurgulanmıştır. Uluslararası üveit derneklerinin ilaçların kesilmesini önermediği; ancak oküler enflamasyonun seyrine göre doktor kontrolünde ilaç uygulama aralığının uzatılabileceği, doz azaltılabileceği veya tamamen kesilebileceği söylenmiştir. Bununla beraber herhangi bir enfeksiyon şüphesi

veya yüksek riskli temas durumu olduğunda İMT'nin uygun şekilde kesilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hastaların tam kan sayımı (özellikle beyaz küre sayısı >4.000/µL olmalı) ile karaciğer (alanin transaminaz, aspartat transaminaz, gama-glutamil transpeptidaz) ve böbrek fonksiyon (serum kreatinin ve üre) testlerini aksatmamalarının COVID-19 enfeksiyon riski açısından çok önemli olduğu vurgulanmıştır.

Daha sonra, COVID-19 pandemisi sürecinde üveitin yönetimi ile ilgili IUSG, IOIS (International Ocular Inflammation Society) ve FOIS (Foster Ocular Inflammation Society) tarafından hazırlanan konsensus rehberi yayınlandı.¹⁰² Bu rehberde hastanın COVID-19 durumuna göre tedavinin düzenlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu rehberde sistemik immünosupresyon altında olan hastalar için yapılan öneriler iki gruba ayrılmıştır. İlk durumda COVID-19 hastalığı bulguları olmayanlarda İMT'nin devamı kararında uzlaşmıştır. Hastaların mümkün olduğunca evde kalmaları, sosyal izolasyona uymaları (insanlarla en az 1,5-2 m mesafe uzaklıkta bulunmak), insanlarla temas kurduklarında veya hastane gibi riskli bölgelerde maske kullanmaları, özellikle kapı kolu ve ışık prizlerine dokunduktan sonra elleri sık sık en az 20 saniye boyunca sabunla yıkamaları, ellerini yıkayamadıkları durumlarda yüzlerine dokunmamaları gibi genel önerilerde bulunulmuştur. Total beyaz küre sayısının >4.000/µL olmasının enfeksiyon riskini minimuma düşürdüğü ve hastaların evlerine en yakın merkezlerde tam kan sayımı testlerini düzenli olarak yaptırmaya devam etmeleri gerektiği belirtilmiştir. Siklosporin-A'nın yüksek olmayan dozlarda güvenli olduğu ve viral enfeksiyonlara yakınlık oluşturmadığı (varisella-zoster virüs hariç) söylenmiştir. Son olarak hastalar doktor tavsiyesi olmadan ilaçlarını kesebilecekleri için telefon ile iletişim kurulması önerilmiştir. İkinci durumda ise COVID-19 hastalığı bulguları olan veya tanısı kesinleşmiş hastalar için; asemptomatikse total beyaz küre sayısı >4.000/µL olacak şekilde immünomodülatör ilaçlarına devam edebilecekleri, semptomatik hastalarda ise interferona ve tosilizumab hariç immünomodülatör ilaçlara ara verilmesi ve lokal tedavi çözümlerinin düşünülebileceği söylenmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin ani şekilde kesilmemesi gerektiği, adrenal supresyon açısından doz azaltımının yavaş yapılması gerektiği hatırlatılmıştır. Şiddetli akut üveit atağı (yeni başlayan üveit veya reaktivasyon) olan ve yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi gereken durumlarda tek başına veya düşük doz sistemik kortikosteroidlerle kombine lokal tedavi (perioküler ve intravitreal steroid) seçenekleri düşünülmelidir.

Yukarıdaki konsensus rehberi dışında COVID-19 sürecinde oftalmoloji hastalarına yaklaşımla ilgili yayınlar mevcuttur. Gupta ve ark.¹⁰³ vitreo-retinal ve üvea hastalıklarının tedavi ve takibi ile ilgili bilgi ve önerilerini yayınlamışlardır. Üveit hastaları için yukarıda konsensus rehberi önerilerine ek olarak COVID-19 pandemisinin immünosupresif tedavi başlamak için kesin kontrendikasyon olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka yayında ise üveit hastalarının takibi, üveit tanısı ve tedavisinde yapılabilecek öneriler sunulmuştur.¹⁰⁴ Üveiti kontrol altında olan hastalar acil durumlar dışında uzaktan (telefon, vb. iletişim araçları ile) takip edilmeli, rutin test sonuçları

değerlendirilmelidir. Tanı ve takipte mümkün olduğunca az sayıda tetkik yapılmalıdır. Yeni tedavi başlanması veya tedavi değişikliği gerekebilecek hastalarda muayene sırasında kişisel koruyucu ekipmanlar özenle kullanılmalıdır. Son olarak COVID-19 hastalığı şüphesi veya tanısı olmayan hastalarda İMT'nin devamı, enfekte hastalarda ise İMT kesilmesi/azaltılması ve lokal tedavi seçeneklerinin düşünülmesinin uygun olacağı söylenmiştir. Hong Kong'dan yapılan bir çalışmada benzer önerilerden bahsedilmiştir.¹⁰⁵ Sistemik tedavi altında olan hastaların genel korunma önlemlerine uyması, mümkün olduğunca uzaktan takip edilmeleri, yüz yüze muayene edilmesi gerektiğinde koruyucu ekipmanların kullanılması ve elektif cerrahilerinin ertelenmesi gibi öneriler mevcuttur. Yeni tanı almış olgularda lokal tedavi seçeneklerinin öncelikle değerlendirilmesi önerilmiştir; ancak BÜ gibi durumlarda mecbur kalındığında biyolojik ajanların kullanılabilirliği belirtilmiştir. İMT altında iken COVID-19 tanısı alan hastalarda sistemik tedavinin mümkün olduğunca azaltılması veya kesilmesi önerilmiştir.¹⁰⁵ Pandemi sürecinde oküler enflamatuvar hastalıklar için immünosupresif etkilerinin incelendiği bir derlemede yeni SARS-CoV-2 virüsü yanı sıra önceki SARS ve MERS enfeksiyonları döneminde elde edilen bilgiler değerlendirilmiştir.¹⁰⁶ İmmünosupresyonun COVID-19 hastalığı bulaş riskini veya hastalığın şiddetini artırmadığı, hatta şiddetli COVID-19 olgularında "sitokin fırtınasının" baskılanması için immünosupresif tedavilerin kullanılabilirliği söylenmiştir. Farklı ülkelerden yazarların ortak görüşlerinin bildirildiği bir çalışmada yine benzer önerilerde bulunulmuştur.¹⁰⁷ Yeni tanı almış hastaların enflamasyon kontrol altına alınana kadar düzenli takip edilmesi ve mümkün olduğunca lokal tedavi seçeneklerinin tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte görmeyi tehdit edici şiddetli üveiti olan olgularda sistemik kortikosteroid ve immünomodülatör ilaçların kullanılabilirliği söylenmiştir. İmmünosupresif tedavi altında olan ve SARS-CoV-2 testi pozitif hastalarda ise tedaviye ara verilmesi gerektiği bildirilmiştir. Tüm dünyadan oküler enflamatuvar hastalıklar konusunda uzman 139 kişinin katıldığı online anket çalışmasında COVID-19 pandemi sürecinde non-enfeksiyöz üveit olgularında İMT uygulamaları

ile ilgili sorular sorulmuş ve hastalar için detaylı bir tedavi algoritması oluşturulmuştur.¹⁰⁸ Farklı kategori ve gruplara bölünmüş hasta senaryoları için uzmanların İMT açısından "evet/hayır" şeklinde cevapları alınmıştır. İlk kategoride hastalar COVID-19 belirti ve bulgularına göre dört gruba ayrılmıştır: 1. Sağlıklı, 2. Sağlıklı ve COVID-19 hastası ile temas öyküsü olan, 3. COVID-19 belirtileri gösteren ve 4. COVID-19 tanısı kesinleşmiş hastalar. İkinci kategoride ise hastalar sistemik risk faktörleri ve immünosupresyon düzeyine göre üç gruba ayrılmıştır: 1. Riskli hastalar, 2. Yüksek riskli hastalar ve 3. Çok yüksek riskli hastalar. Riskli hastalar biyolojik ajanlar dışında immünosupresif kullananlar olarak tanımlanmıştır. Yüksek riskli hastalar ise belirtilen risk faktörlerinden birine sahip olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri: biyolojik ajan kullanımı, yüksek doz immünosupresif kullanımı, birden çok immünosupresif kullanımı, aktif sistemik enflamatuvar hastalık bulunması, kalp, akciğer ve/veya böbrek hastalığı bulunması, nötropeni, sigara kullanımı, gebelik, 60 yaş üzeri olmak veya daha önce İMT alırken enfeksiyon öyküsü bulunması. Çok yüksek riskli hastalar yukarıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip olan hastalar olarak belirlenmiştir. Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te risk gruplarına göre sınıflanmış olarak hastaların yönetimi için konsensusa varılmış seçenekler özetlenmiştir.¹⁰⁸

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Gerçek Yaşam Verileri

COVID-19 pandemisi sürecinde romatolojik hastalıklar ve enflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle İMT uygulanan hastaların bilgileri uluslararası veri tabanlarına kaydedilmektedir.

Enflamatuvar barsak hastalıkları ile ilgili güncel gerçek yaşam verileri sağlayan SECURE-IBD veri tabanında COVID-19 pandemi sürecinde de immünosupresif kullanan hastalarla ilgili tecrübeler paylaşılmaktadır. Son olarak 5 Ocak 2021 tarihinde güncellenen verilere göre dünya genelinde toplam 4280 olgu paylaşılmıştır (<https://covidibd.org/current-data/>). Güncellenme tarihi 05/01/2021). Oral veya parenteral kortikosteroid kullanırken COVID-19 hastalığı gelişen 296 hastanın %39'unun yatırılarak tedavi edildiği

Tablo 1. Riskli hastalar* için konsensusa varılan tedavi önerileri (Soldan sağa doğru takip edilmelidir)¹⁰⁶

Kortikosteroid kullanmayan		Sağlıklı hasta	Başlanır
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Başlanmaz
Oral-KS kullanan	Düşük doz KS kullanan	Sağlıklı hasta (temaslı veya değil)	Devam edilir
	Yüksek doz KS kullanan	Sağlıklı hasta	Devam edilir
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir, test + ise kesilebilir
	İntravenöz KS verilmesi düşünülüyorsa	COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Başlanmaz
Lokal KS verilmesi düşünülüyorsa	Oral KS almayan temaslı sağlıklı hasta veya COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Sistemik tedaviye tercih edilir	
	Düşük doz oral KS alan tüm hastalar	Sistemik tedavinin doz artırımı yerine tercih edilir	
Konvansiyonel immünosupresif kullanan		Sağlıklı hasta	Devam edilir
		Temaslı sağlıklı hasta	Devam edilir
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya kesilebilir

KS: Kortikosteroid, **metne bakınız

ve %14'ünün de şiddetli seyir gösterdiği görülmüştür. Metotreksat kullanırken SARS-CoV-2 ile enfekte olan 33 olgu bildirilmiştir. On hastanın yatırılarak tedavi edildiği ve yalnızca iki hastada hastalığın ağır seyrettiği görülmüştür. COVID-19 tanısı alan hastaların 362'sinin azatiyoprin kullandığı, bu hastaların %76'sının ise ayaktan hasta olarak takip edildiği görülmektedir. Hastaların %5'inin yoğun bakım ihtiyacı olduğu, %4'ünün ventilatör desteği aldığı ve sekiz kişinin (%2) öldüğü bildirilmiştir. Çeşitli anti-TNF- α moleküller kullanan (monoterapi) 1.418 kişide COVID-19 hastalığı tespit edilmiştir. Olguların %89'unun ayaktan tedavi edildiği ve yalnızca %2'sinin enfeksiyonu ağır geçirdiği görülmüştür. Anti-TNF- α ile kombine azatiyoprin veya metotreksat kullanan ve COVID-19 tanısı alan 394 hastanın %81'inin ayaktan tedavi edildiği ve hastaların %3'ünün

yoğun bakım, %2'sinin ise ventilatör ihtiyaçları olmuştur. On beş hastanın (%4) tedavisi ise ölümlerle sonuçlanmıştır.

Romatolojik hastalıklarla ilgili çalışmalar yapan EULAR (European League Against Rheumatism), romatolojik hastalığı bulunan ve COVID-19 hastalığı tanısı alan hastaların verilerini toplamaktadır. En son güncellenen (01/12/2021 tarihli) raporda toplam 3.590 hastanın verileri sunulmuştur (https://www.eular.org/myUploadData/files/eular_covid_19_registry_report_1_dec.pdf). Tüm hastalar incelendiğinde %46'sının yatırılarak tedavi gereksinimi olduğu bildirilmiştir. Hastaların %79'u herhangi bir immünosupresif kullanırken SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve bu hastaların %56'sında konvansiyonel immünosupresif, %38'inde ise biyolojik ajan kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Bu veri tabanına kaydedilmiş Behçet hastalarının oranı %1'dir ve raporda Behçet hastaları ile ilgili ayrı bir analiz yapılmamıştır.

Tablo 2. Yüksek riskli hastalar* için konsensusa varılan tedavi önerileri (soldan sağa doğru takip edilmelidir)¹⁰⁶**

Kortikosteroid kullanmayan		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Tedavi başlanmaz
Oral KS kullanan	Düşük doz KS kullanan	Sağlıklı hasta	Tedaviye devam edilir
		COVID-19 testi +	Doz azaltılabilir veya tedavi kesilebilir
	Yüksek doz KS kullanan	Sağlıklı hasta	Tedaviye devam düşünülür
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya tedavi kesilebilir
	İntravenöz KS verilmesi düşünülüyorsa	Temaslı sağlıklı hasta veya COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Başlanmaz
	Lokal KS verilmesi düşünülüyorsa	Oral KS almayan temaslı sağlıklı hasta veya COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Sistemik tedaviye tercih edilir
Düşük doz oral KS alan tüm hastalar		Sistemik tedavinin doz artırımı yerine tercih edilir	
Konvansiyonel immünosupresif kullanan		Sağlıklı hasta	Devam edilir
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya kesilebilir
Biyolojik ajan kullanan veya verilmesi düşünülen		Sağlıklı hasta (tosilizumab kullananlar dahil)	Devam edilir
		Temaslı sağlıklı hasta	Başlanmaz
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Tedavi tosilizumaba değiştirilmez
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Kesilir

KS: Kortikosteroid, **metne bakınız

Tablo 3. Çok yüksek riskli hastalar* için konsensusa varılan tedavi önerileri (soldan sağa doğru takip edilmelidir)¹⁰⁶**

Kortikosteroid kullanmayan		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Başlanmaz
Oral KS kullanan	Düşük doz KS kullanan	Sağlıklı hasta	Devam edilir
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya kesilebilir
	Yüksek doz KS kullanan	COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya kesilebilir
	İntravenöz KS verilmesi düşünülüyorsa	Temaslı sağlıklı hasta veya COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Başlanmaz
Lokal KS verilmesi düşünülüyorsa		Oral KS almayan veya düşük doz oral KS alan tüm hastalar	Sistemik tedavinin doz artırımı yerine tercih edilir
İmmünosupresif ilaç kullanan veya başlanması düşünülen		Sağlıklı hasta	Devam edilir
		Temaslı sağlıklı hasta	Başlanmaz
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Doz azaltılabilir veya kesilebilir
Biyolojik ajan kullanan veya verilmesi düşünülen		Sağlıklı hasta (tosilizumab kullananlar dahil)	Devam edilir
		Temaslı sağlıklı hasta	Başlanmaz
		COVID-19 hastası (şüpheli veya test +)	Kesilir

KS: Kortikosteroid, ***metne bakınız

Ayrıca geçtiğimiz haziran ayında EULAR tarafından romatolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıklarının yönetimi ile ilgili tavsiyeler yayınlanmıştır.¹⁰⁹ Şüpheli veya tanısı kesinleşmiş COVID-19 hastalığı bulunmayan hastaların tedavilerine değişiklik yapmaksızın devam etmeleri önerilmiştir. COVID-19 tanılı bir kişi ile teması olan hastaların herhangi bir semptomu olmasa bile SARS-CoV-2 testi yaptırması gerektiği belirtilmiştir. COVID-19 tanısı alan hastaların ise multidisipliner bir yaklaşım ile tedavilerinin düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir.

Çok yakın zamanda BH bulunan ve COVID-19 hastalığı tanısı alan hastalarla ilgili 2 olgu serisi yayınlanmıştır.^{110,111} COVID-19 tanısı konmuş (üç kişide üst solunum yolu enfeksiyonu, bir kişide viral pnömoni) dört Behçet hastasının sunulduğu seride; hastalardan üçü hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş, tüm hastalarda COVID-19 hafif seyretmiş ve komplikasyonsuz iyileşmiştir. Hastalardan birinde COVID-19 enfeksiyonu esnasında, bir başkasında ise COVID-19 enfeksiyonu geçtikten 15 gün sonra, BH'nin deri ve mukoza bulgularında aktivasyon görülmüştür. Bu seride, hastalardan ikisinin COVID-19 tanısı konulduğu esnada oral kortikosteroidle kombine konvansiyonel immünosupresif (biri metotreksat, diğeri azatiyoprin) kullanmakta olduğu ve metotreksat kullanan hastaya COVID-19 tanısı konduktan sonra metotreksatın kesildiği bildirilmiştir.¹¹⁰ Diğer seride ise COVID-19 tanısı konmuş 10 Behçet hastası sunulmuştur. Bu seride 10 hastadan altısında viral pnömoni gelişmiş, sekizi hastaneye, bunların da ikisi yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Hastalardan biri ciddi solunum yetmezliği nedeniyle ölmüş, birinde derin ven trombozu gelişmiş, üç hastada ise BH'nin oral aft ve artralji bulgularında nöks görülmüştür. Ölen hasta hariç diğer tüm hastalar COVID-19 tanısı konulduğu esnada kolşisin veya immünomodülatör ilaç kullanılmamış [kolşisin (n=5) azatiyoprin (n=3), anti-TNF- α ajanlar (n=3) veya oral kortikosteroid (n=2)].¹¹¹

Sonuçlar

Önceki klinik deneyimler ve kısa süreli bile olsa COVID-19 pandemisi sürecinde günümüze kadar elde ettiğimiz bilgiler ışığında İMT'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini veya hastalığın şiddetini artırmadığı görülmektedir. Yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi uygulaması ve ciddi COVID-19 enfeksiyonu için riskli hastalar dışında genel olarak rehberlerde gerekli hastalarda İMT'nin devamı önerilmektedir. Tedavi kararı verilirken her hastanın durumu kendine özgü olarak değerlendirilmelidir. Sistemik risk faktörleri, hastanın potansiyel COVID-19 enfeksiyonu durumu, üveitin tipi ve ciddiyeti dikkate alınarak hastalar multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.F.K.D., F.N.Y., İ.T.T., Dizayn: M.F.K.D., F.N.Y., İ.T.T., Analiz veya Yorumlama: M.F.K.D., F.N.Y., İ.T.T., Literatür Arama: M.F.K.D., F.N.Y., İ.T.T., Yazan: M.F.K.D., F.N.Y., İ.T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
2. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e00483.
3. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473-475.
4. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92:814-818.
5. Praveen D, Puvvada RC, M VA. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105967.
6. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:773.
7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95.
8. Kim SW, Kim SM, Kim YK, Kim JY, Lee YM, Kim BO, Hwangbo S, Park T. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Cohort Patients in Daegu Metropolitan City Outbreak in 2020. *J Korean Med Sci*. 2021;36:e12.
9. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020;15:845-852.
10. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020;20:1859-1863.
11. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, Campistol JM, Diekmann F, Ventura-Aguilar P. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20:1875-1878.
12. Liu B, Wang Y, Zhao Y, Shi H, Zeng F, Chen Z. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. 2020;20:1891-1895.
13. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Lawson-Tovey S, Mateus EF, Rush S, Schmajuk G, Simard J, Strangfeld A, Trupin L, Wysham KD, Bhana S, Costello W, Grainger R, Hausmann JS, Liew JW, Siroch E, Sufka P, Wallace ZS, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:859-866.
14. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, Lasky A, Rabinovich CE, Lo MS; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry Investigators. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:9.
15. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018;8:15.
16. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Van Hemelrijck M. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedscience*. 2020;14:1022.

17. Arevalo JF, Lasave AF, Al Jindani MY, Al Sabaani NA, Al-Mahmood AM, Al-Zahrani YA, Al Dhibi HA; KKESH Uveitis Survey Study Group; KKESH Uveitis Survey Study Group. Uveitis in Behçet disease in a tertiary center over 25 years: the KKESH Uveitis Survey Study Group. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:177-184.
18. Lodhi SA, Reddy JL, Peram V. Clinical spectrum and management options in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1399-1406.
19. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:209-213.
20. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugier L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1106-1113.
21. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:158.
22. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology.* 2005;112:1472-1477.
23. Yağcıncı FN, Amer R, Forrester JV. Mycophenolate mofetil in the treatment of ocular inflammation in ANCA-associated vasculitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:249-254.
24. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:290-297.
25. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, Cerón O. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:1-17.
26. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, Levell NJ. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol.* 2019;180:1312-1338.
27. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RWAL, Posthuma CC, van der Meer Y, Bárcena M, Haagsmans BL, Snijder EJ, van den Hoogen BG. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol.* 2013;94:1749-1760.
28. Ghaffari Rahbar M, Nafar M, Khoshdel A, Dalili N, Abrishami A, Firouzan A, Poorrezagholi F, Samadian F, Ziaie S, Fatemizadeh S, Samavat S. Low rate of COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients-A battle between infection and immune response? *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13406.
29. Demir E, Uyar M, Parmaksiz E, Sinangil A, Yelken B, Dirim AB, Merhametsiz O, Yadigar S, Atan Ucar Z, Ucar AR, Demir ME, Mese M, Akin EB, Garayeva N, Safak S, Oto OA, Yazici H, Turkmen A. COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience in Istanbul. *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13371.
30. Rodriguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci EV, Hurtado M, Romero NC, Moreno AR, Valencia D, Velo M, Fornie IS, Sanchez-Fructuoso AI. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transplant.* 2020;20:3173-3181.
31. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:634-641.
32. Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drost C, von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res.* 2012; 165:112-117.
33. B Bossini N, Alberici F, Delbarba E, Valerio F, Manenti C, Possenti S, Econimo L, Maffei C, Pola A, Terlizzi V, Salviani C, Moscato M, Pasquali S, Zambetti N, Tonoli M, Affatato S, Pecchini P, Viola FB, Malberti F, Depetri G, Gaggiotti M, Scolari F; Brescia Renal COVID task force. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: the brescia renal COVID task force experience. *Am J Transplant.* 2020;20:3019-3029.
34. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Faezi T, Akhlaghi M, Ghodsi Z, Ashofteh F, Mohtasham N. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behçet's disease: longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis.* 2014;17:444-452.
35. Durrani K, Papaliodis GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology.* 2004; 111:960-965.
36. Kanellopoulos A, Ahmed MZ, Kishore B, Lovell R, Horgan C, Paneesha S, Lloyd R, Salhan B, Giles H, Chauhan S, Venkatadasari I, Khakwani M, Murthy V, Xenou E, Dassanayake H, Srinath S, Kaparou M, Nikolousis E. COVID-19 in bone marrow transplant recipients: reflecting on a single centre experience. *Br J Haematol.* 2020;190:67-70.
37. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, Dermis E, Direz G, Ferrazzi V, Ristori JM; CRI. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:503-510.
38. 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;121:785-796.
39. Sharma SM, Ramanan AV, Riley P, Dick AD. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease-associated refractory uveitis: efficacy in joint and ocular disease. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:840-841.
40. Ally MR, Veerappan GR, Koff JM. Treatment of recurrent Crohn's uveitis with infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2150-2151.
41. Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, Numaga J. Treatment of recurrent anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57:104-107.
42. Daudén E, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Belinchón I, Gómez-García FJ, Herrera-Acosta E, Ruiz-Genao DP, Ferrán-Farrés M, Alsina M, Baniandrés-Rodríguez O, Sánchez-Carazo JL, Sahuquillo-Torralla A, Fernández-Freire LR, Vilar-Alejo J, García-Donoso C, Carrascosa JM, Herrera-Ceballos E, López-Esteban JL, Botella-Estrada R, Segovia-Muñoz E, Descalzo MA, García-Doval I; BIOBADADERM Study Group. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:139-150.
43. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, Jr., Langhoff W, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:490-501.
44. Queiro Silva R, Armesto S, González Vela C, Naharro Fernández C, González-Gay MA. COVID-19 patients with psoriasis and psoriatic arthritis on biologic immunosuppressant therapy vs apremilast in North Spain. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13961.
45. Bezzio C, Manes G, Bini F, Pellegrini L, Saibeni S. Infliximab for severe ulcerative colitis and subsequent SARS-CoV-2 pneumonia: a stone for two birds. *Gut.* 2020;70:623-624.
46. Din S, Kent A, Pollok RC, Meade S, Kennedy NA, Arnott I, Beattie RM, Chua F, Cooney R, Dart RJ, Galloway J, Gaya DR, Ghosh S, Griffiths M, Hancock L, Hansen R, Hart A, Lamb CA, Lees CW, Limdi JK, Lindsay JO, Patel K, Powell N, Murray CD, Probert C, Raine T, Selinger C, Sebastian S, Smith PJ, Tozer P, Ustianowski A, Younge L, Samaan MA, Irving PM. Adaptations to the British Society of Gastroenterology guidelines on the management of acute severe UC in the context of the COVID-19 pandemic: a RAND appropriateness panel. *Gut.* 2020;69:1769-1777.
47. Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, Lai J. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:153-155.
48. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, Giles T, Lauer AK, Kurz PA, Pasadhika S, Lee ST, de Saint Sardos A, Butler NJ, Tessler HH, Smith JR, Rosenbaum JT. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:481-486.
49. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials

- in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:517-524.
50. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375:932-943.
 51. Valenti M, Facheris P, Pavia G, Gargiulo L, Borroni RG, Costanzo A, Narcisi A. Non-complicated evolution of COVID-19 infection in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis during treatment with adalimumab. *Dermatol Ther.* 2020:e13708.
 52. Tursi A, Angarano G, Monno L, Saracino A, Signorile F, Ricciardi A, Papa A. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut.* 2020;69:1364-1365.
 53. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Guerriero S, Orlando I, Iannone F, Frediani B, Angotti R, Messina M, Galeazzi M, Vannozzi L, Cantarini L, Fabiani C. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:680-683.
 54. Blauvelt A, Paul C, van de Kerkhof P, Warren RB, Gottlieb AB, Langley RG, Brock F, Arendt C, Boehnlein M, Lebwohl M, Reich K. Long-Term Safety of Certolizumab Pegol in Plaque Psoriasis: Pooled Analysis over 3 Years from Three Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Studies. *Br J Dermatol.* 2020;184:640-651.
 55. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, Hanout M, Hassan M, Afridi R, Agarwal A, Halim MS, Do DV, Nguyen QD. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:71-80.
 56. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88-96.
 57. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, Sarsour K, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:456-464.
 58. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, Maurer B, Distler O. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:668-669.
 59. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, Ventura-Aguar P, Bada-Bosch T, Pérez-Flores I, Melilli E, Sánchez-Cámara LA, López-Oliva MO, Canal C, Shabaka A, Garra-Moncau N, Martín-Moreno PL, López V, Hernández-Gallego R, Siverio O, Galeano C, Espí-Reig J, Cabezas CJ, Rodrigo MT, Llinàs-Mallol L, Fernández-Reyes MJ, Cruzado-Vega L, Pérez-Tamajón L, Santana-Estupiñán R, Ruiz-Fuentes MC, Taberner G, Zárraga S, Ruiz JC, Gutiérrez-Dalmau A, Mazuecos A, Sánchez-Álvarez E, Crespo M, Pascual J; Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant.* 2020;20:3182-3190.
 60. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120:777-787.
 61. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, Kajekar R, Delicha EM, Pricop L, Mpopu S. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1993-2003.
 62. Carugno A, Gambini DM, Raponi F, Vezzoli P, Robustelli Test E, Arosio MEG, Callegaro A, Sena P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) rash in a psoriatic patient treated with Secukinumab: is there a role for Interleukin 17? *Dermatol Ther.* 2020;33:e14011.
 63. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020;20:345-346.
 64. Sharmeen S, Elghawy A, Zarlasht F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:680-686.
 65. Sanchez-Piedra C, Diaz-Torne C, Manero J, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, Gonzalez-Gay MA, Gomez-Reino J, Alvaro-Gracia JM; BIOBADASER study group. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:988-990.
 66. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, Sota J, Orlando I, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:298-304.
 67. Sota J, Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Manna R, Cimaz R, Priori R, Talarico R, de Marchi G, Frassi M, Gallizzi R, Soriano A, Alessio M, Cammelli D, Maggio MC, Gentileschi S, Marcolongo R, La Torre F, Fabiani C, Colafrancesco S, Ricci F, Galozzi P, Viapiana O, Verrecchia E, Pardeo M, Cerrito L, Cavallaro E, Olivieri AN, Paolazzi G, Vitiello G, Maier A, Silvestri E, Stagnaro C, Valesini G, Mosca M, de Vita S, Tincani A, Lapadula G, Frediani B, De Benedetti F, Iannone F, Punzi L, Salvarani C, Galeazzi M, Angotti R, Messina M, Tosi GM, Rigante D, Cantarini L; "Working Group" of Systemic Autoinflammatory Diseases of SIR (Italian Society of Rheumatology). Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2233-2240.
 68. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:276-282.
 69. Calabrese LH, Calabrese C. Cytokine release syndrome and the prospects for immunotherapy with COVID-19. Part 2: The role of interleukin 1. *Cleve Clin J Med.* 2020.
 70. Lee JH, Lee CS, Lee SC. Interferon alpha-2a treatment for refractory Behcet uveitis in Korean patients. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:52.
 71. Yağcındag N, Köse HC. Comparison of the Treatment Results for Behçet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:305-314.
 72. Yağcındag N, Yanık Ö, Düzgün N. Efficacy of Infliximab in Patients with Refractory Uveitis Associated with Behcet Disease. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;1:1-5.
 73. Deuter C, Stübiger N, Zierhut M. Interferon- α therapy in noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol.* 2012;51:90-97.
 74. He G, Sun W, Wu J, Cai J. Serial Computed Tomography Findings in a Child with Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Indian Pediatr.* 2020;57:467-468.
 75. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, Zhang Z, Liu C, Li L, Wang C, Zhang G, Li J, Dai Y, Yang J, Han W. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92:683-687.
 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; 100:782-786.
 77. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M, Meese H, Foster CS. Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina.* 2018;38:395-402.
 78. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Akhlaghi M, Faezi T, Naderi N. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 2010;13:246-252.
 79. Lerman MA, Rabinovich CE. The Future Is Now: Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis. *Paediatr Drugs.* 2015;17:283-301.
 80. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple

- Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2019;77:184-191.
81. Nuño L, Novella Navarro M, Bonilla G, Franco-Gómez K, Aguado P, Peiteado D, Monjo I, Tornero C, Villalba A, Miranda-Carus ME, De Miguel E, Bogas P, Castilla-Plaza A, Bernad-Pineda M, García-Lorenzo E, Rodríguez-Araya T, Balsa A. Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1659-1661.
 82. Schulze-Koops H, Krueger K, Vallbracht I, Hasseli R, Skapenko A. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020;2021:218075.
 83. Houot R, Levy R, Cartron G, Armand P. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? *Eur J Cancer.* 2020; 136:4-6.
 84. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, Perrigüey M, Demortiere S, Pelletier J, Audoin B; Under the aegis of OFSEP. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the COVID-19 pandemic and beyond? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:825.
 85. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, Deslandre CJ, Falcini F, Alessio M, La Torre F, Denisova E, Martini G, Nikishina I, Zulian F. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol.* 2016;43:2068-2073.
 86. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1987-1997.
 87. Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández Ó, Ionete C, Massacesi L, Meuth SG, Mitsikostas DD, Pardo G, Simm RF, Traboulsee A, Choudhry Z, Daizadeh N, Compston DAS; CAMMS223, CAMMS03409, and TOPAZ Investigators. *J Neurol.* 2020;267:3343-3353.
 88. Isaacs JD, Hale G, Waldmann H, Dick AD, Haynes R, Forrester JV, Watson P, Meyer PA. Monoclonal antibody therapy of chronic intraocular inflammation using Campath-1H. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:1054-1055.
 89. Dalla Costa G, Leocani L, Montalban X, Guerrero AI, Sørensen PS, Magyar M, Dobson RJB, Cummins N, Narayan VA, Hotopf M, Comi G; RADAR-CNS consortium. Real-time assessment of COVID-19 prevalence among multiple sclerosis patients: a multicenter European study. *Neurol Sci.* 2020;41:1647-1650.
 90. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395:e39.
 91. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29:7-16.
 92. Ma D, Chen CB, Jhanji V, Xu C, Yuan XL, Liang JJ, Huang Y, Cen LP, Ng TK. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. *Eye (Lond).* 2020;34:1212-1219.
 93. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:391-395.
 94. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92:589-594.
 95. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138:575-578.
 96. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:1959-1963.
 97. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L, Spitzer MS, Schultheiss M. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:721-725.
 98. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R, Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020; 395:1610.
 99. Vavvas DG, Sarraf D, Sadda SR, Eliott D, Ehlers JP, Waheed NK, Morizane Y, Sakamoto T, Tsilimbaris M, Miller JB. Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. *Eye (Lond).* 2020;34:2153-2154.
 100. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol.* 2021;93:139-140.
 101. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018; 125:757-773.
 102. Zierhut M, De Smet MD, Gupta V, Pavesio C, Nguyen QD, Chee SP, Cunningham ET, Agrawal R. Evolving Consensus Experience of the IUSG-IOIS-FOIS with Uveitis in the Time of COVID-19 Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28:709-713.
 103. Gupta V, Rajendran A, Narayanan R, Chawla S, Kumar A, Palanivelu MS, Muralidhar NS, Jayadev C, Pappuru R, Khatri M, Agarwal M, Aurora A, Bhende P, Bhende M, Bawankule P, Rishi P, Vinekar A, Trehan HS, Biswas J, Agarwal R, Natarajan S, Verma L, Ramasamy K, Giridhar A, Rishi E, Talwar D, Pathangey A, Azad R, Honavar SG. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68:962-973.
 104. Smith JR, Lai TYY. Managing Uveitis during the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmology.* 2020;127:65-67.
 105. Hung JCH, Li KKW. Implications of COVID-19 for uveitis patients: perspectives from Hong Kong. *Eye (Lond).* 2020;34:1163-1164.
 106. Thng ZX, De Smet MD, Lee CS, Gupta V, Smith JR, McCluskey PJ, Thorne JE, Kempen JH, Zierhut M, Nguyen QD, Pavesio C, Agrawal R. COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br J Ophthalmol.* 2020;105:306-310.
 107. Stanescu-Segall D, Sales de Gauzy T, Reynolds R, Faes L, Pohlmann D, Pakzad-Vaezi K, Ting D, Saadoun D, Ambati J, Loewenstein A, Bodaghi B, de Smet MD, Touhami S. Expert opinion on the management and follow-up of uveitis patients during SARS-CoV-2 outbreak. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:651-657.
 108. Agrawal R, Testi I, Lee CS, Tsui E, Blazes M, Thorne JE, Okada AA, Smith JR, McCluskey PJ, Kempen JH, Tappeiner C, Agarwal M, Bodaghi B, Nguyen QD, Gupta V, De Smet MD, Zierhut M, Pavesio C; COVID-19 IMT Study Group. Evolving consensus for immunomodulatory therapy in non-infectious uveitis during the COVID-19 pandemic. *Br J Ophthalmol.* 2020;105:639-647.
 109. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, Combe B, Galli M, Gossec L, Iagnocco A, Isaacs JD, Mariette X, McInnes I, Mueller-Ladner U, Openshaw P, Smolen JS, Stamm TA, Wiek D, Schulze-Koops H. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:851-858.
 110. Espinosa G, Araujo O, Amaro S, Bodro M, Moreno PJ, Moreno R, Ugarte A, Cervera R. COVID-19 and Behçet's disease: clinical case series. *Ann Rheum Dis.* 2020;2020:217778.
 111. Yurttas B, Oztas M, Tunc A, Balkan İİ, Tabak OF, Hamuryudan V, Seyahi E. Characteristics and outcomes of Behçet's syndrome patients with Coronavirus Disease 2019: a case series of 10 patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15:1567-1571.