

Enfeksiyöz Olmayan İntraoküler İnflamasyonların Kontrolünde Yeni Seçenekler: Biyolojik Ajanlar

New Treatment Alternatives in the Management of Non-Infectious Intraocular Inflammations: Biologic Agents

Sinan Emre, İlkur Tuğal Tutkun*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

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

Özet

Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde son yıllara kadar genel olarak immün sistemi baskılayan ilaçlar kullanılmaktaydı. Ancak gen mühendisliğindeki gelişmeler, inflamatuvar süreçte yer alan özgün molekülleri hedefleyen proteinlerin sentezini ve bu proteinlerin terapötik olarak kullanılmasını mümkün kılmıştır. Genel olarak protein yapısındaki bu ajanlar biyolojik ajanlar olarak adlandırılmışlardır. Oftalmologların biyolojik ajanlar ile tecrübeleri sınırlı olsa da, bu ajanlar romatoloji ve dermatoloji başta olmak üzere diğer disiplinler tarafından yoğun biçimde kullanılmaktadırlar. İnterferon, infliximab ve adalimumab başta olmak üzere birçok biyolojik ajanın üveit hastalarında kullanımı ile ilgili literatür verisi olmasına rağmen henüz bu endikasyonda ruhsatlı kullanımları yoktur. Ayrıca bu ajanların kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken güvenlik önlemleri ve önemli risk faktörleri mevcuttur. Bu derlemenin amacı, dirençli üveit hastalarında kullanılabilen biyolojik ajanlar konusunda güncel ve kapsamlı bilgi sunmaktır. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 243-55*)

Anahtar Kelimeler: İnfliximab, adalimumab, etanercept, biyolojik ajanlar, üveit

Summary

Conventional immunosuppressive agents have been traditionally used for the treatment of noninfectious uveitis. Recent developments in genetic engineering have made it possible to synthesize proteins that target specific molecules playing role in the inflammatory response. These agents are generally in protein structure and are named biologic agents. While there is limited experience with biologics in the field of ophthalmology, they are commonly used in other disciplines such as rheumatology and dermatology. Although considerable data have accumulated in the uveitis literature regarding the use of biologic agents, including mainly interferon, infliximab, and adalimumab, their use for this indication is still off-label. Moreover, there are certain precautions that have to be taken into account, as well as important safety issues associated with their use. The purpose of this paper is to present an updated comprehensive review of biologic agents that may be used for the treatment of refractory uveitis. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 243-55*)

Key Words: Infliximab, adalimumab, etanercept, biologic agents, uveitis

Giriş

Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde kullanılmakta olan immunsupresan ajanlar, bağışıklık sistemini genel olarak baskılamakta veya saptırmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinin sebep oldukları ciddi yan etkiler ile tedaviye dirençli olgular, hekimleri yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Son yıllarda araştırılan biyolojik ajanlar, inflamatuvar süreçteki öz-

gün molekülleri (proteinleri) etkileyerek bağışıklık sisteminde daha sınırlı ancak etkin bir tedavi sağlamaktadırlar. Biyolojik ajanlar, moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir. Bu ajanların büyük çoğunluğu monoklonal antikorlardır. Şu an için enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde başlıca kullanılan biyolojik ajanlar 3 grupta sınıflandırılabilir; i. İnterferon- α , ii. TNF- α antagonistleri ve iii. Çeşitli sitokin veya yüzey membran proteini gibi farklı hedeflere yönelik antikorlar veya füzyon proteinleri.

Son yıllarda biyolojik ajanların üveit tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda yazının yayınlandığı izlenmektedir. Ancak diğer endikasyonlardaki, [özellikle romatoid artrit (RA), juvenil idiopatik artrit (JIA), ankilozan spondilit, psoriatik artrit], büyük, randomize, kontrollü yayınların aksine, literatürdeki oftalmolojik yayınlar genellikle vaka sunumu, küçük seri veya kontrolsüz çalışmalar şeklindedir. İnternette www.clinicaltrials.gov veri tabanında Kasım 2010 itibarıyla üveit ile ilgili 160'dan fazla araştırmanın devam ettiği ve biyolojik ajan tedavilerinin de bu sayının önemli bir kısmından sorumlu olduğu görülmektedir. Ancak aynı veri tabanında RA ile ilgili görülen çalışma sayısı üveit çalışmalarının yaklaşık altı katı kadardır ve bu çalışmaların da yine büyük bir kısmı biyolojik ajanlar ile ilgilidir.

Üveit literatüründe biyolojik ajanların geleneksel immünespresan tedaviler ile veya kendi aralarında kıyaslandığı çalışmalar henüz bulunmadığı için bu ajanların ne zaman kullanılmaya başlanması, hangi ajanın hangi dozda kullanılması ve tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiği gibi pek çok sorunun yanıtı net olarak verilememektedir. Bu belirsizlikler ve fiyat dezavantajları sebebiyle, şu an için bu ajanlar çoğunlukla geleneksel tedavi ajanları ile yanıt alınamayan enfektif olmayan üveitler de tercih edilmektedir. Ancak bu ajanlar ile elde edilen olumlu sonuçlar, özellikle Behçet hastalığında, hekimleri bu ajanları daha erken dönemlerde kullanma konusunda cesaretlendirmektedir.¹

1. Interferon-Alfa

Interferon-alfa (IFN- α) başlangıçta antiviral özellikleri sebebiyle üretilmiş bir sitokin olup immunmodulator özelliklerinden dolayı, özellikle Behçet hastalığı ve multipl skleroz (MS) tedavisinde kullanılmaktadır. IFN- α lökositler tarafından üretilmekte ve antikor üretimini değiştirmenin yanında, lenfosit proliferasyonunu azaltmakta, T-hücre kökenli ve NK-hücreli sitotoksitesiyi arttırmaktadır.² Uygulanma biçimi cilt altına enjeksiyon şeklindedir. Bu ajanla özellikle, klasik tedavilere dirençli oküler inflamasyonlu Behçet hastalarında çok ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda ülkemizden yayınlanan ilk seride klasik tedaviye dirençli Behçet olgularının %36,4'ünde tam remisyona ulaşılmıştır. Hastaların %91'inde tam veya kısmi remisyona sağlanırken, sadece %9'unda yanıt alınamamıştır.³ Yakın zamanda, Sobacı ve ark.⁴ tarafından yayınlanan yeni bir çalışmada IFN- α tedavisi ile ortalama atak sayısının yıllık 3,6'dan 0,56'ya azaldığı ve olguların %28'inde tam remisyona sağlandığı belirtilmiştir. Tedaviye yanıt oranları çeşitli yayınlarda %82-92 arasında bildirilmektedir.³⁻⁶

Öte yandan bu ajanın Behçet hastalığı dışında non-enfeksiyöz idiopatik üveit, birdshot korioretinopati gibi farklı endikasyonlarda da başarılı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.⁷

IFN- α kullanımına bağlı olarak, nezle-benzeri kırıklık hali, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, trombositopeni, depresyon, psoriaziste kötüleşme ve enjeksiyon sahası ülserleri yan etki olarak tanımlanmakla birlikte, ciddi depresyon dışında genel olarak ilaç bırakılmayı gerektirecek ciddiye sorunlar olarak görülmemektedirler.

2. TNF Antagonistleri

Deneyel cerrahi modelleri ile yapılan çalışmalar, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın üveit gelişiminde kilit rol oynadığını göstermektedir. Sıçanlarda yapılan endotoksin üveiti çalışmalarında TNF- α 'nın humor aköz ve serum da artmış olduğu gösterilmiştir.⁸ İntravitreal TNF- α enjeksiyonunun, fare ve sıçanlarda akut üveiti tetiklediği gösterilmiştir.^{9,10} İnsanda yapılan çalışmalarda ise serumda artan TNF- α düzeyi tekrarlayan kronik ataklar ile ilişkili bulunmuştur.¹¹ Bu sebeple TNF- α düzeyini azaltacak veya fonksiyon görmesini engelleyecek ajanların kullanımı intraoküler inflamasyonların tedavisinde direkt patogeneze aktif rol alan sitokini hedef aldığından mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir.

Biyolojik anti-TNF ilaçlar ile 1990'lardan itibaren yapılan çalışmalar toplumun %2-3'nü etkileyen eklem, cilt, barsak ve gözü tutan non-enfeksiyöz inflamasyonlarda TNF- α 'nın rolünü pekiştirmiştir. Nisan 2009'a kadar 2 milyondan fazla hastaya anti-TNF ajanlarla (çözünbilir TNF reseptörü etanersept, monoklonal antikorlar infliximab ve adalimumab) tedavi uygulanmıştır.¹²

Başlıca TNF antagonistleri infliximab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab'tır. Etanersept dışındaki ajanlar anti-TNF antikorları veya türevleridir. Doğal antikorlar tek kökenden gelen B hücrelerince üretilirler ve bu hücreler özgün ağır ve hafif zincirlerin kovalent bağları ile birleşmesiyle oluşan özgün antikor molekülünü oluştururlar. Ancak genetik mühendisliği ile geliştirilmiş olan antikorlar yapısal olarak doğal formlarına benzemekle beraber, gen bölünmeleri veya mutasyonları uyararak oluşturulurlar. İnfliximab, adalimumab ve golimumab tam-uzunlukta bivalent IgG antikorları iken, certolizumab monovalent bir Fab1 antikor parçasının, kovalent olarak polietilen glikol ile bağlanmasıyla oluşmuştur. Certolizumab'ın yapısındaki bu değişiklikler molekülün kompleman bağlama gibi etkilerini ortadan kaldırırken, çözünürlük ve yarı-ömür artışı avantajları olarak izlenmektedir. Etanersept ise genetik mühendisliğinin ürünü olan bir füzyon proteindir ve insan

TNF reseptörü 2 (TNFR2)'nin hücre zarı dışındaki yapısının insan IgG1 proteinin Fc kısmı ile kaynaşmasından elde edilmiştir. Etanersept diğer TNF antagonistlerinden farklı olarak TNF yanında LT α 3'ü de bağlamaktadır. Ancak bu bağlanmanın in vivo sonuçları ve fonksiyonel etkileri şu an için net olarak bilinmemektedir.¹³

İnfliksımab'ın intravenöz uygulanmasından dolayı, elde edilen tepe serum konsantrasyonu, adalimumab ve etanerseptte göre 13-40 kat daha yüksektir. İnfliksımab'ın 3mg/kg dozunda 8 haftada bir uygulanmasından sonra tepe ilaç konsantrasyonu, en düşük ilaç konsantrasyonunun 50 katıdır ancak tedavinin 8. haftasında hastaların %20-30'unda, ilaç serumda tespit edilemeyecek düzeylere inmektedir. En düşük ilaç konsantrasyon değerlerinin ilacın klinik ve farmakodinamik (CRP seviyesi) cevapları ile ilişkili ve paralel seyrettiği, düşük infliksımab konsantrasyonlarında etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir.¹³

Etanersept, infliksımab ve adalimumab'a göre daha düşük yanılma ömrüne sahiptir. İlaç subkutan olarak haftada iki defa 25 mg veya haftada bir 50 mg olarak uygulanmaktadır. Tepe plazma konsantrasyonuna 48-60 saatte ulaşmaktadır. Ajanın sürekli ve istikrarlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşması için 2-4 doz ilaç uygulamasına ihtiyaç vardır. RA hastalarında 5 haftalık etanersept tedavisinden sonra ajanın sinovial sıvıdaki konsantrasyonunun serum seviyesine ulaştığı gösterilmiştir. Ajanın barsak mukozası ve ciltte de yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, ilacın Crohn hastalığı, psoriasis veya üveit tedavilerindeki başarısızlığında düşük doku penetrasyonun geçerli bir mazaret olamayacağını ortaya koymaktadır.¹³

Adalimumab, 40 mg subkutan olarak 2 haftada bir uygulanarak, sürekli ve istikrarlı 4-8 μ g/mL serum konsantrasyonu sağlar ki, bu konsantrasyon etkili serum konsantrasyonunun 3-7 katından daha yüksektir. Bu bilgiler enjeksiyon aralarındaki konsantrasyonun terapötik etkinliğini koruduğunu göstermektedir.¹³ RA hastalarında yapılan doku penetrasyonu çalışmaları yeterli ilaç konsantrasyonunun sağlandığı, sinovial sıvıdaki ilaç konsantrasyonunun serumun %31-96'sına ulaştığını ve radyosintigrafi çalışmaları adalimumab'ın eklem dokularına kısa sürede yerleştiğini göstermiştir.^{14,15}

TNF- α Blokörlerinin Etki Mekanizmaları

Inflamasyon ve hastalık patogeneplerinde hem çözünebilir (soluble-sTNF) hemde hücre zarı duvarındaki (transmembran-tmTNF) TNF rol oynadığı için, ideal bir TNF antagonistinin her ikisini de bloke etmesi gerekir. Son çalışmalar TNF antagonistlerinin sTNF'i nötralize etme potansiyellerinin farklı olabileceğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar etanersept ve certolizumab'ın benzer potansiyelleri olduğunu ve bu potansiyelin inflik-

simab ve adalimumab'a göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. İlaçlar yüksek konsantrasyon düzeylerinde iken, sTNF'i nötralizasyon potansiyelleri benzer iken, düşük konsantrasyonlarda etanersept'in potansiyeli çok daha yüksektir.¹³

Yapılan çeşitli çalışmalarda TNF antagonistlerinin tmTNF'e bağlanarak sitokin üretimini azalttığı saptanmıştır. İnfliksımab ve adalimumab'ın çeşitli interlökin üretimlerini azalttığı ancak bu etkinin etanersept için sınırlı olduğu ortaya konmuştur. Sitokinler üzerindeki bu etki farklılığı da ilaç etkileşimlerinin farklı bir sebebi olabilir.

Crohn hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar infliksımab tedavisi sonrasında apoptotik T hücre ve monosit sayılarının tedaviden sonra 2 saat içerisinde arttığını ve bu etkinin 4 haftaya kadar sürdüğünü göstermiştir. Benzer şekilde RA ve psoriasis hastalarında da TNF antagonistlerinin cilt ve sinovial yapılarda apoptotik hücre sayılarını arttırdığı gösterilmiştir.¹³

Etanersept

Etanersept (Enbrel®) bir çözünebilir TNF- α reseptörü olup, TNF- α 'yı bağlayarak nötralize eder. Bir füzyon proteini olan etanersept, insan IgG1'nin Fc kısmı ile TNF- α reseptörü 2'nin ekstraselüler bağlayıcı kısmının genetik mühendisliği ile birleştirilmesi ile elde edilmiştir. Etanersept cilt altına uygulanmakta ve enjeksiyon sahasından yavaşça emilmektedir. Biyoyararlanım oranının yaklaşık %60 olduğu ve tepe konsantrasyon düzeyine 51 saatte ulaştığı, eliminasyon yarı-ömrünün 68 saat olduğu bildirilmiştir. İlaç proteolitik döngü içerisinde metabolize edilerek idrar ve safra ile atılmaktadır.¹⁶

Etanersept TNF- α aktivitesini, bu proinflatuar sitokine bağlanarak engellemektedir. İlaç gen mühendisliği ile elde edilen bir füzyon proteini olduğu için etki süresi kanda normalde bulunan bloke edici reseptörlere göre çok daha uzundur. İlaç 25 ve 50 mg'lık formülasyonlarda liyofilize toz hali, önceden hazırlanmış toz ve otoenjeksiyon gibi farklı uygulama seçenekleri hastalara sunulmuştur.¹⁶

İlaç 1998 yılında RA'te kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır. Ayrıca JIA, psoriasis, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonları için de FDA tarafından endikasyon almıştır. İlacın bu endikasyonlarda kullanımında başarılı sonuçlar alınmakla birlikte literatürdeki genel kanı ilacın üveiti indüklediği yönündedir.¹⁷⁻¹⁹ Bu konuda yapılan çalışmalarda üveit harici çeşitli endikasyonlar nedeniyle etanersept kullanan hastalarda üveit sıklığı artarken, infliksımab veya adalimumab kullanılan gözlerde üveit sıklığının azaldığı bildirilmiştir.²⁰⁻²¹

RA, psoriasis gibi pek çok hastalıkta etanersept ve infliksımab benzer etkinlik gösterse de üveitte ve Crohn

hastalığında etanersept şu an için tercih edilmemektedir. Genel kanı etanerseptinin Crohn hastalığı, Wegener granulomatozu ve sarkoidoz gibi granülatöz hastalıklarda başarısız olduğu şeklindedir.¹³

Etanersept, infliksimab ve adalimumab TNF- α inhibitörleri olarak bilinmektedirler. Lim ve arkadaşları, etanerseptin üveitteki etkinliğinin diğerlerinden daha düşük olmasını, TNF- α üzerindeki potansiyel etkisiyle açıklamışlardır. Çünkü diğer iki ajanın bu sitokin üzerine bir etkisi bulunmamaktadır.²⁰ Bu konudaki diğer bir teori de, çözünebilir bir reseptör olan etanerseptin, göz içinde bağlandığı TNF- α 'nın yarı ömrünü uzatarak üveit potansiyelini arttırmış olabileceğidir.²⁰ Bu etkinlik farklılığı ile ilgili ileri sürülen bir diğer teori ise, etanerseptin T-hücrelerinin sitokinlere olan yanıtını arttırırken, infliksimabın azalttığı şeklindedir.²²

Bu ilacın şu an için üveit tedavisinde yeri olmamakla birlikte, ilacın mutlak kontraendikasyonları; hamilelik ve emzirme, aktif enfeksiyon (tuberküloz ve kronik aktif hepatit B dahil), konjestif kalp yetmezliği (Grade III, IV) iken, relatif kontraendikasyonları; HIV veya AIDS varlığı, Hepatit C, konjestif kalp yetmezliği (Grade I veya II), demyelinizan hastalıklar, maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar ve canlı aşılardan bildirilmiştir.¹⁶

İnfliksimab

İnfliksimab (Remicade®), monoklonal antikor yapısında bir TNF antagonisti olup, TNF- α 'ya yüksek bir affinite ve özgünlük ile bağlanmaktadır. İnfliksimab şimerik yapıda bir antikor olup, Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare kökenlidir.¹⁶

İnfliksimab (ve adalimumab) TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonlarını, sTNF- α ve tmTNF- α (T hücreleri ve diğer immün kökenli hücrelerin dış membranlarında bulunan) bağlanarak veya TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasına engel olarak baskırlar. Ayrıca infliksimab ve adalimumab'ın inflamatuvar süreçlerde yer alan hücrelerin lizisine yol açma etkisi varken, etanerseptin böyle bir etkisi bulunmamaktadır.

İnfliksimab, FDA tarafından ankilozan spondilit, Crohn Hastalığı, çocukluk çağı Crohn hastalığı, psoriasis, psoriatik artrit, RA ve ulseratif kolit için endikasyon almış bulunmaktadır. Ancak hastalığın Behçet hastalığı gibi farklı endikasyonlarda kullanımı ile de başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar mevcuttur.²³⁻²⁶

TNF antagonistleri genellikle geleneksel tedavilere dirençli olgularda kullanılmakla beraber Behçet hastalarında infliksimab ile siklosporinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada tedavi öncesi ortalama üveit atak sayılarının her iki grupta 3,1 olduğu ancak 6 aylık tedavi süresinde bu sayıların infliksimab grubunda 0,4, sik-

losporin grubunda 1,2 olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Yazarlar infliksimabın atak sayısına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha güçlü olduğunu ancak görsel kazanım açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmiştir.²⁷ Başka bir çalışmada Behçet hastalarında ilaç dozu ile klinik etki arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁸

Behçet hastalığında ajanın intraoküler inflamasyonu kontrol etmesi yanında hastalığın nörolojik eklem, barsak ve genital tutulum gibi farklı dokulardaki bulgularını kontrol etmede başarılı olduğu gösterilmiştir.²⁹⁻³¹

Vogt-Kayanagi-Harada (VGH) hastalığı, JIA, sklerit, ankilozan spondilit, psoriasis gibi çok farklı etyolojilere bağlı intraoküler inflamasyonların infliksimab ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir.³²⁻³⁷ Ayrıca farklı endikasyonlarla non-enfektif intraoküler inflamasyonu bulunan olgularda ilacın intravitreal uygulandığında makula ödeminde ve görme keskinliği üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.³⁸ Ancak diabetik makula ödemi veya yaşa bağlı makula dejeneransı olgularında intravitreal infliksimab enjeksiyonunun iyi tolere edilemediği ve retinaya toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir.³⁹

İlacın intravenöz uygulama dozu 5mg/kg olup, ilaç piyasada 100 mg liyofilize toz halinde bulunmaktadır. İlaç diğer ajanlardan farklı olarak damar yolundan uygulandığı için, hastane koşullarında uygulama gerektirir. İnfliksimab 0, 2, ve 6. haftalaradaki yükleme dozlarından sonra 8 haftada bir idame tedavisi şeklinde uygulanmaktadır. Toz halindeki ajanın çözüldükten sonra 250 ml'lik serum fizyolojik içerisinde tatbiki önerilmektedir. Hazırlanan ilacın 3 saat içerisinde uygulanması gereklidir.¹⁶

Tek doz infliksimab enjeksiyonunun 118 μ g/ml'lik serum konsantrasyon düzeyi yarattığı ve ortalama yarılanma ömrünün 8,5-9 gün olduğu bildirilmiştir. Ajanın diğer immunsupresifler ile kombinasyonu fırsatçı enfeksiyonlar için riski arttırmaktadır. Ancak düşük-doz metotreksat (7,5-10 mg/hafta) ile kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁶ Bu kombinasyonun ajana karşı gelişebilecek immün reaksiyonu azalttığı düşünülmektedir.^{16,40}

İnfliksimaba yanıtız hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastalarda infliksimab'a yönelik antikorlar gelişebileceğini ve olumlu yanıt veren hastalara göre bu hastalarda ajanın karaciğer ve dalakda daha fazla tutulduğunu ortaya koymuştur.⁴¹ Ankilozan spondilit hastalarında infliksimab ve etanersept kullanımının akut ön üveit atakları üzerine etkisinin plasebo ile karşılaştırılarak incelendiği bir meta-analiz çalışmasında her iki ajanında üveit sıklığını anlamlı şekilde azalttığını ancak farkın infliksimab

grubunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir.⁴² Öte yandan Guignard ve ark. spondilartropatiler sebebiyle TNF antagonisti kullandıkları 266 hastanın retrospektif analizinde etanersept kullanılan hastalarda üveit sıklığında herhangi bir azalma olmazken, infliksimab ve adalimumab kullanılan hastalarda üveit sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir. Ancak bu yayında infliksimab tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi üveit atağı/100 hasta-yılı sıklığı 47,4 iken tedavi sonrası 9,0'a azalma gösterirken, adalimumab grubunda tedavi öncesi üveit atağı/100 hasta-yılı sıklığı 60,5'ten 0'a inmiş olup, adalimumab tedavisi uygulanan hiçbir gözde üveit atağı izlenmediği bildirilmiştir.⁴³ İlacın mutlak ve göreceli kontraendikasyonları etanersept için verilenler ile benzerdir.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) yalnız insan peptidlerini içeren rekombinant bir insan monoklonal Ig G1 antikordur. Ajan TNF- α ile özgün şekilde bağlanarak, TNF- α 'nın hücre yüzeyi reseptörleri p55 ve p75 ile bağlanmasına engel olur. Ayrıca adalimumab, TNF tarafından uyarılmış olan biyolojik cevapları da baskılar. Adalimumab tedavisi sonrasında inflamasyonun akut faz reaktanları olan CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve kan sitokin düzeylerinin hızla düştüğü bildirilmiştir. Sağlıklı insanlarda 40 mg cilt-altı enjeksiyonundan 131±56 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaştığı görülmüştür. Biyoyararlılık oranı %64'tür. Ortalama yarılanma ömrü 5mg/kg sonrasında 11,8 gün iken, 10mg/kg için 13,3 gün olduğu için genel uygulama 1-2 hafta da cilt altına enjeksiyon şeklindedir.¹⁶

Bu ajanın Behçet hastalığında intraoküler inflamasyon kontrolünde başarılı olduğu bildirilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁶ Bawazeer ve Raffa 11 hastalarının 10'unda 4 haftalık bir tedavi süresince intraoküler inflamasyonun tamamen kontrol altına alınabildiğini bildirmişlerdir.⁴⁶ Ajanın intraoküler inflamasyon dışında nörolojik, barsak, eklem ve mucoza tutulumlarında da çok etkili olduğu bildirilmektedir.⁴⁵ Adalimumab ile Behçet hastalığı dışında psoriasis, JIA, ankilozan spondilit gibi farklı endikasyonlarda intraoküler inflamasyonun başarı ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir.^{35,36,47,48}

Biester ve ark.⁴⁹ çocukluk çağı üveitlerinde yaptıkları bir çalışmada, 17'sinde JIA, birinde ise idiopatik üveit bulunan 18 olguluk serilerinde adalimumab ile üveitin tamamen kontrol altına alınma sıklığını %88,8 (16/18) bildirmişlerdir. Bu seride üveiti tam olarak kontrol altına alınamayan 2 hastanın birinde kısmi remisyona sağlanırken, bir hastada tedaviye yanıt alınmadığı bildirilmiştir. Tedaviye yanıtız olan hastadaki üveit tablosunun infliksimab ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada artrit tutulumunda başarı

oranı (%62,5) üveitteki başarı oranına göre düşük bulunmuştur. Ancak artrit klinik yanıt ortalama üç haftada elde edilirken, üveitte klinik tablonun düzelmesi ortalama 6 haftada sağlanmaktadır.

İnfliksimab'ın aksine adalimumab'ın intravitreal enjeksiyonunun retina kalınlığı veya görme keskinliği üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.⁵⁰ Çeşitli yayınlar da farklı etiyojiler için biyolojik ajan kullanılırken diğer bir ajana geçişin gerek primer hastalığın gerekse eşlik eden üveitin kontrolünü sağladığı ve adalimumab'ın daha etkili olabildiği görülmektedir.^{44,51} İlacın mutlak ve göreceli kontraendikasyonları etanersept için verilenler ile benzerdir.¹⁶

Golimumab

TNF- α aktivitesini engelleyen diğer bir humanize anti-TNF- α -monoklonal antikor da çözülmüş ve transmembran TNF- α 'yı bağlayabilen Golimumab (Simponi®)'tir. Bu ajan, ABD ve Kanada'da RA, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonları için ruhsatlandırılmıştır.¹⁶

Preklinik çalışmalar insanda TNF- α aktivitesinin basılanmasının infliksimab'a göre golimumab ile çok daha düşük konsantrasyonlarda sağlanabildiğini ortaya koymuştur. Çift-kör, randomize yapılmış araştırmada, RA'yi kontrol etmede metotreksat ile golimumab kombinasyonunun yalnız metotreksata göre çok daha etkin olduğu gösterilmiştir.⁵² Ayrıca metotreksata rağmen RA aktivasyonu kontrol edilemeyen hastalarda yapılmış olan Faz II çalışması, ilk cilt-altı enjeksiyonundan 2 hafta sonra RA'in bulgu ve semptomlarının azaldığını ortaya koymuştur.⁵³ Bu ajanın üveit hastalarında kullanımı ile ilgili bir bilgi henüz literatürde bulunmamaktadır.

Certolizumab Pegol

Certolizumab (Cimzia®) özellikle Crohn hastalığı ve RA endikasyonlarında kullanılmak üzere TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir humanize monoklonal antikordur. Ajanın yapısında klasik olarak antikor yapısında bulunan Fab kısmı uzaklaştırılırken geride kalan Fc bölgesine polietilen glikol ilave edilmiştir. Bu ilavenin amacı Fc kısmı uzaklaştırılarak küçülen protein yapının azalmış yarı-ömrünü uzatmak ve immunojenitesini azaltmaktır. İnsandaki yarı ömrü 13 gün olup, ayda bir cilt-altı enjeksiyon şeklinde uygulanabilmektedir.⁵⁴ Ajanın yapısında diğer ajanlarda olduğu gibi Fc bölgesi olmadığı için, bu ajanın vitro kompleman aktivasyonu, antikora bağımlı hücresel sitotoksikite veya apoptosis indüklememektedir.⁵⁴⁻⁵⁶ Ajanın basitleştirilmiş yapısının bir diğer avantajıda üretiminde E.Coli gibi bir bakteri kullanılarak çok daha ucuz mal edilebilmesidir.⁵⁴ Literatürde bu ajan en çok Crohn hastalığı ve RA üzerinde araştırılmıştır ve her iki tabloda da etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^{57,58}

3. Diğer Biyolojik Ajanlar

Daclizumab

Daclizumab (Zenapax®), başta aktif T hücreleri olmak üzere immün sistemdeki hücreler üzerinde bulunan, IL-2 reseptörü üzerinde bulunan alfa alt-unitesi (CD25)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Daclizumab'ın öncelikle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ve diğer kalp, pankreas, karaciğer gibi solid organ nakillerinde akut rejeksiyonu önlemede başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca human T-cell virus-1 (HTLV-1) ile ilişkili löseminin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁹

Yeh ve ark.⁶⁰ VKH hastalığı, Birdshot koroidoretinopati ve idiopatik non-enfektif intraoküler inflamasyon sebebiyle inflamasyonun kontrol edilemediği 5 hastada daclizumab'ı 0. günde 8 mg/kg, 14. günde 4 mg/kg yükleme dozlarını intravenöz uyguladıktan sonra 4 hafta arayla idame dozlarını 2 mg/kg subkutan olarak uyguladıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar 12 aylık takibi dolmayan dört hastalarında da inflamasyon tamamen kontrol alınırken ilaca bağlı ciddi bir yan etki görmediklerini bildirmişlerdir. Ancak aynı grubun standart tedavi alan Behçet hastalarında ilave daclizumab tedavisini plasebo ile karşılaştırdıkları yayınlarında, daclizumab ilavesinin intraoküler inflamasyonun kontrolünde plaseboya göre anlamlı bir fayda sağlamadığı kaydedilmiştir.⁶¹ Nussenblatt ve ark. non-enfektif (İdiopatik, VKH, sarkoidoz) intraoküler inflamasyonu olan 10 hastalık serilerinde ajanın başarı oranını %80 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar 1 yıllık süre içerisinde hiçbir hastada ajana karşı antikor gelişmediğini vurgulamışlardır.⁶²

Literatürde bu ajana çocukluk çağı üveitlerinde sarkoidoz, keratoüveit veya idiopatik üveit ve JIA endikasyonlarında^{36,63} erişkinlerde ise MS, sarkoidoz, idiopatik üveit ve VKH endikasyonlarında^{62,64} kullanan yayınlar mevcuttur. Bu ajan ile en sık bildirilen yan etkiler ise yorgunluk, baş ve karın ağrısı, bulantı, geçici lökopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, vücutta ekzematöz döküntü ve HZV aktivasyonu olarak bildirilmiştir.⁶²⁻⁶⁴

Alefacept

Alefacept, T hücreleri üzerindeki CD2 reseptörüne karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış bir IgG1 antikorudur. Alefaceptin bağlanması efektör T hafıza hücrelerinin aktivasyonuna engel olmaktadır. Ayrıca T hücrelerinde apoptosizi uyararak efektör T hafıza hücrelerinde selektif bir azalmaya sebep olarak, inflamatuvar süreci değiştirmektedir. Alefacept 12 hafta süresince haftada bir 15 mg kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.¹⁶ Bu ajan şu ana kadar temel olarak Psoriasis tedavisinde uygulanmaktadır.^{16,65}

Efalizumab

Efalizumab, lökosit fonksiyon-ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in alt-parçası olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Efalizumab'ın CD11a'ya bağlanması, LFA-1'in intercellular adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) bağlanmasına engel olmakta ve bu şekilde T hücrelerinin aktivasyonu, göçü gibi çeşitli inflamatuvar olayların başlaması veya sürmesi süreci bozulmaktadır. CD11a, B lenfositleri, monosit, makrofaj gibi hücrelerin yüzeyinde bulunduğu için, ajan T hücreler dışında diğer hücrelerinde aktivasyon, migrasyon ve fonksiyonlarını bozmaktadır. İlaç liyofilize toz olarak hazırlanmış olsa da, hazırlandıktan sonra cilt-altına enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.¹⁶ Literatürde, bu ajan ile topikal ve sistemik steroidler ve immunmodulator ilaçlara dirençli bir oto-immün üveit vakasında göz içi inflamasyonu ve makula ödeminin başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir.⁶⁶

Ritüksimab

Ritüksimab, B hücrelerine özgün CD20 proteinine karşı geliştirilmiş bir şimerik antikordur. CD20 yalnızca pre-B ve olgun B lenfositler üzerinde bulunmakta ancak kök hücrelerinde bulunmamakta ve hücreler plazma hücrelerinde dönüşmeden kaybolmaktadır.⁶⁷ Bu sebeple ajan, CD20+ B-hücrelerinin sayısında özgün bir azalmaya yol açmaktadır. Bu antikor insan kompleman sistemi ve etkili bağışıklık sistemi hücreleri aracılığıyla, hücrelerde kompleman-bağımlı parçalanma ve antikor-bağımlı sitotoksositeye yol açar. Hatta bazı lenfoma hücre serilerinde hücrelerin proliferasyonunda azalma ve apoptozis indüksiyonu da gösterilmiştir.⁶⁸

Bu ajan öncelikle lenfoma ve lösemi gibi malignitelerde kullanılmakla beraber, bu ajanın RA, Wegener granulomatozu, Sjögren sendromu gibi farklı oto-immün hastalıklarda başarılı kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{67,69} Bu ajanın oküler inflamasyonların kontrolündeki etkinliği ile ilgili yayınlar kısıtlı olsa da, bu endikasyonlarda başarılı sonuçlar sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur.⁷⁰⁻⁷²

Bunların dışında ustekinumab, abatacept, anakinra, riloncept (IL-1 blokör), tocilizumab (anti-IL-6 receptor antikor), ocrelizumab, ofatumumab (anti-CD20 antikor) TNF blokörlerine cevap vermeyen hastalarda farklı endikasyonlarda başarılı sonuçlar göstermişlerdir.¹⁶

Güvenilirlik ve Risk Faktörleri

TNF- α blokörlerinin kullanımı ile ilgili hekimleri endişelendiren en önemli başlıklar gelişmesi muhtemel maligniteler ve ciddi enfeksiyonlardır. Bongartz ve ark. RA hastalarında infliximab ve adalimumab'ın plasebo ile karşılaştırıldığı yayınların sonuçlarını meta-analiz yöntemi

mi kullanarak araştırmışlardır.⁷³ Yazarlar her iki ajanında ciddi enfeksiyon ve malignite riskini arttırdığını ancak malignite riskinin doz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak bu çalışmada yazarların çalışmanın zayıf yönü olarak belirttikleri gibi, hastaların tamamı bu iki ajanı kullanmadan önce veya kullanırken beraberlerinde metotreksat başta olmak üzere diğer immüsupresif ajanları geçmişte kullanmış veya halen kullanmaktaydılar. Bu sebeple artan riskin yalnızca bu ajanlara bağlanması mümkün değildir.

2003 yılında FDA tarafından yayınlanan rapor, lenfoma dışındaki solid tümör sıklığının bu ajanlar ile artmadığını bildirmişlerdir.⁷⁴ İsveç çalışma grubunun RA hastalarında TNF antagonistlerinin solid kanser gelişim üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında genel olarak riskin artmadığını göstermiştir. Hatta yazarlar bu serideki bayan hastalarında meme kanseri riskinin bu tedavi ile anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir.⁷⁵ Bu sonuçlar başka bir çalışma grubunun yapmış olduğu çalışma ile de desteklenmiş ve lenfoma dışında malignite sıklığının bu ajanlar ile artmadığını ortaya koymuştur.⁷⁶ Ancak, TNF antagonisti kullanılan hasta grubunda ki 5 lenfoma vakası ile standart sıklık oranı 11,5 ulaşırken, diğer tedaviler ile 2 lenfoma vakasının 1,3 standart sıklık oranı ile sonuçlandığını ortaya koymuştur. Yazarlar, bu sonuçları yorumlarken RA hastalarında biyolojik ajan kullanımının genellikle klasik tedavilere dirençli olgularda gerektiğini ve bu hastalarda artmış lenfoma riskinin gözden kaçırılmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca yazarlar bir gözlem olarak belirttikleri artmış herpes enfeksiyonları sebebiyle, bu hastalarda olası bir artmış EBV enfeksiyon riskinin araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.⁷⁶ Ancak bu konuda yapılan çalışmalar da EBV yükünün RA hastalarında arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi⁷⁷, kontrol grubuna göre değişmediğini gösteren yayınlarda mevcuttur.⁷⁸ TNF-alfa blokörlerinin ve metotreksat kullanımının serumdaki EBV yüküne etkisinin araştırıldığı bir çalışmada her iki tedavi ile de serum virüs yükünün 12 hafta içinde değişmediği gösterilmiştir.⁷⁸ Öte yandan bu ajanların kullanımı sırasında HZV enfeksiyon riskinin de arttığı gösterilmiştir.⁷⁹ Üveit literatüründe bu ajanların lenfoma riskini artırıp arttırmadığı konusu şu an için net anlaşılammıştır, bu riskin arttığını belirten yayınlar olduğu gibi riskin artmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.⁸⁰⁻⁸²

Ne yazık ki, üveit literatüründe kullanılan anti-inflamatuar ajanların, malignite indüksiyon riski ve mortalite riski ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda ABD'de üveit hastalarının yoğun takip edildiği 5 merkezin kayıtları retrospektif incelenmiş ve üveit kontrolünde kullanı-

lan immüsupresanların taşıdıkları mortalite riskleri ve maligniteye bağlı mortalite riski genel toplum ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar TNF-antagonistlerinin her iki riski arttırmış olduğunu gösterebilir, yazarlar sonuçlarını yorumlarken bu hastalarda eşlik eden ciddi sistemik inflamasyonların ve beraber kullanılan siklofosamid gibi ajanların olası etkilerinin gözden kaçırılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.⁸³

Farklı araştırmacılar RA hastalarında biyolojik ajanların kullanımından sonra görülen artmış lenfoma riskinin hastalığın doğal seyri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁰⁻⁸² Non-enfektif intraoküler inflamasyonların kontrolünde biyolojik ajan kullanılan hasta sayısının azlığı ve genel olarak hasta yaşlarının RA hastalarına göre çok daha genç olması sebebiyle bizim hasta grubumuzda bu konuda bir yorum yapılabilmesi için çok daha uzun süre takipli, geniş, homojen çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Biyolojik ajanlar sıklıkla daha önce kullanılan çeşitli immunmodulator ilaçlara yanıt alınamayan olgularda kullanılmakta, bu sebeple bu hastalarda ortaya çıkan malignitelerin RA gibi hastalığın süreci içerisinde artmış sıklığa mı, veya kullanılmış olan immunmodulator ilaçların kümülatif etkisi mi ya da yeni kullanılmaya başlanan TNF bloke edici ajanlara mı bağlı olduğu net ortaya konamamaktadır. Ancak bu konu ile ilgili yapılan bir çalışma da daha önce hiçbir immunmodulator ilaç kullanmamış hastalarda etanersept kullanımı sonrasında ki mortalite sıklığı yaş grubu ile tamamen uyumlu olduğu bulunmuştur.⁸⁴ Bu durumda pek çok yayında bahsedilen artmış malignite riskinden geçmişten kullanılan immunmodulator ajanlar suçlanabilir. Benzer bir çalışmada, Burmester ve ark. adalimumab kullanılan 6 farklı hasta grubundan 19041 hastanın (RA, Psoriasis, Psoriatik Artrit, Ankilozan Spondilit, Juvenile Idiopatik Artrit ve Crohn Hastalığı) bilgilerini sundukları yayınlarda, serilerinde ki gözlemledikleri artmış malignite riskinin, hastalığın doğal seyri içerisinde (kimi yayınlarda 70 katta kadar çıkmakta) değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yazarlar hastaların mortalite risklerinin hiçbir hasta grubunda genel popülasyondan yüksek olmadığını vurgulamışlardır.⁸⁵

Diğer yandan geçmişte malignite geçirmiş ancak eşlik eden RA'leri sebebiyle TNF antagonistine ihtiyaç duyulan hastalardaki yeni bir malignite gelişme riski diğer hastalık modifiye edici ilaçlar ile kıyaslandığında, TNF antagonistlerinin yeni malignite geliştirme riskini arttırmadıkları gösterilmiştir.⁸⁶

Malignitelerde olduğu gibi RA hastalarında enfeksiyon riskinin de arttığı bilinmektedir.⁸⁷ RA hastalarında sıklıkla kullanılan hastalık-modifiye edici ajanlar, metotreksat ve TNF antagonistlerinin enfeksiyon risklerinin

araştırıldığı çalışmada, 10 mg'ın üzerindeki prednizolon, metotreksat ve TNF bloke edici ajanların riski arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda eşlik eden sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, diyabet ve yüksek hastalık skorlarının bu riski arttırdığı tespit edilmiştir.⁸⁷ Bu konuda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada TNF- α antagonistleri (2244 hasta etanersept, 2398 hasta infliksimab ve 659 hasta adalimumab), klasik tedavi kullanılan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ciddi enfeksiyon kriteri olarak; hastaların hospitalizasyonu, intravenöz antibiyotik kullanımı ve ölüm gelişimi kabul edildiğinde etanersept, infliksimab ve adalimumab'ın klasik tedavilere göre riski arttırmadıkları bulunmuştur.⁷⁴ Benzer şekilde Burmester ve ark. 6610 RA hastada adalimumab'ın etkisini inceledikleri prospektif araştırmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden kardiyak veya pulmoner hastalıklar ve ileri RA aktivitesinin ciddi enfeksiyon için en önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁸ Yazarlar bu hasta grubunda yalnız 21 hastada aktif tuberküloz geliştiğini ve bunların 11'inin ekstrapulmoner olduğunu bildirmişlerdir. İsveç artrit çalışma grubunda da, TNF antagonsitleri ile riskin ilk 2 yıl için hafif artmış olduğunu ancak bu riskin 3. yıldan itibaren ortadan kalktığını ortaya koymaktadır.⁸⁹ Ancak farklı çalışma grupları bu riskin özellikle ilk 6 ay içinde yüksek olduğunu belirtmektedirler.^{90,91}

TNF antagonistlerinin kullanımı ile sıklığı artan en önemli enfeksiyon tuberküloz (TB)'dur. Hayvan modelinde yapılan çalışmalar TNF- α 'nın TB'dan korunma açısından çok önemli olduğunu göstermiştir.⁹²⁻⁹⁵ Fare çalışmaları, TNF- α 'ya yönelik antikörlerin TB reaktivasyonuna sebep olduğunu göstermiştir.⁹⁶ Bu temel bilgiler bu ajanlar ile TB enfeksiyonu ve reaktivasyon risklerinin artacağını düşündürmektedir. Bu konuda Fransız çalışma grubunun 3 yıl süresince herhangi bir endikasyonla TNF antagonisti başlanan hastaların bilgilerini derledikleri çalışmalarında 57,711 hasta-yılı bilgilerini sunmuşlardır.⁹⁷ Çalışmada TB standart sıklık riskinin genel olarak Fransız toplumunda 8,7/100,000 iken genel olarak TNF antagonisti kullanan hastalarda bu riskin arttığını ve etanersept, infliksimab ve adalimumab için sırasıyla 100,000'de 9,3 (0,0-29,4), 187,5 (0,1-374,8), 215,0 (0,0-521,7) ulaştığını bildirmişlerdir. Ancak yazarlar TB gelişen hastaların tedavi öncesi araştırmalarında olguların yarısından çoğunun TB gelişim açısından risk faktörü taşıdıklarını ve hiçbir hastanın uygun tedaviyi almadığını belirtmişlerdir. Son olarak TB gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri araştırıldığında, ileri yaş, TB endemik bölgelerde doğmuş olmak, infliksimab veya adalimumab kullanımı ve tedavinin ilk yılı olarak rapor edilmiştir. Bu konuda FDA'ın yan etki bildirim veri tabanı

kullanılarak yapılan iki çalışma, hem etanersept hemde infliksimab ile TB riskinin arttığını ve özellikle de ekstrapulmoner başlangıçlı olguların daha sıklıkla izlendiğini bildirmektedirler.^{98,99} Bu konuda son yıllarda yapılan başka bir çalışmada hastalığın geliştiği olguların çoğunun TB yaygın olduğu ülke doğumlu oldukları ve sağlık çalışanları arasında anti-TNF kullanılmak zorunda kalınan hastalarda riskin artmış olabileceği belirtilmektedir.^{100,101}

Çeşitli sebepler ile TNF antagonisti kullanılan hastalarda araştırılan bir diğer konuda hastalarda eşlik eden Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tedavi sürecinde alevlenip alevlenmeyeceğidir. Bu konuda literatürde bulunan yayınlar genel olarak bu ajanlar ile korkulan senaryonun gerçekleşmediği ve hastalığın alevlenmediği şeklindedir.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Hatta tedavi süresince viral gen yükünün takip edildiği çalışmalarda TNF antagonistlerinin plaseboya göre yükü azaltmakta daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁶ Bu sebeple Hepatit B veya C enfeksiyonu düşünülen olgularda antiviral desteği ile birlikte TNF antagonisti güvenle kullanılabilirler. Benzer şekilde farklı endikasyonlarla TNF antagonisti kullanılmak zorunda kalan HIV + hastalarda bu ajanların güvenle kullanılabilirliği kaydedilmiştir.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Bu konuda yapılan bir çalışmada CD4 sayıları >200 mm³ ve HIV viral yükü <60 000 kopya /mm³ olan olgularda TNF antagonistlerinin kullanılan endikasyonlarındaki olumlu gelişme yanında hastaların CD4 sayılarında ve viral yüklerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir.¹⁰⁷

İmmunolojik olarak TNF- α 'nın konağın intrasellüler enfeksiyonlara karşı korunmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Hayvan modeli çalışmalarına dayalı gözlemlerde, hücrel immun sistem ve TNF- α salgılanmasının fungal enfeksiyonlara karşı kritik bir rolü olduğu saptanmıştır. Bu konuda literatürde 1 Temmuz 2007 tarihine kadar TNF antagonisti kullanımı sırasında gelişen fungal enfeksiyonlar Tsiodras ve ark. tarafından derlenmiştir. Yazarlar bu tarihe kadar 281 olguda ciddi fungal enfeksiyonu geliştiğini ve bu olgularda en sık tespit edilen suşların histoplasmosis, candida ve aspergillus olduğunu bildirmişlerdir. Fungal enfeksiyonların en sık olarak pnömoni olarak ortaya çıktığını ve konağa ait tespit edilen en önemli risk faktörleri olarak da graft versus host hastalığı varlığı ve nötropeni gelişimini bildirmişlerdir.¹¹⁰

1990 yılında Levine ve ark. konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda TNF- α düzeyinin olmayan hastalara göre arttığını bildirmişlerdir. Hayvan çalışmaları yüksek TNF- α düzeylerinin sol ventriküler yetmezliğine ve sol kalp yetmezliğine neden olduğunu göstermiştir.⁷⁴ TNF-alfa blokörlerinin en yaygın kullanıldığı hastalık grubu olan RA'te çeşitli hastalıklar yanında kardiyovasküler

morbidite ve mortalitenin de arttığı bilinmektedir. Bu durumun sistemik inflamasyon ile birlikte artmış ateroskleroz, miyokardial enfarktüs, kalp yetmezliği ve se-rebrovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹¹¹⁻¹¹³ TNF- α 'nın endotel disfonksiyonu, vasküler instabilite ve aterosklerozun progresyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu sebeple TNF- α antagonistlerinin kullanımının bu konuda olumlu katkıda bulunabilecekleri düşünülmüştür.^{114,115} Ancak yapılan çalışmalar TNF- α antagonistlerinin beklentileri karşılamadığını ve yüksek dozlarda (İnfliksımab 10 mg/kg) Grade III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığını göstermiştir.^{116,117} Bu sebeple, şu an için genel uygulama bu ajanların kalp yetmezliği Grade III-IV olan hastalarda mutlak kontraendike olarak kabul edilmesi ve Grade I-II hastalarda ise göreceli kontraendike kabul edilmesidir. Buna karşılık Wolfe ve Michaud TNF antagonistlerinin kardiyak risk faktörü bulunmayan hastalarda konvansiyonel tedavilere göre kardiyak yetmezlik üzerine negatif etkilerinin olmadığını ortaya koymuşlardır.¹¹⁸ Hatta son çalışmalar RA hastalarında steroidlerin kalp yetmezliği riskini TNF-alfa blokörlerinden daha fazla yükselttiğini ortaya koymuştur.¹¹⁹

Yukarıda bahsedilen biyolojik ajanların kullanım endikasyonlarından biri de psoriasis veya psoriatik artrit olmakla beraber, literatürde ilaç kullanımına bağlı olarak psoriasis-benzeri bir klinik antitenin indüklenildiğini belirten yayınlar mevcuttur.¹²⁰⁻¹²² Bu konuda yayınlanmış en büyük serilerden birinde 9826 RA hastasının ortalama 2,81 yıllık anti-TNF ajan kullanımı süresince yeni psoriasis tablosu yalnızca 27 olguda bildirilmiştir. Burada ki önemli bir nokta ise, etanerseptin var olan psoriasis alevlendirirken, antikor şeklindeki antagonistlerin psoriasis indüklemeleridir.¹²³

TNF antagonistleri ile nadir de olsa görülen klinik tablolardan biri MS, optik nörit, ensefalit vb gibi demyelinizan hastalıklardır.⁷⁴ Mohan ve ark. anti-TNF ajan kullanımına bağlı bildirdikleri 20 demyelinizasyon vakasının 18'inde etanersept, 2'sinde ise infliksımab kullanımına sekonder geliştiğini bildirmişlerdir. En sık izlenen nörolojik semptomların ise parestezi, görsel bozukluklar ve konfüzyon olduğunu bildirmişlerdir. Ancak tüm hastalarda ilaç kesildikten sonra semptomlar kısmi veya tamamen kaybolmuştur.¹²⁴

TNF antagonistleri ile ilişkili bir diğer yan etki de sistemik lupus eritematozis-benzeri tablo gelişme riskidir. İmmun-mekanizma sebepli tabloların ortaya çıkması, TNF'in yok edilmesi sırasında artmış T ve B hücre aktivasyonunun, otoantijenler ve yabancı antijenler ile reaksiyonlarına bağlanmıştır.¹²⁵⁻¹²⁸ TNF antagonistleri ile tedavi sonrasında başta anti-nukleer antikor ve anti-

dsDNA antikor olmak üzere çeşitli otoantikorların arttığı bilinmektedir.^{129,130} Bu konuda yapılan bir çalışmada 7700 infliksımab ve 3800 etanersept kullanan hasta grubunda lupus-benzeri tablo gelişen olgu sayısı yalnız 22 (15 infliksımab ve 7 etanersept) olarak bildirilmiştir.¹³¹ Benzer şekilde adalimumab ile yayınlanmış en büyük serilerden biri olan 19000'den fazla hastanın dahil edildiği bir yayında demyelinizan tablo izlenen olgu sayısı 13 iken, lupus-benzeri sendrom yalnız 12 olguda bildirilmiştir.⁸⁵ Klinik pratikte sistemik otoimmün hastalık gelişme riski düşük olduğu için, TNF antagonisti tedavisi sırasında otoantikor takibi önerilmemektedir.

Bütün biyolojik ajanlar için, kullanıldıkları süre içerisinde canlı aşılardan kullanımı kesinlikle önlenmelidir. Yarı ömürleri dikkate alındığında biyolojik ajanlar aşılamadan 4-8 hafta önce sonlandırılmalı ve aşılamadan 2-3 hafta sonra tekrar başlanmalıdır.¹⁶

Bu derlemede özellikle TNF antagonistleri ile ilgili sunulan yan etkilerin büyük bölümü diğer disiplinlerin yayınlamış oldukları bilgilerden derlenmiş olmakla birlikte yine de sunulan bulguların tedaviye dirençli enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde meslektaşlarımıza yol göstereceğini umuyoruz. Sonuç olarak enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde biyolojik ajanlar oftalmologların tedavi seçeneklerini arttıran yeni nesil ajanlar olup, özellikle klasik tedavilere dirençli ve yönetimi güç olan seçilmiş olgularda iyi bir seçenek gibi görünmektedirler. Henüz hiçbir biyolojik ajan için üveit tedavisinde ruhsatlı kullanım bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:481-6.
2. Zakka FR, Chang PY, Giuliani GP, Foster CS. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Beheçet's disease. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:567-79.
3. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgançoglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1692-5.
4. Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, ve ark. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology.* 2010;117:1430-5.
5. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:335-9.
6. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:423-31.
7. Paire V, Lebreton O, Weber M. Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment. *J Fr Ophthalmol.* 2010;33:152-62.

8. de Vos AF, van Haren MAC, Verhagen C, Hoekzema R, Kijlstra A. Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1100-6.
9. de Vos AF, van Haren MAC, Verhagen C, Hoekzema R, Kijlstra A. TNF-induced uveitis in the Lewis rat is associated with intraocular interleukin 6 production. *Exp Eye Res*. 1995;60:199-207.
10. Rosenbaum JT, Howes EL, Rubin RM, Samples JR. Ocular inflammatory effects of intravitreally injected tumor necrosis factor. *Am J Pathol*. 1988;133:47-53.
11. Lacomba MS, Martin CM, Galera JMG, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis. *Ophthalmic Res*. 2001;33:251-5.
12. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:180-210.
13. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244-79.
14. Humira (adalimumab) prescribing information. (2007). Abbott Laboratories, North Chicago, IL.
15. Barrera P, Oyen WJ, Boerman OC, van Riel PL. Scintigraphic detection of tumour necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:825-8.
16. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 Suppl 2:1-70.
17. Kakkassery V, Mergler S, Pleyer U. Anti-TNF- α treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. *Curr Eye Res*. 2010;35:751-6.
18. Wang F, Wang NS. Etanercept therapy-associated acute uveitis: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:838-9.
19. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:761-64.
20. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3248-52.
21. Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:731-2.
22. Sieper J, Van den Brande J. Diverse effects of infliximab and etanercept on T lymphocytes [review]. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:23-7.
23. Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:51-3.
24. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:736-41.
25. Korhonen T, Karppinen J, Malmivaara A, et al. Efficacy of infliximab for disc herniation-induced sciatica: one-year follow-up. *Spine*. 2004;29:2115-9.
26. Markomichelakis NN, Theodossiadi PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadi GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:648-50.
27. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:284-8.
28. Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;95:549-52.
29. Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, Ruiz-Villaverde R, Quirosa Flores S, Raya Alvarez E. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:264-6.
30. Kasugai C, Watanabe D, Mizutani K et al. Infliximab treatment of severe genital ulcers associated with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:162-4.
31. Donghi D, Mainetti C. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behçet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010;220:282-6.
32. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Efficacy of infliximab therapy in two patients with refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1553-4.
33. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:982-9.
34. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:895-900.
35. Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castañeda RA, Yilmaz T, Foster CS. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1341-4.
36. Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Gallagher MJ, Foster CS. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:89-93.
37. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS*. 2008;12:611-3.
38. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina*. 2010;30:1530-5.
39. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Schartman J, Falk N. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*. 2010;30:71-80.
40. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
41. Chopra A. ^{99m}Tc-labeled anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal Antibody. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2010.
42. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2447-51.
43. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631-4.
44. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye (Lond)*. 2007;21:824-5.
45. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jamnitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis*. 2007;66:565-6.
46. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:226-32.
47. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006;149:572-5.
48. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:696-701.

49. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:319-24.
50. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A, Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1612-6.
51. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. *Eye*. 2009;23:1868-70.
52. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272-83.
53. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964-75.
54. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine*. 2007;2:3-7.
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
56. Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs*. 2008;22:331-7.
57. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319-29.
58. Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNFalpha, improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:289-96.
59. Waldmann TA. Anti-Tac (daclizumab, Zenapax) in the treatment of leukemia, autoimmune diseases, and in the prevention of allograft rejection: a 25-year personal odyssey. *Clin Immunol*. 2007;27:1-18.
60. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, et al. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun*. 2008;31:91-7.
61. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:63-70.
62. Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R, et al. Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:7462-6.
63. Sen HN, Levy-Clarke G, Faia LJ, et al. High-dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:696-703.
64. Bhat P, Castañeda-Cervantes RA, Doctor PP, Foster CS. Intravenous daclizumab for recalcitrant ocular inflammatory disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:687-92.
65. Chaarani J, Lebwohl M. Alefacept: where it stands today. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6:355-61.
66. Wang J, Ibrahim M, Turkuoglu P, et al. Intercellular adhesion molecule inhibitors as potential therapy for refractory uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18: 395-8.
67. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
68. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90:2188-95.
69. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, et al. BIO-GEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:468-76.
70. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010;13:246-52.
71. Tappeiner C, Heinz C, Specker C, Heiligenhaus A. Rituximab as a treatment option for refractory endogenous anterior uveitis. *Ophthalmic Res*. 2007;39:184-6.
72. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:223-5.
73. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
74. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-90.
75. Askling J, Forede CM, Brandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421-6.
76. Geborek P, Bladström A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699-703.
77. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1223-38.
78. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;15:57:762-7.
79. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44.
80. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:400-8.
81. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136-45.
82. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1433-9.
83. Kempen JH, Daniel E, Dunn JP, et al. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:1-10.
84. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, M Malaise, M Dougados, J Wajdula. Etanercept Study 301 Investigators. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1578-84.

85. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1863-9.
86. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP; British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:755-63.
87. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:380-6.
88. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732-9.
89. Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-44.
90. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul 31. [Epub ahead of print] *Rheumatology.* 2011;50:124-31.
91. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.
92. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-72.
93. Turner J, Frank AA, Brooks JV, Marietta PM, Orme IM. Pentoxifylline treatment of mice with chronic pulmonary tuberculosis accelerates the development of destructive pathology. *Immunology* 2001;102:248-53.
94. Senaldi G, Yin S, Shaklee CL, Piguet PF, Mak TW, Ulich TR. *Corynebacterium parvum*- and *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin*-induced granuloma formation is inhibited in TNF receptor I (TNF-RI) knockout mice and by treatment with soluble TNF-RI. *The Journal of Immunology* 1996;157:5022-26.
95. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989;56:731-40.
96. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infection and Immunity.* 2001;69:1847-55.
97. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1884-94.
98. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004;1;39:295-9.
99. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
100. Mankia S, Peters JE, Kang S, Moore S, Ehrenstein MR. Tuberculosis and anti-TNF treatment: experience of a central London hospital. *Clin Rheumatol.* 2011;30:399-401.
101. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
102. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic disease in patients with chronic hepatitis B or C. *The Journal of Rheumatology.* 2004;31:107-9.
103. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1352-5.
104. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003;62:1078-82.
105. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harlé JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:532-3.
106. Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Hepatology.* 2005;42:315-22.
107. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:710-2.
108. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1 associated tuberculosis. *AIDS.* 2004;18:257-64.
109. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *The Journal of Rheumatology.* 2003;30:407-11.
110. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:181-94.
111. Van Doormum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? [review]. *Arthritis Rheum.* 2002;46:862-73.
112. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:412-20.
113. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol.* 2003;30:1196-202.
114. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41.
115. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1473-82.
116. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594-02.
117. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40.
118. Wolfe F, Michaud MS. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of antitumor necrosis factor therapy. *The American Journal of Medicine.* 2004;116:305-11.

119. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58:667-77.
120. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006;33:1411-14.
121. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1-14.
122. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2513-8.
123. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; BSRBR. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:209-15.
124. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis and Rheumatism.* 2001;44:2862-9.
125. Cope AP, Londei M, Chu NR, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994;94:749-60.
126. Berg L, Lampa J, Rogberg S, van Vollenhoven R, Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNFalpha receptors. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:133-9.
127. McDevitt H, Munson S, Ettinger R, Wu A. Multiple roles for tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin alpha/beta in immunity and autoimmunity. *Arthritis Res.* 2002;4:141-52.
128. Pasparakis M, Alexopoulou L, Episkopou V, Kollias G. Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *J Exp Med.* 1996;184:1397-411.
129. de Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-doublestranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2192-201.
130. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:559-69.
131. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:545-51.