



**Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.**

Αικατερίνη Αρίδα<sup>1</sup>, David Saadoun<sup>2</sup>, Πέτρος Π. Σφηκάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΓΝΑ «Λαϊκό» & Κοινό Ακαδημαϊκό Πρόγραμμα Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

<sup>2</sup> Sorbonne Universités, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire, F-75013, Paris, France; INSERM, UMR\_S 959, F-75013, Paris, France; AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière.



# Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.

## Εισαγωγή :

- Τα τελευταία 20 χρόνια, οι **αντι-TNF παράγοντες αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί στη θεραπεία** ουσιαστικά κάθε κλινικής εκδήλωσης της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet (ABD) και η χρήση τους συνιστάται ως πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρή οφθαλμική προσβολή ή προσβολή του ΚΝΣ.

- Παρά την αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα τους, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες καθώς **πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται ή παρουσιάζουν αντένδειξη** σε αυτά τα φάρμακα.

- Το **Tocilizumab**, ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μεμβρανικού υποδοχέα της IL-6, έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια σε διάφορες εκδηλώσεις της ABD, καθώς υπάρχουν **στοιχεία που εμπλέκουν την IL-6 στην παθογένεια της ABD:**

- Τα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα στον ορό ασθενών με ενεργό BD και συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου

- Η δραστηριότητα της IL-6 είναι αυξημένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με νευρο-Behçet και φαίνεται να είναι δείκτης της δραστηριότητας της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς

- Η συγκέντρωση της IL-6 είναι επίσης αυξημένη στο υαλοειδές ασθενών με αυτοάνοση ραγοειδίτιδα και πιστεύεται ότι συμβάλλει στην οφθαλμική φλεγμονή, λόγω της διαφοροποίησης Th17 που εξαρτάται από την IL-6

- Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 θεωρούνται επίσης υπεύθυνα για μια αύξηση των κυττάρων Th17 που παρατηρείται σε ασθενείς με BD, η οποία συνδυάζεται με μείωση των T-ρυθμιστικών κυττάρων.



# Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.

## Σκοπός

Να συνοψίσουμε την τρέχουσα εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση εκτός ένδειξης του αντισώματος έναντι του υποδοχέα της IL-6 Tocilizumab, για ABD ανθεκτική σε ανοσοτροποποιητικά της νόσου φάρμακα.

## Μέθοδοι

Αναζητήσαμε στο Medline/Pubmed και στο EMBASE πρωτότυπα άρθρα που δημοσιεύθηκαν έως τον Δεκέμβριο του 2021 αναφορικά με τη χρήση του Tocilizumab σε ABD, με χρήση των όρων : "Behçet's" σε συνδυασμό με "tocilizumab"

Αποκλείστηκαν: συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, σχόλια και διπλοαναφορές, καθώς και μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με αυτοάνοση ραγοειδίτιδα που δεν παρουσίασε αποτελέσματα ξεχωριστά για ασθενείς με BD.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της θεραπείας, οι ασθενείς με BD που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με TCZ θεωρήθηκαν ότι είχαν «**πλήρη ύφεση**» όταν οι συγγραφείς αναφέρουν ρητά την **εξαφάνιση των συμπτωμάτων**. Όλοι οι άλλοι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν θεωρήθηκαν ότι είχαν «**μερική ύφεση**».



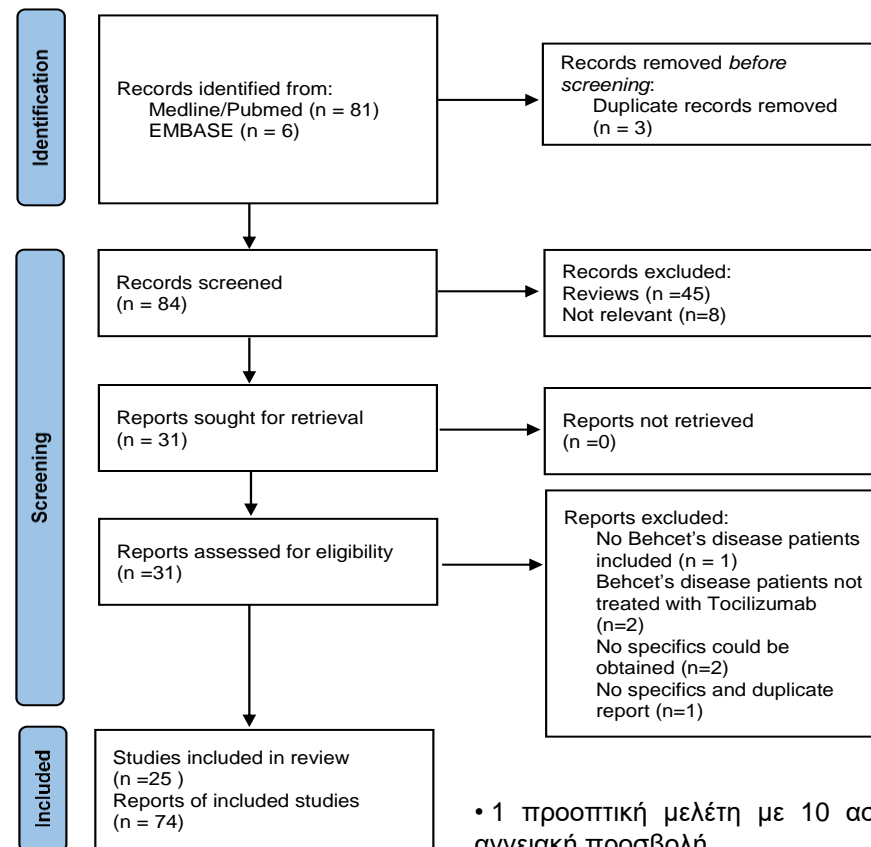
# Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.

Ανακτήσαμε **25 άρθρα** που πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησής μας περιλαμβάνοντας συνολικά **74 ασθενείς**, από τους οποίους οι 31 δεν είχαν λάβει ποτέ αντι-TNF παράγοντα

Συμπεριλάβαμε 2 επιπλέον ασθενείς μας με που είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF παράγοντες.

- Η συντριπτική πλειονότητα (72 /76) έλαβε τη συνήθη ενδοφλέβια δόση Tocilizumab.
- Η συνολική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μετά τη διακοπή θεραπείας σε πολλούς ασθενείς, ήταν από 2 έως 84 μήνες.
- Δεν υπήρχαν νέα θέματα από το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου.

Figure 1. Διάγραμμα PRISMA που απεικονίζει τη στρατηγική αναζήτησης και επιλογή των μελετών.



- 1 προοπτική μελέτη με 10 ασθενείς με ανθεκτική αγγειακή προσβολή
- 2 αναδρομικές μελέτες με συνολικά 19 ασθενείς: 14 με οφθαλμική προσβολή, 3 με οίδημα ωχράς και 2 με προσβολή ΚΝΣ
- 22 άρθρα ήταν case reports ή case series περιλαμβάνοντας συνολικά 45 ασθενείς

# Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.



Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά και έκβαση μετά τη θεραπεία με Tocilizumab 31 ασθενών με νόσο Behçet που δεν είχαν λάβει πριν αντι-TNF παράγοντα.

Study	No of pts	Gender, Age	Previous Tx	Target clinical manifestation	Clinical outcome
Redondo-Pachon, 2013	1	F, 51	CS low dose for 16 years	Secondary renal AA amyloidosis	Complete response. Decrease of proteinuria and CRP after 2 <sup>nd</sup> infusion.
Terreaux, 2015	1	F, 37	CS, colchicine	MAGIC syndrome-chondritis	Failure. Recurrence of OU, S and chondritis
Alokaily 2017	1	M, 33	CS, Interferon β,	BD uveitis	Partial response. (improvement of VA, reduction of vitritis, resolution of vasculitis)
Essaadouni 2017	1	F, 26	CS, AZA, Colchicine, CYC	Neuro-BD	Complete remission (clear regression of all lesions of brain MRI, discontinuation of CS)
Ding, 2018	6	M/F: 5/1, 31.3±8.9	CS, MTX, AZA, CYC, LEF	Vasculo-BD	Complete remission in 2, partial remission in 4. (Radiologic improvement of artery stenosis in one patient, ↓ of CS)
Ilbay, 2019	1	M, 58	Colchicine	Secondary renal AA amyloidosis	Partial remission. Decrease of proteinuria after the 2 <sup>nd</sup> infusion.
Liu, 2020	5	M/F:4/1, 34.6±6.7	CS, MTX, AZA, CsA, CYC, MMF	Neuro-BD	Partial remission (clear regression of MRI lesions in 4, improvement in 1. ↓ of CS)
Atienza-Mateo 2021	2	M, 27	MTX, CsA, CYC Colchicine	Uveitis	Complete remission
Zhong, 2021	10	M, 45 All male, 44.3±10.5	AZA, CYC, MMF, TAC, AZA, CS	Neuro-BD Arterial involvement	Complete remission 6 had complete, 3 partial response, 1 relapse. (radiologic improvement of arterial lesions in 4, ↓ of CS)
Leclercq, 2021	3	F, 47 M, 25 M, 31	ND ND ND	Uveitic macular edema	Complete remission Partial remission and relapse No response

Ενδείξεις για χορήγηση του Tocilizumab σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντι-TNF, ήταν η αγγειακή (n=16), κεντρικού νευρικού συστήματος (n=7) και οφθαλμική προσβολή (n=5), δευτεροπαθής νεφρική αμυλοείδωση (n=2) και σύνδρομο MAGIC (n=1).

Το Tocilizumab ήταν αποτελεσματικό σε όλους τους ασθενείς εκτός από δύο: έναν που έλαβε για χονδρίτιδα στα πλαίσια συνδρόμου MAGIC και έναν με οίδημα ωχράς.

Το Tocilizumab πέτυχε ύφεση σε όλους τους ασθενείς με οφθαλμική και νευρολογική προσβολή, πετυχαίνοντας βελτίωση της απεικόνισης σε τουλάχιστον 3 ασθενείς.

Στη μοναδική προοπτική μελέτη με ανθεκτική αγγειακή προσβολή, το Tocilizumab πέτυχε πλήρη και μερική ύφεση σε 6 και 3 ασθενείς αντίστοιχα με απεικονιστική βελτίωση σε 3 από αυτούς.

Παράλληλα υπήρχε βελτίωση των αφθών και της δερματικής προσβολής, μείωση των συγχορηγούμενων κορτικοειδών και βελτίωση των BSAS και BCAF.

# Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.



Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά και έκβαση μετά τη θεραπεία με Tocilizumab 45 ασθενών με νόσο Behçet που είχαν λάβει πριν αντι-TNF παράγοντα.

Study	No of pts	Gender, Age	Previous treatment	Target clinical manifestation	Clinical outcome
Hirano, 2011	1	F, 47	CS, colchicine, CsA, IFX	BD uveitis	Partial response (↑ of VA and BDCAF score)
Shapiro, 2012	1	M, 30	CS, MTX, AZA, CsA, CYC, MMF, IFN, daclizumab, IFX	Neuro-BD	Complete response. Recurrence of oral ulcers (clear regression of brain MRI lesions, CS withdrawal)
Urbaniak, 2012	1	M, 46	CS, Colchicine, AZA, IFX	Neuro-BD	Partial response (clear regression of MRI lesions of the spine, ↓ of CS)
Diamantopoulos, 2013	2	F, 55 F, 26	CS, MTX, AZA, colchicine, ETN, IFX CS, CsA, colchicine, AZA, MTX, IFX, ADA	OU, GU, S OU, GU	Worsening of mucocutaneous lesions Recurrence of GU
Caso, 2013	1	F, 41	CS, AZA, CsA, ADA, IFX, ANA, Colchicine, CYC, MTX	OU, GU, fever, pemphigo, uveitis, EN, arthralgias	Complete response
Cantarini, 2014	1	F, 43	CS, Colchicine, CsA, MTX, CYC, IFX	OU, A	Worsening of OU, GU and occurrence of skin lesions
Calvo-Rio, 2014	2	F, 42 F, 67	CS, MTX, CsA, AZA, ADA, GLM CS, MTX, CsA, IFX, ADA	BD uveitis	Partial response (↑ of VA) Complete response (stable VA)
Addimanda, 2015	3	F, 27 F, 48 F, 36	CS, AZA, colchicine, IFX, tacrolimus, CYC. CS, AZA, CYC, IFX, IFN-a, chlorambusil. CS, CsA, IFX	Neuro-BD	All Partial response (stable brain MRI and CS reduction in two)
Papo, 2014	1	M, 40	CYC, MMF, IFNα, IFX, ADA	BD uveitis	No response
Deroux, 2016	4	F, 23 F, 31 F, 39 F, 41	CS, AZA, CsA, IFNα, IFX, ADA, ANA. CS, AZA, CsA, ADA, GLM. CS, AZA, ADA, GLM CS, MTX, IFX, ADA	BD uveitis BD uveitis Mucocutaneous, A, GI BD uveitis	Partial remission (↑ of VA, ↓ of CS) Partial remission (↑ of VA, ↓ of CS) Partial remission- persistence of joint symptoms (↓ of CS) Partial remission-persistence of joint symptoms (↓ of CS)
Emmi, 2016	1	M, 35	Colchicine, AZA, CsA, MTX, IFX, ADA, ETN, ANA, CANA, IFN-a	Arthralgias, acute confusional state	Recurrence of major oral ulcers.
Santos-Gomez, 2016	2	ND	ADA, GLM ADA, IFX	BD uveitis	Complete remission
Chen, 2017	1	M, 30	CS, thalidomide, IFX, SFZ, ADA, ETN	Intestinal BD	Partial remission (improvement of endoscopy images and discontinuation of CS)
Ozturk, 2017	5	M/F:2/3, 25.4±3	CS, AZA, CsA, IFNα, IFX, ADA	BD uveitis	Partial remission in all (↑ of VA in 4, ↓ of CS in 2)
Ding, 2018	1	M, 42	CS, MTX, AZA, CYC, tacrolimus, ETN	Vasculo-BD	Complete remission (Radiologic improvement of arterial stenosis, ↓ of CS)
Atienza-Mateo, 2021	14	M/F: 8/6 41.7±19.1	Colchicine, Thalidomide, MTX, CsA, AZA, CYC, MMF, IFX, ADA, ETN, GLM, CANA	Uveitis and/or neuro-BD	Complete remission of uveitis in 8/14 patients and of neuro-BD in 2/4 patients. Response 2/10 of mucocutaneous lesions and 4/7 of arthritis.
Karabulut, 2021	2	M, 32 M, 36	AZA, IFX, CS AZA, IFX, CS	Neuro-BD Neuro-BD	Complete remission (clear regression of cranial MRI, ↓ of CS) Complete remission (clear regression of cranial MRI)
Sfikakis	2	F, 61 F, 64	Cs, CsA, AZA, CYC, IFX, ADA CS, AZA, MTX, CsA, CYC, IFX, ADA, ANA	Neuro-BD, pyoderma gangrenosum. Uveitis	Complete remission No response

Ενδείξεις για Tocilizumab ήταν η οφθαλμική (n=28), κεντρικού νευρικού συστήματος (n=8) και βλεννογονοδερματική προσβολή (n=6), αρθραλγίες (n=1), προσβολή γαστρεντερικού (n=1) και αγγειακή προσβολή (n=1).

Το Tocilizumab πέτυχε μερική ή πλήρη ύφεση σε 19 και 17 ασθενείς αντίστοιχα.

Όσον αφορά την οφθαλμική προσβολή, ήταν αποτελεσματικό σε όλους, εκτός από 4 ασθενείς, με ταχεία καταστολή της φλεγμονής και βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε πολλές περιπτώσεις, καθώς και βελτίωση βλεννογονοδερματικών εκδηλώσεων και BDCAF

Παρομοίως, ήταν αποτελεσματικό στην προσβολή ΚΝΣ, εκτός από 2 ασθενείς (έναν με αντίδραση κατά την έγχυση, οπότε δε μπορούσε να αξιολογηθεί και έναν με αιμορραγικό ΑΕΕ)

Πλήρη και μερική ύφεση επετεύχθησαν και 2 ασθενείς με αρτηριακή στένωση και γαστρεντερική προσβολή αντίστοιχα.

Όσον αφορά στη βλεννογονοδερματική προσβολή, υπήρξαν διαφορετικά αποτελέσματα, καθώς μόνο 3/6 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν παράδοξη έξαρση των εκδηλώσεων.



## **Αναστολή της Ιντερλευκίνης-6 για νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet: ανασκόπηση σε 31 ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF παραγόντων και 45 ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNF παράγοντα.**

Το Tocilizumab ήταν αποτελεσματικό στο 87% των ασθενών χωρίς προηγούμενη χρήση αντι-TNF φαρμάκων (13 και 14 με πλήρη και μερική ύφεση, αντίστοιχα) και στο 80% των ασθενών που είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF παράγοντες (17 και 19 με πλήρη και μερική ύφεση, αντίστοιχα).

**Τα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής υποδηλώνουν ότι η αναστολή της IL-6 είναι μια έγκυρη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet με ανθεκτική οφθαλμική, ΚΝΣ και αγγειακή συμμετοχή.**

Η αποτελεσματικότητα του Tocilizumab στις βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και την αρθρίτιδα ποικίλλει.

Απαιτούνται σαφώς τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

### Βιβλιογραφία:

1. G. HATEMI, R. CHRISTENSEN, D. BANG, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2018;77:808–818.
2. A. ARIDA, P.P. SFIKAKIS Anti-cytokine biologic treatment beyond anti-TNF in Behçet's disease. Clin. Exp. Rheumatol. 2014;32: S149-55.
3. AKDENİZ N, ESREFOĞLU M, KELEŞ MS, KARAKUZU A, ATASOY M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. Ann Acad Med Singap. 2004;33:596-9.