

## Anti TNF tedavisi seyrinde gelişen üveitler: primer hastalıktan mı ilaçtan mı?

### *Uveitis under anti-TNF therapy: Adverse effect or disease course?*

Didem Arslan 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

#### Öz

Anti-TNF ilaçlar, non-enfeksiyöz üveit için günümüzde etkinliği kanıtlanmış yaygın kullanılan tedavilerdir. Mevcut tüm anti-TNF ilaçların üveit tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak retrospektif ve gözlemsel çalışmalarda etanersept tedavisi sonrası düşük etkinlik veya paradoksal etkiye bağlı olarak üveit gelişimi bildirilmiştir. Paradoksal reaksiyonlar, Anti-TNF tedavisi sırasında, bu ilaca bağlı olarak gelişen ve genellikle bu grup ilaçlara yanıt veren patolojik durumlar olarak tanımlanır. Paradoksik üveit tedavisini, hastaların altta yatan hastalığının ve üveitin durumları ve hastanın demografik verileri belirlemelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-TNF ilaçlar, üveit.

#### Abstract

*Anti-TNFs are proven to be effective and widely used drugs for non-infectious uveitis. All anti-TNFs are reported to have positive results for uveitis. However, in retrospective or observatory studies, uveitis is reported after etanercept, as a result of low effectivity or paradoxical reaction. Paradoxical reactions are defined as the conditions, responsive to the drug, which occur during treatment with the drug and are attributed to the drug. The treatment of paradoxical uveitis should be determined by the underlying condition, severity of uveitis and demographic features of the patient.*

**Keywords:** Anti-TNFs, uveitis.

#### Giriş

Üveit, intraoküler dokuların inflamasyonu olarak tanımlanır. Etiyolojide, enfeksiyonlar ve sistemik immün-aracılı hastalıklar (%40) suçlanırken, %30 kadarı idiopatiktir. Sigara, üveit riskini artırmakla birlikte hastalık şiddetinin artımından da sorumlu tutulmuştur. Etiyolojide bahsi geçen sistemik immün aracılı hastalıklar arasında, en başta spondilartitler olmak üzere, sarkoidoz, juvenil idiopatik artrit, psoriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, TINU sendromu, multipl skleroz, Vogt-Koyonagi-Harada sendromu, Behçet hastalığı, Kawasaki, relapsing polikondrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematoz, vaskülitler, santral sinir sistemi primer anjiiti ve Blau sendromu sayılabilir.

Akut anterior üveitli (AAÜ) hastaların %40 kadarında spondilartit saptanır. Spondilartitlerin seyrinde gözlenen üveit, erkeklerde iki kat fazladır. Unilateraldir ve genellikle üç ayda düzelir. Rekürrensler siktir, karşı gözde de oluşabilir. Rekürren AAÜ ile entezit ilişkili bulunmuştur.

#### Non-enfeksiyöz üveit tedavisi:

Başlangıç tedavisi olarak topikal steroid, midriyatikler; sistemik tedavide: kortikosteroidler, antimetabolitler veya kalsinörin antagonistleri kullanılır. Başlangıç tedavisine dirençli hastalıkta ise diğer antimetabolitler veya kalsinörin antagonistleri, anti-TNF tedaviler veya intraoküler implantlar kullanılabilir.

Anti-TNF ilaçlar, non-enfeksiyöz üveit için günümüzde etkinliği kanıtlanmış yaygın kullanılan tedavilerdir. Spondilartitlerde anti-TNF kullanımına zemin oluşturan pek çok kanıt söz konusudur. Yüksek seviyelerde TNF, AS hastalarının aköz sıvısında ve inflame eklemlerinde saptanmıştır ve bu ilaçların üveit alevlenmelerini önlediğine dair pek çok kanıt mevcuttur. Mevcut tüm anti-TNF ilaçların üveit tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak retrospektif ve gözlemsel çalışmalarda etanersept tedavisi sonrası düşük etkinlik veya paradoksal etkiye bağlı olarak üveit gelişimi bildirilmiştir (1).

Paradoksal reaksiyonlar, anti-TNF tedavisi sırasında, bu ilaca bağlı olarak gelişen ve genellikle bu grup ilaçlara yanıt veren patolojik durumlar olarak tanımlanır. Bu kapsamda çeşitli dermatolojik, intestinal ve oftalmolojik durumlar bildirilmiştir. Örnek olarak: Psoriasis, Crohn hastalığı, hidradenitis suppurativa, üveit, sklerit, sarkoidoz, diğer granümatöz hastalıklar (granüloma annulare, intestinal granümatöz dermatit), vaskülit,

Yazışma Adresi: Didem Arslan  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı  
E-mail: arslan\_didem@yahoo.com

vitiligo, alopesi areata gibi. Paradoksal reaksiyonlarda öne sürülen hipotez: sitokin üretiminde dengesizlik, monoklonal antikor ve TNF- $\alpha$  solubl reseptörü arası farklı immünolojik özellikler, Tip I interferon üretimi ve Th1/Th2 profilinde kayma olarak özetlenebilir. Bu tarz paradoksal ilaç reaksiyonlarına örnek olarak: Psoriasis-Rituksimab, inflamatuvar bağırsak hastalığı-etanersept, üveit-etanersept örnekleri verilebilir (2).

İspanya kohortunda, tüm anti-TNF'ler üveit ataklarında etkin bulunmuştur. Adalimumab (ADA) ve infliksimab (IFN) benzer etkiye sahip ve etanersept (ETA)'ten daha etkin iken golimumab ve sertolizumab ile ilgili daha küçük çaplı çalışmalarda etkinlik bildirilmiştir. Ancak anti-TNF tedavisi sırasında gelişen üveit, ETA ile bildirilmiştir (3).

Lim ve ark. tarafından, iki ilaç-olay veri tabanından da bildirildiğine göre INF ve ADA'ya göre ETA tedavisi altında üveit alevlenmelerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (4).

Wendling ve ark. tarafından, spondilartirit, romatoid artrit ve juvenil idiopatik artritli 31 hastalık seride, anti-TNF tedavisi sırasında yeni gelişen üveitlerin % 84'ü ETA ile bildirilmiştir. Aynı makalede literatür taraması sonucu 121 benzer vaka saptandığı belirtilmiştir. Bu hastaların çoğu için lokal tedavi yeterli olmuş, biyolojik tedaviye ara vermek gerekmemiş, çok az vakada tedavi tekrar başlayınca da üveit tekrarladığından dolayı ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır (5).

İsveç kayıt sisteminde de spondilartiritli yetişkin hasta analizinde, üveitin ETA ile yüksek oranda rekürrensi, ADA ile üveit rekürrensini azalması, INF ile rekürrensteki azalmanın daha zayıf olduğu bildirilmiştir (6).

Yetişkin hastalardaki verilerin aksine, Alman pediatrik romatolojik kayıt sistemindeki biyolojik verisi analizinde ETA tedavi altında çok az hastada üveit atağı saptanmıştır (7).

Anti-TNF tedavisi altında gelişen üveit ve benzeri paradoksal reaksiyonların oluşma nedenleri arasında öne sürülen mekanizmalar arasında en önemlisi, antikorlar ve reseptörler arası etki mekanizmaları farkı olmasıdır. Örneğin: ETA: TNF- $\alpha$  yanı sıra TNF- $\beta$ 'yi da bloke etmektedir. Hayvan üveit modellerinde TNF- $\beta$ 'da yüksek saptanmıştır. Bu bulguya göre, ETA'nın daha efektif olması beklenirdi ancak bulgular tam tersini gösteriyor. Bunun sebebi, ilacın dokularda TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak bunun yarı ömrünü uzatıp gözde daha fazla kalmasına neden olması olabilir. Raporlarda üveitin, anti-TNF tedavi kesildikten 12-27 ay sonra da çıkabileceği bildirilmektedir. Bildirilen tüm vakalarda tedavinin kesilmesi gerekmemiştir. Bazı vakalarda başka bir anti-TNF ajana geçmek tedavi sağlamıştır. Ancak bazı vakalarda aynı ilacın tekrar verilmesinin üveiti alevlendirmedeği bildirilmiştir (8).

## Kaynaklar

1. Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. Clin Rheumatol 2016; 35(11):2631-2638.
2. Toussiroit É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. RMD Open 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
3. 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(5):731-2.
4. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum 2007;56(10):3248-52.
5. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 2011;41(3):503-10.
6. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. Ann Rheum Dis 2017;76(9):1515-21.
7. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(11):1529-35.
8. Raffener B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. Case Rep Med 2014;2014:471319.doi: 10.1155/2014/471319.