

# (17) Pozycja leków biologicznych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Część II

## *The position of biologic therapies in the treatment of non-infectious uveitis. Part II*

Maja Waszczyk-Łączak<sup>1</sup>, Jacek P. Szafflik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szafflik

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szafflik

**Abstrakt:**

Nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej są heterogeniczną grupą chorób, w których wspólnym mianownikiem jest obecność zapalenia w obrębie struktur oka. Celem leczenia nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej jest zahamowanie nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego. Podstawową terapią nadal są glikokortykosteroidy, a w razie niepowodzenia – leki immunosupresyjne. Alternatywą są leki biologiczne. Terapia biologiczna polega na wprowadzeniu do organizmu substancji, które mają za zadanie połączyć się ze specyficznymi cząsteczkami odpowiedzialnymi za wywołanie reakcji zapalnej. Dostępne leki biologiczne należą m.in. do rekombinowanych cząsteczek naturalnych inhibitorów (receptorów), przeciwciał, fragmentów Fab i cytokin immunomodulujących, które wpływają na ekspresję pro- i przeciwzapalnych składników układu immunologicznego. W artykule przedstawiono leki, których mechanizm działania jest oparty na blokowaniu interleukiny-6, interleukiny-1 i interleukiny-2, a także immunoglobuliny skierowane przeciw CD20 i interferony.

**Słowa kluczowe:**

interleukiny, terapia biologiczna, nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, przeciwciała anty CD20, interferony.

**Abstract:**

Non-infectious uveitis is a heterogeneous group of diseases, which share a common denominator, that is, the inflammation within the structure of the eye. The goal of treatment in non-infectious uveitis is to inhibit the abnormal immune response. Glucocorticoids are still the basic therapy followed by immunosuppressants should there be no response to the first line treatment. Systemic biologic agents are another alternative. Biological therapy involves the administration of substances intended to bind to the specific molecules which trigger the inflammatory response. Biologic agents are defined as bioengineered receptor complexes, antibodies, Fab fragments, and agents such as interferons that affect the expression of pro- and anti-inflammatory components of the immune system. In the article, the drugs, which inhibit interleukin-6, interleukin-1, interleukin-2 as well as anti-CD20 immunoglobulins and interferons will be discussed.

**Key words:**

interleukins, biological therapy, non-infectious uveitis, anti-CD20 antibody, interferons.

**Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest**

Nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej (ZBN) są heterogeniczną grupą chorób, których wspólnym mianownikiem jest obecność zapalenia w obrębie struktur oka. Może ono być manifestacją ogólnoustrojowej choroby autoimmunologicznej lub choroby, która dotyczy jedynie gałki ocznej, częściej jednak przyczyna pozostaje nieokreślona i zapalenie jest sklasyfikowane jako zachorowanie idiopatyczne.

Celem leczenia nieinfekcyjnych ZBN jest zahamowanie nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego. Podstawową terapią pozostają glikokortykosteroidy, a w razie niepowodzenia leczenia nimi – klasyczne leki immunosupresyjne. Niekiedy jednak to leczenie jest nieskuteczne lub obciążone działaniami niepożądanymi uniemożliwiającymi jego kontynuację. Wtedy alternatywą są leki biologiczne, które wcześniej wykorzystywano w innych gałęziach medycyny, m.in. w reumatologii.

Terapia biologiczna polega na wprowadzeniu do organizmu substancji, która ma za zadanie połączyć się ze specyficznymi

cząsteczkami odpowiedzialnym za wywołanie reakcji zapalnej. Dostępne leki biologiczne należą m.in. do przeciwciał monoklonalnych (przeciwciał chimerycznych lub humanizowanych), rekombinowanych cząsteczek naturalnych inhibitorów (receptorów) lub też cytokin immunomodulujących.

W pierwszej części artykułu opisano leki będące inhibitorami TNF $\alpha$  (ang. Tumor Necrosis Factor) – infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab i certolizumab pegol.

W tym opracowaniu omówiono pozostałe leki biologiczne wykorzystywane w okulistyce.

### **Interleukina-6 (IL-6)**

Interleukina-6 jest cytokiną, która dzięki wielopłaszczyznowemu działaniu jest jednym z głównych czynników kierujących odpowiedzią zapalną. Jest wydzielana przez monocyty, makrofagi, limfocyty T i fibroblasty. Bierze udział m.in. w reakcjach ostrej fazy, wytwarzaniu przeciwciał, krwiotworzeniu, stymula-

cji limfocytów T, proliferacji i różnicowaniu limfocytów B. Przyczynia się do wzmocnienia ostrej fazy zapalenia, a także do jej przejścia w fazę przewlekłą. Interleukina-6 wiąże się z dwoma receptorami – związanym z błoną komórkową lub z receptorem wolnym.

Dzięki badaniom prowadzonym na myszach bezspornie udowodniono, że IL-6 bierze udział w rozwoju ZBN. W przeprowadzonym eksperymencie podano czynnik wywołujący proces zapalny w obrębie błony naczyniowej zarówno myszom dzikim, jak i myszom, u których wyłączono gen IL-6. Proces zapalny był o wiele mniej nasilony u zmutowanych myszy niż u dzikich szczepów myszy.

W drugiej części badania zaobserwowano wyciszenie stanu zapalnego u dzikich myszy po podaniu przeciwciał anti-IL-6. Pośrednim dowodem na istotny udział IL-6 w ZBN jest jej wysokie stężenie w cieple szklistym pobranym od pacjentów z zapaleniem części pośredniej i zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej (1).

### Tocilizumab

Tocilizumab jest rekombinowaną, humanizowaną immunoglobuliną skierowaną przeciw receptorom dla IL-6. Blokuje zarówno receptory związane z błoną komórkową, jak i formy wolne (2). Ma udowodnione i zaakceptowane wskazania do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) (3). Ten lek jest podawany dożylnie w dawce 4–12 mg/kg mc. co 2–4 tygodnie.

Spostrzeżenia dotyczące przydatności tocilizumabu w leczeniu ZBN są nieliczne i oparte na pojedynczych przypadkach klinicznych, niemniej jednak jego skuteczność w uzyskaniu kontroli nad przebiegiem ZBN wykazano u 67–78% pacjentów (4–7). Tappeiner i wsp. w wynikach badania opublikowanych w 2012 roku analizowali dane 3 pacjentów z MIZS, w tym samym roku Hirano i wsp. opisali przypadek choroby Behçeta, w 2014 roku Papo i wsp. – 8 przypadków idiopatycznego ZBN, a w 2016 roku Silpa-Archa i wsp. – 10 przypadków rozpoznanej choroby zapalanej tkanek oka. Korzystne działanie tocilizumabu odnotowano także w terapii retinohoroidopatii typu bridshot.

Tocilizumab okazał się bardzo efektywny w redukcji obrzęku w obrębie plamki. W badaniach przeprowadzonych przez Adana i wsp. (2013 rok) oraz Mesquida i wsp. (2014 rok) analizowano dane 13 pacjentów – w 100% oczu grubość siatkówki w płamce została zredukowana. Ostrość wzroku poprawiła się u 82–88% badanych (8, 9).

Niestety, istnieją doniesienia o pojawieniu się epizodów ZBN podczas terapii tocilizumabem. Sato i wsp. opisali przypadek 72-letniej pacjentki, która przed podaniem tocilizumabu była poddana zabiegowi usunięcia zaćmy, bez powikłań w okresie pooperacyjnym. Lek biologiczny włączono z powodu choroby ogólnoustrojowej – RZS. Ze względu jednak na złą jego tolerancję terapię przerwano, to wywołało masywne ZBN. Wykonano witrektomię, a w pobranym materiale nie stwierdzono żadnych patogenów. Proces zapalny wyciszono glikokortykosteroidami (10). Wendling i wsp. zaobserwowali epizod ZBN u 41-letniego pacjenta leczonego tocilizumabem z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). To było pierwsze ZBN u tego pacjenta, wystąpiło po 2. dawce leku (11). Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, dlaczego występuje

taka paradoksalna reakcja. Stosowanie tocilizumabu w leczeniu większej grupy pacjentów pozwoli dokładniej określić jego rzeczywisty wpływ na ZBN.

### Interleukina-1 (IL-1)

W organizmie człowieka są wytwarzane cytokiny, których budowa jest bardzo podobna – tworzą rodzinę IL-1. Te cytokiny są produkowane w różnych tkankach, głównie przez monocyty i makrofagi. Większość cytokin z rodziny IL-1 działa prozapalnie – m.in. zwiększa syntezę interleukin 2 (IL-2), wpływa na proliferację limfocytów B, neutrofilii i monocytów, wzmacnia uwalnianie histaminy przez bazoofile oraz zwiększa przepuszczalność śródbłonna. Jednakże w tej rodzinie znajduje się także IL-1Ra (ang. Interleukin-1 Receptor antagonist) – jest to wytwarzany przez monocyty antagonist receptoru dla IL-1. Ta cząsteczka wiąże receptory dla IL-1 (głównie dla działających prozapalnie IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ), dlatego IL-1 nie może oddziaływać na komórki organizmu. Dochodzi do zablokowania aktywności IL-1.

### Anakinra i canakinumab

Wykorzystując wiedzę o antagoniście receptora IL-1, stworzono lek będący jego analogiem – anakinrę (ANA). Jest ona otrzymywana na drodze rekombinacji z udziałem bakterii *Escherichia coli*. Natomiast canakinumab (CAN) wiąże IL-1 $\beta$  i jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym.

Głównym wskazaniem do zastosowania anakinry jest RZS, kiedy terapia metotreksatem jest nieskuteczna (12). Trwają badania nad jej zastosowaniem w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w hamowaniu reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi, a także w leczeniu szpiczaka mnogiego, udarów mózgu oraz cukrzycy typu 2.

Istnieją podstawy teoretyczne do wykorzystania anakinry w leczeniu chorób zapalnych oka. Stężenia IL-1 i IL-1Ra w cieczy wodnistej u pacjentów z aktywnym stanem zapalnym błony naczyniowej są wyższe niż u osób zdrowych (13). Ponadto w eksperymencie badaniu, w którym anakinrę podawano królikom z ZBN, odnotowano remisję objawów (14). Po raz pierwszy zastosowanie anakinry w leczeniu ZBN opisali Theol i wsp. Lek podano 4-letniemu chłopcu choremu na przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy (ang. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome – CINCA). W przebiegu choroby podstawowej wystąpił u niego obuoczny *panuveitis* niereagujący na glikokortykosteroidy (GKS), metoteksat i etanercept. Dopiero podanie anakinry spowodowało wyciszenie zapalenia (15).

W 2016 roku opublikowano wyniki badania, w którym udowodniono skuteczność anakinry i canakinumabu w leczeniu choroby Behçeta i towarzyszącego jej ZBN. U 53% pacjentów rozpoznano powikłania oczne, wyniki leczenia jednak były przedstawione zbiorczo, bez uwzględnienia efektu terapeutycznego w poszczególnych grupach chorych. Badacze wskazali kilka cennych wskazówek w odniesieniu do terapii ANA i CAN, m.in. dowiedli, że niektórzy pacjenci odnoszą korzyść ze zwiększenia wyjściowo niskiej dawki ANA w postaci wyciszenia stanu zapalnego. Czasami takie postępowanie nie jest skuteczne, korzystniej zatem jest zamienić ANA na CAN.

W 2017 roku przedstawiono dane z zakresu leczenia preparatami ANA i CAN 19 pacjentów (31 oczu), u których rozpoznano

ZBN w przebiegu choroby Behçeta. Zastosowanie inhibitorów IL-1 doprowadziło do wycofania się zapalenia naczyń siatkówki. Przed włączeniem leczenia objawy zapalenia w obrazie angiografii fluoresceinowej (ang. Fluorescein Angiography – FA) były widoczne u 64,5% pacjentów, po trzech miesiącach terapii jedynie u 9,7%, a po roku u 20,8%. Warto podkreślić, że ANA i CAN stosowane w monoterapii były o wiele bardziej skuteczne niż wtedy, kiedy stosowano je łącznie z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drug – DMARDs) – 0,0 epizodów/ 100 pacjentów/ rok vs. do 81,8 epizodu/ 100 pacjentów/ rok. Nie wystąpiły poważne działania niepożądane, canakinumab rzadziej od anakinry powodował miejscowe reakcje alergiczne (16, 17).

### Gevokizumab

Gevokizumab jest wybiórczą immunoglobuliną monoklonalną skierowaną przeciw IL-1 $\beta$ . Gül i wsp. w pilotażowym badaniu podali gevokizumab 7 chorym na chorobę Behçeta z towarzyszącym jej ZBN opornym na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Lek podany jednorazowo w dawce 0,3 mg/ kg mc *iv* u wszystkich badanych doprowadził do szybkiego wycofania się objawów w okresie od 4 do 21 dni (średnio 14 dni) (18). Kontynuacją tego badania było wieloośrodkowe prospektywne, otwarte, randomizowane badanie, w którym uczestniczyło 21 chorych na chorobę Behçeta leczonych gevokizumabem wg trzech protokołów (30 mg lub 60 mg podskórnie lub dożylnie) co cztery tygodnie. U 71% pacjentów uzyskano wyciszenie stanu zapalnego już w pierwszym tygodniu leczenia gevokizumabem bez konieczności zwiększania dawki GKS. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych (19). Pozytywne wyniki dwóch pierwszych części badania EYEGUARD-B zachęciły badaczy do przeprowadzenia III fazy badań klinicznych. Celem tego badania było określenie, czy gevokizumab w porównaniu z *placebo* zmniejsza ryzyko nawrotów ZBN u chorych na chorobę Behçeta. Niestety, gevokizumab nie spełnił założenia głównego punktu końcowego (20).

### Interleukina-2/ CD25 (II-2 CD25)

#### Daclizumab

Daclizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym. Jego zadaniem jest przyłączenie się do podjednostki  $\alpha$  receptora dla IL-2, czyli do CD25. Te receptory występują jedynie na zaktywowanych limfocytach T. To jest bardzo ważne, ponieważ podczas terapii limfocyty niebędące w stanie aktywacji ani komórki pamięci nie łączą się z daclizumabem. Odpowiedź humoralna nie jest zaburzona.

Daclizumab jest podawany dożylnie, początkowo w dawce 1 mg/ kg mc w interwałach 2-tygodniowych, w przypadku braku efektu można skrócić czas między podaniami, maksymalna dawka to 400 mg (21). Szeroko zaakceptowanym wskazaniem do zastosowania daclizumabu jest stwardnienie rozsiane.

Opisano zastosowanie daclizumabu w leczeniu ZBN o różnej etiologii. Aby ocenić skuteczność leku, Yeh i wsp. przeprowadzili obserwację 5 pacjentów (u 2 występowała retionchoroidopatia typu bridshot, u pozostałych – zespół Vogta-Koyanagi-Harady, idiopatyczne zapalenie części pośredniej i idiopatyczne zapalenie całej błony naczyniowej). Daclizumab podano w dużej dawce – początkowo 8 mg/ kg mc, po 2 tygodniach 4 mg/kg mc.,

a w kolejnych 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Pełna terapia trwała 52 tygodnie. U wszystkich pacjentów zmniejszył się wysięk w ciełe szklistym i poprawiła się ostrość wzroku – średnio z 69,2 do 78,2 (na tablicach ETRS) (22).

Tożsamy protokół podawania leku wykorzystali Sen i wsp. Do badania włączyli 6 chorych na zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu MIZS. U 4 spośród nich uzyskano wyciszenie zapalenia (23).

Z drugiej strony jednak wyniki randomizowanego badania z podwójnie ślepej próbą dowiodły, że daclizumab nie jest skuteczny w leczeniu choroby Behçeta. Uzyskał gorsze wyniki terapeutyczne niż *placebo* (24).

### CD20 i przeciwciała anti-CD20

Cząsteczka CD20 jest obecna na limfocytach B. Za jej pośrednictwem dochodzi do aktywacji i różnicowania tych limfocytów. Zablokowanie CD20 doprowadza do zmniejszenia zarówno odpowiedzi humoralnej – mniej limfocytów B, jak i komórkowej – ponieważ nie dochodzi do prezentacji antygenu limfocytom T.

### Rituximab

Rituximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym – składa się z mysich fragmentów zmiennych i ludzkich sekwencji stałych. Efektem działania tej immunoglobuliny jest śmierć komórek zawierających CD20 – liza zależna od układu dopełniacza, cytotoxyczność komórkowa zależna od przeciwciał i apoptoza. Warto podkreślić, że komórki macierzyste limfocytów B nie zwierają CD20, po zakończeniu terapii dochodzi do odbudowania puli tych komórek (25). Dawka leku podawana dożylnie to 375 mg/m<sup>2</sup> (26) lub 1000 mg (27). Lek jest wykorzystywany w hematologii – do leczenia chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej, oraz w reumatologii – do leczenia RZS.

W okulistyce rituximab ma dość szerokie możliwości zastosowania – od zapaleń spojówek, poprzez zapalenie twardówki i obwodowe owrzodzenia rogówki, do zapaleń błony naczyniowej.

Heiligenhaus i wsp. dowiedli, że u 7 spośród 10 chorych na MIZS powikłane ZBN, wcześniej nieskutecznie leczonych zarówno GKS, jak i lekami biologicznymi, zapalenie w obrębie tkanek oka zostało wyciszone dopiero po podaniu rituximabu. Powtórnego podania leku wymagało 3 badanych, średnio po 7,5 miesiąca (od 6 do 9 miesięcy) terapii, po jego podaniu ponownie uzyskano poprawę (26). Do badania ukierunkowanego na ocenę długoterminowego działania rituximabu zrekrutowano 11 pacjentów z aktywnym *vasculitis* w przebiegu nieinfekcyjnego ZBN. Należy podkreślić, że u 63,5% pacjentów terapia rituximabem była poprzedzona nieskuteczną terapią immunosupresyjną, a u kolejnych 36,3% pacjentów – nietolerancją standardowego leczenia. Obserwacja trwała długo – 29,3  $\pm$  7,8 miesiąca. Pod koniec obserwacji u 81,8% pacjentów uzyskano wyciszenie objawów zapalenia potwierdzone badaniem angiografii fluoresceinowej (28).

### Interferony

Interferony to grupa cytokin wydzielanych podczas odpowiedzi immunologicznej. Do trzech najlepiej poznanych należą INF $\alpha$ , INF $\beta$  i INF $\gamma$ .

Interferony wykorzystuje się w różnych gałęziach medycyny. INF $\alpha$  leczy się wirusowe zapalenie wątroby typów B i C,

a także zakażenia narządów płciowych ludzkim wirusem brodawczaka HPV.  $INF\alpha$  jest używany także przez onkologów – do leczenia czerniaka złośliwego skóry i raka nerki.  $INF\beta$  zaś jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego w celu zmniejszenia liczby nawrotów i zaostrzeń choroby, a  $INF\gamma$  u pacjentów pediatrycznych – chorych na przewlekłą chorobę ziarniniakową.

Dzięki dosyć powszechnemu stosowaniu tych leków zostały precyzyjnie określone ich działania niepożądane. Najczęściej są to objawy grypopodobne, które mogą być złagodzone paracetamolem. Podczas terapii może dojść do wzrostu stężenia przeciwciał m.in. anty-DNA (wywołanie tocznia rumieniowatego polekowego) lub przeciwtarczycowych (wywołanie zapalenia w obrębie tarczycy). Ten lek może wywołać także sarkoidozę (29). Ponadto pacjenci poddani terapii INF często zmagają się z depresją, najprawdopodobniej jest to wynik obecności receptorów dla INF w podwzgórze (30).

W okulistyce  $INF\alpha$  2a i  $INF\alpha$  2b wykorzystywano w leczeniu zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej. Efektywność  $INF\alpha$  2a sprawdzano głównie w leczeniu choroby Behçeta. Istnieją również doniesienia o skuteczności INF w leczeniu: zapalenia współczulnego, choroby Vogta-Koyanagi-Harady (VKH), chorioretinopatii bridshot, zapalenia części pośredniej błony naczyniowej lub przypadków idiopatycznych.  $INF\alpha$  2b okazał się skuteczną opcją w leczeniu nawracającego obrzęku płamki w przebiegu ZBN.

### Podsumowanie

Dzięki rozwojowi nowoczesnych technologii w dziedzinie badań naukowych, które otworzyły zupełnie nowe możliwości terapeutyczne, możemy obecnie modyfikować przebieg wielu schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. Dzięki terapiom biologicznym możemy wybiórczo blokować określone działające prozapalnie cząsteczki lub ich receptory, to w wielu przypadkach nieinfekcyjnych ZBN daje choremu szansę na lepsze widzenie i lepszy komfort życia.

### Piśmiennictwo:

- Perez VL, Papaliodis GN, Chu D, Anzaar F, Christen W, Foster CS: *Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies*. Ocul Immunol Inflamm. 2004; 12:193–201.
- Tanaka T, Kishimoto T: *Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases*. Int J Biol Sci. 2012; 8: 1227–1236.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al.: *OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial*. Lancet. 2008; 371: 987–997.
- Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A: *Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis?* J Rheumatol. 2012; 39(6): 1294–1295.
- Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al.: *A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab*. Mod Rheumatol. 2012; 22(2): 298–302.
- Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS: *Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases*. Acta Ophthalmol. 2016; 94(6): e400–406.
- Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al.: *Tocilizumab in severe and refractory noninfectious uveitis*. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32: S75–79.
- Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Adán A: *Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema*. Ophthalmology. 2014; 121(12): 2380–2386.
- Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, et al.: *Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013; 251(11): 2627–2632.
- Sato T, Minakuchi S, Mochizuki M, Takeuchi M: *Acute anterior uveitis after discontinuation of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis*. Clinical Ophthalmology. 2014; 8: 187–190.
- Wendling D, Dernis E, Prati C, Frisch E, Delbosc B: *Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect?* J Rheumatol. 2011; 38(10): 2284.
- Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW: *Treating Inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases*. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(8): 633–652.
- El Shabrawi YG, Christen WG, Foster SC: *Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1b, interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis*. Curr Eye Res. 2000; 20: 211–214.
- Rosenbaum JT, Boney RS: *Activity of an interleukin 1 receptor antagonist in rabbit models of uveitis*. Arch Ophthalmol. 1992; 110: 547–549.
- Teoh SC, Sharma S, Hogan A, Lee R, Ramanan AV, Dick AD: *Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome*. Br J Ophthalmol. 2007; 91: 263–264.
- Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al.: *Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study*. Clin Rheumatol. 2016; 35(5): 1281–1286.
- Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al.: *Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study*. Clin Rheumatol. 2017; 36(1): 191–197.
- Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello A, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al.: *Interleukin-1 Regulating anti body XOMA052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study*. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012; 71(4): 563–566.
- Tugal-Tutkun I, Kadayifcilar S, Khairallah M, Lee SC, Ozdal P, Özyazgan Y, et al.: *Safety and Efficacy of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: Results of an Exploratory Phase 2 Study*. Ocul Immunol Inflamm. 2017; 25(1): 62–70.
- Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, Bernard-Poenaru O, Gül A: *Use of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: An International, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension Study*. Ocul Immunol Inflamm. 2018; 25:1-11

21. Bhat P, Castañeda-Cervantes RA, Doctor PP, Foster CS: *Intravenous daclizumab for recalcitrant ocular inflammatory disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247(5): 687–692.
22. Yeh S, Wroblewski K, Nussenblatt R et al.: *High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, noninfectious uveitis*. J Autoimmun. 2008; 31(2): 91–97.
23. Sen H, Levy-Clarke G, Nussenblatt R, Li Z, Yeh S, Barron KS, et al.: *High-dose Daclizumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Active Anterior Uveitis*. Am J Ophthalmol. 2009; 148(5): 696–703.
24. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, Suhler EB, 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(2): 63–70.
25. Lim L, Suhler EB, Smith JR: *Biologic therapies for inflammatory eye disease*. Clin Experiment Ophthalmol. 2006; 34(4): 365–374.
26. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K: *Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)*. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(8): 1390–1394.
27. Sadreddini S, Noshad H, Molaeefard M, Noshad R: *Treatment of retinal vasculitis in Behçet’s disease with rituximab*. Mod Rheumatol. 2008; 18(3): 306–308.
28. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M, et al.: *Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy*. Retina. 2017 Feb 20. doi: 10.1097/IAE.0000000000001563. [Epub ahead of print]
29. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al.: *Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C*. J Hepatol. 1996; 25: 283–291.
30. Felger JC, Alagbe O, Miller AH, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, et al.: *Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression*. Biol Psychiatry. 2007; 62: 1324–1333.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.04.2018 r. (KO-00158-2018)  
Zakwalifikowano do druku 16.08.2018 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
**lek. Maja Waszczyk-Łączak**  
**Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny**  
**w Warszawie**  
**ul. Sierakowskiego 13**  
**03-709 Warszawa**  
**e-mail: majawaszczyk.laczak@gmail.com**

**Polskie Towarzystwo Okulistyczne**

**e-mail: pto@pto.com.pl**