

TESIS DOCTORAL

TERAPIAS INNOVADORAS PARA EL MANEJO
DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET
REFRACTARIA

PhD THESIS

NOVEL THERAPIES FOR THE MANAGEMENT
OF REFRACTORY BEHÇET'S DISEASE

AUTORA

BELÉN ATIENZA MATEO

DIRECTORES

RICARDO BLANCO ALONSO

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de **Doctorado** de la Universidad de Cantabria

Santander **2022**



Departamento de Medicina y Psiquiatría

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN, Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“TERAPIAS INNOVADORAS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET REFRACTARIA”

Que presenta la Licenciada en Medicina y especialista en Reumatología Belén Atienza Mateo para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, en el programa de doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 25 de enero de 2022

Miguel Ángel González-Gay Mantecón



Departamento de Medicina y Psiquiatría

RICARDO BLANCO ALONSO, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe de Sección de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“TERAPIAS INNOVADORAS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET REFRACTARIA”

Que presenta la Licenciada en Medicina y especialista en Reumatología Belén Atienza Mateo para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, en el programa de doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 25 de enero de 2022

Ricardo Blanco Alonso

A mis referentes en la vida, amor y trabajo...

...ellos ya saben quiénes son.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	18
1.3. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	20
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	23
1.4.1. CLÍNICA MUCOCUTÁNEA	23
1.4.2. CLÍNICA OCULAR	24
1.4.3. CLÍNICA ARTICULAR	25
1.4.4. CLÍNICA NEUROLÓGICA	25
1.4.5. CLÍNICA DIGESTIVA	26
1.4.6. CLÍNICA VASCULAR	27
1.4.7. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	27
1.4.8. CONCEPTO DE FENOTIPOS CLÍNICOS O “CLUSTERS”	28
1.5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	28
1.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	29
1.6.1. CONSIDERACIONES INICIALES	30
1.6.2. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS	31
1.6.3. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES OCULARES	31
1.6.4. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES VASCULARES	32
1.6.5. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DIGESTIVAS	33
1.6.6. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	33
1.6.7. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES	34
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
2.1. JUSTIFICACIÓN	37
2.2. HIPÓTESIS	38
2.3. OBJETIVOS	38
3. MATERIAL Y MÉTODOS	41
3.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO	44
3.2. VARIABLES A ESTUDIO	47
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
4.1. ARTÍCULO 1. “COMPARATIVE STUDY OF INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN REFRACTORY UVEITIS DUE TO BEHÇET'S DISEASE: NATIONAL MULTICENTER STUDY OF 177 CASES”. ARTHRITIS RHEUMATOL. 2019; 71(12):2081-89 (ATIENZA-MATEO B et al. 2019)	55
4.1.1. RESULTADOS	55

4.1.2. DISCUSIÓN.....	61
4.2. ARTÍCULO 2. “ANTI-INTERLEUKIN 6 RECEPTOR TOCILIZUMAB IN REFRACTORY UVEITIS ASSOCIATED WITH BEHÇET’S DISEASE: MULTICENTRE RETROSPECTIVE STUDY”. RHEUMATOLOGY 2018;57:856-64 (ATIENZA-MATEO B et al. 2018).....	64
4.2.1. RESULTADOS.....	64
4.2.2. DISCUSIÓN.....	71
4.3. ARTÍCULO 3. “APREMILAST IN REFRACTORY OROGENITAL ULCERS AND OTHER MANIFESTATIONS OF BEHÇET’S DISEASE. A NATIONAL MULTICENTRE STUDY OF 51 CASES IN CLINICAL PRACTICE”. CLIN EXP RHEUMATOL. 2020; 38 Suppl 127(5):69-75 (ATIENZA-MATEO B et al. 2020).....	76
4.3.1. RESULTADOS.....	76
4.3.2. DISCUSIÓN.....	84
4.4. ARTÍCULO 4. “TOCILIZUMAB IN BEHÇET’S DISEASE WITH REFRACTORY OCULAR AND/OR NEUROLOGICAL INVOLVEMENT: RESPONSE ACCORDING TO DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES”. CLIN EXP RHEUMATOL. Sep-Oct;39 Suppl 132(5):37-42 (ATIENZA-MATEO B et al. 2021).....	87
4.4.1. RESULTADOS.....	87
4.4.2. DISCUSIÓN.....	92
5. DISCUSIÓN FINAL.....	97
6. CONCLUSIONES.....	105
7. BIBLIOGRAFÍA.....	109

ANEXO I: SEPARATAS DE LOS ARTÍCULOS EN LOS QUE SE BASA LA TESIS..119

ANEXO II: OTROS ARTÍCULOS RELACIONADOS CON ESTA TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO LA DOCTORANDA.....155

Abreviaturas

- * **ADA:** Adalimumab.
- * **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos.
- * **APR:** Apremilast.
- * **AZA:** Azatioprina.
- * **BDCAF:** Behçet's Disease Current Activity Form / Cuestionario de Actividad para la Enfermedad de Behçet.
- * **CANA:** Canakinumab.
- * **CFM:** Ciclofosfamida.
- * **CsA:** Ciclosporina A.
- * **DE:** Desviación estándar.
- * **EB:** Enfermedad de Behçet.
- * **EMA:** European Medicines Agency/ Agencia Europea de Medicamentos.
- * **EMQ:** Edema Macular Quístico.
- * **EN:** Eritema nodoso.
- * **ETN:** Etanercept.
- * **ETN:** Etanercept.
- * **EULAR:** European League Against Rheumatism / Liga Europea Contra el Reumatismo.
- * **FDA:** Food and Drug Administration (EE. UU.) / Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
- * **GLM:** Golimumab.
- * **HLA:** Human Leukocyte Antigen/ Antígeno Leucocitario Humano.
- * **IFN:** Interferón.
- * **IFX:** Infliximab.
- * **IS:** Inmunosupresor/a.
- * **ISGBD:** International Study Group for Behçet Disease / Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet.
- * **ITR-ICBD:** International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease / Equipo Internacional para la Revisión de los Criterios Internacionales de la Enfermedad de Behçet.
- * **IV:** Intravenoso.
- * **LDL:** Low-density-lipoprotein / Lipoproteína de baja densidad.
- * **mAb:** Monoclonal Antibody/ Anticuerpo monoclonal.
- * **MMF:** Micofenolato de mofetilo.
- * **MTX:** Metotrexato.
- * **PAS:** Polineuropatía axonal sensitiva.
- * **RIC:** Rango intercuartílico.
- * **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- * **SC:** Subcutáneo.
- * **TCZ:** Tocilizumab.
- * **TNF:** Tumor Necrosis Factor / Factor de Necrosis Tumoral.
- * **TVP:** trombosis venosa profunda.
- * **VR:** vasculitis retiniana.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

La enfermedad de Behçet (EB) es una patología multisistémica de etiología desconocida y de curso crónico y recurrente. De acuerdo con los criterios internacionales de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis revisados en 2012 [Jennette JC 2013], la EB es una vasculitis de vaso de tamaño variable, aunque preferentemente afecta a capilares y vénulas. Algunos facultativos prefieren utilizar la palabra “enfermedad” si se cumplen los criterios diagnósticos y reservar “síndrome” para las formas incompletas de Behçet. En el documento presente se hablará de “enfermedad” en cualquier caso, ya que históricamente ha sido el término más empleado y conocido entre los clínicos.

Esta entidad le debe el nombre al dermatólogo turco Hulusi Behçet, quien describió por primera vez en 1937 la enfermedad como la existencia de úlceras orales y genitales junto con la presencia de uveítis [Behçet H 1937]. Sin embargo, posteriormente se descubrió que siete años antes, en 1930, el oftalmólogo turco Benediktos Adamantiades ya había presentado el caso de un varón de 20 años con iritis recurrente con hipopion, ulceraciones en las piernas y artritis. De esta manera, desde la décima conferencia internacional sobre la EB celebrada en Alemania, en junio del año 2002, esta patología se empezó a denominar “enfermedad de Adamantiades-Behçet”.

Asimismo, la EB se conoce también como la enfermedad de la “Ruta de la Seda”, ya que su prevalencia es mayor en los países mediterráneos que conformaban dicha ruta y tiene una carga genética muy importante.

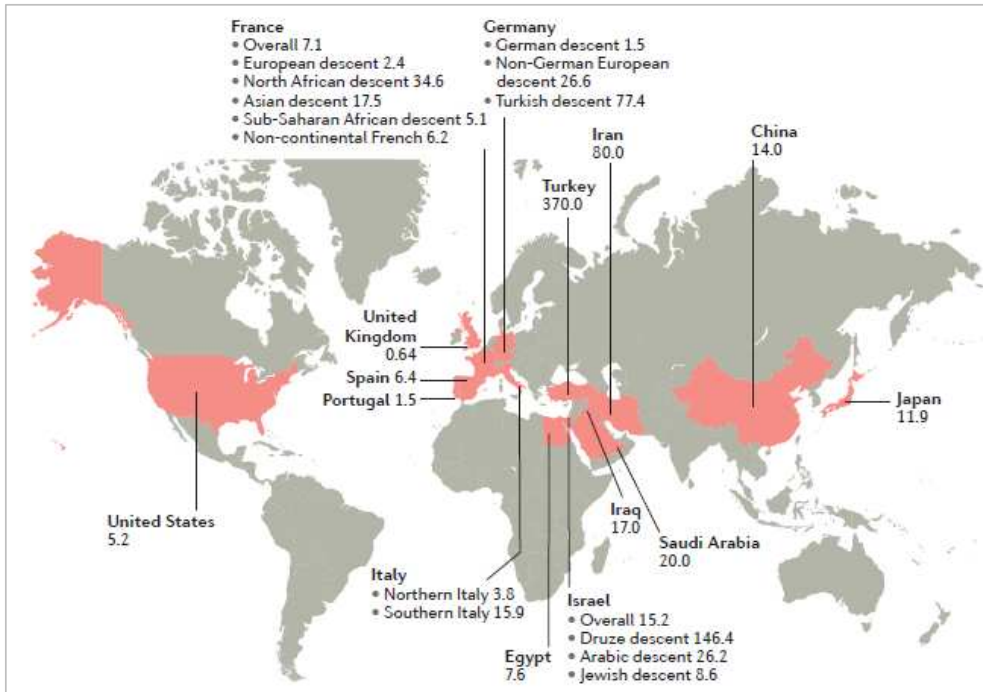
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Los países del medio y lejano Oriente se han considerado tradicionalmente como las áreas donde existe una mayor frecuencia de personas con EB, con prevalencias entre 20 y 420/100.000 habitantes [Davatchi F 2017, Yazici H 2018]. Estas cifras descienden en el Mediterráneo Occidental ($< 10/100.000$) y son mucho menores en el resto del mundo ($< 2/100.000$). En la **Figura 1** se detalla la prevalencia global de la EB.

De forma interesante, los patrones de inmigración han influido en la prevalencia de esta enfermedad en los países europeos. Así, por ejemplo, se han reportado mayores cifras de inmigrantes con EB en Alemania y Holanda que en la población general de estos países [Papoutsis NG 2006, Kappen JH 2015]. Sin embargo, dicha prevalencia es menor que en los países de origen.

En España, el primer estudio epidemiológico sobre la incidencia y características clínicas de la EB se realizó en Lugo [González-Gay MA 2000], estimándose una incidencia anual de 0,66/100.000 habitantes. En la región de Cantabria, un estudio epidemiológico realizado recientemente en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [Sanchez-Bilbao L 2021] ha mostrado prevalencias de la EB mayores que en el resto de España y países europeos, alcanzando cifras de 20,6/100.000 habitantes, teniendo en cuenta el diagnóstico según la opinión de reumatólogos expertos. Sin embargo, la incidencia anual estimada es menor que en otras zonas de España y Europa (0,022/100.000 habitantes). Estas diferencias epidemiológicas se pueden deber a variaciones tanto geográficas como metodológicas y al distinto acceso a los datos de los pacientes en los diversos sistemas de salud.

Figura 1. Prevalencia de la Enfermedad de Behçet (mostrada como casos por cada 100.000 habitantes). Como se puede observar, la prevalencia es mayor en los países correspondientes a la antigua “Ruta de la Seda” (como Turquía, Irán, Japón y Corea). La prevalencia también aumenta de norte a sur, con muchos menos casos en el Reino Unido que en Italia y España.



(Figura obtenida de *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Feb;14(2):107-119)

La EB afecta por igual a los dos sexos, aunque en los países de mayor prevalencia es más frecuente en los varones [Davatchi F 2017]. La edad de comienzo suele ser entre los 20 y 40 años, conllevando una mayor gravedad en varones jóvenes. Existen formas pediátricas, de inicio en menores de 16 años, en las cuales la agregación familiar es mayor y las características y curso de la enfermedad difieren a las de los adultos [Yildiz M 2021].

1.3. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

La etiología de la EB es aún desconocida, si bien se han identificado factores ambientales y genéticos que predisponen a esta enfermedad. Su patogenia es muy compleja, ya que comparte características con enfermedades autoinmunes, con enfermedades autoinflamatorias y con espondiloartropatías [Leccese P 2019]. La enfermedad se desencadena con la exposición a determinados factores ambientales (como procesos infecciosos) de sujetos genéticamente predispuestos. La interacción entre determinados factores genéticos y el sistema inmune conlleva al desarrollo de la esta patología.

En cuanto a los factores desencadenantes, se han propuesto varios agentes infecciosos que podrían estar involucrados. Entre ellos, bacterias del género *Streptococcus*, en especial *S. sanguinis*, se han aislado en la mucosa oral de pacientes con EB en mayor proporción que en controles, así como anticuerpos frente a dichas bacterias [Yokota K 1992]. También se han detectado con alta frecuencia antígenos del virus herpes simplex-1 en células mononucleares de pacientes con EB [Studd M 1991]. Se ha postulado que una reacción cruzada de los linfocitos T con las *heat-shock proteins* de estos agentes infecciosos desencadenaría una respuesta inmune en sujetos genéticamente predispuestos [Yazici H 2018]. Además, se han observado diferencias en el microbioma oral e intestinal en pacientes con EB, presentando estos una menor diversidad de microorganismos orales y una disbiosis característica de la flora intestinal [Leccese P 2019]. Estas alteraciones en la composición de la microbiota favorecerían la desregulación del sistema inmune.

La EB es una enfermedad poligénica, aunque existe amplia evidencia de una susceptibilidad genética más fuerte en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, Major Histocompatibility Complex; en el caso de los seres humanos conocido como Human Leukocyte Antigen, HLA) de clase I con la presencia del alelo *HLA-B*5*,

fundamentalmente con el subalelo *HLA-B*51* [Maldini C 2012]. Este se encuentra presente entre el uno y dos tercios de los enfermos, y se ha reportado un aumento de hasta 6 veces del riesgo de desarrollar la enfermedad en los pacientes portadores de este alelo [de Menthon M 2009]. Adicionalmente, se ha observado un predominio del *HLA-B*51* en varones y una mayor asociación con el desarrollo de úlceras genitales, uveítis y manifestaciones cutáneas, así como una menor frecuencia de manifestaciones gastrointestinales [Maldini C 2012].

El hecho de que la EB se asocie con mayor frecuencia, al igual que la artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, a un alelo de clase I del HLA y que comparta con las espondiloartropatías seronegativas vías inflamatorias mediadas por las interleucinas (IL) 10, 17 y 23, hace que esta enfermedad se haya considerado dentro del grupo de las “MHC-I-patías” [McGonagle D 2015]. Con el tiempo, gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, Genome-Wide Association Studies), se han ido identificando otros loci de susceptibilidad para desarrollar EB, localizados tanto en el HLA de clase I como en genes fuera del HLA, como *ERAP1*, receptor de la IL-23 (IL-23R), IL-23R/IL-12RB2, IL-10 y genes de la familia STAT [Gül A 2014]. Esta asociación de la EB con el subalelo *HLA-B*51* y con polimorfismos genéticos localizados en la IL-10 y el receptor de las IL 23 y 12 se ha confirmado también en población española [Carmona FD 2015].

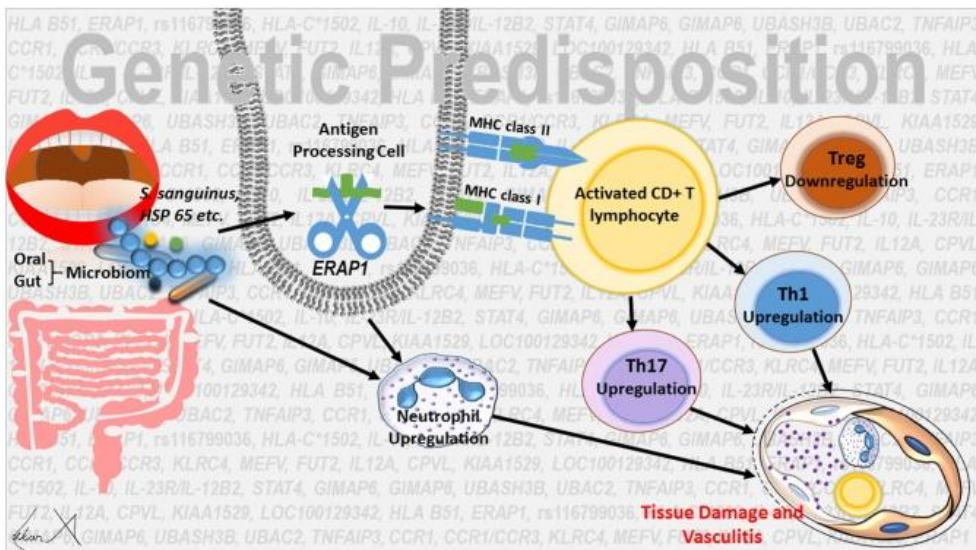
Además de los factores genéticos, diversos procesos epigenéticos como la metilación del ADN, modificación de histonas y regulación del micro-ARN se han visto implicados en la patogénesis de la EB [Hatemi G 2020].

Como se ha mencionado anteriormente, la inmunidad innata juega un papel muy importante en la EB. En individuos genéticamente predispuestos, determinados agentes infecciosos son detectados y procesados por el sistema inmune innato a través de patrones moleculares asociados al daño o señales de peligro, lo que conlleva la activación de cascadas inflamatorias con producción de citocinas por células como

macrófagos y células dendríticas y quimiotaxis de neutrófilos a los órganos afectados, produciendo un infiltrado perivascular y daño tisular secundario. Subsecuentemente, esta cascada inflamatoria conduce a la activación de la respuesta inmune adquirida, existiendo una hiperestimulación de los linfocitos T efectores Th1 y Th17 y una desregulación a la baja de los linfocitos T reguladores [Deniz R 2017]. Las células “natural killer” (NK) también juegan un papel importante dentro del sistema inmune innato, ya que se ha observado una regulación de los linfocitos Th1 por su parte, controlando la actividad y remisión de la enfermedad [Yamaguchi Y 2010].

En la **Figura 2** se ilustra un resumen de los mecanismos de etiopatogénicos en la EB.

Figura 2. Posibles mecanismos reguladores en la etiopatogenia de la enfermedad de Behçet. Factores ambientales (por ejemplo; el agente infeccioso *Streptococcus sanguinis*, encontrado con frecuencia en la mucosa oral de estos pacientes) o diferencias en el microbioma oral o intestinal pueden desencadenar una respuesta inflamatoria por activación del sistema inmune innato, que subsecuentemente se mantiene por la activación del sistema inmune adaptativo. Interacciones epistáticas entre *HLA-B*51* y *ERAP1* alteran la homeostasis de las células T, produciendo la activación de linfocitos Th1 y Th17 y la inhibición de los linfocitos T reguladores. Además, se promueve la proliferación de los neutrófilos y su migración precoz a los tejidos afectados. Dicha activación de los neutrófilos está influenciada por la asociación entre *HLA-B*51* y la vía de IL-17.



(Figura obtenida de *Front Immunol.* 2019; 10:1067)

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

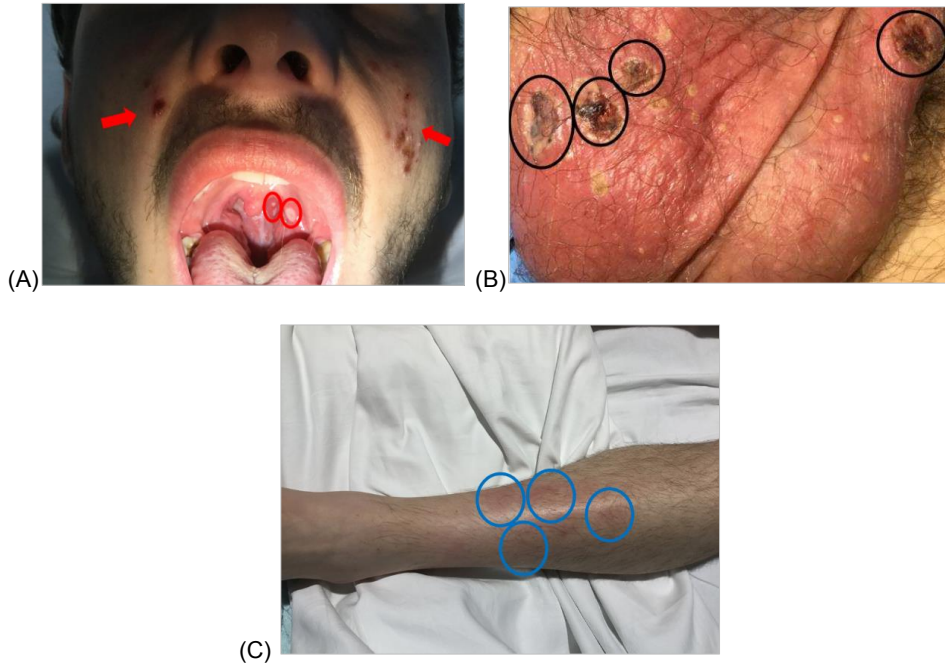
1.4.1. CLÍNICA MUCOCUTÁNEA

La afectación mucocutánea es la más característica de esta enfermedad. Prácticamente la totalidad de los pacientes con EB presentan úlceras orales, siendo estas la manifestación inicial en la mayoría de ellos [Davatchi F 2017]. Las lesiones aftosas se pueden localizar en la mucosa oral, encías, lengua o labios, presentan una base necrótica amarillenta con bordes eritematosos bien definidos y son de tamaño variable (desde algunos milímetros hasta 1-2 centímetros). Cursan con dolor y suelen curarse completamente, generalmente sin dejar cicatriz, en 1-2 semanas, reapareciendo posteriormente, a intervalos variables.

Más de la mitad de los pacientes presentan úlceras genitales, similares a las orales, pero más grandes y con bordes irregulares. Se localizan en el escroto y en el pene en los varones, y en la vulva, vagina y cérvix en las mujeres. Producen dolor, aunque en las mujeres pueden pasar inadvertidas, pueden dejar cicatriz y su curso es recidivante.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, las más características son la pseudofoliculitis, el eritema nodoso y las úlceras cutáneas. Además, en estos pacientes se puede observar el fenómeno de Patergia, que consiste en el desarrollo de una reacción inflamatoria local, con la formación de una lesión pustulosa estéril a las 24-48 horas tras la administración de suero salino intradérmico. Esta reacción cutánea es mucho más frecuente en pacientes orientales que en europeos y su incidencia ha ido disminuyendo con el tiempo [Davatchi F 2007]. En este sentido, en población española de Lugo se observó una baja frecuencia de fenómenos patérgicos [González-Gay MA 2000].

Figura 3. Manifestaciones mucocutáneas al debut de un paciente con enfermedad de Behçet. (A) Aftas orales en arco palatino izquierdo (círculos con borde rojo) y lesiones de pseudofoliculitis en región malar (flechas rojas); (B) aftas genitales en escroto (círculos con borde negro); (C) eritema nodoso en cara anterior de piernas (círculos con borde azul).



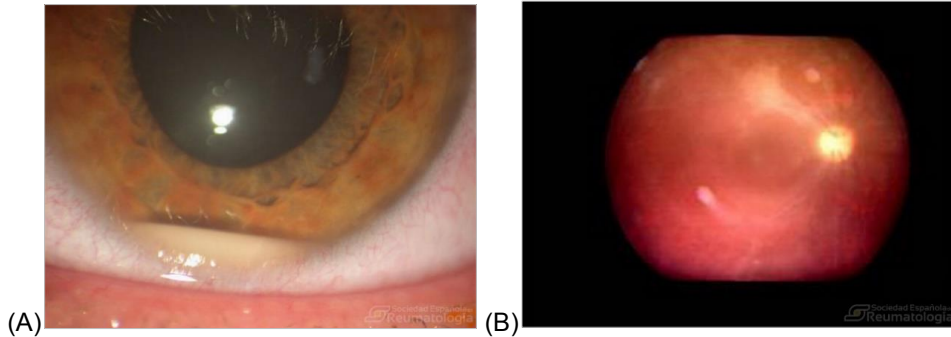
(Imágenes propias de la autora)

1.4.2. CLÍNICA OCULAR

La afectación ocular en la EB puede ocurrir hasta en el 90% de los casos, según las series reportadas [Davatchi F 2017]. Principalmente, ocurre en forma de uveítis anterior o posterior, generalmente bilateral. Se puede acompañar de vasculitis retiniana u otras complicaciones como vitritis, retinitis o edema macular, que empeoran el pronóstico conduciendo a atrofia retiniana. El riesgo de pérdida visual severa varía entre el 13 y 74% a los 6-10 años [Tugal-Tutkun I 2004, Taylor SRJ 2011]. La afectación del segmento posterior es la causa más común de ceguera, siendo el edema macular quístico la etiología más frecuente de esta secuela [Ozdal PC 2002, Ozyazgan Y 2015]. Otras lesiones oculares menos habituales que se pueden observar en la EB son conjuntivitis, úlceras conjuntivales o escleritis. El pronóstico de la afectación ocular ha

mejorado en las últimas décadas gracias al tratamiento con inmunosupresores convencionales y biológicos [Schwartzman S 2016].

Figura 4. Manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet. (A) Uveítis anterior con nivel de hipopion en la cámara anterior. (B) Vasculitis retiniana afectando a la arcada vascular superior con hemorragia acompañante.



(Fondo de imagen de la Sociedad Española de Reumatología; (A) Dres. Fernández-Espartero y Díaz, (B) Dres. Menor, Salaberri y Molina)

1.4.3. CLÍNICA ARTICULAR

Hasta la mitad de los pacientes con EB pueden presentar artralgias o artritis. En los casos de inflamación articular, suelen manifestar oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones, no erosiva ni deformante, cursando de forma benigna y generalmente autolimitada.

1.4.4. CLÍNICA NEUROLÓGICA

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con EB, también conocido con neurobehçet, son poco frecuentes (menos del 20%) y no suelen ser la forma de debut de la enfermedad. No obstante, son unas de las manifestaciones más agresivas y de

peor pronóstico [Borhani Haghighi A 2005]. A menudo se observa una evolución de la EB más corta, desde el comienzo de los síntomas a la aparición de manifestaciones neurológicas. Son más frecuentes en varones y se puede afectar tanto el sistema nervioso central como el periférico [González-Gay MA 2000]. Dentro de las manifestaciones del sistema nervioso central, existen dos formas de presentación: parenquimatosa y no parenquimatosa.

Las formas parenquimatosas incluyen la afectación del tronco encefálico (con captación de contraste desde ganglios basales hasta tronco cerebral en la resonancia magnética), manifestaciones hemisféricas o de la médula espinal y la meningoencefalitis (con pleocitosis linfocitaria en el líquido cefalorraquídeo). La neuritis óptica se incluiría en este tipo de manifestaciones.

Las formas no parenquimatosas son causadas por afectación vascular con trombosis de los senos duros, oclusiones arteriales o aneurismas.

La afectación neurológica periférica es más infrecuente [González-Gay MA 1991], pudiendo presentarse como polineuropatía sensitiva y motora, mononeuritis múltiple o neuropatía autonómica.

1.4.5. CLÍNICA DIGESTIVA

Las manifestaciones digestivas también son raras en la EB, aunque más frecuentes que las neurológicas. Los pacientes con EB pueden padecer síntomas intestinales, siendo típicas las ulceraciones en el tracto gastrointestinal, lo cual se hace evidente a través del examen endoscópico. La localización de las úlceras es preferentemente en el segmento ileocecal, pudiendo afectar a todo el tracto digestivo desde el esófago hasta el recto (de forma similar a la enfermedad de Crohn). Las manifestaciones clínicas pueden variar desde dolor abdominal hasta hematemesis, diarrea crónica o

hematoquecia, en función de la localización de las úlceras. Algunos casos se pueden presentar como un abdomen agudo debido a la perforación de una úlcera intestinal. En general, solo un 5-10% de los pacientes con EB son diagnosticados de EB intestinal [Kobayashi K 2007, Hisamatsu T 2014, Cheon JH 2021].

1.4.6. CLÍNICA VASCULAR

En cuanto a la afectación vascular en la EB (reportada hasta en el 40% de los pacientes), existe una correlación demostrada entre inflamación y trombosis que puede dar lugar en algunos pacientes a fenómenos inflamatorios trombóticos recurrentes con afectación predominantemente del sistema venoso y, más raramente, del sistema arterial [Emmi G 2019]. Clínicamente se puede manifestar como tromboflebitis superficial o trombosis venosa, siendo esta última la forma más frecuente de afectación vascular. Se ha descrito, además, afectación a otros niveles como vena cava, arterias pulmonares, vasos supra-hepáticos (síndrome de Budd-Chiari), seno dural/sagital y cavidades cardíacas [Calamia KT 2011]. Sin embargo, el tromboembolismo pulmonar es excepcional, ya que los trombos son muy adherentes al endotelio vascular. La disfunción endotelial, hiperactivación plaquetaria e hiperexpresión del factor tisular, junto con activación de factores de la coagulación, todo ello derivado de la desregulación del sistema inmune tanto innato como adaptativo, contribuyen al daño vascular de estos pacientes.

1.4.7. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con EB pueden presentar otras manifestaciones mucho menos frecuentes [Davatchi F 2017], como son: enfermedad renal (generalmente nefropatía IgA),

epididimitis, enfermedad cardiológica (infarto de miocardio, trombosis intracardiaca), enfermedad pulmonar (vasculitis pulmonar, fibrosis pulmonar, pleuritis), miositis o enfermedad auditiva y vestibular. También se han descrito afectaciones excepcionales como la vasculitis hepática [Gonzalez-Gay MA 1991].

1.4.8. CONCEPTO DE FENOTIPOS CLÍNICOS O “CLUSTERS”

Recientemente se considera la existencia de diferentes fenotipos o “clusters” en la EB con distintos patrones o dominios clínicos y diferente respuesta terapéutica en función de las manifestaciones predominantes [Seyahi E 2019, Bettioli A 2019]. En este sentido, hasta la fecha se han reconocido 3 fenotipos mayores de la EB: el fenotipo mucocutáneo y articular, el fenotipo neurológico extra-parenquimatoso y vascular periférico y el fenotipo neurológico parenquimatoso y ocular.

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

El diagnóstico de la EB es clínico, ya que no existe ninguna prueba complementaria exclusiva de esta enfermedad. Como herramienta de apoyo al diagnóstico, desde el año 1946 hasta la actualidad se han publicado hasta 17 sistemas de clasificación de la EB [Davatchi F 2015]. Los más ampliamente utilizados son los criterios de clasificación publicados en 1990 por el International Study Group for Behçet Disease (ISGBD) [International Study Group for Behçet's Disease 1990] y los del International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) revisados en 2013 y publicados en 2014 [International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease 2014] (**Tabla 1**). En estos últimos la presencia de aftas

orales no es un criterio obligatorio, al contrario que en los primeros. Es de destacar que en los criterios del ISGBD no se recogen las manifestaciones neurológicas. Esto se debe probablemente a que para estos criterios se utilizaron sobre todo pacientes de regiones donde esta enfermedad es más prevalente, donde, al contrario que en países occidentales, la clínica neurológica es menos relevante en comparación con las manifestaciones clásicas recogidas en los criterios del ISGBD.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

Criterios ISGBD 1990	Criterios ITR-ICBD 2013
Aftas orales	Aftas orales (2 puntos)
Úlceras genitales	Aftas genitales (2 puntos)
Lesiones cutáneas	Lesiones oculares: uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana (2 puntos)
Lesiones oculares	Lesiones cutáneas: pseudofoliculitis, aftosis cutánea, eritema nodoso (1 punto)
Patergia positivo	Manifestaciones neurológicas (1 punto)
	Lesiones vasculares: flebitis, trombosis de grandes venas, aneurismas, trombosis arterial (1 punto)
	Test de Patergia positivo (opcional) (1 punto)
<u>Diagnóstico:</u> aftas orales + otras 2	<u>Diagnóstico:</u> 4 puntos

1.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Al ser una enfermedad heterogénea y dada la ausencia de biomarcadores de respuesta terapéutica, no es fácil adoptar una estrategia terapéutica común para todos los pacientes con EB. A pesar de ello, actualmente el tratamiento de la EB se basa en pautas más o menos comunes para la mayoría de los pacientes. En este apartado se van a contemplar las recomendaciones más recientes de manejo de la EB propuestas por el grupo europeo EULAR (European League Against Rheumatism) para el manejo

de la EB [Hatemi G 2018]. Posteriormente, a lo largo de esta tesis se detallarán nuevas terapias utilizadas para las manifestaciones refractarias a tratamientos convencionales.

1.6.1. CONSIDERACIONES INICIALES

La naturaleza remitente-recurrente de la EB y las diferencias en la afectación de los distintos órganos y sistemas, así como en el curso de la enfermedad en función del sexo, edad y raza, refuerzan la idea de realizar un tratamiento individualizado.

La afectación de piel, mucosas y articulaciones pueden provocar una disminución de la calidad de vida de los pacientes, pero no producen daño permanente; mientras que la afectación ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal no tratada correctamente puede causar daños irreversibles e incluso la muerte.

Cuando sólo existe afectación mucocutánea y/o articular, el tratamiento puede realizarse en función de las necesidades del paciente, la alteración de su calidad de vida y las reacciones adversas de cada tratamiento. Cuando las úlceras orogenitales crónicas dejan cicatriz, se necesita un tratamiento más agresivo para prevenir estenosis orofaríngea y alteración morfológica de los genitales. Por otro lado, los pacientes con afectación orgánica precisan una rápida disminución de la inflamación y prevención de los brotes para evitar la pérdida de función del órgano afectado. Cuanto más severa sea la enfermedad, más joven sea el paciente y principalmente si es hombre, más agresivo debe ser el tratamiento.

Ya que las manifestaciones suelen ir disminuyendo en intensidad y frecuencia con el tiempo, se debe considerar una optimización e incluso considerar la posible suspensión de los tratamientos a lo largo del curso de la enfermedad.

1.6.2. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

Este tipo de lesiones pueden tratarse con medicamentos tópicos a base de glucocorticoides, sucralfato, hialuronato, tacrolimus, anestésicos o soluciones de tetraciclinas orales. También se utilizan para el tratamiento de las lesiones mucocutáneas fármacos vía oral como la colchicina (1-2 mg/día), talidomida (100-200 mg/día), dapsona (50-150 mg/día), azatioprina (100-150 mg/día) o dosis bajas de glucocorticoides orales.

El tratamiento con colchicina ha de iniciarse para evitar la aparición de lesiones mucocutáneas recurrentes, especialmente cuando la lesión principal es el eritema nodoso o las úlceras genitales. La pseudofoliculitis se trata de forma similar al acné vulgar. Las úlceras de las piernas pueden estar causadas por estasis venoso o por vasculitis activa, debiendo ser manejadas de forma conjunta con los servicios de Dermatología y Cirugía Cardiovascular.

La azatioprina, talidomida, interferón (IFN) α , anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) o apremilast podrían considerarse en casos seleccionados, generalmente refractarios a terapias convencionales.

1.6.3. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES OCULARES

En estos casos se precisa siempre la colaboración estrecha con el servicio de Oftalmología. Los pacientes con EB y afectación ocular del segmento posterior deberían tratarse desde el inicio con azatioprina o ciclosporina A, considerando el uso de IFN α o terapias anti-TNF sobre todo en pacientes refractarios a tratamientos convencionales. Los glucocorticoides sistémicos deberían utilizarse sólo en combinación con azatioprina u otro inmunosupresor sistémico.

Los pacientes con un episodio inicial o recurrente de uveítis grave deben recibir tratamiento con dosis elevadas de corticoides, anti-TNF (infliximab o adalimumab) o IFN α . La inyección intravítrea de corticoides es una opción en pacientes con exacerbación unilateral como adyuvante al tratamiento sistémico.

En pacientes con uveítis anterior aislada en ausencia de factores de mal pronóstico suele ser suficiente el tratamiento tópico. Sin embargo, si existen factores de mal pronóstico (paciente joven, sexo varón, inicio temprano de la enfermedad), se debería considerar la administración de glucocorticoides sistémicos.

1.6.4. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES VASCULARES

En los episodios agudos de trombosis venosa profunda se recomienda el uso de glucocorticoides e inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina A. Característicamente y a diferencia de fenómenos trombóticos de otras etiologías, en la EB no existen evidencias del beneficio de la utilización de fármacos anticoagulantes para el tratamiento de la trombosis venosa profunda. La ciclofosfamida suele reservarse para pacientes con trombosis extensa de grandes venas como la vena cava.

En las trombosis venosas refractarias podrían utilizarse los anti-TNF. Pueden añadirse anticoagulantes siempre que el riesgo de sangrado sea bajo y se descarten aneurismas coexistentes de la arteria pulmonar. En el caso de que existan aneurismas arteriales pulmonares se recomiendan glucocorticoides a dosis elevadas junto con ciclofosfamida, reservándose los anti-TNF para casos refractarios.

Para el manejo de los aneurismas aórticos o de arterias periféricas es necesario el tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida de forma previa a la cirugía. Sin embargo, la cirugía o la colocación de *stents* no debe demorarse si el paciente está sintomático.

La cirugía endovascular puede ser beneficiosa en arterias y venas de gran calibre. Pueden aparecer trombosis de los injertos, aneurismas en las anastomosis y nuevos aneurismas, recomendándose preferiblemente la utilización de injertos sintéticos. Es fundamental el uso de terapia inmunosupresora simultánea para prevenir complicaciones y recurrencias.

1.6.5. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

La afectación gastrointestinal debe confirmarse mediante endoscopia y/o imagen, descartando la presencia de úlceras debidas al consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones como la tuberculosis.

En casos de perforación, hemorragia grave u obstrucción es necesaria la valoración quirúrgica urgente. Los glucocorticoides deben ser utilizados durante las exacerbaciones agudas junto con agentes modificadores de la enfermedad como mesalazina o azatioprina. En casos severos o refractarios se debe considerar el uso de anti-TNF y/o talidomida.

1.6.6. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Los ataques agudos de afectación parenquimatosa deben tratarse con dosis altas de glucocorticoides seguidos de disminución gradual lenta (bolos de metilprednisolona 1 g/día durante 7 días, seguidos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 1 mes disminuyendo posteriormente 5-10 mg cada 10-15 días) junto con inmunosupresores como la azatioprina. La ciclosporina debería evitarse en estos casos, ya que podría

empeorar la afectación neurológica. Los anti-TNF deben considerarse como primera línea de tratamiento en los cuadros graves, así como en pacientes refractarios.

El primer episodio de trombosis venosa cerebral debe tratarse con glucocorticoides a elevadas dosis con posterior pauta descendente. Los anticoagulantes pueden añadirse durante un corto espacio de tiempo. Es necesario descartar una enfermedad vascular venosa extracraneal.

1.6.7. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES

La colchicina debería ser el tratamiento inicial en pacientes con un episodio agudo de artritis. En casos de clínica monoarticular, se puede recurrir a la infiltración de la articulación afectada. La azatioprina, el IFN α o los anti-TNF deberían ser considerados en casos recurrentes y crónicos.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia limitada sobre el manejo de los pacientes con EB que no responden a tratamientos convencionales o tienen contraindicación para el uso de la terapia inmunosupresora convencional. Además, al ser la EB una entidad rara, la financiación para su investigación es escasa. Se hace necesario aumentar la evidencia sobre la posible eficacia de terapias emergentes en esta enfermedad que permitan individualizar el tratamiento y muestren un perfil de seguridad aceptable. Entre las manifestaciones más graves o que pueden condicionar gravemente la vida de los pacientes con EB están las manifestaciones oculares que, además de ser relativamente frecuentes, constituyen complicaciones potencialmente severas e incapacitantes que pueden llevar a una pérdida importante de agudeza visual, incluso a la ceguera. Aunque menos graves, las úlceras orales y/o genitales recurrentes son las manifestaciones más típicas y comunes de la EB y pueden ser muy dolorosas y suponer una disminución importante de la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, aunque se haya prestado atención a todos los síntomas de la EB, el planteamiento de esta tesis se focaliza principalmente en el manejo de las manifestaciones oculares y ulcerosas de esta enfermedad.

El conocimiento de los resultados sobre la eficacia de los nuevos fármacos biológicos y sintéticos en las diferentes manifestaciones refractarias de la EB permitirá a los reumatólogos y resto de especialistas implicados en el manejo de las diferentes complicaciones de esta entidad tener en mente y familiarizarse con nuevas pautas de tratamiento que pueden mejorar la calidad de vida de pacientes con EB.

2.2. HIPÓTESIS

- Los pacientes con EB y manifestaciones refractarias o pacientes con EB intolerantes a terapias convencionales se pueden beneficiar de nuevos tratamientos empleados para otras enfermedades reumatológicas.
- En función de la manifestación o fenotipo principal refractario, la terapia indicada podrá ser diferente en cada situación.
- Los fármacos biológicos anti-TNF, infliximab y adalimumab, pueden ser igual de eficaces para el tratamiento de la uveítis refractaria en la EB.
- El fármaco biológico frente al receptor de la IL-6, tocilizumab, puede ser eficaz en la uveítis de la EB refractaria, incluso en aquellos pacientes refractarios a terapia con un agente anti-TNF.
- El fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético inhibidor de la fosfodiesterasa-4, apremilast, puede ser eficaz para el manejo de las úlceras orales y genitales asociadas a EB altamente refractarias.
- Tocilizumab podría ser eficaz para el tratamiento de las manifestaciones oculares y neurológicas refractarias de la EB, pero no en el resto de los fenotipos clínicos.

2.3. OBJETIVOS

Los objetivos principales específicos planteados en la presente tesis son los siguientes:

- **Objetivo 1:** comparar la eficacia de dos agentes anti-TNF-infliximab versus adalimumab como terapia biológica de primera línea durante un año de tratamiento en una amplia serie de pacientes con EB y uveítis refractaria.

- **Objetivo 2:** evaluar la eficacia de tocilizumab como biológico de primera o segunda línea en pacientes con EB y uveítis altamente refractaria.
- **Objetivo 3:** evaluar la eficacia de apremilast para el tratamiento de pacientes con EB que presentan úlceras orales y/o genitales que son refractarias a tratamientos convencionales.
- **Objetivo 4:** establecer la utilidad de tocilizumab en los distintos fenotipos clínicos de la EB.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente tesis se basa en los siguientes artículos:

1. **Atienza-Mateo B**, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, et al. "Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases". *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(12):2081-2089. doi:10.1002/art.41026. **(Atienza-Mateo B et al. 2019)**
 - ❖ *Revista de primer decil, con factor de impacto de 9,586 según el Journal Citation Reports (JCR) 2019.*
 - ❖ Título en español: "Estudio comparativo de infliximab versus adalimumab en la uveítis refractaria de la enfermedad de Behçet: estudio nacional multicéntrico de 177 casos".

2. **Atienza-Mateo B**, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. "Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study". *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(5):856-864. doi:10.1093/rheumatology/kex480. **(Atienza-Mateo B et al. 2018)**
 - ❖ *Revista de primer cuartil, con factor de impacto de 5,606 según el JCR 2019.*
 - ❖ Título en español: "Tocilizumab, el anti-receptor de la interleucina 6, en la uveítis refractaria asociada e la enfermedad de Behçet: estudio multicéntrico retrospectivo".

3. **Atienza-Mateo B**, Martín-Varillas JL, Graña J, et al. "Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice". *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 127(5):69-75. **(Atienza-Mateo B et al. 2020)**
 - ❖ *Revista de segundo cuartil, con factor de impacto de 3,319 según el JCR 2019.*

- ❖ Título en español: “Apremilast en las úlceras orogenitales y otras manifestaciones de la enfermedad de Behçet. Estudio nacional multicéntrico en 51 casos en la práctica clínica”.
4. **Atienza-Mateo B**, Beltrán E, Hernández-Garfella, et al. “Tocilizumab in Behçet’s disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes”. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):37-42. **(Atienza-Mateo B et al. 2021)**
- ❖ *Revista de segundo cuartil, con factor de impacto de 3,319 según el JCR 2019.*
 - ❖ Título en español: “Tocilizumab en la enfermedad de Behçet con afectación ocular y/o neurológica: respuesta según los diferentes fenotipos clínicos”.

3.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el **artículo 1** (Atienza-Mateo B et al. 2019) se llevó a cabo un estudio observacional multicéntrico que incluyó 177 pacientes con uveítis refractaria asociada a la EB tratados con infliximab o adalimumab como tratamiento biológico de primera línea. El régimen terapéutico administrado fue el siguiente: bien una infusión intravenosa de infliximab 3-5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 4-8 semanas; o una inyección subcutánea de adalimumab 40 mg cada 2 semanas.

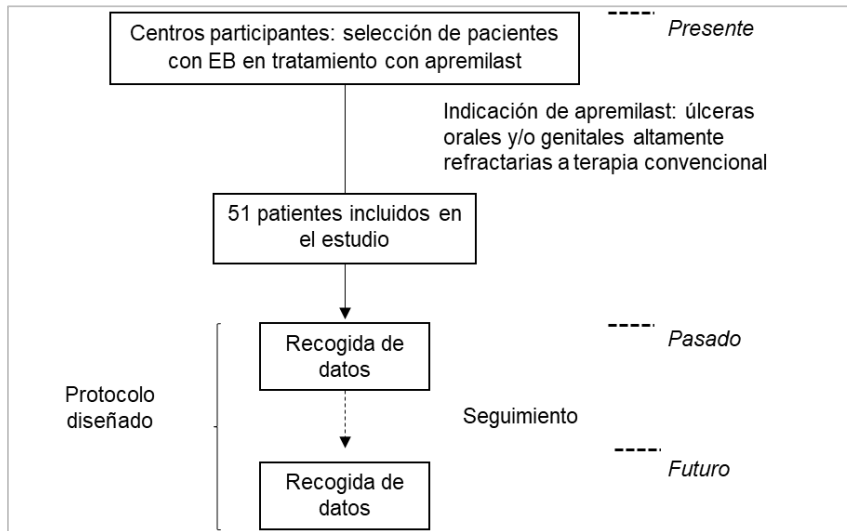
Todos los pacientes presentaban uveítis refractaria a glucocorticoides y al menos a un inmunosupresor convencional. De los 177 pacientes, 103 recibieron infliximab y 74 adalimumab. Participaron 52 centros españoles de referencia en uveítis.

En el caso del **artículo 2** (Atienza-Mateo B et al. 2018) se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico con 11 pacientes diagnosticados de uveítis asociada a EB con respuesta parcial o ausente a glucocorticoides y fármacos inmunosupresores convencionales, tratados con tocilizumab. En muchos casos también eran refractarios a agentes biológicos, fundamentalmente a anti-TNF. En el reclutamiento de estos pacientes participaron 7 centros españoles referentes en uveítis.

Tocilizumab se administró a la dosis estándar de 8 mg/kg de forma intravenosa cada 4 semanas o 162 mg de forma subcutánea semanal.

En el **artículo 3** (Atienza-Mateo B et al. 2019) se realizó un estudio multicéntrico observacional que incluyó 51 pacientes con EB y úlceras orales y/o genitales que fueron refractarias al tratamiento convencional tanto tópico como sistémico, tratados con apremilast.

La dosis administrada de dicho fármaco fue de 30 mg vía oral cada 12 horas, con la habitual pauta de escalada 5 días previos. El diseño de este estudio fue mixto, constituido por una mezcla de retrospectivo con prospectivo (ambispectivo) (**Figura 5**): en un primer paso, se reclutaron pacientes en tratamiento con apremilast; posteriormente, estos fueron seguidos de forma prospectiva (participaron 20 centros españoles de Reumatología, Enfermedades Autoinmunes y Dermatología). La información de cada paciente fue evaluada tanto de forma retrospectiva como prospectiva. Para ello, diseñamos un protocolo de recogida de datos acordado por los miembros de todos los centros participantes.

Figura 5. Diagrama de flujo del diseño del estudio descrito en el Artículo número 3.

Finalmente, en el **artículo 4** (Atienza-Mateo B et al. 2021), se incluyeron 16 pacientes con EB y distintas manifestaciones refractarias a varias líneas de tratamiento inmunosupresor, incluyendo agentes biológicos. El estudio fue multicéntrico y retrospectivo, en el que participaron unidades referentes de Reumatología, Enfermedades Autoinmunes o Uveítis de 6 hospitales de España. Los motivos de inicio de tocilizumab fueron fundamentalmente la presencia de uveítis o de neurobehçet refractarios.

Los pacientes fueron tratados con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg de forma intravenosa cada 4 semanas o 162 mg de forma subcutánea semanal.

Como se describe en **todos los artículos**, todos los pacientes estaban diagnosticados de EB de acuerdo a los criterios de clasificación del ISGBD. Tanto para la prescripción de infliximab y adalimumab, como de tocilizumab y apremilast, todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la utilización de dichos fármacos fuera de ficha técnica. En el caso de adalimumab, su utilización fue previa a su aprobación para

su uso en pacientes con uveítis no anterior no infecciosa, por lo que también se solicitó fuera de ficha técnica en el momento de su prescripción.

En **todos los casos**, se descartó la presencia de neoplasias o enfermedades infecciosas sistémicas, incluyendo hepatitis B o C, previamente al inicio de los tratamientos con los fármacos estudiados (anti-TNF, tocilizumab, apremilast). Para excluir una infección tuberculosa latente, se realizó la prueba de la tuberculina y/o test del interferón- γ (QuantiFeron) junto con una radiografía simple de tórax. Los pacientes con infección tuberculosa latente recibieron profilaxis con isoniacida iniciada al menos 4 semanas antes del tratamiento inmunosupresor y mantenida durante 9 meses.

Los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.

3.2. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables de resultado en el **artículo 1** (Atienza-Mateo B et al. 2019) fueron eficacia, seguridad y tasa de retención de los fármacos infliximab y adalimumab. Para determinar la eficacia, se evaluaron: inflamación intraocular, espesor macular, agudeza visual, grado de carga inmunosupresora, número de brotes y efecto ahorrador de glucocorticoides. Dichos parámetros se registraron en la visita basal, semana 1, semana 2, 1 mes, 3 meses, 6 meses y un año desde el inicio de tratamiento con infliximab o adalimumab.

La presencia de vitritis fue evaluada con la escala de Nussenblatt [Nussenblatt RB 1985] y la agudeza visual se midió con el gráfico de Snellen. El grado de inflamación intraocular fue evaluado según los criterios del Grupo de Trabajo sobre la Estandarización de la Nomenclatura de la Uveítis (SUN) [The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group 2005]. De esta manera, la mejoría de la actividad de una uveítis anterior

se definió como una disminución en 2 puntos del nivel de inflamación o una disminución al grado 0 (en una escala de inflamación con grados 4, 3, 2, 1, 0,5 y 0). La uveítis anterior inactiva (grado 0) se entendía como menos de una célula por campo en la cámara anterior medida con lámpara de hendidura. Al contrario, el empeoramiento de la actividad se definió como un aumento en 2 puntos del nivel de inflamación o un aumento al grado 4. En el caso de la vitritis, se usaron definiciones de mejoría y empeoramiento similares. En la **Tabla 2** se muestran ambas escalas de graduación de inflamación intraocular. La presencia de vasculitis, papilitis o edema macular quístico se evaluó con angiografía con fluoresceína. La vasculitis retiniana se definió como una fuga, tinción y/u oclusión angiográfica retiniana en la angiografía con fluoresceína. La coroiditis y retinitis se consideraron activas o inactivas en función de la presencia o ausencia, respectivamente, de datos de actividad en la exploración oftalmológica y/o angiografía con fluoresceína. El espesor macular se midió con tomografía de coherencia óptica de alta definición, una técnica de imagen no invasiva que utiliza ondas lumínicas para obtener cortes transversales de alta resolución de la retina. Se consideró la presencia de edema macular cuando el espesor macular medía más de 250 micras, denominándose edema macular quístico si este era mayor de 300 micras.

Tabla 2. Escalas de graduación de la inflamación intraocular en pacientes con uveítis.

Grado	SUN Working Group: células en cámara anterior (1x1mm en cámara de hendidura)	Nussenblatt: vitritis (turbidez)
4+	> 50	Disco óptico no visible
3+	26-50	Disco óptico escasamente visible
2+	16-25	Sólo visibles disco óptico y vasos
1+	6-15	Disco óptico y vasos claros, capa de fibras nerviosas turbia
0,5+	1-5	Indicios de vitritis
0	< 1	Ausencia de turbidez vítrea

El grado de inmunosupresión se calculó siguiendo una escala semicuantitativa propuesta por Nussenblatt [Nussenblatt RB 2005]. Este esquema de graduación proporciona una puntuación numérica única combinada para la carga total de inmunosupresión por unidad de peso corporal por día. Cada fármaco (prednisona, ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, otros inmunosupresores) se graduó en una escala de 0 a 9, excepto micofenolato de mofetilo, que se graduó en una escala del 0 al 7. En pacientes que recibían múltiples fármacos, se realizó la suma de las puntuaciones de cada medicación para calcular el grado de inmunosupresión total en una escala del 0 al 15 en la visita basal y en las visitas posteriores. La terapia tópica o periocular con glucocorticoides se excluyó del cálculo de la carga inmunosupresora. Tampoco se tuvo en cuenta la dosis de los fármacos biológicos para calcular la carga inmunosupresora total.

En el **artículo 2** (Atienza-Mateo B et al. 2018), las principales medidas de resultado fueron la inflamación intraocular, espesor macular, agudeza visual y efecto ahorrador de corticoides. Dichas variables se evaluaron de la misma forma descrita en el apartado anterior y se registraron a la visita basal, semana 1, 1, 3 y 6 meses y 1 año desde el inicio del tratamiento con tocilizumab.

La principal variable de resultado del **artículo 3** (Atienza-Mateo B et al. 2019) fue la eficacia de apremilast para conseguir la remisión de úlceras orales y/o genitales. Para ello, evaluamos la remisión y los brotes de dichas úlceras. Se consideró remisión completa la desaparición total de las úlceras, mientras que remisión parcial se definió como la reducción de al menos el 50% en el número de las úlceras y/o en el número de brotes de úlceras orales y/o genitales. Se definió como brote la recurrencia de las úlceras una vez se había conseguido la remisión completa durante al menos un mes.

Definiciones similares (remisión completa, remisión parcial y brote) se aplicaron al evaluar el efecto de apremilast en otras manifestaciones clínicas. Dichos datos se registraron al inicio de apremilast y a las 1-2 y 4 semanas y 3, 6, 12, 18 y 24 meses del inicio de dicho fármaco. También se evaluaron la seguridad y la tasa de retención de apremilast, además del efecto ahorrador de glucocorticoides.

Adicionalmente, se realizó un subanálisis considerando apremilast en monoterapia o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos o sintéticos convencionales.

En el **artículo 4** (Atienza-Mateo B et al. 2021) se describió la respuesta al tocilizumab de los diferentes fenotipos, como mejoría o no mejoría de cada manifestación clínica al final del seguimiento de cada paciente.

Para la primera condición (mejoría) se consideraron respuesta completa o parcial cuando existía una resolución definitiva o incompleta de los signos o síntomas al final del seguimiento de cada paciente, respectivamente. Se definió remisión como la presencia de enfermedad inactiva durante al menos 3 meses. Los síntomas progresivos o recurrentes, así como la estabilidad de la enfermedad, fueron considerados como no mejoría. Los parámetros utilizados para definir inflamación intraocular, espesor macular y agudeza visual fueron similares a los explicados anteriormente.

En **todos los artículos** se registraron igualmente los efectos adversos de cada fármaco en estudio.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En **todos los artículos** los resultados se expresaron como la media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y como la mediana [rango intercuartílico] para las variables con distribución no normal. Se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon para comparar variables continuas entre 2 grupos de tratamiento (si era el caso) o entre periodos de tiempo con un mismo tratamiento. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron significativos. El análisis estadístico se realizó en todos los casos utilizando el software Statistica (StatSoft).

Adicionalmente, en el **artículo 1** (Atienza-Mateo B et al. 2019) las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student de 2 colas (para variables con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (para variables con distribución no normal). Se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas. La agudeza visual, la inflamación de la cámara anterior, la vitritis, la vasculitis retiniana y el espesor macular se evaluaron al inicio del estudio (primera visita antes del inicio del tratamiento anti-TNF), semana 1, semana 2, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año y comparado entre puntos de tiempo dentro de cada grupo. Además, se utilizaron modelos lineales mixtos con datos de medidas repetidas para acomodar los efectos del tratamiento y el tiempo y la covariación entre observaciones para el mismo sujeto en diferentes momentos. Este modelo mixto permite una mayor flexibilidad en el modelado de estructuras de covarianza para datos de medidas repetidas y da cuenta de manera adecuada de las correlaciones dependientes del tiempo dentro del sujeto. Además, se realizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples con el fin de controlar la tasa de error por familia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ARTÍCULO 1. “COMPARATIVE STUDY OF INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN REFRACTORY UVEITIS DUE TO BEHÇET'S DISEASE: NATIONAL MULTICENTER STUDY OF 177 CASES”. ARTHRITIS RHEUMATOL. 2019; 71(12):2081-89 (ATIENZA-MATEO B et al. 2019)

4.1.1. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN LOS GRUPOS DE INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB

Se estudiaron un total de 177 pacientes (316 ojos afectados) con uveítis refractaria a terapia inmunosupresora convencional (**Tabla 3**). De estos pacientes, 103 (58%) fueron tratados con infliximab y 74 (42%) con adalimumab como agente biológico de primera línea. En ambos grupos, el número de hombres superó ligeramente al de mujeres (55 hombres y 48 mujeres en el grupo de infliximab frente a 39 hombres y 35 mujeres en el grupo de adalimumab; $p = 0,93$). La edad media fue similar en ambos grupos ($40,4 \pm 10,1$ años en el grupo de infliximab y $38,7 \pm 11,3$ años en el grupo de adalimumab; $p = 0,29$). El haplotipo HLA-B51 estuvo presente en una proporción similar de pacientes en ambos grupos (69,4% en el grupo de infliximab versus 68,9% en el grupo de adalimumab; $p = 0,74$). En la mayoría de los casos la uveítis fue bilateral (79,61% en el grupo de infliximab versus 77,03% en el grupo de adalimumab; $p = 0,68$).

En relación a la terapia previa, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos con respecto a la administración de glucocorticoides orales (95% en el grupo de infliximab versus 88% en el grupo de adalimumab; $p = 0,08$; dosis media máxima diaria de prednisona de $54,35 \pm 15,84$ mg/día en el grupo de infliximab versus $53,37 \pm 17,52$ mg/día en el grupo de adalimumab; $p = 0,37$) o de bolos de metilprednisolona intravenosa (31% en ambos grupos; $p = 0,98$). Los porcentajes de pacientes tratados con ciclosporina A, metotrexato y ciclofosfamida también fueron similares entre ambos

grupos (**Tabla 3**). Sin embargo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de infliximab (57%) que en el grupo de adalimumab (42%) recibió azatioprina antes del inicio del anti-TNF ($p = 0,049$). No se observaron diferencias significativas en las dosis de los fármacos inmunosupresores convencionales entre los grupos de infliximab o adalimumab (dosis media de ciclosporina A $4,9 \pm 0,8$ mg/kg /día versus $4,8 \pm 0,8$ mg/kg/ día, $p = 0,88$; dosis media de metotrexato $15,6 \pm 4,6$ mg/semana versus $16,7 \pm 3,6$ mg/semana, $p = 0,17$; dosis media de azatioprina $137,2 \pm 32,3$ mg/día versus $127,4 \pm 25,3$ mg/día, $p = 0,14$). Asimismo, el grado de carga inmunosupresora fue similar en ambos grupos ($9,07 \pm 4,14$ en el grupo de infliximab versus $8,01 \pm 5,24$ en el grupo de adalimumab; $p = 0,2$). El período medio entre el inicio de la uveítis y el comienzo de la terapia anti-TNF también fue similar en ambos grupos (36 [12-72] meses en el grupo de infliximab versus 24 [12-60] meses en el grupo de adalimumab; $p = 0,69$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 3. Características basales y seguimiento de una serie de 177 pacientes con uveítis refractaria asociada a enfermedad de Behçet tratados con infliximab (IFX) o adalimumab (ADA).

	Grupo IFX (N=103)	Grupo ADA (N=74)	p
Número de pacientes/ojos afectados, (n/n)	103/185	74/131	-
Edad, media (DE) años	40,4 (10,1)	38,7 (11,3)	0,29
Género, hombre/mujer, n/n	55/48	39/35	0,92
Presencia de HLA-B51, (%)	69,4	68,9	0,74
Duración de la uveítis antes del anti-TNF, mediana [RIC] meses	36 [12-72]	24 [12-60]	0,69
Parámetros oculares al inicio del anti-TNF			
Células en cámara anterior, mediana [RIC]	1 [0-2]	1 [0-2]	0,25
Vitritis, mediana [RIC]	1 [0-2]	1 [0-2]	0,12
Agudeza visual, media (DE)	0,50 (0,35)	0,56 (0,34)	0,08
Espesor macular, media (DE)	331,11 (131,97)	346,37 (136,14)	0,49
Presencia de vasculitis retiniana, n	114	78	0,51
Presencia de coroiditis, n	41	10	<0,01
Patrón de la uveítis, (n/%)			
Bilateral	82 (79,61)	57 (77,03)	0,68
Unilateral	21 (20,39)	17 (22,97)	0,68
Anterior	11 (10,68)	14 (18,92)	0,19
Posterior	28 (27,18)	14 (18,92)	0,19
Panuveítis	64 (62,14)	45 (60,81)	0,19
Intermedia	0 (0)	1 (1,35)	0,19
Tratamiento previo al inicio de anti-TNF, (%)			
Glucocorticoides orales	95	88	0,08
Bolos de metilprednisolona intravenosa	31	31	0,98
Ciclosporina A	75	78	0,65
Azatioprina	57	42	0,049
Metotrexato	44	42	0,77
Otros tratamientos	3,84	1,92	0,41
Dosis de prednisona al inicio del anti-TNF, media (DE) mg/d			
	54,35 (15,84)	53,37 (17,52)	0,37
Tratamiento combinado, (%)			
Azatioprina	21,8	19,2	
Ciclosporina A	41,1	55,7	
Metotrexato	33,3	21,1	0,35
Ciclofosfamida	1,3	0,0	
Micofenolato de mofetilo	1,3	3,8	
Tacrolimus	1,3	0,0	
Seguimiento con anti-TNF, media (DE), meses			
Remisión, n (%)	31,52 (23,51)	26,48 (18,57)	0,13
Recaídas, media (DE)	78 (76,47)*	61 (82,43)	0,34
Suspensión del fármaco, causas, n (%)	1,13 (2,62)	1,66 (8,62)	0,61
Remisión, n (%)	57 (55,33)	21 (28,37)	<0,01
Ineficacia, n (%)	20 (19,41)	6 (8,45)	0,58
Efectos adversos graves/toxicidad, n (%)	18 (17,47)	11 (14,86)	0,09
Otros, n (%)	8 (7,76)	4 (3,88)	0,58
Efectos adversos graves, n (100 pacientes/año)	11 (10,68)	0 (0)	0,03
	4 (1,48)	4 (2,46)	0,40

DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartílico.

*Datos disponibles para 102 pacientes.

RESULTADOS VISUALES, EFECTO AHORRADOR DE GLUCOCORTICOIDES Y CARGA INMUNOSUPRESORA TRAS 1 AÑO DE TERAPIA CON INFILIXIMAB O ADALIMUMAB

La dosis de carga estándar de infliximab (3-5 mg/kg intravenoso) se administró a las 0, 2 y 6 semanas. Posteriormente, los pacientes recibieron una dosis de mantenimiento cada 4-8 semanas. Concretamente, los regímenes de dosificación de infliximab fueron: carga con 3 mg/kg y dosis de mantenimiento cada 4 semanas (n = 1), cada 6 semanas (n = 2) y cada 8 semanas (n = 5); carga con 4 mg/kg y dosis de mantenimiento cada 4 semanas (n = 1); y carga con 5 mg/kg y dosis de mantenimiento cada 4 semanas (n = 15), cada 6 semanas (n = 18), cada 7 semanas (n = 1) y cada 8 semanas (n = 60).

Durante el primer año de tratamiento, se observó una mejoría en todos los parámetros oculares tanto en el grupo de infliximab como el de adalimumab. No obstante, la evolución de los siguientes parámetros fue significativamente mejor en el grupo de adalimumab: inflamación de la cámara anterior (mejoría en el 92,31% de los pacientes en el grupo de adalimumab versus 78,18% en el grupo de infliximab; p = 0,06), vitritis (mejoría en el 93,33% en el grupo de adalimumab versus 78,95% en el grupo de infliximab; p = 0,04) y agudeza visual (media de $0,81 \pm 0,26$ en el grupo de adalimumab versus $0,67 \pm 0,34$ en el grupo de infliximab; p = 0,001). Adicionalmente, los pacientes en el grupo de adalimumab tuvieron una mayor disminución del grosor macular, pero la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue significativa (media de $250,62 \pm 36,85$ μm en el grupo de adalimumab versus $264,89 \pm 59,74$ μm en el grupo de infliximab; p = 0,15). Una proporción similar en ambos grupos experimentó una mejoría en la vasculitis retiniana (97% en el grupo de infliximab versus 95% en el grupo de adalimumab; p = 0,28). La tasa de retención del fármaco al año fue mayor en el grupo de adalimumab (95,24% versus 84,95% en el grupo de infliximab; p = 0,042). Por el contrario, se observó una mejoría más rápida tanto de la inflamación de la cámara anterior como de la vitritis en el grupo de infliximab. Sin embargo, valorado a largo plazo, constatamos que se

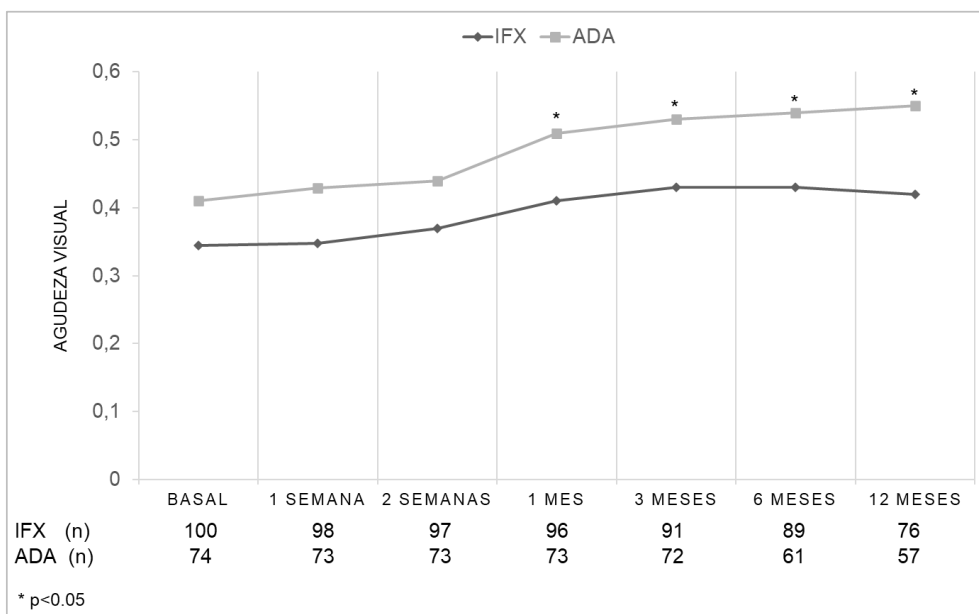
lograron mejores resultados en los pacientes del grupo de adalimumab después de 1 año de terapia, con una proporción significativamente mayor de pacientes que experimentaron una mejoría en la inflamación de la cámara anterior y la vitritis, con una agudeza visual y tasa de retención significativamente más altas en comparación con el grupo de infliximab.

Para capturar la correlación intrapaciente de observaciones repetidas, se realizó un modelo lineal mixto utilizando como covariables los factores que se muestran en la **Tabla 3** que tenían un valor de p menor o igual a 0,1, así como otros factores de confusión plausibles. Tras ajustar por la presencia de coroiditis basal y el uso de glucocorticoides orales o azatioprina antes del inicio del anti-TNF, la mejoría de la agudeza visual a los 12 meses se mantuvo significativamente mayor en el grupo de adalimumab en comparación con el grupo de infliximab ($p = 0,007$). La mejoría en los valores de la agudeza visual en los diferentes momentos del estudio se muestra en la **Figura 6**. Cuando el modelo incluyó la presencia de vitritis, la edad, el sexo o la duración de la uveítis antes de iniciar la terapia anti-TNF, los resultados no cambiaron. Sin embargo, una vez ajustado el modelo para estas variables, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a las mediciones de vitritis, retinitis o espesor macular.

Después de un año con terapia anti-TNF, se observó una reducción en la carga inmunosupresora en ambos grupos (de una media de $9,07 \pm 4,14$ en el grupo de infliximab y de $8,01 \pm 5,24$ en el grupo de adalimumab al inicio del estudio - $p = 0,2$ - a $5,47 \pm 3,19$ en el grupo de infliximab y $4,79 \pm 3,52$ en el grupo de adalimumab al año - $p = 0,38$).

La dosis diaria de prednisona se redujo en ambos grupos, de 30 [20-45] mg al inicio a 5 [0-10] mg al año en el grupo de infliximab y de 20 [10-45] mg al inicio a 5 [2,5-10] mg al año en el grupo de adalimumab ($p = 0,9$).

Figura 6. Evolución de la agudeza visual en pacientes con uveítis asociada a la enfermedad de Behçet tratados con infliximab (IFX) o adalimumab (ADA). Media de valores.



SEGUIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS

Tras una media de seguimiento de $31,52 \pm 23,51$ meses en el grupo de infliximab y de $26,48 \pm 18,57$ meses en el grupo de adalimumab, se alcanzó la remisión ocular en 78 (76,47%) de 102 pacientes que recibieron infliximab y en 61 (82,43%) de los pacientes que recibieron adalimumab ($p = 0,34$). Sin embargo, la tasa de retención fue significativamente mayor en el grupo de adalimumab (71,62% versus 44,12% con infliximab; $p < 0,001$).

Infliximab se suspendió en 57 (55,33%) de los pacientes y adalimumab en 21 (28,37%) ($P < 0,01$). Los motivos de interrupción del tratamiento con infliximab fueron: remisión ($n = 20$), ineficacia ($n = 18$), preferencia de una vía de administración diferente ($n = 9$), toxicidad / efectos secundarios ($n = 8$), carcinoma de colon ($n = 1$) y deseo de embarazo ($n = 1$). Las causas de suspensión del tratamiento con adalimumab fueron las siguientes: remisión ($n = 6$), ineficacia ($n = 11$) y toxicidad / efectos secundarios ($n = 4$). Así, 8

pacientes en el grupo de infliximab y 4 en el grupo de adalimumab tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos secundarios graves o toxicidad. En el caso de infliximab, se debió a reacción infusional en 4 pacientes y tuberculosis, neumonía por *Mycobacterium avium*, úlceras orales graves y reacción cutánea palmoplantar en 1 caso cada uno. Los 4 pacientes que interrumpieron el tratamiento con adalimumab desarrollaron, cada caso un paciente, linfoma, neumonía bacteriana, reacción local grave en el lugar de inyección y bacteriemia por *Escherichia coli*.

Los datos sobre remisión, recaídas, interrupción del tratamiento y efectos secundarios graves en ambos grupos se han mostrado en la **Tabla 3**.

4.1.2. DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico describimos 177 pacientes con uveítis asociada a la EB refractaria que fueron tratados con infliximab (n = 103) o adalimumab (n = 74) como terapia biológica de primera línea. Después de 1 año de seguimiento, se logró una mejoría significativamente mayor en la agudeza visual, así como una tasa de retención del fármaco significativamente más alta, en los pacientes tratados con adalimumab en comparación con los tratados con infliximab. Sin embargo, se observó una mejoría más rápida de la inflamación de la cámara anterior y de la vitritis en el grupo de infliximab, lo que podría explicarse en parte por el hecho de que los pacientes del grupo de adalimumab no recibieron una dosis de carga de 80 mg junto con una dosis posterior de 40 mg a la semana como se realizó en los ensayos clínicos VISUAL, ya que nuestro estudio se llevó a cabo antes de la publicación de los dichos estudios.

Varios estudios han demostrado la presencia de niveles elevados de TNF -una potente citocina proinflamatoria- en el suero y humor acuoso de pacientes con uveítis, incluidos casos con EB [Nakamura S 1992, Santos Lacomba M 2001, Pérez-Guijo V 2004]. Los

agentes anti-TNF infliximab (un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino específico para TNF, administrado por vía intravenosa) y adalimumab (un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano también específico para TNF, administrado por vía subcutánea) han demostrado eficacia en el tratamiento de la uveítis asociada a la EB refractaria a la terapia inmunosupresora convencional [Tugal-Tutkun I 2005, Niccoli L 2007, Bawazeer A 2010, Calvo Catalá J 2011, Sugita S 2011, Keino H 2011, Díaz-Llopis M 2012, Okada AA 2012, Takase K 2011, Perra D 2012, Calvo-Río V 2014].

De hecho, adalimumab ha sido aprobado por las agencias del medicamento americana y europea (FDA y EMA) para su uso en la uveítis posterior, intermedia y panuveítis no infecciosa, incluidos los casos de EB. Sin embargo, existen pocos estudios que comparen la eficacia de infliximab y adalimumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en estos pacientes con uveítis refractaria [Simonini G 2011, Zannin ME 2013, Vallet H 2016]. Además, esos estudios generalmente incluyen pacientes con enfermedades heterogéneas, siendo los pacientes con EB una minoría del total de los casos reportados.

El presente estudio comparó la eficacia de infliximab versus adalimumab como fármaco biológico de primera línea en una gran serie de pacientes con EB que tenían una uveítis refractaria a fármacos inmunosupresores convencionales. Antes del inicio de la terapia biológica, todos los pacientes habían recibido glucocorticoides sistémicos en dosis altas y uno o más fármacos inmunosupresores sintéticos convencionales. Sin embargo, a pesar de este tratamiento, la uveítis se mantuvo activa.

Aunque nuestro estudio mostró una mejora rápida y sostenida en todos los parámetros oculares en ambos grupos de anti-TNF, se observó una diferencia significativa entre los 2 grupos con respecto a la mejoría de la agudeza visual, que fue mayor en el grupo de adalimumab. Las diferencias entre ambos grupos podrían haber sido aún más evidentes si se hubiese realizado un análisis por intención de tratar en lugar de por protocolo, ya

que un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de infliximab interrumpió el tratamiento por ineficacia.

La tasa de retención del fármaco también fue mayor en el grupo de adalimumab. Este hallazgo podría explicarse en parte por la vía de administración, ya que la de adalimumab es subcutánea y, por tanto, se realiza de una manera rápida y cómoda. Además, debido a su naturaleza quimérica, la aparición de reacciones infusionales y de anticuerpos antifármaco ocurren con mayor frecuencia con infliximab. El hallazgo de una mejoría más rápida tanto de la inflamación de la cámara anterior como de la vitritis en el grupo de infliximab puede explicarse por el hecho de que los pacientes de nuestra serie no recibieron una dosis de carga de adalimumab.

Por lo general, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron menores, tales como una reacción infusional leve con infliximab y reacciones locales en el punto de inyección con adalimumab. Se observaron 8 complicaciones graves en el grupo de infliximab y 4 en el de adalimumab que condujeron a la interrupción de la terapia biológica. El tratamiento se suspendió por ineficacia en 18 casos en el grupo de infliximab y en 11 en el de adalimumab, comprendiendo un bajo porcentaje de casos (17,5% y 14,9%, respectivamente).

Reconocemos que este estudio tiene varias limitaciones debido a su naturaleza observacional. De esta manera, creemos que sería de utilidad que se realicen ensayos controlados aleatorios que comparen infliximab y adalimumab frente a frente.

En conclusión, observamos resultados favorables tanto con adalimumab como con infliximab para el tratamiento de la uveítis refractaria asociada a la EB tras 1 año de tratamiento, con una mejoría significativamente mayor de la agudeza visual y una mayor tasa de retención del fármaco en el grupo tratado con adalimumab.

4.2. ARTÍCULO 2. “ANTI-INTERLEUKIN 6 RECEPTOR TOCILIZUMAB IN REFRACTORY UVEITIS ASSOCIATED WITH BEHÇET’S DISEASE: MULTICENTRE RETROSPECTIVE STUDY”. RHEUMATOLOGY 2018;57:856-64 (ATIENZA-MATEO B et al. 2018)

4.2.1. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES AL INICIO DE TOCILIZUMAB

Se estudiaron 11 pacientes (7 hombres / 4 mujeres; 20 ojos afectados) con uveítis refractaria a la terapia inmunosupresora convencional (n = 11) y al menos a un fármaco anti-TNF (n = 10). La mediana de edad fue de 35 [22-50] años. La uveítis fue bilateral en 9 pacientes. Los patrones de afectación ocular fueron panuveítis (n = 8, con vasculitis retiniana en 4 casos), uveítis anterior (n = 2) y uveítis posterior (n = 1). Siete pacientes presentaban edema macular quístico. El curso clínico fue crónico (4 pacientes) o recurrente (7 pacientes). Las principales características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla 4**.

Aparte de los glucocorticoides orales y previo al inicio del primer agente biológico, los pacientes habían sido tratados con corticoides intraoculares (n = 10), pulsos de metilprednisolona intravenosa (n = 10), metotrexato (n = 9), ciclosporina A (n = 8), azatioprina (n = 3), ciclofosfamida (n = 2) y micofenolato de mofetilo (n = 1).

TERAPIA BIOLÓGICA PREVIA:

Antes de la terapia con tocilizumab, 10 de los 11 pacientes habían recibido otros agentes biológicos (**Figura 7**): adalimumab (n = 7), infliximab (n = 2), canakimumab (n = 1) o daclizumab (n = 1). En combinación con estos biológicos, se administraron también los siguientes inmunosupresores convencionales: metotrexato (n = 6), ciclosporina A (n =

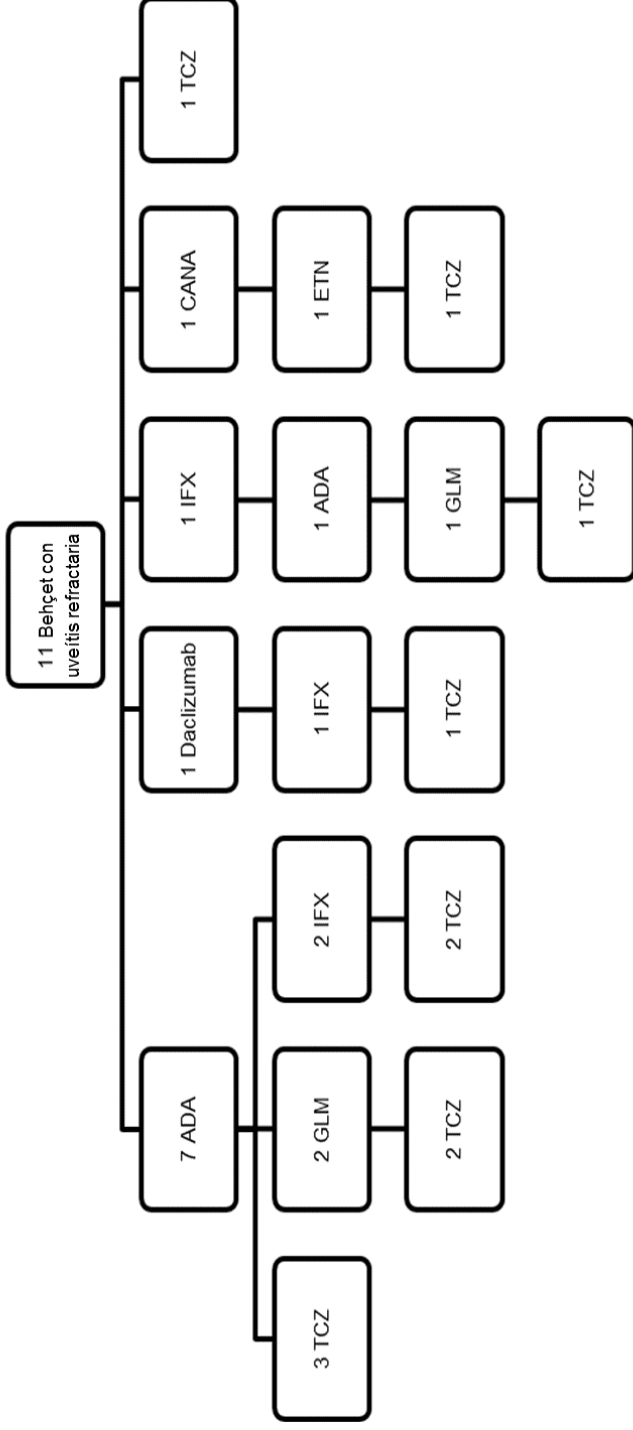
1) y azatioprina (n = 1). El tratamiento con estos fármacos biológicos debió ser suspendido debido a un fallo primario (6 casos) o secundario (2 casos), o a eventos adversos (2 casos).

Tabla 4. Características basales de los pacientes de nuestro estudio.

Caso	Género / Edad (años)	HLA B51	Terapia IS convencional / biológica previa al TCZ	Terapia IS convencional con TCZ	Patrón ocular / curso	Manifestaciones extraoculares	Manifestaciones que mejoraron con TCZ	Seguimiento (meses)
1	Masculino / 27	Positivo	MTX, CsA, CFM / -	MTX	Uveítis posterior bilateral + EMQ unilateral / Crónico	Úlceras orales, lesiones asintomáticas en sustancia blanca en RMIN, artritis, foliculitis	Uveítis y EMQ	24
2	Femenino / 42	Positivo	MTX, CsA, AZA, CFM / ADA, GLM	-	Panuveítis bilateral + EMQ unilateral / Crónico	Úlceras orales y genitales, eritema nodoso	Uveítis y EMQ	1
3	Masculino / 50	Positivo	MTX, CsA / ADA, GLM	-	Panuveítis bilateral / papilitis + EMQ unilateral / Recurrente	Papilitis, artritis	Todas (uveítis, papilitis, EMQ y 6 artritis)	6
4	Masculino / 35	Positivo	MTX, CsA, AZA, MMF / Daclizumab, IFX	-	Panuveítis bilateral + vasculitis retiniana / Recurrente	Úlceras orales, foliculitis	Uveítis y vasculitis retiniana	1,5
5	Femenino / 67	Positivo	MTX, CsA / ADA, IFX	-	Panuveítis + EMQ bilateral + vasculitis retiniana / Recurrente	Livedo reticularis	Uveítis, vasculitis retiniana y EMQ	16
6	Masculino / 31	Negativo	MTX, CsA / ADA	-	Panuveítis + EMQ unilateral + vasculitis retiniana / Recurrente	Úlceras orales y genitales, foliculitis	Uveítis, vasculitis retiniana y EMQ	6
7	Femenino / 22	Positivo	MTX, CsA / ADA	CsA	Panuveítis + EMQ bilateral / Crónico	-	Uveítis y EMQ	3
8	Masculino / 75	Positivo	MTX, CsA / ADA	-	Panuveítis bilateral + vasculitis retiniana + EMQ unilateral / Recurrente	Úlceras orales y genitales, artritis, foliculitis	Uveítis, vasculitis retiniana y artritis	9
9	Masculino / 10	Positivo	- / Canakinumab, ETN	-	Uveítis anterior bilateral / Recurrente	Úlceras orales y genitales, ictus hemorrágico, eritema nodoso	Uveítis, úlceras orales y genitales y eritema nodoso	12
10	Femenino / 48	Positivo	MTX, Colchicina / IFX, ADA, GLM	MTX	Uveítis anterior bilateral / Recurrente	Úlceras orales y genitales, artritis, pseudo/foliculitis, eritema nodoso, afectación intestinal	Uveítis	22
11	Masculino / 16	Positivo	AZA / ADA, IFX	AZA	Panuveítis unilateral / Crónico	Úlceras orales, artritis	Uveítis	4

ADA, adalimumab; AZA, azatioprina; CFM, ciclofosfamida; CsA, ciclosporina A; EMQ, edema macular quístico; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; IS, inmunosupresora; MMF, mofenolato de mofetil; RMIN, resonancia magnética nuclear; MTX, metotrexato; TCZ, tocilizumab.

Figura 7. Diagrama de flujo de 11 pacientes con uveítis refractaria asociada a la enfermedad de Behçet tratados con tocilizumab.



ADA, adalimumab; CANA, canakinumab; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; TCZ, tocilizumab.

TERAPIA CON TOCILIZUMAB

El motivo del inicio de tratamiento con tocilizumab fue la presencia de uveítis refractaria en todos los casos (**Tabla 4**). Al inicio de dicho tratamiento, 3 pacientes presentaban cataratas como secuelas oculares. Tocilizumab se administró a la dosis intravenosa estándar (8 mg / kg cada 4 semanas) en 10 pacientes o por vía subcutánea (162 mg / semana) en uno, en monoterapia en 7 casos y combinado con fármacos inmunosupresores convencionales en los 4 casos restantes (metotrexato en 2 y ciclosporina A y azatioprina en un paciente cada uno). Al inicio de la terapia con tocilizumab, todos los pacientes estaban tomando glucocorticoides orales. Durante el tratamiento con tocilizumab, se consiguió reducir la dosis de glucocorticoides de forma gradual y progresiva, consiguiéndose una suspensión definitiva en 8 de ellos. En los 3 pacientes restantes, la dosis media de prednisona (o equivalente) en la última visita fue de solo 5 mg / día. Previamente al inicio de tocilizumab, 9 pacientes habían requerido inyecciones intraoculares de glucocorticoides. Sin embargo, solo un paciente requirió una única inyección de glucocorticoides intraoculares tras el inicio de tocilizumab.

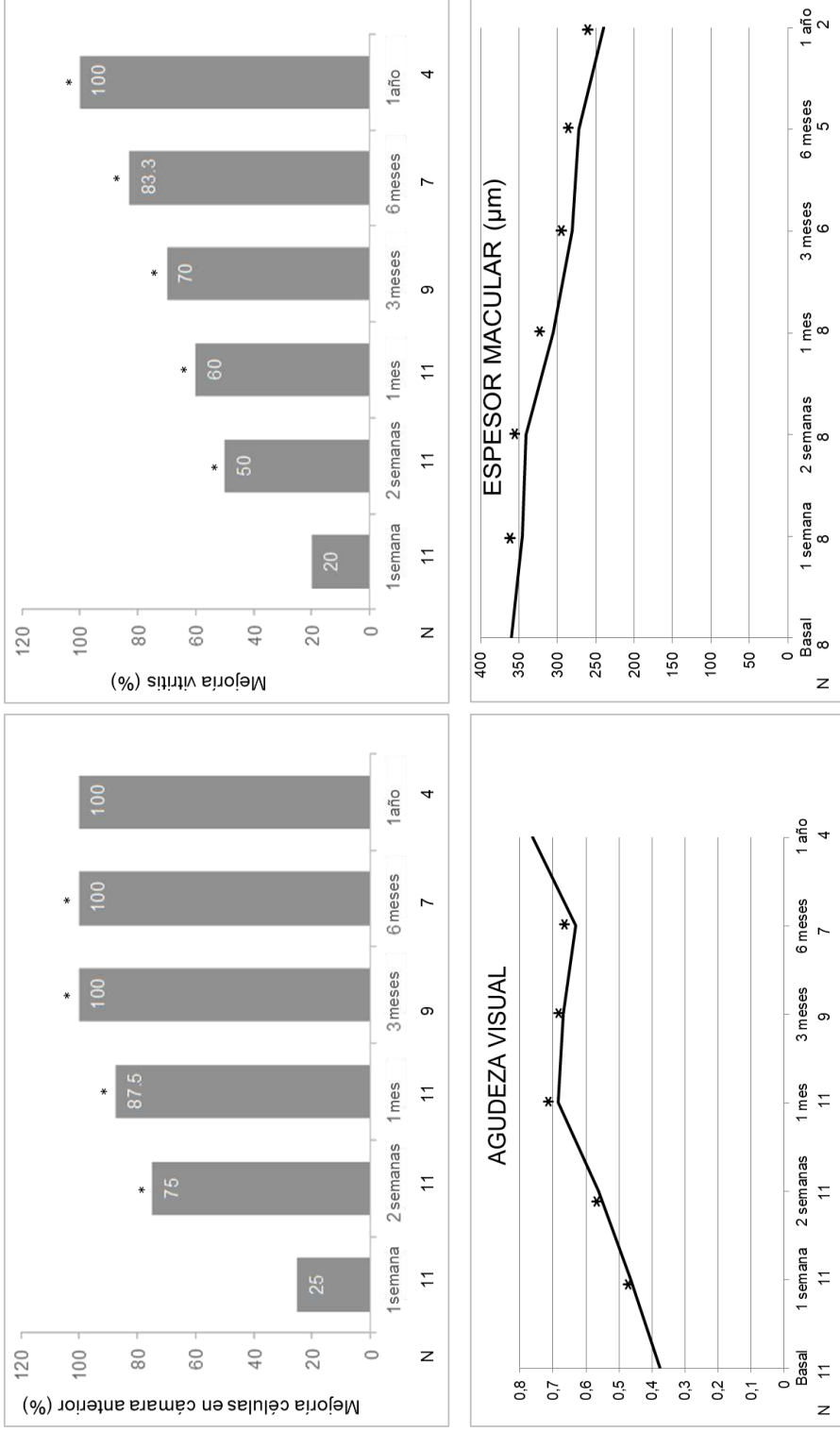
Tal y como se muestra en la **Figura 8**, los parámetros oculares mejoraron de forma rápida y mantenida con tocilizumab. Tras un seguimiento medio de $9,50 \pm 8,05$ meses, todos los pacientes experimentaron una mejora de la agudeza visual (de $0,38 \pm 0,32$ a $0,73 \pm 0,35$; $p = 0,002$). La **Figura 8** muestra la mejoría en el número de células de la cámara anterior y de la vitritis. En este sentido, después de llevar 3 meses de tratamiento con tocilizumab, todos los pacientes con información disponible mostraron una mejoría (reducción) de las células de la cámara anterior según los criterios SUN. Esta mejoría se mantuvo a los 6 meses y al año desde el inicio del tratamiento (**Figura 8**). Al inicio del estudio, 10 de 11 (90,9%) pacientes tenían vitritis activa. En el mes 12 después del inicio de esta terapia biológica, todos los pacientes tenían un grado 0 en la escala de Nussenblat. El espesor macular disminuyó de 356 [260-398] a 241,5 [235-243] ($p < 0,01$). Al final del seguimiento se observó una resolución completa de la vasculitis retiniana (n

= 8 ojos), coroiditis (n = 3 ojos) y retinitis (n = 3 ojos) presentes al inicio de la terapia con tocilizumab. Además, sólo un ojo de los 9 al inicio del tocilizumab persistió con edema macular quístico al final del seguimiento. Igualmente, se consiguió disminuir la dosis de prednisona (de una dosis al inicio de tocilizumab de 30 [20-30] a 0 [0-5] mg; p = 0,005). En total, 8 pacientes obtuvieron una remisión ocular completa. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio tenía hipertensión ocular al inicio de la terapia con tocilizumab o durante el seguimiento.

Al inicio de la terapia con tocilizumab los pacientes presentaban las siguientes manifestaciones extraoculares: úlceras orales y / o genitales (n = 7, solo afectación oral en 2), artritis (n = 4), foliculitis / pseudofoliculitis (n = 4), eritema nodoso (n = 2), livedo reticularis (n = 1) y afectación neurológica (un paciente con papilitis y un paciente con ictus hemorrágico). En líneas generales, la terapia con tocilizumab no produjo una clara mejoría clínica de la mayoría de estas manifestaciones, siendo eficaz en solo 4 de ellas. Las úlceras mucosas solo mejoraron en 1 de los 7 pacientes y la artritis en solo 2 de los 4 pacientes, al igual que el eritema nodoso, que solo mejoró en 1 de 2 pacientes.

El tratamiento con tocilizumab tuvo que ser suspendido en 2 pacientes por complicaciones no relacionadas con la uveítis; en uno de ellos debido a una reacción infusional severa, y en el otro por empeoramiento de la artritis. El seguimiento después de la interrupción de tocilizumab en estos 2 pacientes fue muy corto (media de 2,5 meses). Por dicho motivo, no podemos descartar la posibilidad de que estos pacientes pudieran haber presentado brotes de uveítis posteriormente.

Figura 8. Mejoría ocular rápida y mantenida con tocilizumab. N, número de pacientes evaluados en cada visita. *p < 0,05



4.2.2. DISCUSIÓN

Varios estudios han confirmado la eficacia de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de la uveítis no infecciosa refractaria [Sobrin L 2007, Díaz-Llopis M 2012, Calvo-Río V 2014]. Desafortunadamente, a pesar de la utilización de agentes anti-TNF, existen algunos pacientes con uveítis asociada a la EB que no mejoran o que son intolerantes a estos biológicos. Por esta razón realizamos este estudio.

En este estudio multicéntrico describimos 11 pacientes con uveítis asociada a la EB refractaria a fármacos inmunosupresores convencionales y la mayoría de ellos a agentes anti-TNF, que obtuvieron una respuesta ocular favorable a tocilizumab. Hasta donde sabemos, esta es la serie más grande publicada hasta la fecha sobre uveítis asociada a la EB refractaria a biológicos y tratada con tocilizumab.

Tal y como mencionamos anteriormente, se han observado concentraciones aumentadas de IL-6 en el humor vítreo. De forma interesante y en consonancia con nuestros hallazgos, en un modelo experimental de uveítis autoinmune en ratones, el tratamiento con anti-receptor de IL-6 también produjo una reducción dramática de la inflamación uveal [Lin P 2015].

La IL-6 tiene una amplia gama de efectos pleiotrópicos, incluida la inducción de la producción de reactantes de fase aguda por los hepatocitos, la diferenciación de linfocitos B y la diferenciación de subtipos de linfocitos T. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra los receptores soluble y transmembrana de la IL-6 que ha sido aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la artritis reumatoide, la artritis juvenil sistémica y poliarticular y la enfermedad de Castleman [Ogata A 2012]. El agente biológico tocilizumab también ha demostrado eficacia en otras enfermedades sistémicas [Ortiz-Sanjuán F 2014, Loricera J 2014, Loricera J 2015, Loricera J 2016, Khanna D 2020]. De esta manera, TCZ también ha

sido aprobado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes y, más recientemente, para el tratamiento de la esclerosis sistémica con afectación pulmonar intersticial [U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125276s131lbl.pdf].

Los mecanismos por los cuales tocilizumab produce una mejora clínica en enfermedades autoinmunes fenotípicamente diferentes no son completamente conocidos. No obstante, se sabe que el bloqueo de IL-6 puede suprimir la producción de autoanticuerpos y corregir el desequilibrio de Th17 y/o Th1 frente a los linfocitos T reguladores antígeno-específicos [Ogata A 2012].

Nuestros resultados indican que tocilizumab puede ser eficaz en la uveítis asociada a la EB altamente refractaria. La **Tabla 5** muestra información sobre pacientes con uveítis refractaria asociada a la EB tratados con tocilizumab, incluyendo los datos del presente estudio. En general, tocilizumab produjo una rápida reducción de la inflamación ocular y condujo a una remisión a largo plazo en estos pacientes.

Tabla 5. Revisión de la literatura de pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet refractaria tratados con tocilizumab.

	Papo et al. 2014	Calvo-Río et al. 2014	Hirano et al. 2012	Atienza-Mateo et al. presente estudio
Número de casos	1	2	1	11
Género	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino (n=7), Femenino (n=4)
Edad (media±DE), años	40	54,5±17,67	47	38,4±20,4
Patrón de la uveítis	Panuveítis bilateral + vasculítis retiniana	Panuveítis	Uveítis posterior	Panuveítis (n=8), uveítis anterior (n=2), uveítis posterior (n=1). EMQ=7.
Tratamiento IS previo	CFM, MMF, IFN α , IFX, ADA	MTX, CsA, IFX, ADA, GLM	Colchicina, CsA, IFX	Colchicina (n=1), Daclizumab (n=1), MMF (n=1), CFM (n=2), MTX (n=9), CsA (n=8), AZA (n=3), ADA (n=8), GLM (n=3), IFX (n=4), Canakinumab (n=1), ETN (n=1)
Motivo de inicio de TCZ	Uveítis refractaria	Uveítis recurrente	Uveítis recurrente	Uveítis refractaria
Pauta administración TCZ	8 mg/kg/iv/4 semanas	8 mg/kg/iv/4 semanas	8 mg/kg/iv/4 semanas	8 mg/kg/iv/4 sem (n=10), 162 mg/sc/1 sem (n=1)
Inflamación ocular con TCZ	No respuesta	1 inactividad, 1 mejoría	Mejoría	8 remisión, 3 mejoría
Efectos adversos con TCZ	Ninguno	Ninguno	Elevación de colesterol LDL	Reacción infusional (n=1)
Meses con TCZ (media±DE)	6	6,5±7,78	12	9,5±8,05
Suspensión de TCZ	-	No	No	2 casos

ADA, adalimumab; AZA, azatioprina; CFM, ciclofosfamida; CsA, ciclosporina A; EMQ, edema macular quístico; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFN α , interferón- α ; IFX, infliximab; LDL, low-density-lipoprotein; MMF, metotrexato; MTX, metotrexato; TCZ, tocilizumab; -, no hay datos.

En la **Figura 8** se puede apreciar el rápido inicio de acción de tocilizumab. Por otro lado, el uso del anti-TNF infliximab para los brotes de panuveítis aguda en la EB también se ha asociado con un inicio muy rápido del efecto; mayor incluso que los bolos de metilprednisolona o la administración intraocular de acetónido de triamcinolona [Markomichelakis N 2011]. Sin embargo, no podemos determinar si este rápido inicio del efecto beneficioso mediado por infliximab es comparable al encontrado en nuestro caso por tocilizumab.

A diferencia de los anticuerpos anti-TNF, tocilizumab se puede utilizar como monoterapia, como se demuestra en la artritis reumatoide. Los principales efectos secundarios de este fármaco descritos en la literatura incluyen infección del tracto respiratorio superior, aumento del nivel de transaminasas, hiperlipidemia, neutropenia, trombocitopenia y perforación gastrointestinal [McLaughlin M 2015]. No obstante, en nuestro estudio el único efecto adverso grave observado fue una reacción infusional.

Existen dos ensayos aleatorizados multicéntricos de fase II que se centran en la IL-6 como objetivo del tratamiento de la uveítis no infecciosa [Lin P 2015]. Se trata del estudio STOP-Uveitis, cuyo objetivo es analizar la seguridad, tolerabilidad y bioactividad del tocilizumab en pacientes con uveítis no infecciosa, y del estudio SATURN, diseñado para evaluar la eficacia de sarilumab (otro anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6) en la uveítis no infecciosa.

Aparte del tocilizumab, los inhibidores de la IL-1 también han mostrado resultados prometedores en la afectación ocular, como también lo han demostrado para la afección mucocutánea y neurológica de la EB [Botsios C 2008, Emmi G 2016]. Pacientes con EB con una respuesta inicial baja a anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante, han manifestado una resolución sintomática completa al aumentar la dosis de este agente biológico [Cantarini L 2015]. También se ha propuesto en pacientes refractarios el cambio a canakimumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β humano, tras del fracaso de un primer agente anti-IL-1 [Vitale A 2014].

La respuesta a los diferentes fármacos biológicos en pacientes con EB depende del tipo de manifestación clínica (**Tabla 6**). Los síntomas mucocutáneos pueden controlarse con IFN- α , habiéndose confirmado una disminución significativa de las lesiones ulcerosas y papulopustulosas con este agente. Los anti-TNF monoclonales pueden ser eficaces en la EB con afectación ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal refractaria al tratamiento inmunosupresor convencional [Ozguler Y 2016]. Sin embargo, existe controversia sobre la eficacia del tocilizumab en pacientes con EB con manifestaciones extraoculares. A este respecto, se ha reportado utilidad del tocilizumab en úlceras genitales [Hirano T 2012, Deroux A 2016] y neuro-Behçet's refractario [Shapiro LS 2012, Urbaniak P 2012, Addimanda O 2015]. Por el contrario, tocilizumab no produce mejoría y en algunos casos puede incluso empeorar las manifestaciones cutáneas y mucosas [Diamantopoulos AP 2013, Cantarini L 2015]. En nuestro estudio, la respuesta global de tocilizumab a las manifestaciones extraoculares no fue satisfactoria. Por tanto, el abordaje terapéutico de la EB debe individualizarse en función de la manifestación clínica predominante.

Tabla 6. Eficacia de la terapia biológica en las principales manifestaciones de la enfermedad de Behçet.

	IFN- α	Anti-TNF	Etanercept	Anakinra	Tocilizumab
Mucocutáneas					
(úlceras orales y genitales)	++	++	+ (orales)	+	+/-
Oculares	+	++	-	++	++
Neurológicas	+/-	++	+/-	++	++
Vasculares	+/-	++	+/-	+/-	+/-
Digestivas	+/-	++	+/-	+/-	+/-
Articulares	+	+	+/-	+/-	+/-

++, mejoría importante; +, mejoría; +/-, controversia; -, empeoramiento.

En conclusión, nuestro estudio arroja resultados prometedores sobre la eficacia de tocilizumab en el manejo de pacientes con EB con uveítis refractaria. Según nuestros

datos, tocilizumab podría ser una opción terapéutica en pacientes con EB y uveítis refractaria.

4.3. ARTÍCULO 3. “APREMILAST IN REFRACTORY OROGENITAL ULCERS AND OTHER MANIFESTATIONS OF BEHÇET'S DISEASE. A NATIONAL MULTICENTRE STUDY OF 51 CASES IN CLINICAL PRACTICE”. CLIN EXP RHEUMATOL. 2020; 38 Suppl 127(5):69-75 (ATIENZA-MATEO B et al. 2020)

4.3.1. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y GENERALES AL INICIO DE APREMILAST

Se evaluó una serie de 51 pacientes (35 mujeres / 16 hombres) diagnosticados de EB y tratados con apremilast. La edad media al inicio de dicha terapia fue de $44,7 \pm 13,2$ años. Veinte pacientes (39,2%) eran HLA-B51 positivo, 27 (52,9%) negativos, no disponiéndose de datos sobre HLA-B* en 4 pacientes (7,9%). El motivo del inicio de tratamiento con apremilast fue la presencia de úlceras aftosas orales (n = 19), genitales (n = 2) o ambas (n = 30), graves y refractarias. Otras manifestaciones activas presentes al inicio del tratamiento con apremilast fueron artralgia / artritis (n = 16 / sinovitis clínicamente evidente en 5 de ellas), foliculitis / pseudofoliculitis (n = 14), eritema nodoso (n = 3), forunculosis (n = 2), reacción paradójica psoriasiforme inducida por anti-TNF (n = 2), ileítis (n = 2), trombosis venosa profunda (n = 2), úlceras en las piernas (n = 1), lesiones cutáneas eritemato-escamosas (n = 1), fiebre (n = 1), uveítis anterior unilateral (n = 1) y neuroBehçet (n = 1). Se observó una elevación de los reactantes de fase aguda en 24 pacientes (proteína C reactiva en 23 y / o velocidad de sedimentación globular en 11). La **Tabla 7** resume las principales características generales y clínicas al inicio y al final del seguimiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 7. Características y seguimiento de 51 pacientes con úlceras mucocutáneas refractarias asociadas a la enfermedad de Behçet tratados con apremilast.

Número de pacientes (n)	51
Edad, años	44,7 (13,2)
Género, hombre/mujer, n/n	16/35
Meses desde el diagnóstico hasta inicio de APR	48 [23-120]
Síntomas principales para iniciar APR, n (%)	
Úlceras orales	19 (37,2)
Úlceras genitales	2 (3,9)
Úlceras orales y genitales	30 (58,9)
Otras manifestaciones al inicio de APR, n	34
Artralgias/ artritis	16
Foliculitis /pseudofoliculitis	14
Eritema nodoso	3
Forunculosis	2
Psoriasis paradójica por anti-TNF	2
Trombosis venosa profunda	2
Ileítis	2
Úlceras en las piernas	1
Uveítis anterior unilateral	1
Neurobehçet	1
Lesiones eritematodescamativas	1
Fiebre	1
Tratamiento sistémico previo al APR, n	
Glucocorticoides orales	47
Colchicina	50
AINEs	22
Metotrexato	27
Azatioprina	24
Ciclosporina A	9
Dapsona	6
Sulfasalazina	3
Adalimumab	12
Infliximab	10
Tocilizumab	5
Etanercept	3
Otros tratamientos*	8
Dosis de prednisona al inicio de APR, mg/d	10 [6-20,63]
Tratamiento concomitante, n	
Glucocorticoides orales	28
Colchicina	25
Azatioprina	7
Metotrexato	5
Hidroxicloroquina	4
Sulfasalazina	4
Dapsona	1
Tocilizumab	2
Adalimumab	1
Infliximab	1
Seguimiento con APR, meses	8,45 (6,9)
Remisión de las úlceras orogenitales, n (%)	45 (88,2)
Suspensión del fármaco, n (%)	11 (21,5)
.....ineficacia, n (%)	5 (9,8)
.....efectos adversos serios, n (%)	3 (5,8)
.....otros, n (%)	3 (5,8)

AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; APR, apremilast.

*Otros tratamientos: ciclofosfamida (3), hidroxicloroquina (2), talidomida (1), micofenolato de mofetilo (1), golimumab (1), secukinumab (1).

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DE), mediana [rango intercuartílico, RIC] o como número (%), según la variable analizada.

TRATAMIENTO PREVIO AL APREMILAST

Antes de apremilast, los pacientes habían recibido colchicina oral (n = 50, dosis 1,5 [1-2] mg / día), glucocorticoides orales (n = 47, dosis máxima de prednisona 50 [20-60] mg / día, dosis de prednisona al inicio de apremilast 10 [6,25-20] mg / día) y antiinflamatorios no esteroideos (n = 22). Además, todos los pacientes habían recibido fármacos modificadores de la enfermedad convencionales y, en muchos casos, agentes biológicos. La decisión de utilizar una terapia en particular se realizó en base a criterios clínicos y / o experiencia personal. Los fármacos inmunosupresores convencionales y sus dosis fueron los siguientes: metotrexato (n = 27, dosis 15 [15-20] mg oral o sc / semana), azatioprina (n = 24, dosis 100 [100-150] mg oral / día), ciclosporina A (n = 9, dosis 200 [175-225] mg oral / día), dapsona (n = 6, dosis 100 [100 –175] mg oral / día), ciclofosfamida (n = 3, bolos intravenosos de 500 mg cada 15 días durante 3 meses), sulfasalazina (n = 3, 2 g oral / día), hidroxicloroquina (n = 2, 200 mg oral / día), talidomida (n = 1, 50 mg oral / día) y micofenolato de mofetilo (n = 1, 3 g oral / día). Los fármacos biológicos y sus dosis fueron los siguientes: adalimumab (n = 12, 40 mg sc cada dos semanas), infliximab (n = 10, 3-5 mg / kg iv a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 4-8 semanas), etanercept (n = 3, 50 mg sc cada semana), tocilizumab (n = 5, 8 mg / kg iv cada 4 semanas), golimumab (n = 1, 50 mg sc cada 4 semanas) y secukinumab (n = 1, 300 mg sc cada 4 semanas con dosis de carga previa).

APREMILAST EN MONOTERAPIA O COMBINADO

Apremilast se administró a la dosis estándar de 30 mg dos veces al día, con escalada de dosis inicial en 5 días. Aparte de glucocorticoides, colchicina o antiinflamatorios no esteroideos, apremilast se pautó en combinación con fármacos inmunosupresores convencionales (n = 16), biológicos (n = 2) o ambos (n = 2) en 20 pacientes (**Tabla 7**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Adicionalmente, se llevó a cabo un subanálisis para comparar la eficacia de apremilast en monoterapia frente a la terapia combinada con inmunosupresores convencionales y/o biológicos. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales y evolución de la clínica (**Tabla 8**).

Tabla 8. Subanálisis de las características y seguimiento de los grupos tratados con apremilast en monoterapia vs en combinación con inmunosupresores convencionales/ biológicos.

	APR en combinación (N=20)	APR en monoterapia (N=31)	p
Edad, años	46,1 (12,6)	43,8 (13,8)	0,65
Género, hombre/mujer, n/n	7/13	9/22	0,68
Meses desde el diagnóstico hasta inicio de APR	86,1 (82,6)	81,1 (72,9)	0,52
Tratamiento previo al inicio de APR, (%)			
Glucocorticoides orales	100	90	0,15
Colchicina	100	97	0,42
AINEs	53	40	0,38
Metotrexato	55	52	0,81
Azatioprina	45	48	0,81
Adalimumab	30	20	0,41
Infliximab	30	13	0,13
Tocilizumab	20	3,2	0,049
Otros tratamientos	65	42	0,27
Síntomas principales para iniciar APR, n (%)			
Úlceras orales	6 (30)	13 (42)	0,67
Úlceras genitales	1 (5)	1 (3)	
Úlceras orales y genitales	13 (65)	17 (55)	
Dosis de prednisona al inicio de APR, mg/d	10 [10-20]	10 [5-20]	0,87
Tratamiento concomitante			
Glucocorticoides orales, n (%)	13 (65)	15 (48)	0,16
Colchicina, n (%)	11 (55)	14 (45)	0,38
AINEs, n (%)	5 (25)	10 (32)	0,57
Azatioprina, n	7	0	
Metotrexato, n	5	0	
Hidroxicloroquina, n	4	0	
Sulfasalazina, n	1	0	
Dapsona, n	1	0	
Tocilizumab, n	2	0	
Infliximab, n	1	0	
Adalimumab, n	1	0	
Seguimiento con APR, meses	9,3 (7,8)	7,8 (6,3)	0,31
Efectos secundarios, (%)			
Diarrea	21	23	0,85
Dispepsia	21	20	0,92
Cefalea	26,3	13,3	0,25
Náuseas	10,5	33,3	0,07
Dolor abdominal	10,5	6,7	0,63
Otros	0	19,4	0,62

AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; APR, apremilast.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DE), mediana [rango intercuartílico, RIC] o como número (%), según la variable analizada.

EVOLUCIÓN DE LAS ÚLCERAS OROGENITALES Y OTRAS MANIFESTACIONES

Cuarenta y cuatro de los 49 pacientes con datos disponibles a la semana 2 (89,8%) experimentaron una rápida mejoría de las úlceras orogenitales. Adicionalmente, se observó una mejoría clínica mantenida de las manifestaciones orogenitales en la mayoría de los casos (**Tabla 9**). Tal y como se muestra en la **Tabla 10**, la evolución de las úlceras orogenitales fue similar tanto en los pacientes tratados con apremilast en monoterapia como aquellos en los que se administró en combinación con fármacos inmunosupresores convencionales o biológicos. Una vez iniciado apremilast, se logró una reducción significativa de la dosis de prednisona, ya evidente en el tercer mes. En consecuencia, la dosis media de prednisona se redujo de 10 [5–20,63] mg / día a 5 [5–8,75] mg / día ($p = 0,018$) al tercer mes.

La eficacia de apremilast en las manifestaciones clínicas de la EB distintas a las úlceras orogenitales se muestra en las **Tablas 11 y 12**. En general, apremilast también produjo una mejoría de algunas manifestaciones no aftosas, como las manifestaciones cutáneas foliculares e intestinales. Sin embargo, el efecto sobre las manifestaciones musculoesqueléticas fue variable.

Durante el período de seguimiento del tratamiento con apremilast ($8,45 \pm 6,9$ meses), la proteína C reactiva sérica disminuyó de 0,5 [0,13–1,48] a 0,35 [0,12–0,52] mg / dL y la velocidad de sedimentación globular de 10 [4,5–20,5] a 9 [2–33,7] mm / 1ª hora.

Tabla 9. Evolución de los síntomas principales y reducción de la dosis de prednisona durante el tratamiento con apremilast.

	Basal		Semana 1-2	Semana 4	Mes 3	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24
	n=19	n=20	n=49*	n=45*	n=38	n=29	n=13	n=5	n=2
Evolución de úlceras orales/genitales n, (%)									
Remisión completa	19 (38,7)	32 (71,1)	32 (84,2)	21 (72,4)	6 (46,2)	3 (60)	2 (100)		
Remisión parcial	25 (51)	10 (22,2)	2 (5,3)	7 (24,1)	7 (53,8)	2 (40)	0		
No respuesta	5 (10,3)	3 (6,7)	4 (10,5)	1 (3,5)	0	0	0		
Dosis de prednisona (mg/d), mediana [RIC]	10 [6,25-20]	10 [5-15]	10* [5-15]	5* [3,75-10]	5 [2,5-5]	5* [2,5-5]	4,37 [2,5-5]		NA

APR, apremilast; n, datos disponibles; NA, no aplica; RIC, rango intercuartílico. *Los 51 pacientes fueron evaluados en las semanas 1-2 y/o 4. Debe tenerse en cuenta que la respuesta de los pacientes es susceptible de modificarse en cada etapa del seguimiento; por ejemplo, de remisión parcial puede pasar a remisión completa en la siguiente visita.

Tabla 10. Evolución de los síntomas principales con apremilast en combinación vs monoterapia.

	Semana 1-2		Semana 4		Mes 3		Mes 6		Mes 12		Mes 18		Mes 24	
	C n=19	M n=30	C n=19	M n=26	C n=13	M n=25	C n=12	M n=17	C n=7	M n=6	C n=3	M n=2	C n=1	M n=1
Evolución de úlceras orales/genitales n, (%)														
Remisión completa	8 (42,1)	11 (36,7)	12 (63,2)	20 (77)	10 (76,9)	22 (88)	7 (58,4)	14 (82,4)	3 (42,8)	3 (50)	2 (66,7)	2 (50)	1 (100)	1 (100)
Remisión parcial	9 (47,4)	16 (53,4)	7 (36,8)	3 (11,5)	2 (15,4)	0	5 (41,6)	2 (11,7)	4 (57,2)	3 (50)	1 (33,3)	1 (50)	0	0
No respuesta	2 (10,5)	3 (9,9)	0	3 (11,5)	1 (7,7)	3 (12)	0	1 (5,9)	0	0	0	0	0	0
p	0,9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

C, combinado; M, monoterapia; n, datos disponibles.

Tabla 11. Evolución de las manifestaciones no ulcerosas con apremilast.

	Semana 1-2	Semana 4	Mes 3	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24
Clínica no ulcerosa al inicio de APR (n)							
Foliculitis/pseudofoliculitis (14)	RC (6) RP (3) SC (5)	RC (10) RP (3) SC (1)	RC (10) RP (3) SC (1)	RC (6) SC (1)	RC (2)	RC (1)	
Artralgias (11)	RC (1) SC (10)	RC (1) RP (2) SC (8)	RC (1) RP (3) SC (6)	RC (3) RP (2) SC (1) ND (1)	RC (3) RP (2) ND (2)	RC (2) RP (1)	
Artritis (5)	RP (1) SC (4)	RP (3) SC (2)	RC (3) RP (1)	RC (3) RP (1)	RP (1)	RP (1)	
Eritema nodoso (3)	RC (2) RP (1)	RC (1) RP (1)	RC (2)	RC (1)			
Psoriasis/ lesiones eritematodescamativas (3)	SC (2) ND (1)	SC (2) ND (1)	RP (3) ND (1)	RP (2)	RP (2) RC (1)	RP (1)	RP (1)
Ileítis (2)	RC (1) RP (1)	RC (2)	RC (2)	RC (2)	RC (1)		
Trombosis venosa profunda (2)	RC (1) RP (1)	RC (1) RP (1)	RC (1) RP (1)	RC (1) RP (1)	RC (1) RP (1)	RC (1)	RC (1)
Forunculosis (2)	RC (2)	RC (2)	RC (1)	RC (1)	RC (1)		
Úlceras en las piernas (1)	RP	RP	RC	RC			
Uveítis anterior unilateral (1)	RC	RC	RC				
Neurobeñçet (1)	SC	SC	SC	SC	SC		
Fiebre (1)	SC	SC	SC	SC			

APR, apremilast; ND, no datos disponibles; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SC, sin cambios. Debe tenerse en cuenta que la respuesta de los pacientes es susceptible de modificarse en cada etapa del seguimiento.

Tabla 12. Evolución de las manifestaciones no ulcerosas con apremilast en monoterapia vs combinado.

Clínica no ulcerosa al inicio de APR (n)	Semana 1-2		Semana 4		Mes 3		Mes 6		Mes 12		Mes 18		Mes 24		
	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	
Foliculitis/pseudofoliculitis (14)	n=5 RC (2) RP (1) SC (2)	n=9 RC (5) RP (2) SC (3)	n=4 RC (4) SC (3)	n=8 RC (5) SC (3)	n=4 RC (4) SC (1) ND (1)	n=4 RC (2) SC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (2)	n=2 RC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (1)	n=1 RC (1) ND (1)	n=0	n=0
Attralgias (11)	n=5 SC (5)	n=6 RC (1) SC (5)	n=5 RP (1) SC (4)	n=6 RC (1) RP (1) SC (4)	n=4 RP (2) SC (2) SC (4)	n=6 RC (1) RP (1) SC (4)	n=4 RC (3) ND (1)	n=3 RP (2) ND (1)	n=3 RC (2) RP (1) ND (1)	n=4 RC (2) RP (1) ND (1)	n=3 RC (1) RP (1) ND (1)	n=2 RC (1) RP (1) ND (1)	n=1 RC (1) RP (1) ND (1)	n=0	n=0
Artritis (5)	n=3 RP (1) SC (2)	n=2 SC (2) RP (3)	n=3 RP (3) SC (2)	n=2 SC (2) RP (1)	n=3 RC (3) RP (1)	n=1 RP (1)	n=3 RC (3) RP (1)	n=1 RP (1)	n=0 RP (1)	n=1 RP (1)	n=0 RP (1)	n=1 RP (1)	n=0 RP (1)	n=0	n=0
Eritema nodoso (3)	n=0	n=3 RC (2) RP (1)	n=0	n=2 RC (2) RP (1)	n=0	n=2 RC (2)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Psoriasis/lesiones eritematodescamativas (3)	n=0	n=3 SC (2) ND (1)	n=0	n=3 SC (2) ND (1)	n=0	n=3 RP (2) ND (1)	n=0	n=0	n=2 RP (2)	n=0	n=2 RP (2)	n=0	n=1 RP (1)	n=0	n=1 RP (1)
Ileitis (2)	n=0	n=2 RC (1) RP (1)	n=0	n=2 RC (2)	n=0	n=2 RC (2)	n=0	n=0	n=2 RC (2)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0
Trombosis venosa profunda (2)	n=1 RC (1)	n=1 RP (1)	n=1 RC (1)	n=1 RP (1)	n=1 RC (1)	n=1 RP (1)	n=1 RC (1)	n=1 RP (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=0	n=0
Forunculosis (2)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=1 RC (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Úlceras en piernas (1)	n=1 RP (1)	n=0	n=1 RP (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Uveítis anterior unilateral (1)	n=1 RC (1)	n=0	n=1 RC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Neurobeñçet (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Fiebre (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=1 SC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0

APR, apremilast; C, combinado; M, monoterapia; ND, no datos disponibles; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SC, sin cambios.

4.3.2. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que, en la práctica clínica, apremilast produce una mejoría rápida y sostenida de las manifestaciones orogenitales refractarias en la EB. Esto es potencialmente relevante ya que las úlceras orales y genitales son las manifestaciones más representativas de la EB [Krause I 1999, Melikoglu M 2014, Zeidan MJ 2016].

Debido a los diferentes fenotipos de la enfermedad [Hatemi G 2018] y la falta de estándares de atención consensuados, el uso de terapias en pacientes con EB se basa generalmente en unos pocos ensayos clínicos aleatorizados, publicaciones de casos o pequeñas series de casos [Saleh Z 2014, Esatoglu SN 2019]. El grupo EULAR ha publicado una actualización de las recomendaciones para el manejo de la EB en función del dominio o dominios afectados en cada paciente, proporcionando un abordaje terapéutico más individualizado [Hatemi G 2018].

Varios agentes terapéuticos han sido utilizados para las úlceras aftosas orogenitales, obteniéndose resultados variables [Vitale A 2016]. Existe un consenso general sobre el uso de agentes tópicos como clorhexidina, gel de lidocaína y preparaciones de glucocorticoides para la afectación de la mucosa oral. Alpsy y colaboradores describieron la eficacia del sucralfato en suspensión para las úlceras orales y genitales [Alpsy E 1999]. La colchicina sigue siendo el agente sistémico de primera línea utilizado para las manifestaciones orogenitales de la EB [Lin P 2006, Saleh Z 2014, Alpsy E 2016]. Este fármaco ha demostrado ser útil para el tratamiento del eritema nodoso, las úlceras genitales femeninas y la artritis. Sin embargo, no existe una completa evidencia sobre su eficacia en las úlceras orales [Aktulga E 1980, Calguneri M 1996, Yurdakul S 2001, Saleh Z 2014, Mazzocchi G 2016]. Kaneko y colaboradores [Kaneko F 1997] publicaron una disminución de la frecuencia de aparición de úlceras orales, eritema nodoso y lesiones papulopustulosas en pacientes con EB tratados con minociclina. La

azatioprina es otro fármaco utilizado para evitar el desarrollo de lesiones mucocutáneas en la EB [Yazici H 1990]. Igualmente, la talidomida ha demostrado eficacia en el tratamiento de úlceras orales y genitales y lesiones papulopustulosas en pacientes con EB. Sin embargo, frecuentemente se requiere su administración como terapia de mantenimiento para prevenir el desarrollo de recurrencias [Saylan T 1982, Hamza MH 1986, Gardner-Medwin JM 1994, Hamuryudan V 1998, Lin P 2006, Saleh Z 2014,]. Este hecho, añadido al riesgo de aparición de lesiones nodulares y empeoramiento del eritema nodoso, así como los eventos adversos graves que este fármaco puede ocasionar, limita su uso. La ciclosporina es otro agente que no se utiliza con frecuencia debido a sus eventos adversos [Lin P 2006, Saleh Z 2014]. Sharquie y colaboradores demostraron que la dapsona es eficaz para el tratamiento de lesiones mucocutáneas de la EB [Sharquie KE 2002]. Con respecto a los inhibidores del TNF, etanercept es el único fármaco evaluado en un ensayo clínico controlado aleatorizado que demostró su eficacia en el control de muchas de las manifestaciones mucocutáneas [Hatemi G 2009, Saleh Z 2014]. También existen publicaciones de casos de tratamiento exitoso de úlceras genitales con adalimumab [Saleh Z 2014, Vitale A 2017]. El interferón α se ha utilizado en lesiones mucocutáneas con resultados contradictorios y una alta tasa de eventos adversos [Boyvat A 2000, Alpsoy E 2002, Keskin Y 2014]. Algunos estudios sugieren que anakinra, secukinumab y ustekinumab podrían ser también útiles en el tratamiento de úlceras orogenitales en la EB [Grayson PC 2017, Lopalco G 2017, Mirouse A 2017, Di Scala G 2019].

Apremilast es una pequeña molécula oral que inhibe la fosfodiesterasa-4 y aumenta los niveles de AMP cíclico intracelular, modulando varias vías inflamatorias [Man HW 2009, Schafer PH, 2014]. Un ensayo aleatorizado de fase II que incluyó a 111 pacientes con EB mostró que los pacientes tratados con apremilast mostraban una reducción significativa en el número de úlceras orales a las 12 semanas [Hatemi G 2015]. Sin embargo, este ensayo no proporcionó suficiente información sobre las terapias previas

de los pacientes y sus manifestaciones extra-mucocutáneas. Un ensayo más reciente de fase III ha mostrado una mejoría significativa del dolor y el número de úlceras orales en 104 pacientes tratados con apremilast, una resolución mantenida durante 12 semanas y, en muchos casos, también una resolución de las úlceras genitales [Hatemi G 2019]. Gracias a ello, la FDA ha aprobado el uso de apremilast en las úlceras de la EB [Hatemi G 2019].

El diseño de nuestro estudio constituye una limitación potencial del mismo. No obstante, observamos que apremilast produjo una respuesta rápida y sostenida de las úlceras mucocutáneas. Los eventos adversos fueron leves y, en la mayoría de los casos, bien tolerados. Estos hallazgos apoyan la información previamente descrita sobre el uso apremilast en los ensayos clínicos.

En conclusión, en nuestro estudio presentamos datos de la vida real que muestran que la terapia con apremilast es eficaz en las úlceras orogenitales de la EB altamente refractarias.

4.4. ARTÍCULO 4. “TOCILIZUMAB IN BEHÇET’S DISEASE WITH REFRACTORY OCULAR AND/OR NEUROLOGICAL INVOLVEMENT: RESPONSE ACCORDING TO DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES”. CLIN EXP RHEUMATOL. Sep-Oct;39 Suppl 132(5):37-42 (ATIENZA-MATEO B et al. 2021)

4.4.1. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y GENERALES AL INICIO DE TOCILIZUMAB

Se estudiaron un total de 16 pacientes (10 hombres / 6 mujeres) con EB refractaria. La edad media fue de $36,5 \pm 18,2$ años y 12 pacientes (75%) eran portadores del HLA-B51. Todos los pacientes presentaron manifestaciones oculares (12 bilaterales y 4 unilaterales), con una suma de 28 ojos afectados. Los diferentes patrones de uveítis fueron los siguientes: panuveítis (n = 11; 5 con vasculitis retiniana), uveítis anterior (n = 3) y posterior (n = 2). Además, 9 pacientes tenían edema macular quístico. Otras manifestaciones de la EB al inicio del tocilizumab fueron: úlceras orales / genitales (n = 10, 3 pacientes con sólo úlceras orales), artritis (n = 7), foliculitis (n = 5), afectación neurológica (n = 5), eritema nodoso (n = 3), trombosis venosa profunda (n = 1) y / o vasculitis intestinal (n = 1). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la **Tabla 13**. La duración de la enfermedad hasta el momento de inicio de tocilizumab fue de 32 [18-114] meses.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de pacientes con enfermedad de Behçet tratados con tocilizumab.

Caso	Sexo/ edad años	Indicación del TCZ	Terapia combi- nada	Patrón uveítis	Neurobehçet	Úlceras orales/ genitales	Articular	Cutánea	Otras (vascular, intestinal)	Segui- miento meses	Terapia previa
1	M/ 27	Uveítis	MTX	Posterior+EMQ ↑						60	MTX, CsA, CFM
2	F/ 42	Uveítis		Panuveítis+EMQ ↑		Orogenita- les ↔		EN ↔		1	MTX, CsA, CFM, AZA, ADA, GLM
3	M/ 50	Uveítis		Panuveítis+EMQ ↑	Neuritis óptica ↑		Artritis ↑			48	MTX, CsA, ADA, GLM
4	M/ 35	Uveítis		Panuveítis+VR ↑		Orales ↔		Foliculitis ↔		12	MTX, CsA, AZA, MMF, IFX
5	F/ 67	Uveítis		Panuveítis+EMQ+VR ↑						16	MTX, CsA, ADA, IFX
6	M/ 31	Uveítis		Panuveítis+EMQ+VR ↑		Orogenita- les ↔		Foliculitis ↔		6	MTX, CsA, ADA
7	F/ 22	Uveítis	CsA	Panuveítis,+EMQ+VR ↑						3	MTX, CsA, ADA
8	M/ 75	Uveítis		Panuveítis+EMQ+VR ↑		Orogenita- les ↔	Artritis ↑	Foliculitis ↔		24	MTX, CsA, ADA
9	M/ 10	Uveítis		Anterior ↑	Ictus hemorrá- gico ↔	Orogenita- les ↑		EN ↑		12	CANA, ETN
10	F/ 48	Uveítis + Artritis	MTX	Anterior ↑		Orogenita- les ↔	Artritis ↔	EN, foliculitis ↔		26	MTX, colchicina, IFX, ADA, GLM
11	M/ 16	Uveítis +neurobehçet	AZA	Panuveítis ↑	Neuritis óptica ↑	Orales ↔	Artritis ↔			42	AZA, ADA, IFX
12	F/ 48	Uveítis + Artritis	MTX	Panuveítis ↔		Orales ↔	Artritis ↑			13	MTX, ADA, IFX
13	M/ 35	Uveítis	MMF	Panuveítis ↔						3	MTX, ADA
14	M/ 66	Uveítis	AZA	Anterior ↑						38	IFX
15	M/ 45	Neurobehçet	AZA	Panuveítis ↑	Hemiparesia derecha ↑	Orogenita- les ↑	Artritis ↑	TVP ↑		64	Colchicine, MTX, AZA
16	F/39	Neurobehçet		Posterior ↔	PAS, migraña vascular ↔	Orogenita- les ↔	Artritis ↔	Foliculitis ↔	Vasculitis intestinal ↔	96	Colchicina, talidomida, AZA, CFM, IFX, ADA, CZP, ANA, CANA

↑, mejoría; ↔, no mejoría; AZA, azatioprina; CANA, canakinumab; CsA, ciclosporina A; EMQ, edema macular quístico; EN, eritema nodoso; F, femenino; GLM, golimumab; IFX, infliximab; M, masculino; MMF, metotrexato; MTX, metotrexato; PAS, polineuropatía axonal sensitiva; TCZ, tocilizumab. TVP, trombosis venosa profunda; VR, vasculitis retiniana.

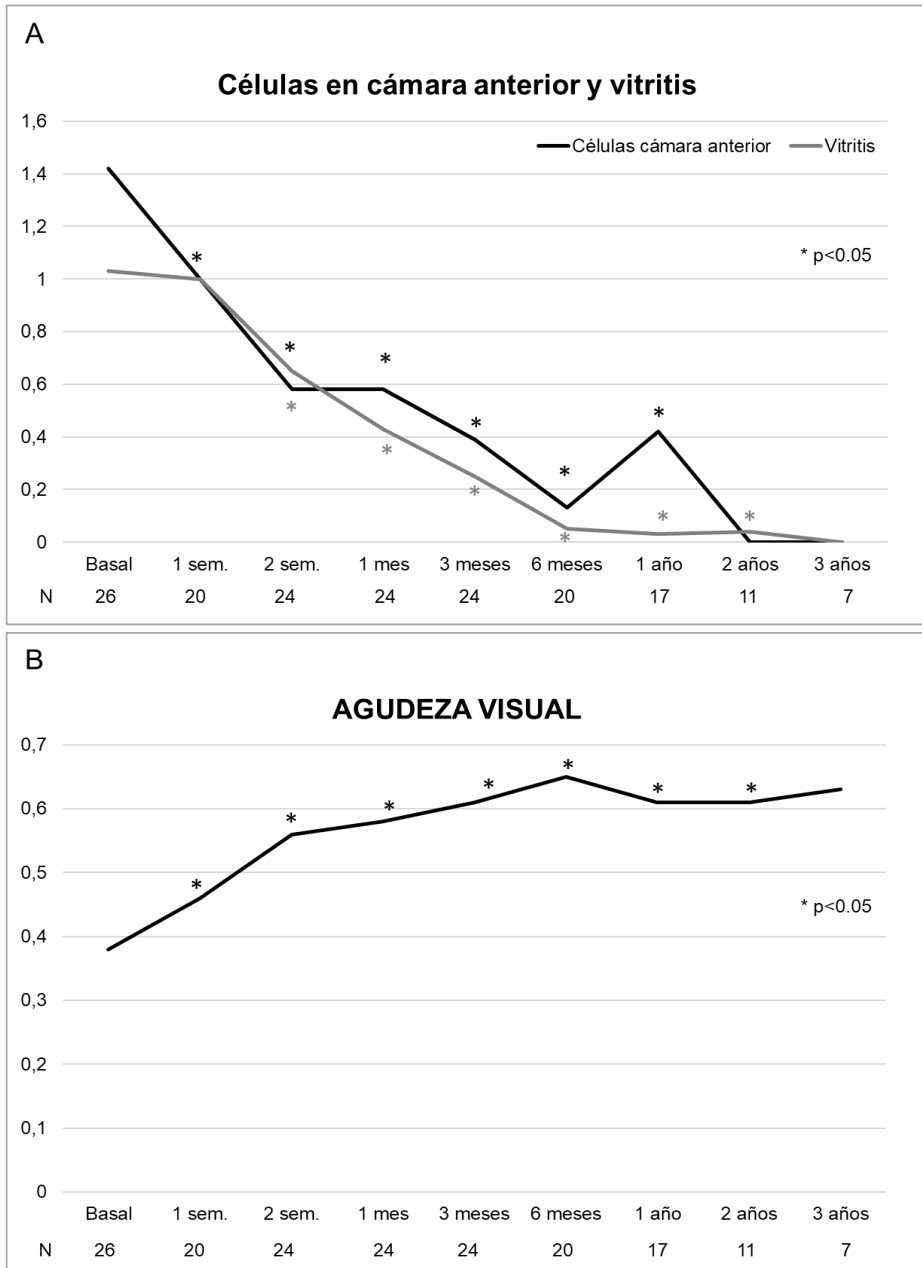
TRATAMIENTO PREVIO AL TOCILIZUMAB

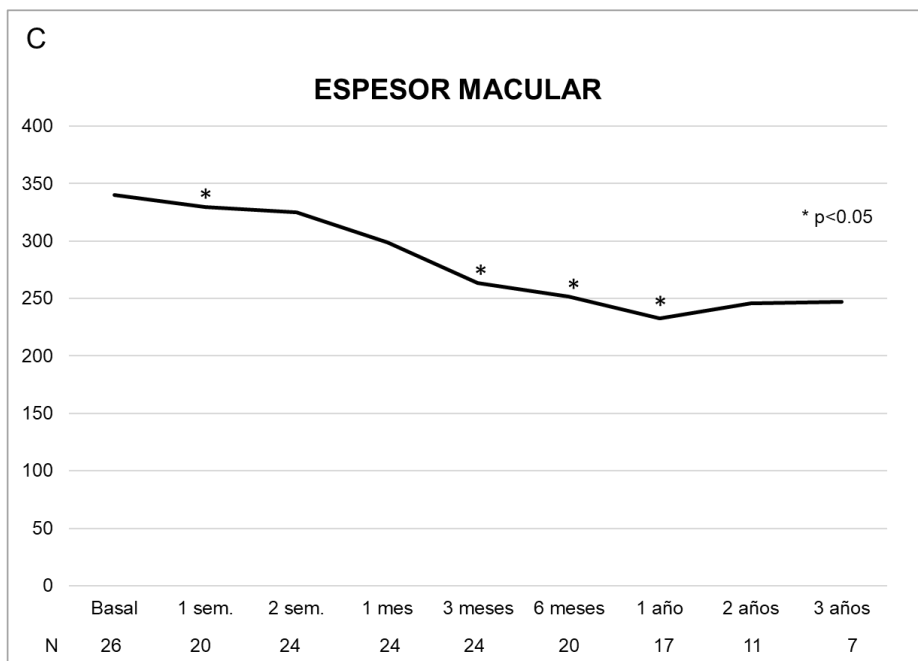
Aparte de los glucocorticoides, todos los pacientes habían recibido varios fármacos inmunosupresores convencionales: metotrexato (n = 13), ciclosporina A (n = 8), azatioprina (n = 6), ciclofosfamida (n = 3) y/o micofenolato de mofetilo (n = 1). Además, todos menos 2 pacientes habían recibido los siguientes agentes biológicos: adalimumab (n = 10), infliximab (n = 7), golimumab (n = 3), canakinumab (n = 1), certolizumab pegol (n = 1) y/o etanercept (n = 1). También, 3 pacientes habían recibido tratamiento con colchicina (n = 3) y/o talidomida (n = 1). Las terapias individuales se muestran en la **Tabla 13**.

TERAPIA CON TOCILIZUMAB Y EVOLUCIÓN DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS

Las principales indicaciones para la administración de tocilizumab fueron uveítis refractaria en 14 pacientes y neurobehçet refractario en los 2 pacientes restantes (uno de ellos con hemiparesia derecha y resonancia magnética craneal que mostraba signos de pseudotumor izquierdo y lesiones desmielinizantes con pleocitosis linfocítica en líquido cefalorraquídeo, y otro con migraña vascular y polineuropatía sensitiva axonal de miembros superiores e inferiores confirmada por electromiografía). Se utilizó tocilizumab en monoterapia en 8 pacientes y combinado con inmunosupresores convencionales en otros 8 pacientes (metotrexato en 3, azatioprina en 3, micofenolato de mofetilo en 1 y ciclosporina A en 1), a la dosis intravenosa estándar (8 mg / kg / 4 semanas) en 13 pacientes o por vía subcutánea (162 mg / semana) en los 3 pacientes restantes. Tras una mediana de seguimiento de 20 [9-45] meses con tocilizumab, la mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría de la clínica ocular (13/16, 81,25%), con remisión completa en 10 de ellos (62,5%). La evolución de los parámetros oculares se muestra en la **Figura 9**.

Figura 9. Evolución de los parámetros oculares con tocilizumab. (A) Células en cámara anterior y vitritis. (B) Agudeza visual. (C) Espesor macular medido en μm con tomografía de coherencia óptica.

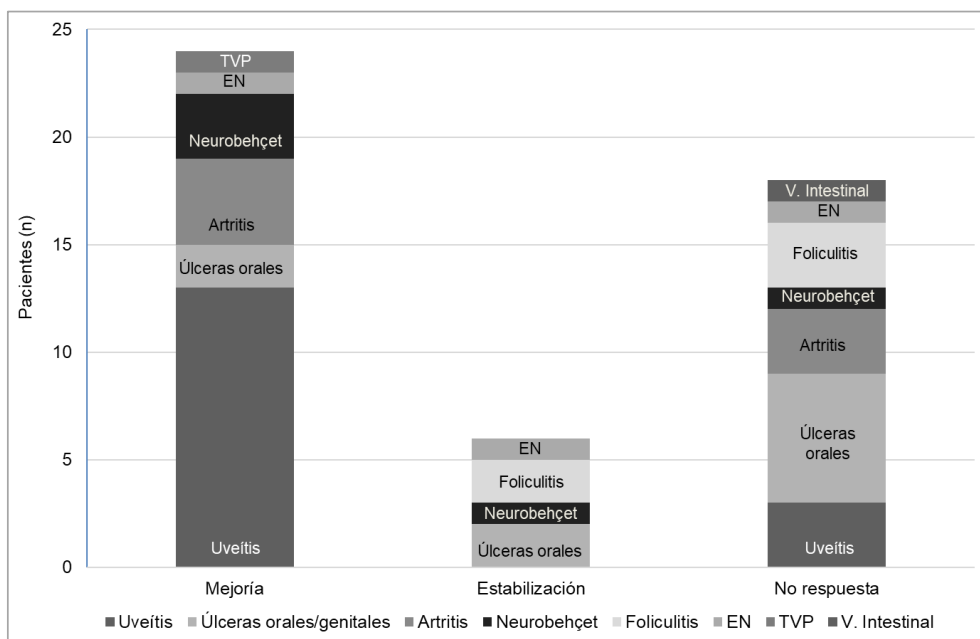




Los datos se expresan como valores medios y se comparan con los resultados basales. N representa el número de ojos con datos disponibles en cada visita.

Aunque 2 pacientes fueron definidos como neurobehçet refractario, 5 pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas. De ellos, 3 (60%) alcanzaron una remisión completa (2 pacientes con neuritis óptica y 1 paciente con hemiparesia derecha). Un paciente que sufrió un ictus atribuido a EB tuvo un curso estable. Otro con polineuropatía sensitiva axonal y migraña vascular sufrió una reacción infusional, por lo que el efecto del tocilizumab no pudo evaluarse adecuadamente. Sin embargo, tocilizumab fue eficaz en solo 2 de los 10 pacientes con úlceras orales/genitales. Las manifestaciones articulares mejoraron en 4 de 7 pacientes (57,14%), con remisión completa de la artritis en 2 de ellos. El resultado de los diferentes fenotipos de la EB tratados con tocilizumab se describe individualmente en la **Tabla 13** y se muestra gráficamente en la **Figura 10**. Tocilizumab tuvo que ser suspendido temporalmente en 1 caso, debido a un episodio de celulitis con sepsis, y de forma permanente en 4 casos, debido a una reacción infusional grave, empeoramiento de la artritis, persistencia de úlceras orales o uveítis recidivante, respectivamente.

Figura 10. Evolución de los diferentes fenotipos de la EB con tocilizumab.



EN, eritema nodoso; TVP, trombosis venosa profunda; V, vasculitis.

4.4.2. DISCUSIÓN

Este estudio muestra la experiencia con tocilizumab en pacientes con EB altamente refractaria con diferentes manifestaciones clínicas. Los resultados sugieren que TCZ es eficaz en los fenotipos ocular y neurológico, mientras que el fenotipo mucocutáneo presenta una respuesta tórpida y en otras manifestaciones tienen una evolución variable.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica que induce la producción de hepcidina hepática y reactantes de fase aguda y la diferenciación de linfocitos B y T, entre otras acciones. La IL-6 también está implicada en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, se han detectado concentraciones elevadas de IL-6 en el humor vítreo de pacientes con uveítis crónica [Lin P 2015], así como en el líquido

cefalorraquídeo de pacientes con EB [Wang CR 1992, Hirohata S 1993, Akman-Demir G 2008].

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra los receptores solubles y transmembrana de la IL-6 aprobado para el tratamiento de afecciones reumatológicas, como artritis reumatoide, arteritis de células gigantes y artritis idiopática juvenil sistémica y poliarticular (www.fda.gov, www.ema.europa.eu). Este agente biológico también ha demostrado eficacia en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares refractarias [Calvo-Río V 2014, Silpa-Archa S 2016, Atienza-Mateo B 2018, Vegas-Revenga N 2019, Sánchez-Bilbao L 2020]. Además, se ha utilizado con éxito en casos críticos de enfermedad por SARS-CoV-2 [González-Gay MA 2020]. Sin embargo, la indicación del tocilizumab para el tratamiento de EB aún no está universalmente consensuada.

Actualmente, existe una evidencia creciente sobre la existencia de diferentes fenotipos en la EB con patrones clínicos distintos y una subsecuente respuesta terapéutica diversa [Seyahi E 2019, Bettiol A 2019]. Hasta la fecha, se han reconocido 3 fenotipos principales: el fenotipo mucocutáneo y articular, el fenotipo neurológico extraparenquimatoso y vascular periférico y el fenotipo parenquimatoso neurológico y ocular. Consecuentemente, se han propuesto diferentes estrategias de tratamiento según las manifestaciones / fenotipo predominantes de la EB [Hatemi G 2018, Hatemi G 2019, Bettiol A 2019, Leccese P 2019, Esatoglu SN 2019].

Sin embargo, hasta donde sabemos, la experiencia con tocilizumab según los diferentes fenotipos de la EB es escasa. En este sentido, Akiyama y colaboradores han publicado recientemente una revisión bibliográfica sistemática sobre la eficacia de tocilizumab en la EB [Akiyama M 2020]. Aunque no proporcionaron información sobre nuevos pacientes, revisaron 20 artículos que en conjunto incluían 47 pacientes con EB tratados con tocilizumab. Las manifestaciones clínicas al inicio de este fármaco fueron: úlceras orales / genitales (n = 21), cutáneas (n = 14), articulares (n = 11), gastrointestinales (n = 4), oculares (n = 25), neurológicas (n = 6), vasculares (n = 7) y amiloidosis secundaria

(n = 2). Todos ellos fueron refractarios a la terapia inmunosupresora convencional y/o biológica. Concluyeron que tocilizumab puede ser eficaz y servir como un tratamiento alternativo para las manifestaciones refractarias de la EB del tipo ocular, neurológica y vascular, así como para la amiloidosis secundaria, pero no para los pacientes con afectación mucocutánea y articular. Nuestra experiencia, basada en una serie de pacientes españoles con EB refractaria a terapias convencionales y biológicas, apoya la eficacia de tocilizumab en aquellos pacientes con afectación ocular y/o neurológica predominante. De acuerdo con estas observaciones, Shapiro y colaboradores publicaron el primer caso de la administración de tocilizumab para el tratamiento de un hombre de 30 años con uveítis altamente refractaria y meningoencefalitis recurrente por neurobehçet, con una respuesta exitosa [Shapiro 2012]. Addimanda y colaboradores también reportaron una respuesta mantenida con tocilizumab en 3 pacientes con neurobehçet grave que no respondieron a los inmunosupresores convencionales ni a terapia anti-TNF [Addimanda O 2015].

De forma similar a lo descrito por Akiyama y colaboradores en su revisión [Akiyama M 2020], en nuestra serie las manifestaciones cutáneas y articulares mostraron una evolución variable y las úlceras orales / genitales tuvieron un curso tórpido con tocilizumab. Esto podría explicarse en parte por el papel fundamental de la IL-6 en la homeostasis de las células epiteliales y la cicatrización de heridas cutáneas [Johnson BZ 2020], cuya inhibición podría provocar un deterioro mucocutáneo.

El presente estudio tiene algunas limitaciones debido a su naturaleza retrospectiva. En este sentido, la información sobre el grado de actividad de la enfermedad, como el BDCAF (por sus siglas en inglés: Behçet's Disease Current Activity Form), no se incluyó en este trabajo, ya que no se realizó en la mayoría de los pacientes. En nuestro estudio tocilizumab fue bien tolerado en general y no se detectaron nuevas alertas de seguridad. Cabe señalar que todos los pacientes habían recibido previamente varios inmunosupresores, por lo que desconocemos si tocilizumab pudiera haber mostrado

una mayor eficacia en más pacientes si se hubiera administrado antes en el curso de la enfermedad.

En conclusión, nuestro estudio respalda la eficacia de tocilizumab en la EB refractaria con afectación clínica mayor.

5. DISCUSIÓN FINAL

La naturaleza remitente-recurrente de la EB y las diferencias en la afectación de los distintos órganos y sistemas, así como las diferencias en el curso de la enfermedad entre sexo, edad y raza, hacen que el tratamiento deba ser individualizado.

La afectación de piel, mucosas y articulaciones pueden provocar una disminución de la calidad de vida de los pacientes, pero no producen daño permanente; mientras que la afectación ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal no tratadas correctamente pueden causar daños irreversibles e incluso la muerte.

Cuando sólo presentan afectación mucocutánea y/o articular, el tratamiento puede realizarse en función de las necesidades del paciente, del grado de alteración de su calidad de vida y de las reacciones adversas de cada tratamiento. Cuando las úlceras orogenitales crónicas dejan cicatriz, se necesita un tratamiento más agresivo para prevenir estenosis orofaríngea y alteración morfológica de los genitales. Por otro lado, los pacientes con afectación orgánica precisan una rápida disminución de la inflamación y prevención de los brotes para evitar la pérdida de función del órgano afectado. Cuanto más severa sea la enfermedad y más joven sea el paciente, más agresivo debe ser el tratamiento [Hatemi G 2018]. Debido a que la severidad y frecuencia de las manifestaciones suelen ir disminuyendo con el tiempo, se debe considerar la posibilidad de una optimización e incluso suspensión de los tratamientos a lo largo del curso de la enfermedad.

El pronóstico de la afectación ocular en la EB ha mejorado en las últimas décadas gracias al uso de tratamientos inmunosupresores convencionales y biológicos. Los inmunosupresores de primera línea más utilizados son, además de los glucocorticoides, la azatioprina y la ciclosporina. Según el “Panel de expertos sobre las recomendaciones del uso de anti-TNF en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares” publicado en 2014 [Levy-Clarke G 2014], tanto infliximab como adalimumab pueden ser considerados como agentes de primera o segunda línea ahorradores de glucocorticoides. Además, en 2016 adalimumab fue aprobado por la EMA y la FDA para

el tratamiento de las uveítis no-antérieures y no-infecciosas. Hasta hace pocos años existía poca evidencia sobre la eficacia y seguridad de estos dos anti-TNF en los pacientes con uveítis asociada a la EB que eran refractarios al tratamiento inmunosupresor convencional. Nosotros aportamos nuestra experiencia a través de un estudio multicéntrico con 177 pacientes con EB y uveítis refractaria tratados con infliximab o adalimumab como terapia biológica de primera línea. Observamos resultados satisfactorios con ambos fármacos en cuanto a eficacia y seguridad a un año de tratamiento, consiguiendo una mayor mejoría de la agudeza visual y una tasa de retención más alta con adalimumab. De forma similar a nuestro estudio, autores italianos publicaron un artículo comparando la eficacia de adalimumab e infliximab en 107 pacientes con uveítis [Fabiani C 2019]. Sin embargo, el grupo era heterogéneo y solo 74 pacientes tenían EB. De cualquier modo, en este estudio también se observó eficacia terapéutica en el control de la uveítis con ambos anti-TNF, observándose un mayor efecto ahorrador de glucocorticoides y una mayor mejoría del edema macular quístico con infliximab tras un año de tratamiento. Yunwei Hu y colaboradores realizaron una revisión sistemática posterior que incluyó un metaanálisis sobre la eficacia de los anti-TNF para el tratamiento de la uveítis asociada a EB [Hu Y 2020]. La revisión analizó 18 estudios con más de 10 pacientes, respaldando nuestros resultados. Los autores de este estudio concluyeron que estos fármacos son eficaces en la inducción de la remisión, mejoría de la inflamación ocular y disminución de la necesidad de glucocorticoides, siendo los eventos adversos debidos a esta terapia biológica asumibles.

Lamentablemente, existen pacientes que no responden a los anti-TNF o no los toleran, por lo cual se hace esencial la búsqueda de otras dianas terapéuticas. En este sentido, se ha descubierto un incremento de concentración de IL-6 en el humor vítreo de pacientes con uveítis inflamatoria [Lin P 2015]. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6 que ha demostrado eficacia en

algunas enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo reducida evidencia de su utilidad en la EB [Papo M 2014, Calvo-Río V 2017, Vegas-Revenga N 2019, Karkhur S 2019]. Nosotros publicamos un estudio multicéntrico aportando resultados favorables al tratamiento con tocilizumab en pacientes con EB y uveítis altamente refractaria, observando una rápida reducción de la inflamación ocular con este agente biológico pese al hecho de que los pacientes habían recibido previamente terapia inmunosupresora convencional y/o biológica (anti-TNF).

En cuanto a las manifestaciones mucocutáneas, en concreto las úlceras orogenitales recurrentes, estas se suelen manejar con tratamientos tópicos antisépticos para las aftas comunes, corticoides orales o colchicina [Lin P 2006]. En casos seleccionados se utilizan inmunosupresores convencionales como azatioprina, ciclosporina o talidomida. En pacientes refractarios se han probado el uso de agentes biológicos como anti-TNF o anti-receptores de la IL-1 (anakinra o canakinumab) [Hatemi G 2018]. Se han reportado casos en los que el tocilizumab no es eficaz para el tratamiento de las manifestaciones ulcerosas de esta enfermedad [Diamantopoulos AP 2013]. Recientemente, en julio del 2020, se ha aprobado apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa-4, para el tratamiento de la EB con manifestaciones ulcerosas, gracias a un ensayo clínico que demostraba su eficacia [Hatemi G 2019]. Sin embargo, aún no se dispone de muchos datos sobre su uso en la práctica clínica real. Nosotros presentamos nuestra experiencia a nivel nacional sobre la eficacia del apremilast en las úlceras orogenitales altamente refractarias de la EB, demostrando beneficios con su utilización tanto en monoterapia como en combinación con otros inmunosupresores (incluso con agentes biológicos).

Para el manejo de las manifestaciones vasculares venosas se recomienda el uso de glucocorticoides junto con inmunosupresores convencionales. El uso de anticoagulantes en este caso es controvertido, ya que la naturaleza del fenómeno trombótico es inflamatoria. En los casos de trombosis de repetición o refractarios se utilizan anti-TNF. En las manifestaciones vasculares arteriales (aneurismas de arteria pulmonar, aorta o

periféricos) se recomiendan dosis altas de glucocorticoides y ciclofosfamida junto con la posterior intervención arterial (embolización o cirugía abierta con injertos preferiblemente sintéticos). En los casos de perforación, sangrado u obstrucción a nivel gastrointestinal se requiere intervención quirúrgica urgente seguida de dosis altas de glucocorticoides, azatioprina, mesalazina, anti-TNF o talidomida. Los ataques agudos en el parénquima del sistema nervioso central (hemiparesia, disfasia, afectación del tronco encefálico, encefalopatía, neuropatía óptica, alteración cognitiva o psicosis) se deben tratar con dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores convencionales o con agentes biológicos como los anti-TNF o el tocilizumab, existiendo aún limitada experiencia con este último. Finalmente, las manifestaciones articulares (artralgia o artritis) se suelen manejar con ciclos cortos de glucocorticoides o colchicina, reservándose la azatioprina, el interferón-alfa o la terapia anti-TNF para los casos recurrentes y crónicos [Hatemi G 2019].

En el último artículo incluido en la elaboración de esta tesis, hemos querido mostrar nuestra experiencia con tocilizumab en las diferentes manifestaciones clínicas de la EB. Cabe aclarar que todos los pacientes habían sido refractarios a varias líneas terapéuticas previas, por lo que es posible que el efecto del tocilizumab podría haberse visto infraestimado. En cualquier caso, observamos que los pacientes con predominio de la clínica ocular y neurológica presentaban una respuesta favorable a dicho agente biológico, siendo variable y controvertida la evolución del resto de manifestaciones, en consonancia con los resultados de la revisión sistemática de Akiyama y colaboradores [Akiyama M 2020].

Tomando en consideración todo el trabajo realizado para esta tesis doctoral acerca de la utilización de nuevas terapias para pacientes con EB refractaria, proponemos una tabla resumen en la que se muestra la eficacia de distintas dianas terapéuticas (**Tabla 14**). De acuerdo con esta tabla, los agentes anti-TNF infliximab y adalimumab serían los biológicos de primera línea para cualquiera de las manifestaciones de la EB, siendo el

tocilizumab el fármaco de elección en pacientes con afectación ocular y/o neurológica altamente refractaria y apremilast en los casos de úlceras orales y/o genitales resistentes. Otras terapias potencialmente eficaces en las manifestaciones mucocutáneas y oculares de la EB serían el IFN- α y el inhibidor de IL-1 (anakinra), respectivamente.

Tabla 14. Eficacia de las distintas terapias biológicas / sintéticas en las distintas manifestaciones de la enfermedad de Behçet refractaria.

Manifestaciones clínicas	IFN- α	Anti-TNF mAb	ETN	Anakinra	TCZ	APR
Mucocutáneas (úlceras orales y/o genitales)	++	++	+ (orales)	+	+/-	++
Oculares	+	++	-	++	++	¿?
Neurológicas	+/-	++	+/-	++	++	¿?
Vasculares	+/-	++	+/-	+/-	+/-	¿?
Gastrointestinales	+/-	++	+/-	+/-	+/-	¿?
Articulares	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-

++, clara mejoría; +, mejoría; +/-, datos contradictorios; -, empeoramiento.
 mAb, anticuerpo monoclonal; ADA, adalimumab; APR, apremilast; ETN, etanercept; IFN- α , interferón- α ; TCZ, tocilizumab; TNF, factor de necrosis tumoral.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1- Las manifestaciones de la EB son muy diversas y su manejo debería ser multidisciplinar, atendiendo a las necesidades de cada paciente y eligiendo la terapia que más se adapte a ellas.
- 2- Tanto los agentes anti-TNF infliximab como adalimumab son terapias eficaces para el manejo de pacientes con EB asociados a uveítis grave/refractaria.
- 3- En pacientes con uveítis altamente refractaria y fallo a terapia anti-TNF, se podría utilizar tocilizumab como una alternativa eficaz y segura.
- 4- Los pacientes con úlceras orogenitales que no respondan al tratamiento convencional podrían beneficiarse de la administración de apremilast, incluso en combinación con distintos tratamientos empleados para otras manifestaciones de la EB.
- 5- El tocilizumab ha demostrado eficacia en el tratamiento del fenotipo clínico ocular y neurológico de la EB.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:472-5.
- Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 797-804.
- Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al.: Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008; 44:373-6,
- Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, et al. A double-blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980; 65:399-402.
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon α -2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002; 138:467-71.
- Alpsoy E, ER H, Durusoy C, et al. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-32.
- Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 2016; 43:620-32.
- Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:856-64.
- Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jun;18(3):226-32.
- Behçet H. Über rezidivierende Aphthosen durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an der Genitalien. *Dermatologische Wochenschrift* 1937; 105:1152-1157.
- Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, et al. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Dec 6;10:2830.
- Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro Behçet's disease, a review. *Neurologist*. 2005;11:80–89.
- Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149:284-6.
- Boyvat A, Sisman-Solak C, Gurler A. Long-term effects of interferon α 2a treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 2000; 201:40-3.
- Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:24–31.
- Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, et al. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2062-5.
- Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, et al. Eficacia del adalimumab en la enfermedad de Behçet: descripción de 6 casos [Efficacy of adalimumab in Behçet's disease. Description of 6 cases]. *Reumatol Clin*. 2011 Jul-Aug;7(4):258-61. Spanish.
- Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2223-31.

- Calvo-Río V, de la Hera D, Beltrán-Catalán E, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(4 Suppl 84):S54-7.
- Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2015;34:1141-3.
- Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin Rheumatol* 2015;34:1293-301.
- Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jan;27(1):10-7.
- Cheon JH. Advances in Management of Intestinal Behçet's Disease: A Perspective From Gastroenterologists. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2021;28(1):4-16.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shahram F, et al. Pathergy test in Behçet's disease: change in incidence over the time. *APLAR J Rheumatol*. 2007;10:333–335.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):57-65.
- Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:594–605.
- de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1287-96.
- Deniz R, Tulunay-Virlan A, Ture Ozdemir F, et al. Th17-Inducing Conditions Lead to in vitro Activation of Both Th17 and Th1 Responses in Behçet's Disease. *Immunol Invest*. 2017 Jul;46(5):518-525.
- Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:733-7.
- Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, et al. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *J Autoimmun* 2019; 97:108-130.
- Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1923-4.
- Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1575-81.
- Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575-81.
- Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):645-652.
- Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2016;35:1281-6.
- Esatoglu SN, Hatemi G. Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14:661-75.

- Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):407-415.
- Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powel RJ. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:828-32.
- González-Gay MA, Fernández Camblor B, Sánchez-Andrade A, et al. Behcet syndrome and peripheral neuropathy as a possible new minor criterion. *Rev Clin Esp*. 1991;189(3):154-5.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, et al. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):703-7.
- González-Gay MA, Mayo J, Castañeda S, et al. Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20:717-23.
- Gonzalez-Gay MA, Sanchez-Andrade A, Pulpeiro JR, et al. Hepatic arteritis in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1991 Jan;18(1):152-3.
- Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19:69.
- Gül A. Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):56-63.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:443-50.
- Hamza MH. Treatment of Behçet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol* 1986; 5:365-71.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818.
- Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381:1918-28.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's Syndrome-A Phase 2, Placebo-Controlled Study. *N Engl J Med* 2015; 372: 1510-8.
- Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 121):S3-17.
- Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Sep-Oct;38 Suppl 127(5):3-10.
- Hatemi G, Silman A, Bang D et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1528-34.
- Hirano T, Ohguro N, Hohki S et al. A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22:298-302.
- Hirohata S, Tanimoto K, Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66:225-9.

- Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNFalpha monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):156-62.
- Hu Y, Huang Z, Yang S, et al. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behçets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Jun 24;11:941.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078-80.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan; 65(1):1-11.
- Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines* 2020; 8:101.
- Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997; 38:444-54.
- Kappen JH, van Dijk EH, Baak-Dijkstra M, et al. Behçet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area. *Neth J Med*. 2015 Dec;73(10):471-7.
- Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019 Sep 16;9(1):17.
- Keino H, Okada AA, Watanabe T, et al. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behçet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011 Sep;95(9):1245-50.
- Keskin Y, Seyahi E, Poyraz C, et al. Interferon alfa-associated depression in patients with Behçet's syndrome: a prospective controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 84):S175.
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):963-974.
- Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol*. 2007 Sep;42(9):737-45.
- Krause I, Rosen Y, Kaplan I, et al. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:193-6.
- Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:1067.
- Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48:752-62.

- Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014; 121:785–96,
- Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12:282-6.
- Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1697.
- Lopalco G, Fabiani C, Venerito V, et al. Ustekinumab efficacy and safety in mucocutaneous multi-refractory Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35:130-1.
- Loricera J, Blanco R, Castañeda S et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3 Suppl 82):S79-89.
- Loricera J, Blanco R, Hernández JL et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:717-23.
- Loricera J, Blanco R, Hernández JL et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S44-53.
- Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):887-900.
- Man HW, Schafer P, Wong LM, et al. Discovery of (S)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J Med Chem* 2009; 52:1522-4.
- Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:593-7.
- Mazzocchi G, Matarangolo A, Rubino R, et al. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med* 2016; 16:1-12.
- McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, et al. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec;11(12):731-40.
- McLaughlin M, Östör A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:429-37.
- Melikoglu M, Melikoglu MA. What affects the quality of life in patients with Behçet's disease? *Acta Reumatol Port* 2014; 39:46-53.
- Mirouse A, Barete S, Monfort JB, et al. Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* 2017; 82:41-6.
- Nakamura S, Sugita M, Tanaka Set, et al. [Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behçet's disease]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992 Oct;96(10):1282-5. Japanese.
- Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1161-4.

- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92:467–71.
- Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005;112:764–70.
- Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol* 2012;2012:946048.
- Okada AA, Goto H, Ohno S, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012 May;130(5):592-8.
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1659-65.
- Ozdal PC, Ortac, S, Tas, kintuna I, et al. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:424-31.
- Ozguler Y, Hatemi G. Management of Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:45-50.
- Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, et al. Ocular involvement of Behçet's Syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:298-306.
- Papo M, Bielefeld P, Vallet H, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S75-9.
- Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S125.
- Pérez-Guijo V, Santos-Lacomba M, Sánchez-Hernández M, et al. Tumour necrosis factor-alpha levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):155-7.
- Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Oct;51(10):1825-31.
- Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 112-34.
- Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *J Clin Med* 2020; 9:E2816.
- Sanchez-Bilbao L, Suárez-Amorín G, Álvarez-Reguera C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):1227-1228.
- Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001 Sep-Oct;33(5):251-5.
- Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118:536.
- Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 2014; 26:2016-29.
- Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:304-15.
- Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14(5): 677-689.

- Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:297-8.
- Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29:267-79.
- Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, et al. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:e400-6.
- Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):612-8.
- Sobrin L, Kim EC, Christen W, et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125:895-900.
- Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*. 1991 Jan; 34(1):39-43.
- Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2011 Apr;95(4):549-52.
- Takase K, Ohno S, Ideguchi H, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011 Feb;31(2):243-5.
- Taylor SRJ, Singh J, Menezo V, et al. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2011;152:1059-66.
- The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
- Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2478-84.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-80.
- Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3 Suppl 72):S73-5.
- Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1522-30.
- Vegas-Revinga N, Calvo-Río V, Mesquida M, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol* 2019; 200:85-94.
- Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2017; 36:451-5.
- Vitale A, Rigante D, Caso F, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behçet's disease: a case series. *Dermatology* 2014;228:211-4.
- Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al. New therapeutic solutions for Behçet's syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25:827-40.





BIBLIOGRAFÍA

- Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:599-602.
- Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R80.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:281-5.
- Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(2):107-119.
- Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, et al. Pediatric Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 3;8:627192.
- Yokota K, Hayashi S, Fujii N, et al. Antibody response to oral streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol*. 1992; 36(8):815-2.
- Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2686- 92.
- Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013 Jan;40(1):74-9.
- Zeidan MJ, Saaduoun D, Garrido M, et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 2016; 7:4.

**ANEXO I: SEPARATAS DE LOS
ARTÍCULOS EN LOS QUE SE BASA LA
TESIS**



Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases

Belén Atienza-Mateo,¹ José Luis Martín-Varillas,¹ Vanesa Calvo-Río,¹ Rosalía Demetrio-Pablo,¹ Emma Beltrán,² Juan Sánchez-Bursón,³ Marina Mesquida,⁴ Alfredo Adan,⁴ María Victoria Hernández,⁴ Marisa Hernández-Garfella,⁵ Elia Valls-Pascual,⁶ Lucía Martínez-Costa,⁶ Agustí Sellas-Fernández,⁷ Miguel Cordero-Coma,⁸ Manuel Díaz-Llopis,⁹ Roberto Gallego,⁹ José L. García-Serrano,¹⁰ Norberto Ortego-Centeno,¹⁰ José M. Herreras,¹¹ Alejandro Fonollosa,¹² Ángel M. García-Aparicio,¹³ Olga Maíz-Alonso,¹⁴ Ana Blanco,¹⁴ Ignacio Torre-Salaberi,¹⁵ Cruz Fernandez-Espartero,¹⁶ Vega Jovaní,¹⁷ Diana Peiteado,¹⁸ Esperanza Pato,¹⁹ Juan Cruz,²⁰ Carlos Fernández-Cid,²⁰ Elena Aurrecoechea,²¹ Miriam García-Arias,²² Santos Castañeda,²² Miguel A. Caracuel-Ruiz,²³ Carlos A. Montilla-Morales,²⁴  Antonio Atanes-Sandoval,²⁵ Félix Francisco,²⁶ Santos Insua,²⁷ Senen González-Suárez,²⁸ Amalia Sanchez-Andrade,²⁹ Fernando Gamero,³⁰ Luis F. Linares Ferrando,³¹ F. Romero-Bueno,³² A. Javier García-González,³³ Raquel Almodóvar González,³⁴ Enrique Minguez Muro,³⁵ Carmen Carrasco-Cubero,³⁶ Alejandro Olive,³⁷ Águeda Prior,³⁷ Julio Vázquez,³⁸ Oscar Ruiz-Moreno,³⁹ Fernando Jiménez-Zorzo,³⁹ Javier Manero,³⁹ Santiago Muñoz Fernandez,⁴⁰ Cristina Fernández-Carballido,⁴¹  Esteban Rubio-Romero,⁴² Fred Antón Pages,⁴³ Francisco J. Toyos-Sáenz de Miera,⁴⁴ Myriam Gandía Martínez,⁴⁵ David Díaz-Valle,¹⁹ Francisco J. López Longo,¹⁶ Joan M. Nolla,⁴⁶ Enrique Raya Álvarez,¹⁰ Marcelino Revenga Martínez,⁴⁷ Julio José González-López,⁴⁷ Paz Rodríguez-Cundin,¹ José L. Hernández,¹ Miguel A. González-Gay,¹  and Ricardo Blanco¹ 

Objective. To compare the efficacy of infliximab (IFX) versus adalimumab (ADA) as a first-line biologic drug over 1 year of treatment in a large series of patients with refractory uveitis due to Behçet's disease (BD).

Methods. We conducted an open-label multicenter study of IFX versus ADA for BD-related uveitis refractory to conventional nonbiologic treatment. IFX or ADA was chosen as the first-line biologic agent based on physician and patient agreement. Patients received 3–5 mg/kg intravenous IFX at 0, 2, and 6 weeks and every 4–8 weeks thereafter, or 40 mg subcutaneous ADA every other week without a loading dose. Ocular parameters were compared between the 2 groups.

Results. The study included 177 patients (316 affected eyes), of whom 103 received IFX and 74 received ADA. There were no significant baseline differences between treatment groups in main demographic features, previous therapy, or ocular sign severity. After 1 year of therapy, we observed an improvement in all ocular parameters in both groups. However, patients receiving ADA had significantly better outcomes in some parameters, including improvement in anterior chamber inflammation (92.31% versus 78.18% for IFX; $P = 0.06$), improvement in vitritis (93.33% versus 78.95% for IFX; $P = 0.04$), and best-corrected visual acuity (mean \pm SD 0.81 ± 0.26 versus 0.67 ± 0.34 for IFX; $P = 0.001$). A nonsignificant difference was seen for macular thickness (mean \pm SD 250.62 ± 36.85 for ADA versus 264.89 ± 59.74 for IFX; $P = 0.15$), and improvement in retinal vasculitis was similar between the 2 groups (95% for ADA versus 97% for IFX; $P = 0.28$). The drug retention rate was higher in the ADA group (95.24% versus 84.95% for IFX; $P = 0.042$).

Conclusion. Although both IFX and ADA are efficacious in refractory BD-related uveitis, ADA appears to be associated with better outcomes than IFX after 1 year of follow-up.

¹Belén Atienza-Mateo, MD, José Luis Martín-Varillas, MD, Vanesa Calvo-Río, MD, PhD, Rosalía Demetrio-Pablo, MD, PhD, Paz Rodríguez-Cundin, MD, PhD, José L. Hernández, MD, PhD, Miguel A. González-Gay, MD, PhD, Ricardo Blanco, MD, PhD: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ²Emma Beltrán, MD: Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ³Juan Sánchez-Bursón, MD, PhD: Hospital de Valme, Sevilla, Spain; ⁴Marina

Mesquida, MD, PhD, Alfredo Adan, MD, PhD, María Victoria Hernández, MD: Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁵Marisa Hernández-Garfella, MD: Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ⁶Elia Valls-Pascual, MD, Lucía Martínez-Costa, MD, PhD: Hospital Peset, Valencia, Spain; ⁷Agustí Sellas-Fernández, MD: Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁸Miguel Cordero-Coma, MD, PhD: Hospital de León, León, Spain; ⁹Manuel Díaz-Llopis, MD, PhD,

INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and/or genital ulcers, skin lesions, and ocular involvement, although it can affect multiple organs (1,2). One of the major causes of disability in BD is uveitis. Several studies have indicated that the risk of severe visual loss ranges from 13–74% within 6–10 years after the onset of uveitis (3–6).

The prognosis of ocular involvement has improved over recent decades due to the use of conventional and biologic immunosuppressive therapies (7). According to the 2014 expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs in patients with ocular inflammatory disorders, infliximab (IFX; good-quality evidence) or adalimumab (ADA; moderate-quality evidence) may be considered as the first- or second-line glucocorticoid-sparing therapy for patients with ophthalmic manifestations of BD, and IFX may be considered as the first- or second-line treatment for acute exacerbations of preexisting BD (8).

In 2016, ADA was reported to be the only biologic drug that demonstrated efficacy in randomized double-blind, phase III studies of noninfectious intermediate posterior uveitis and panuveitis (the Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Active Non-infectious Uveitis [VISUAL I] trial and the Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Inactive Non-infectious Uveitis [VISUAL II] trial) (9,10). Consequently, ADA was approved by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) for noninfectious non-anterior uveitis. How-

ever, underlying diseases included in the VISUAL trials were very heterogeneous. Furthermore, the VISUAL trials included very few cases of BD-related uveitis treated with ADA (12 patients [11%] in VISUAL I and 10 patients [9%] in VISUAL II). Therefore, conclusions regarding the efficacy of ADA in BD were limited. Moreover, little is known of differences in outcome for patients with BD-related uveitis treated with IFX versus those treated with ADA. Only one previous study has compared the efficacy of these 2 anti-TNF agents in adult patients with refractory noninfectious uveitis (11). However, that study included a very heterogeneous group of patients, including those with diseases unrelated to BD, such as juvenile idiopathic arthritis, spondyloarthritis, and sarcoidosis. Moreover, patients with refractory uveitis due to BD represented only 36% of the cases. Therefore, there was no specific comparison between IFX and ADA for refractory BD-related uveitis.

Taking into account all of these considerations, we aimed to compare the efficacy and safety of IFX versus ADA as the first-line biologic drug in a large series of patients with refractory uveitis exclusively due to BD who were followed up for 1 year.

PATIENTS AND METHODS

Study design, enrollment criteria, and definitions. We conducted an observational, open-label multicenter study including 177 patients with refractory uveitis due to BD who were treated with IFX or ADA as first-line biologic therapy. The dosing schedule was as follows: for IFX, 3–5 mg/kg intravenously (IV) at

Roberto Gallego, MD, PhD: Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; ¹⁰José L. García-Serrano, MD, PhD, Norberto Ortego-Centeno, MD, PhD, Enrique Raya Álvarez, MD, PhD: Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain;

¹¹José M. Herrerías, MD, PhD: Hospital Universitario IOBA, Valladolid, Spain; ¹²Alejandro Fonollosa, MD, PhD: Hospital de Cruces, Bilbao, Spain; ¹³Ángel M. García-Aparicio, MD: Hospital de Toledo, Toledo, Spain; ¹⁴Olga Maiz-Alonso, MD, Ana Blanco, MD: Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, Spain;

¹⁵Ignacio Torre-Salaberri, MD: Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain;

¹⁶Cruz Fernández-Espartero, MD, Francisco J. López Longo, MD, PhD: Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain; ¹⁷Vega Jovani, MD, PhD: Hospital General de Alicante, Alicante, Spain; ¹⁸Diana Peiteado, MD, PhD: Hospital La Paz, Madrid, Spain; ¹⁹Esperanza Pato, MD, David Díaz-Valle, MD, PhD: Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ²⁰Juan Cruz, MD, Carlos Fernández-Cid, MD: Hospital de Pontevedra, Pontevedra, Spain; ²¹Elena Aurrecoechea, MD, PhD: Hospital Sierrallana, Torrelavega, Spain; ²²Miriam García-Arias, MD, Santos Castañeda, MD, PhD: Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, Spain; ²³Miguel A. Caracul-Ruiz, MD, PhD: Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ²⁴Carlos A. Montilla-Morales, MD, PhD: Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; ²⁵Antonio Atanes-Sandoval, MD, PhD: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain;

²⁶Félix Francisco, MD: Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; ²⁷Santos Insa, MD: Hospital Universitario Santiago de Compostela, A Coruña, Spain; ²⁸Senen González-Suárez, MD: Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain; ²⁹Amalia Sanchez-Andrade, MD, PhD: Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain; ³⁰Fernando Gamero, MD: Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain;

³¹Luis F. Linares Ferrando, MD, PhD: Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; ³²F. Romero-Bueno, MD, PhD: Jiménez Díaz Foundation University Hospital, Madrid, Spain; ³³A. Javier García-González, MD: Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ³⁴Raquel Almodóvar González, MD: Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid, Spain;

³⁵Enrique Minguez Muro, MD, PhD: Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ³⁶Carmen Carrasco-Cubero, MD: Hospital de Mérida, Mérida, Spain;

³⁷Alejandro Olive, MD, PhD, Águeda Prior, MD: Germans Trias i Pujol Hospital, Barcelona, Spain; ³⁸Julio Vázquez, MD: Hospital de Ferrol, A Coruña, Spain;

³⁹Oscar Ruiz-Moreno, MD, PhD, Fernando Jiménez-Zorzo, MD, Javier Manero, MD: Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ⁴⁰Santiago Muñoz Fernández, MD, PhD: Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain;

⁴¹Cristina Fernández-Carballido, MD, PhD: Hospital General Universitario de Elda, Alicante, Spain; ⁴²Esteban Rubio-Romero, MD: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ⁴³Fred Antón Pages, MD: Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, Spain; ⁴⁴Francisco J. Toyos-Sáenz de Miera, MD, PhD: Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain; ⁴⁵Myriam Gandia Martínez, MD, PhD: Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain; ⁴⁶Joan M. Nolla, MD, PhD: Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain; ⁴⁷Marcelino Revenga Martínez, MD, PhD, Julio José González-López, MD, PhD: Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Dr. Atienza-Mateo, Martín-Varillas, and Calvo-Río contributed equally to this work.

Dr. Atienza-Mateo has received research support from Roche, Celgene, and GlaxoSmithKline. Dr. Martín-Varillas has received research support from AbbVie, Pfizer, and Celgene. Dr. Calvo-Río has received consulting fees and speaking fees from Abbott, Eli Lilly, Celgene, Grünenthal, and UCB Pharma (less than \$10,000 each) and research support from MSD and Roche. Dr. Sánchez-Bursón has received speaking fees from Pfizer (less than \$10,000) and research support from Eli Lilly and Janssen. Dr. Adán has received consulting fees and speaking fees from AbbVie (less than \$10,000 each) and research support from AbbVie. Dr. Valls-Pascual has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, Eli Lilly, Pfizer, MSD, Novartis, Janssen, Bristol-Myers Squibb, and UCB Pharma (less than \$10,000 each) and research support from Roche, Novartis, and AbbVie. Dr. Sellas-Fernández has received consulting fees and speaking fees from Abbott, Eli Lilly, Celgene, Pfizer, Schering-Plough, Janssen, Novartis, and Nordic Pharma (less than \$10,000 each). Dr. Cordero-Coma has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from AbbVie, MSD, Allergan, and UCB (less than \$10,000 each). Dr. Gallego has received consulting fees and speaking fees from Novartis, Roche, Bloss, Heidelberg Engineering, Indo, and Novo Nordisk (less than \$10,000 each) and research support from Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche, and Oxurion. Dr.

0, 2, and 6 weeks and every 4–8 weeks thereafter; and for ADA, 40 mg subcutaneously every other week without loading dose.

All of the BD patients had uveitis refractory to glucocorticoids and had previously received at least 1 conventional synthetic immunosuppressive drug. Of the 177 patients, 103 received IFX and 74 received ADA. Partial information on 124 patients in this series was previously reported (12). Patients were followed up at 52 uveitis referral units in Spanish hospitals. Patients were diagnosed as having BD according to the proposed International Criteria for BD (13), and all patients fulfilled the recently proposed criteria for BD (14).

Since uveitis is an off-label indication for IFX, written informed consent was requested and obtained from all patients in the IFX group. Written informed consent was also obtained from patients in the ADA group, since ADA was prescribed before approval by the EMA and the FDA for the treatment of noninfectious and non-anterior uveitis.

Malignancy or systemic infectious diseases, including hepatitis B or C infection, were excluded before starting anti-TNF treatment, as previously described (12,15–21). To exclude latent tuberculosis (TB), patients underwent a tuberculin skin test (purified protein derivative) and/or an interferon- γ assay (QuantiFERon) and a chest radiograph, as indicated by the Spanish National Guidelines for all patients receiving biologic drugs. If latent TB was present, prophylaxis with isoniazid was initiated at least 4 weeks before beginning biologic treatment and maintained for 9 months.

Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (22). Remission was defined as the absence of signs of any intraocular inflammation for at least 3 months. Intraocular inflammation was considered to be present if there was anterior or poste-

rior chamber inflammation, retinal vasculitis, papillitis, or cystoid macular edema (CME). A relapse was defined as a new flare of uveitis in a patient whose disease was in remission (23).

The conventional immunosuppressive drugs and dosages given most frequently before ADA or IFX treatment were cyclosporin A (CsA; 3–6 mg/kg/day orally), methotrexate (MTX; 7.5–25 mg/week subcutaneously), and azathioprine (AZA; 100–150 mg/day orally). Consistent with the VISUAL I and VISUAL II trials, the maintenance dose of ADA was 40 mg subcutaneously every other week. However, the VISUAL I and II trials were published after the present study had begun, and therefore, patients from our series did not receive a loading dose of ADA. Patients in the IFX group received a standard loading dose of 3–5 mg/kg IV at weeks 0, 2, and 6 and a maintenance dose every 4–8 weeks thereafter. The anti-TNF agents were administered in combination with conventional immunosuppressive drugs in 78 of 102 patients receiving IFX (76.5%) and in 52 patients receiving ADA (70.3%) and as monotherapy in the remaining cases. The conventional drugs used in combination with ADA and IFX are shown in Table 1.

Outcome variables. The outcome variables were efficacy, safety, and drug retention rate. To determine efficacy, intraocular inflammation, macular thickness, visual acuity, degree of immunosuppression load, number of relapses, and glucocorticoid-sparing effect were assessed. These outcome variables were recorded at baseline, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months, 6 months, and 1 year after the start of IFX or ADA treatment. They were assessed in each center according to a follow-up protocol agreed upon beforehand.

Ortego-Centeno has received research support from Abbott. Dr. Herreras has received consulting fees and speaking fees from AbbVie (less than \$10,000). Dr. Blanco has received consulting fees and speaking fees from AbbVie (less than \$10,000). Dr. Jovani has received consulting fees and speaking fees from AbbVie (less than \$10,000) and research support from AbbVie, MSD, Novartis, and Pfizer. Dr. Peiteado has received speaking fees from AbbVie, Roche, and MSD (less than \$10,000 each) and research support from AbbVie, Eli Lilly, MSD, and Roche. Dr. Pato has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, MSD, Novartis, and Nordic Pharma (less than \$10,000 each). Dr. Caracul-Ruiz has received speaking fees from Eli Lilly, Sanofi-Genzyme, and Amgen (less than \$10,000 each) and research support from those companies. Dr. Atanes-Sandoval has received consulting fees and speaking fees from Abbott, MSD, Menarini, Gebro Pharma, Grünenthal, Roche, Pfizer, Novartis, Celgene, Bristol-Myers Squibb, and Lacer (less than \$10,000 each). Dr. Francisco has received consulting fees and speaking fees from Roche, Sanofi, Eli Lilly, Abbott, and Janssen (less than \$10,000 each). Dr. Linares Ferrando has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, MSD, Novartis, Pfizer, Grünenthal, and UCB (less than \$10,000 each) and research support from Pfizer. Dr. Almodóvar González has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, Celgene, Gebro Pharma, Janssen, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB (less than \$10,000 each) and research support from those companies. Dr. Carrasco Cubero has received consulting fees and speaking fees from Janssen, MSD, AbbVie, Novartis, Bristol-Myers Squibb, and Celgene (less than \$10,000 each) and research support from those companies. Dr. Olive has received consulting fees from Eli Lilly, Almiral, AbbVie, and Pfizer (less than \$10,000 each). Dr. Fernández-Carballido has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, MSD, Roche, and UCB Pharma (less than \$10,000 each)

and research support from those companies. Dr. Rubio-Romero has received consulting fees and speaking fees from Eli Lilly, Sanofi, Biogen, and Novartis (less than \$10,000 each) and has received research support from Eli Lilly, Pfizer, AbbVie, Novartis, MSD, Celltrion, Sanofi, Roche, Gebro, Nordic, Grünenthal, and UCB. Dr. López-Longo has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, Actelion, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer, Roche, and UCB Pharma (less than \$10,000 each) and research support from AbbVie and GlaxoSmithKline. Dr. Nolla has received consulting fees and speaking fees from AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gebro, Kern, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB (less than \$10,000 each) and research support from AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Gebro, Eli Lilly, MSD, Mylan, Roche, Sandoz, Sanofi, and UCB. Dr. Álvarez has received consulting fees and speaking fees from Eli Lilly (less than \$10,000) and research support from MSD. Dr. González-López has received consulting fees and speaking fees from Gilead (less than \$10,000 each) and research support from AbbVie and Bayer. Dr. González-Gay has received consulting fees and speaking fees from Abbott, Pfizer, Roche, and MSD (less than \$10,000 each) and from Sanofi (more than \$10,000) and research support from Abbott, MSD, and Roche. Dr. Blanco has received consulting fees and speaking fees from Abbott, Pfizer, Roche, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD (less than \$10,000 each) and research support from Abbott, MSD, and Roche. No other disclosures relevant to this article were reported.

Address correspondence to Miguel A. González-Gay, MD, PhD, or Ricardo Blanco, MD, PhD, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Rheumatology Division, Avenida Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain. E-mail: miguelaggay@hotmail.com or rblanco@humv.es.

Submitted for publication August 29, 2018; accepted in revised form June 19, 2019.

Table 1. Baseline features of and follow-up data for a series of 177 patients receiving IFX or ADA for refractory uveitis due to Behçet's disease*

	IFX (n = 103)	ADA (n = 74)	P
No. of patients/no. of affected eyes	103/185	74/131	–
Age, mean ± SD years	40.4 ± 10.1	38.7 ± 1.3	0.29
Sex, no. of men/no. of women	55/48	39/35	0.93
HLA-B51 positive, %	69.4	68.9	0.74
Duration of uveitis before anti-TNF therapy, median (IQR) months	36 (12–72)	24 (12–60)	0.69
Ocular features at start of anti-TNF therapy			
Anterior chamber inflammation grade, median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–2)	0.25
Vitritis grade, median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–2)	0.12
BCVA, mean ± SD	0.50 ± 0.35	0.56 ± 0.34	0.08
Macular thickness, mean ± SD µm	331.11 ± 131.97	346.37 ± 136.14	0.49
No. of patients with retinal vasculitis	114	78	0.51
No. of patients with choroiditis	41	10	<0.01
Uveitis pattern, no. (%)			
Bilateral	82 (79.61)	57 (77.03)	0.68
Unilateral	21 (20.39)	17 (22.97)	0.68
Anterior	11 (10.68)	14 (18.92)	0.19
Posterior	28 (27.18)	14 (18.92)	0.19
Panuveitis	64 (62.14)	45 (60.81)	0.19
Intermediate	0 (0)	1 (1.35)	0.19
Treatment before start of anti-TNF therapy, %			
Oral glucocorticoids	95	88	0.08
Intravenous pulse MP	31	31	0.98
CsA	75	78	0.65
AZA	57	42	0.049
MTX	44	42	0.77
Other treatments	4	2	0.41
Prednisone dosage at start of anti-TNF therapy, mean ± SD, mg/day	54.35 ± 15.84	53.37 ± 17.52	0.37
Combined treatment, %†			
AZA	21.8	19.2	–
CsA	41.1	55.7	–
MTX	33.3	21.1	–
CYC	1.3	0.0	–
MMF	1.3	3.8	–
FK-506	1.3	0.0	–
Follow-up data			
Duration of follow-up, mean ± SD months	31.52 ± 23.51	26.48 ± 18.57	0.13
Remission, no. (%)	78 (76.47)‡	61 (82.43)	0.34
No. of relapses, mean ± SD	1.13 ± 2.62	1.66 ± 8.62	0.61
Drug discontinuation, no. (%)	57 (55.33)	21 (28.37)	<0.01
Reason for discontinuation, no. (%)			
Remission	20 (19.41)	6 (8.1)	0.58
Inefficacy	18 (17.47)	11 (14.86)	0.09
Severe side effects/toxicity	8 (7.76)	4 (5.4)	0.58
Other	11 (10.68)	0 (0)	0.03
Serious side effects per 100 patient-years, mean ± SD	4 ± 1.48	4 ± 2.46	0.40

* IFX = infliximab; ADA = adalimumab; IQR = interquartile range; BCVA = best-corrected visual acuity; MP = methylprednisolone; CsA = cyclosporin A; AZA = azathioprine; MTX = methotrexate; CYC = cyclophosphamide; MMF = mycophenolate mofetil.

† Patients receiving conventional immunosuppressive drugs in combination with the anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agent.

‡ Data were available for 102 patients.

The degree of intraocular inflammation was evaluated according to the SUN Working Group criteria (22). Vitritis was assessed using the Nussenblatt scale (24). The best-corrected visual acuity (BCVA) was estimated using a Snellen chart. Following SUN recommendations (22), improvement in anterior uveitis activity was defined as either a 2-step decrease in the level of inflammation or a decrease

to grade 0 for the level of inflammation (on a scale comprised of the grades 4, 3, 2, 1, 0.5, and 0). Inactive anterior uveitis (grade 0) was defined as <1 cell per field in the anterior chamber on slit lamp examination. Worsening activity was defined as either a 2-step increase in the level of inflammation or an increase to grade 4. Similar definitions were used for improvement in and worsening of vitritis.

Fluorescein angiography (FA) was performed to assess the presence of vasculitis. FA results were reviewed for the presence of vasculitis, papillitis, and CME. Retinal vasculitis was defined as a retinal angiographic leakage, staining, and/or occlusion on FA (4). Choroiditis and retinitis were considered active or inactive depending on the presence or absence, respectively, of activity data on ophthalmoscopic examination and/or FA.

Macular thickness was measured by high-definition optical coherence tomography (OCT), a noninvasive imaging technique that uses light waves to obtain high-resolution cross-sectional images of the retina. Scans were obtained using a 512 × 128 scan pattern. Macular thickening was defined as a macular thickness >250 μm, whereas CME was considered to be present if macular thickness was >300 μm.

The degree of immunosuppression was calculated according to the semiquantitative scale proposed by Nussenblatt et al (25,26). This grading scheme provides a combined, single numeric score for the total immunosuppression load per unit of body weight per day. Each agent (prednisone, CsA, AZA, MTX, and other immunosuppressants) was graded on a scale of 0–9, except for mycophenolate mofetil, which was graded on a scale of 0–7. For patients receiving multiple medications, the sum of the grading scores for each drug was used to calculate the total immunosuppression score on a scale of 0–15 at the baseline visit and at each subsequent visit. Topical or periocular glucocorticoid therapy was excluded from the calculation of the immunosuppression load. The biologic agent dose was not used to calculate the final immunosuppression load.

Statistical analysis. Results are expressed as the mean ± SD for normally distributed variables and as the median (interquartile range [IQR]) for non-normally distributed variables. Continuous variables were compared by Student's 2-tailed *t*-test (for normally distributed variables) or Mann-Whitney U test (for non-normally distributed variables). The chi-square test or Fisher's exact test was used for dichotomous variables. Wilcoxon's signed rank test was used to compare continuous variables between the 2 treatment groups. BCVA, anterior chamber inflammation, vitritis, retinal vasculitis, and OCT findings were assessed at baseline (first visit before the initiation of anti-TNF treatment), 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months, 6 months, and 1 year and compared between time points within each group. In addition, mixed linear models were used with repeated-measures data to accommodate the effects of treatment and time and the covariation between observations for the same subject at different times. This mixed model allows greater flexibility in modeling covariance structures for repeated-measures data, and adequately accounts for the within-subject time-dependent correlations. Further, Bonferroni correction for multiple comparisons was performed in order to control for the family-wise error rate. *P* values less than 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using Statistica software (StatSoft).

RESULTS

Baseline demographic and clinical features of the patients in the IFX and ADA groups. A total of 177 patients (316 affected eyes) with uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy were studied (Table 1). Of these patients, 103 (58%) were treated with IFX and 74 (42%) were treated with ADA as a first-line biologic agent. In both groups, men slightly outnumbered women (55 men and 48 women in the IFX group versus 39 men and 35 women in the ADA group; *P* = 0.93). The mean age was similar in both groups (mean ± SD 40.4 ± 10.1 years in the IFX group and 38.7 ± 11.3 years in the ADA group; *P* = 0.29). HLA-B51 was present in a similar proportion of patients in both groups (69.4% in the IFX group versus 68.9% in the ADA group; *P* = 0.74). In most cases uveitis was bilateral (79.61% in the IFX group versus 77.03% in the ADA group; *P* = 0.68).

Regarding previous therapy, there were no significant differences between the 2 groups with regard to the administration of oral glucocorticoids (95% in the IFX group versus 88% in the ADA group [*P* = 0.08]; mean ± SD maximum daily prednisone dosage 54.35 ± 15.84 mg/day in the IFX group versus 53.37 ± 17.52 mg/day in the ADA group; *P* = 0.37) or IV pulse methylprednisolone (31% in both groups; *P* = 0.98). The percentages of patients treated with CsA, MTX, and cyclophosphamide were also similar between groups (Table 1). However, a significantly higher percentage of patients in the IFX group (57%) than in the ADA group (42%) received AZA before the start of anti-TNF treatment (*P* = 0.049). No significant differences in the dosages of the conventional immunosuppressive drugs were observed between the IFX and ADA groups (for CsA, mean ± SD 4.9 ± 0.8 mg/kg/day versus 4.8 ± 0.8 mg/kg/day [*P* = 0.88]; for MTX, 15.6 ± 4.6 mg/week versus 16.7 ± 3.6 mg/week [*P* = 0.17]; and for AZA, 137.2 ± 32.3 mg/day versus 127.4 ± 25.3 mg/day [*P* = 0.14]). Moreover, the immunosuppression load score was similar in both groups (mean ± SD 9.07 ± 4.14 in the IFX group versus 8.01 ± 5.24 in the ADA group; *P* = 0.2).

The median period between the onset of uveitis and the beginning of anti-TNF therapy was also similar in both groups (36 months [IQR 12–72 months] in the IFX group versus 24 months [IQR 12–60 months] in the ADA group; *P* = 0.69).

Visual outcome, glucocorticoid-sparing effect, and immunosuppression load score after 1 year of ADA or IFX therapy. The standard loading dose of IFX (3–5 mg/kg IV) was given at 0, 2, and 6 weeks, and patients then received a maintenance dose every 4–8 weeks. The numbers of patients receiving each specific IFX dosing regimen were as follows: 3 mg/kg IV and maintenance dose every 4 weeks (*n* = 1), every 6 weeks (*n* = 2), and every 8 weeks (*n* = 5); 4 mg/kg IV and maintenance dose every 4 weeks (*n* = 1); and 5 mg/kg IV and maintenance dose every 4 weeks (*n* = 15), every 6 weeks (*n* = 18), every 7 weeks (*n* = 1), and every 8 weeks (*n* = 60).

During the first year of treatment, we observed an improvement in all ocular parameters in both the IFX and ADA groups. Nevertheless, outcomes for the following parameters were significantly better in the ADA group: anterior chamber inflammation (improvement in 92.31% in the ADA group versus 78.18% in the IFX group; $P = 0.06$), vitritis (improvement in 93.33% in the ADA group versus 78.95% in the IFX group; $P = 0.04$), and BCVA (mean \pm SD 0.81 ± 0.26 in the ADA group versus 0.67 ± 0.34 in the IFX group; $P = 0.001$). Patients in the ADA group had a greater improvement in macular thickness but the difference between treatment groups was not significant (mean \pm SD $250.62 \pm 36.85 \mu\text{m}$ in the ADA group versus $264.89 \pm 59.74 \mu\text{m}$ in the IFX group; $P = 0.15$). A similar proportion in both groups experienced improvement in retinal vasculitis (97% in the IFX group versus 95% in the ADA group; $P = 0.28$). The drug retention rate at 1 year was better in the ADA group (95.24% versus 84.95% in the IFX group; $P = 0.042$).

More rapid improvement of anterior chamber inflammation and vitritis was seen in the IFX group (data not shown). This finding may be explained by the fact that the patients in our series did not receive an ADA loading dose. However, better results were achieved in the patients in the ADA group after 1 year of therapy, with a significantly greater proportion of patients experiencing improvement in anterior chamber inflammation and vitritis, and a significantly higher BCVA and drug retention rate compared to the IFX group.

In order to capture within-patient correlation of repeated observations, we performed a mixed linear model using as covariates the factors shown in Table 1 that had a P value of less than or

equal to 0.1, as well as other plausible confounders. After adjustment for the presence of basal choroiditis and use of oral glucocorticoids or AZA before anti-TNF onset, improvement in BCVA at 12 months remained significantly better in the ADA group compared to the IFX group ($P = 0.007$). The improvement in BCVA values at different time points in the study is shown in Figure 1. When the model included the presence of vitritis, age, sex, or duration of uveitis before starting anti-TNF therapy, the results did not change. However, once the model was adjusted for these variables, there were no significant differences between the 2 treatment groups with regard to vitritis, retinitis, or OCT measurements.

One year after the initiation of anti-TNF therapy, a reduction in the immunosuppression load score was observed in both groups (from a mean \pm SD of 9.07 ± 4.14 in the IFX group and 8.01 ± 5.24 in the ADA group at baseline [$P = 0.2$] to 5.47 ± 3.19 in the IFX group and 4.79 ± 3.52 in the ADA group at 1 year [$P = 0.38$]). The median daily dose of prednisone was reduced in both groups, from 30 mg (IQR 20–45) at baseline to 5 mg (IQR 0–10) at 1 year in the IFX group and from 20 mg (IQR 10–45) at baseline to 5 mg (IQR 2.5–10) at 1 year in the ADA group ($P = 0.9$).

Follow-up data and side effects of ADA and IFX. After a mean \pm SD follow-up of 31.52 ± 23.51 months in the IFX group and 26.48 ± 18.57 months in the ADA group, ocular remission was achieved in 78 (76.47%) of 102 patients receiving IFX and in 61 (82.43%) of the patients receiving ADA ($P = 0.34$). However, the drug retention rate was significantly higher in the ADA group than in the IFX group (71.62% versus 44.12%; $P < 0.001$). IFX

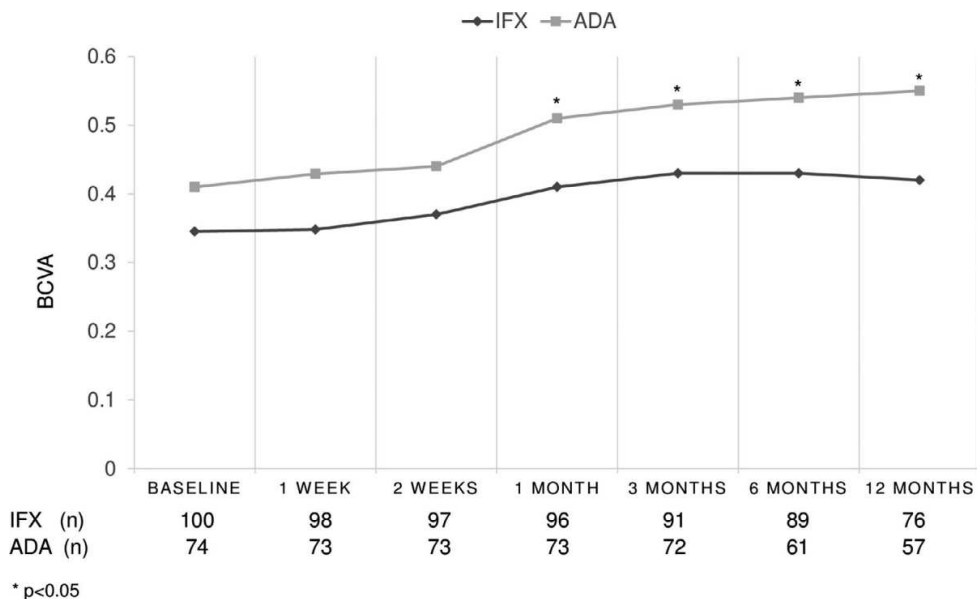


Figure 1. Adjusted best-corrected visual acuity (BCVA) at the indicated time points in the patients with Behçet's disease-related uveitis treated with infliximab (IFX) and those treated with adalimumab (ADA). Values are the mean.

was discontinued in 57 (55.33%) of the patients and ADA in 21 (28.37%) of the patients ($P < 0.01$). IFX was discontinued because of remission in 20 patients. In the remaining 37 patients the reasons for IFX discontinuation were inefficacy ($n = 18$), preference for a different route of administration ($n = 9$), toxicity/side effects ($n = 8$), colon carcinoma ($n = 1$), and desire for pregnancy ($n = 1$). ADA was discontinued due to remission in 6 patients and was discontinued in the remaining 15 patients due to inefficacy ($n = 11$) or toxicity/side effects ($n = 4$).

Eight patients in the IFX group and 4 patients in the ADA group discontinued treatment due to severe side effects or toxicity. The 8 withdrawals from the IFX group were due to infusion reactions in 4 cases, and TB, *Mycobacterium avium* pneumonia, severe oral ulcers, and palmoplantar skin reaction in 1 case each. The 4 patients who discontinued ADA therapy withdrew because of lymphoma, bacterial pneumonia, severe local reaction at the injection site, and *Escherichia coli* bacteremia. Data on remission, relapses, treatment discontinuation, and serious side effects are shown for both groups in Table 1.

DISCUSSION

In this multicenter study, we report on 177 cases of refractory BD-related uveitis treated with IFX ($n = 103$) or ADA ($n = 74$) as first-line biologic therapy. After 1 year of follow up, a significantly greater improvement in BCVA, as well as a significantly higher drug retention rate, was achieved in patients treated with ADA than in those treated with IFX. However, more rapid improvement in anterior chamber inflammation and vitritis was observed in the IFX group compared to the ADA group, which could be explained in part by the fact that patients in the ADA group did not receive a loading dose of 80 mg along with a subsequent dose of 40 mg at 1 week as performed in the VISUAL trials, since our study was carried out before the VISUAL trials were published.

Several studies have demonstrated the presence of high levels of TNF—a potent and central ubiquitous proinflammatory cytokine—in serum and aqueous humor from patients with uveitis, including cases with BD-related uveitis (27–29). The anti-TNF agents IFX (a human–mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody specific for TNF, administered IV) and ADA (a fully human IgG1 monoclonal antibody also specific for TNF, administered subcutaneously) have demonstrated efficacy in the treatment of BD-related uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy (12,26,30–38).

In fact, ADA has recently been approved by the FDA and EMA for use in noninfectious intermediate, posterior uveitis and panuveitis, including cases due to BD. However, there are few studies comparing the efficacy of IFX and ADA for the induction and maintenance of remission in these patients with refractory uveitis (11,39,40). Moreover, those studies generally include patients with heterogeneous diseases, with patients with BD making up a minority of the total reported cases.

The present study compared the efficacy of IFX versus ADA as a first-line biologic drug in a large series of patients with BD-related uveitis refractory to conventional immunosuppressive drugs. Before the initiation of biologic therapy, all patients had received systemic high-dose glucocorticoids and one or more conventional synthetic immunosuppressive drugs. However, despite this treatment uveitis remained active.

Although our study showed a rapid and sustained improvement in all ocular parameters for patients in both anti-TNF drug groups, a significant difference was observed between the 2 groups with regard to BCVA improvement, which was greater in the ADA group. It is possible that the differences between the ADA group and the IFX group would have been even more evident if we had performed an intent-to-treat study instead of a per-protocol analysis because a higher percentage of patients discontinued IFX due to inefficacy.

The drug retention rate was also higher in the ADA group. This finding could be explained in part by the route of administration since ADA is given subcutaneously in a rapid and comfortable manner. Moreover, infusion reactions occur more frequently with IFX due to its chimeric nature, and the occurrence of anti-drug antibodies may also be higher with IFX.

Minor adverse effects, such as mild infusion reaction to IFX and local reactions at the site of the injection of ADA, were the most commonly observed side effects. Severe complications leading to discontinuation of the biologic therapy were observed in 8 cases in the IFX group and 4 in the ADA group. The treatment was discontinued due to inefficacy in 18 cases in the IFX group and 11 in the ADA group, comprising a low percentage of cases (17.5% and 14.9%, respectively).

We realize that this study has several limitations due to its observational nature. Therefore, further randomized, controlled trials comparing IFX and ADA head-to-head are needed.

In conclusion, we observed favorable results of both ADA and IFX therapy for BD-related refractory uveitis after 1 year of treatment, with significantly greater improvement in BCVA and higher drug retention rate in the ADA group than the IFX group.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the members of the participating hospitals.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. González-Gay had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Atienza-Mateo, Martín-Varillas, Calvo-Río, González-Gay, R. Blanco.

Acquisition of data. Atienza-Mateo, Martín-Varillas, Calvo-Río, Demetrio-Pablo, Beltrán, Sánchez-Bursón, Mesquida, Adan, Hernández, Hernández-Garfella, Valls-Pascual, Martínez-Costa, Sellas-Fernández, Cordero-Coma, Díaz-Llopis, Gallego, García-Serrano, Ortego-Centeno, Hererras, Fonollosa, García-Aparicio, Maiz-Alonso, A. Blanco, Torre-Salaberri,

Fernandez-Espartero, Jovaní, Peiteado, Pato, Cruz, Fernández-Cid, Aur-recochea, García-Arias, Castañeda, Caracuel-Ruiz, Montilla-Morales, Atanes-Sandoval, Francisco, Insua, González-Suárez, Sanchez-Andrade, Gamero, Linares Ferrando, Romero-Bueno, García-González, Almodóvar González, Muro, Carrasco-Cubero, Olive, Prior, Vázquez, Ruiz-Moreno, Jiménez-Zorzo, Manero, Muñoz Fernandez, Fernández-Carballido, Rubio-Romero, Pages, Toyos-Sáenz de Miera, Martínez, Díaz-Valle, López Longo, Nolla, Álvarez, Martínez, González-López, Rodríguez-Cundin, González-Gay, R. Blanco.

Analysis and interpretation of data. Atienza-Mateo, Martín-Varillas, Calvo-Río, Demetrio-Pablo, Hernández, González-Gay, R. Blanco.

REFERENCES

- Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1579–82.
- Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:793–809.
- Taylor SR, Singh J, Menezes V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet's disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2011;152:1059–66.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373–80.
- Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of Chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 2008;115:312–8.
- Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:589–92.
- Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:304–15.
- Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785–96.
- Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932–43.
- Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183–92.
- Vallet H, Seve P, Biard L, Fraison JB, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1522–30.
- Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2223–31.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078–80.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:338–47.
- Calvo-Río V, de la Hera D, Beltrán-Catalán E, Blanco R, Hernandez M, Martínez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32 Suppl 84:S54–7.
- Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:668–75.
- Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34 Suppl 102:S34–40.
- Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adán AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:361–8.
- Calvo-Río V, de la Hera D, Blanco R, Beltrán-Catalán E, Loricera J, Cañal J, et al. Golimumab in uveitis previously treated with other anti-TNF- α drugs: a retrospective study of three cases from a single centre and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:864–8.
- Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis: multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:95–101.
- Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Martínez-Costa L, Valls-Pascual E, Hernández-Garfella M, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:856–64.
- The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234–5.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92:467–71.
- Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, Rao NA, See RF, Letko E, et al. Initial evaluation of subcutaneous adalimumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005;112:764–70.
- Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortega N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575–81.
- Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251–5.
- Pérez-Guijo V, Santos-Lacomba M, Sánchez-Hernández M, del Carmen Castro-Villegas M, Gallardo-Galera JM, Collantes- Estévez E. Tumour necrosis factor- α levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin* 2004;20:155–7.
- Nakamura S, Sugita M, Tanaka T, Ohno S. Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor- α from monocytes in Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992;96:1282–5.
- Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, for the Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol* 2012;130:592–8.
- Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2011;95:549–52.

32. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behçet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1245–50.
 33. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478–84.
 34. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassarà E, Salvarani C, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1161–4.
 35. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:226–32.
 36. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int* 2011;31:243–5.
 37. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Ríos-Fernández R, Adán A, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1825–31.
 38. Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, González-Cruz Cervellera MI, Baixauli Rubio A, Pastor Cubillo MD. Efficacy of adalimumab in Behçet's disease: description of 6 cases. *Reumatol Clin* 2011;7:258–61.
 39. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol* 2013;40:74–9.
 40. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:612–8.
-

TCZ in refractory Behçet-associated uveitis

Anti-IL6-Receptor Tocilizumab In Refractory Uveitis Associated With Behçet's Disease. Multicenter Study

Belén Atienza-Mateo¹, Vanesa Calvo-Río¹, Emma Beltrán², Lucía Martínez-Costa³, Elia Valls-Pascual³, Marisa Hernández-Garfella², Antonio Atanes⁴, Miguel Cordero-Coma⁵, Joan Miquel Nolla⁶, Carmen Carrasco-Cubero⁷, Javier Loricera¹, MC González-Vela¹, Nuria Vegas-Revenga¹, Carlos Fernández-Díaz¹, Rosalía Demetrio-Pablo¹, Lucía C. Domínguez-Casas, José Luis Martín-Varillas¹, Natalia Palmou-Fontana¹, JL Hernández, Miguel Á. González-Gay¹, Ricardo Blanco¹.

¹Rheumatology. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL; Santander.

²Rheumatology and Ophthalmology. Hospital General Universitario de Valencia.

³Ophthalmology and Rheumatology. Hospital Peset Valencia, Spain. ⁴Rheumatology.

HUAC La Coruña. ⁵Ophthalmology. Hospital de León. ⁶ Rheumatology. Hospital

Universitari de Bellvitge. Barcelona. ⁷Rheumatology. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Spain.

B. Atienza-Mateo and V. Calvo-Río shared first authorship. Prof. MA González-Gay, R Blanco and J.L. Hernández shared senior authorship.

This study was presented in part at the 2016 American College of Rheumatology Congress held in Washington.

* Joint corresponding authors: Prof. Miguel A. González-Gay or Ricardo Blanco, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

Avda. Valdecilla s/n., ES- 39008, Santander. SPAIN

Email addresses: miguelaggay@hotmail.com, rblanco@humv.es

Running Title: TCZ in refractory Behçet-associated uveitis.

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Key indexing terms: Behçet’s disease, uveitis, anti-TNF therapy, Tocilizumab.

For Peer Review

*TCZ in refractory Behcet-associated uveitis***2. ABSTRACT**

Objective: To assess the efficacy of Tocilizumab (TCZ) in refractory uveitis of Behçet's disease (BD).

Methods: Multicenter study of patients with BD-associated uveitis. Patients were refractory to conventional and biologic immunosuppressive drugs. The main outcome measures were the intraocular inflammation, macular thickness, visual acuity and corticosteroid-sparing effects.

Results: We studied 11 patients (7 men) (20 affected eyes); mean age 38.4 ± 20.4 years. Uveitis was bilateral in 9 patients. The patterns of ocular involvement were panuveitis (n=8; with retinal vasculitis in 4), anterior uveitis (n=2) and posterior uveitis (n=1). Cystoid macular edema was present in 7 patients. The clinical course was recurrent (n=7) or chronic (n=4). Before TCZ, patients had received systemic corticosteroids, conventional immunosuppressants and the following biologic agents: adalimumab (n=8), infliximab (n=4), canakimumab (n=1), golimumab (n=3), etanercept (n=1). TCZ was used as monotherapy or combined with conventional immunosuppressants at 8 mg/kg/iv/4 weeks (n=10) or 162 mg/sc/week (n=1). At TCZ onset the following extraocular manifestations were present: oral and/or genital ulcers (n=7), arthritis (n=4), folliculitis/pseudofolliculitis (n=4), erythema nodosum (n=2), livedo reticularis (n=1), and neurological involvement (n=2). TCZ yielded rapid and maintained improvement in all ocular parameters of the patients with complete remission in 8 of them. However, it was not the case for the extraocular manifestations since TCZ was only effective in 3 of them. After a mean follow-up of 9.5 ± 8.05 months, TCZ was withdrawn in 2 cases, due to a severe infusion reaction and arthritis impairment, respectively.

Conclusion: TCZ is useful in patients with BD and refractory uveitis.

*TCZ in refractory Behcet-associated uveitis***3. MAIN TEXT****INTRODUCTION**

Behçet's disease (BD) is an idiopathic and chronic vasculitis characterized by recurrent oral ulcers and systemic manifestations including ocular, skin, gastrointestinal, neurologic, vascular and joint involvement (1). Ocular involvement may be found in 35-90% of cases, depending on the reported series(2). It is a potential severe and disabling complication that may lead to significant decrease in visual acuity. The risk of severe visual loss ranges from 13% to 74% within 6 to 10 years (3) (4). Posterior segment involvement is the most common cause of blindness, being Cystoid Macular Edema (CME) the most important etiology (5) (6).

The prognosis of ocular involvement has improved over the last decades due to the use of conventional and biologic immunosuppressive therapies (7).

According to the "Expert panel recommendations for the use of anti-TNF- α drugs in patients with ocular inflammatory disorders", published in 2014, infliximab (IFX) or adalimumab (ADA) may be used as first- or second-line corticosteroid-sparing therapy in patients with ophthalmic manifestations of BD (8). In 2016, FDA and EMA, (<http://www.fda.gov>) (<http://www.ema.europa.eu>) approved ADA for use in non-infectious intermediate, posterior and panuveitis, included those due to BD based on 2 randomized double blinded studies (9) (10).

Anti-TNF- α agents have contributed to the improvement of visual outcome in BD-related uveitis refractory to conventional immunosuppressive drugs (11). However, ADA and/or IFX do not achieve control of intraocular inflammation in all patients and in some cases these biologic agents are not well tolerated.

Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that have been implicated in the pathogenesis of immune-mediated diseases including non-infectious uveitis. Increased IL-6 concentrations have been demonstrated in the vitreous fluid of chronic or acute uveitis patients (12). Tocilizumab (TCZ) is a humanized monoclonal antibody against IL-6 receptor (IL-6R), approved for the treatment of some inflammatory diseases (13).

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3 TCZ has shown efficacy in different refractory ocular inflammatory diseases (14) (15).
4
5 However, experience with TCZ in BD-related uveitis is still scarce (16) (17).
6
7 Taking into account all these considerations, our aim was to evaluate the response to
8
9 TCZ in BD-related uveitis refractory to standard systemic treatment. Its efficacy in other
10
11 extraocular manifestations of the disease was also evaluated.
12

PATIENTS AND METHODS***Design and Enrollment Criteria***

13
14
15
16
17
18
19 An observational case series, open-label, multicenter retrospective study was
20
21 conducted in patients diagnosed with BD-related uveitis with partial or no response to
22
23 corticosteroids. Patients were required to be refractory to at least one standard
24
25 synthetic immunosuppressive drug and, in most cases to other biologic drug, usually
26
27 an anti-TNF α agent. Patients were studied at the outpatient clinics of the Uveitis Units
28
29 of several referral centres.
30

31 The diagnosis of BD was performed according to the proposed International Criteria for
32
33 BD (18). Besides, all of the patients fulfilled the recent proposed criteria for BD (19).
34

35 Malignancy or systemic infectious diseases, including hepatitis B or hepatitis C
36
37 infection, were excluded before TCZ onset, as previously described (11) (14) (15) (17)
38
39 (20) (21) (22). To exclude latent tuberculosis, a tuberculin skin testing (PPD) and/or an
40
41 interferon- γ assay (quantiFERON) and a chest radiograph were performed to all
42
43 patients receiving biologic drugs, as indicated by the Spanish National Guidelines. If
44
45 present, prophylaxis with isoniazid was initiated at least 4 weeks before the onset of
46
47 the biologic agent and maintained for 9 months.
48

49 Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis
50
51 Nomenclature (SUN) Working Group (23). Remission was defined as the presence of
52
53 inactive disease for at least 3 months.
54

55 Since TCZ is an off-label indication for uveitis, written informed consent was requested
56
57 and obtained from all the patients.
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3 Patients were treated with TCZ as monotherapy or combined with conventional
4 immunosuppressive drugs. TCZ was used to the standard dose of 8 mg/kg/i.v./4 weeks
5 or 162 mg/s.c./weekly.
6
7

Outcome Variables

8
9
10 As discussed before, the main outcome measures were intraocular inflammation,
11 macular thickness, visual acuity, and corticosteroid-sparing effects. These outcome
12 variables were recorded in most patients at baseline and at 1 week, 1 month, 3
13 months, 6 months and 1 year after TCZ onset. They were assessed in each center
14 according to a follow-up protocol agreed beforehand. Any other extraocular
15 manifestations of BD were also assessed.
16
17

18
19 The degree of intraocular inflammation was evaluated according to The SUN Working
20 Group (23). Nussenblatt scale was used to evaluate the degree of vitritis (24).
21
22

23 Following SUN recommendations, improvement of anterior uveitis activity was defined
24 as either a two-step decrease in the level of inflammation or a decrease to grade 0, and
25 worsening activity was defined as either a two-step increase in the level of
26 inflammation or an increase to grade 4 (23). Inactive anterior uveitis was defined as < 1
27 cell per field in the anterior chamber on slit lamp examination (grade 0). Similar
28 definition was used for improvement of vitritis haze.
29
30

31 Retinal vasculitis was defined as retinal angiographic leakage, staining and/or
32 occlusion on Fluorescein angiogram (FA). Choroiditis and retinitis were considered
33 active or inactive depending on the presence or absence of activity data on the
34 ophthalmic examination and/or in the FA.
35
36

37 Macular thickness was measured by high-definition optical coherence tomography
38 (HD-OCT). All HD-OCT scans were performed using Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, Ca,
39 USA). Scans were obtained using the 512x128 scan Pattern. Macular thickening was
40 defined as a macular thickness greater than 250 μm , and CME was considered to be
41 present when it was greater than 300 μm .
42
43

44 Visual acuity was expressed as the best-corrected visual acuity (BCVA).
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

*TCZ in refractory Behcet-associated uveitis***Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using the software STATISTICA (StatSoft Inc. Tulsa, Oklahoma, USA). Results were expressed as mean±SD for variables with a normal distribution, or as median [25th-75th interquartile range- IQR] when they were not normally distributed. The comparison of continuous variables among time-periods was performed using the Wilcoxon signed rank test.

RESULTS***Baseline data at Tocilizumab onset***

Eleven patients (7 men/4 women; 20 affected eyes) with uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy (n=11) and at least one anti-TNF- α drug (n=10) were studied. The mean age was 38.45±20.42 years (range 22-50). Uveitis was bilateral in 9 patients. The patterns of ocular involvement were panuveitis (n=8; with retinal vasculitis in 4 cases), anterior uveitis (n=2) and posterior uveitis (n=1). CME was present in 7 patients. The clinical course was chronic (4 patients) or recurrent (7 patients). The main baseline features of our sample are shown in **Table 1**.

Besides oral corticosteroids and before the onset of the first biologic agent, patients had been treated with intraocular corticosteroids (n=10), pulses of intravenous methylprednisolone (n=10), methotrexate (MTX) (n=9), cyclosporine A (CsA) (n=8), azathioprine (AZA) (n=3), cyclophosphamide (n=2), and mycophenolate mofetil (n=1).

Previous Biologic agents before TCZ

Before TCZ therapy, 10 of the 11 patients had also received biologic agents (**Figure 1**): ADA (n=7), IFX (n=2), canakimumab (n=1) or daclizumab (n=1). Several conventional immunosuppressive drugs had been administered in combination with these biologic agents: MTX (n=6), CsA (n=1) and AZA (n=1). Treatment with these biologic agents had to be withdrawn because of a primary failure (6 cases), a secondary failure (2 cases) or adverse events (2 cases).

*TCZ in refractory Behcet-associated uveitis***Therapy with TCZ**

TCZ was started in all the cases because of refractory uveitis (**Table 1**). Cataracts, as ocular sequelae, were found in 3 cases at TCZ onset.

TCZ was used at the standard intravenous dose (8 mg/kg/i.v./4 weeks) in 10 patients or subcutaneously (162 mg/week) in one case. TCZ was administered as monotherapy in 7 cases and combined with conventional immunosuppressive drugs in the remaining 4 cases (MTX in 2 and CsA and AZA in 1 patient each).

As shown in **Figure 2**, the outcome variables showed a rapid and maintained improvement following TCZ therapy.

After a mean follow up of 9.5 ± 8.05 months, all patients experienced an improvement of the BCVA (mean 0.38 ± 0.32 to 0.73 ± 0.35 ; $p = 0.002$), anterior chamber cells (mean 1.40 ± 1.50 to 0.16 ± 0.37 ; $p = 0.005$) and vitritis (mean 1.10 ± 1.06 to 0.05 ± 0.16 ; $p = 0.003$). The mean OCT decreased from 359.46 ± 115.96 to 257.66 ± 71.76 μm ; $p < 0.01$.

Complete resolution of retinal vasculitis ($n=8$ eyes), choroiditis ($n=3$ eyes), and retinitis ($n=3$ eyes) was achieved in all affected patients. Furthermore, prednisone dose was reduced (from a median dose of TCZ onset of 30 [IQR: 20-30] to 0 [0-5] mg; $p = 0.005$). Overall, 8 patients obtained a complete ocular remission.

The following extraocular manifestations were also present at the onset of TCZ therapy: oral and/or genital ulcers ($n=7$; only oral involvement in two of them), arthritis ($n=4$), folliculitis/pseudofolliculitis ($n=4$), erythema nodosum ($n=2$), livedo reticularis ($n=1$), and neurological involvement (1 patient with papillitis and 1 patient with hemorrhagic stroke). Overall, TCZ therapy did not yield clinical improvement of most of the extraocular manifestations. It was effective in only 4 with extraocular manifestations. Mucous ulcers only improved in 1 of the 7 patients and arthritis in only 2 of the 4 patients. It was also the case for erythema nodosum in the setting of BD that only improved in 1 of 2 patients.

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3 TCZ was withdrawn in 2 cases, in one of them due to a severe infusion reaction and in
4
5 the other because of arthritis impairment. No other relevant side effects were observed.
6
7

DISCUSSION

8
9
10 Several studies have confirmed the efficacy of anti-TNF- α drugs in the treatment of
11
12 non-infectious refractory uveitis (14) (25) (26) (27). Unfortunately, despite the use of
13
14 anti-TNF- α agents, there are still some BD patients with uveitis who do not improve or
15
16 who are intolerant to these biologic agents. This is the reason why we conducted this
17
18 study.
19

20
21 In this multicenter study, we report 11 cases of BD-related uveitis refractory to
22
23 conventional immunosuppressive drugs and most of them to anti-TNF- α agents, who
24
25 obtained a favorable ocular response to TCZ. To the best of our knowledge, this is the
26
27 largest series published to date on refractory BD-related uveitis treated with TCZ.
28

29
30 As we previously stated, increased interleukin-6 (IL-6) concentrations in the vitreous
31
32 fluid have been detected. IL-6 has a wide range of pleiotropic effects, including
33
34 induction of acute-phase reactant production by hepatocytes, B-lymphocyte
35
36 differentiation and T-lymphocyte subset differentiation. TCZ is a humanized monoclonal
37
38 antibody against soluble and membrane-bound IL-6 receptor which has been approved
39
40 for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid
41
42 arthritis, systemic and polyarticular juvenile arthritis, and Castleman's disease (28).

43
44 TCZ has also shown efficacy in other systemic diseases, including vasculitis
45
46 syndromes (29) (30) (31) (32). Moreover, TCZ has demonstrated efficacy in patients
47
48 with refractory ocular inflammatory diseases (14) (34) (35) (36). Interestingly, in
49
50 keeping with our findings, in the experimental model of autoimmune uveitis in mice,
51
52 treatment with an anti-IL-6 receptor antibody also yielded dramatic reduction of uveal
53
54 inflammation (12).

55
56 The mechanisms by which TCZ leads to a clinical improvement on phenotypically
57
58 different autoimmune diseases are not fully understood. Nevertheless, it is known that
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3 IL-6 blockade may suppress autoantibody production or correct the imbalance of
4 autoantigen specific Th17 and/or Th1 versus Treg (28).

5
6
7 Our results indicate that TCZ may be effective in highly refractory BD-related uveitis.

8
9 **Table 2** shows information on patients with refractory BD-related uveitis treated with
10 TCZ, including the data shown in the present study. Overall, TCZ yielded a rapid
11 reduction of ocular inflammation and led to long-term remission in these patients.

12
13 Unlike anti-TNF antibodies, TCZ can be used as monotherapy, as demonstrated in
14 rheumatoid arthritis. The main side effects of TCZ reported in the literature, included
15 upper respiratory tract infection, increased transaminases level, hyperlipidemia,
16 neutropenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal perforation (37). Nevertheless, in
17 our study, the only severe adverse effect found was an infusion reaction.

18
19 Two interventional randomized multicenter phase II trials focuses on IL-6 as the target
20 for non-infectious uveitis treatment are ongoing (12). They are the STOP-UVEITIS
21 Study, aimed to analyze the safety, tolerability, and bioactivity of TCZ on patients with
22 non-infectious uveitis and the SATURN Study, designed to evaluate the efficacy of
23 sarilumab (another anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) in non-infectious uveitis.

24
25 Besides TCZ, IL-1 blocking agents have also shown promising results in
26 mucocutaneous, eye and neurologic involvement of BD (38) (39). BD patients with an
27 initial low response to anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, have
28 shown complete resolution of symptoms by increasing the dose of this biologic agent
29 (40). Switching to canakimumab, a human immunoglobulin G1 (IgG1) anti-IL-1 β
30 monoclonal antibody, after a failure of a first anti-IL-1 agent, has also been proposed in
31 refractory patients (41).

32
33 The response to the different biologic agents in patients with BD depends on the type
34 of clinical manifestation (**Table 3**). Mucocutaneous lesions can be controlled with IFN- α
35 therapy, and several studies have confirmed significant decrease in aphthous
36 ulceration and papulopustular lesions with this agent. Anti-TNF monoclonal antibodies
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

1
2
3 may be effective in BD with ocular, vascular, neurologic, and gastrointestinal
4 involvement refractory to conventional immunosuppressive agents (42). However, TCZ
5 in BD-patients with extraocular manifestations has shown contradictory results. In this
6 regard, TCZ was reported to be useful in genital ulcers (43) (44) and refractory
7 neurobehçet (45) (46) (47). In contrast, TCZ does not yield improvement and in some
8 cases may even worsen skin and mucosal manifestations (48) (49). In our series the
9 overall response of TCZ for extraocular manifestations was poor. According to that the
10 therapeutic approach of BD would be individualized depending on the prevailing clinical
11 manifestation.

12
13 In conclusion, our study yields promising results on the efficacy of TCZ in the
14 management of BD patients with refractory uveitis. According to our data TCZ is useful
15 in patients with BD and refractory uveitis.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

4. ACKNOWLEDGEMENTS

30 To the members of the participating hospitals.

31
32 This work was partially supported by RETICS Program, RD12/0009/0013 and
33 RD16/0012/0009 (RIER), from “Instituto de Salud Carlos III” (ISCIII) (Spain).
34
35
36
37
38
39
40
41

5. REFERENCES

- 42
43 1. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular
44 features of Behcet’s disease: An international collaborative study. *Br J*
45 *Ophthalmol* [Internet]. 2007;91(12):1579–82. Available from:
46 <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.2007.123554>
47
48 2. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of
49 Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2017 Jun
50 7];20(5):324–35. Available from:
51 <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09273948.2012.723112>
52
53 3. Taylor SRJ, Singh J, Menezo V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet
54 Disease: Visual Prognosis and Factors Influencing the Development of Visual
55 Loss. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Jun 8];152(6):1059–66.
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

- 1
- 2
- 3 Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939411004594>
- 4 4. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M,
- 5 Petrilli AMN. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J*
- 6 *Ophthalmol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2017 Jun 8];138(3):373–80. Available
- 7 from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404003617>
- 8
- 9
- 10 5. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behçet's
- 11 Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015
- 12 Dec 15 [cited 2017 Jun 8];49(3):298–306. Available from:
- 13 <http://link.springer.com/10.1007/s12016-014-8425-z>
- 14
- 15 6. Ozdal PC, Ortaç S, Taşkintuna I, Firat E. Posterior segment involvement in
- 16 ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. [cited 2017 Jun
- 17 8];12(5):424–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474927>
- 18
- 19
- 20 7. Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res*
- 21 *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Jul 1];30(2):304–15. Available
- 22 from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694216300523>
- 23
- 24
- 25 8. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN.
- 26 Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic
- 27 agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* [Internet].
- 28 2014 Mar [cited 2017 Jun 8];121(3):785–96.e3. Available from:
- 29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359625>
- 30
- 31
- 32 9. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al.
- 33 Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*
- 34 [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2017 Jun 8];375(10):932–43. Available from:
- 35 <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509852>
- 36
- 37
- 38 10. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al.
- 39 Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious
- 40 uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked,
- 41 randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Sep [cited
- 42 2017 Jun 8];388(10050):1183–92. Available from:
- 43 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616313393>
- 44
- 45
- 46 11. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, Sanchez-Burson J, Mesquida M, Adan A, et
- 47 al. Anti-TNF- therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease:
- 48 a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology* [Internet]. 2014 Dec 1
- 49 [cited 2017 Jun 8];53(12):2223–31. Available from:
- 50 [https://academic.oup.com/rheumatology/article-](https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keu266)
- 51 [lookup/doi/10.1093/rheumatology/keu266](https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keu266)
- 52
- 53
- 54 12. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol* [Internet].
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

TCZ in refractory Behçet-associated uveitis

- 2015 Sep [cited 2017 Jun 8];9:1697. Available from:
<https://www.dovepress.com/targeting-interleukin-6-for-noninfectious-uveitis-peer-reviewed-article-OPHTH>
13. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2017 Jun 8];585(23):3699–709. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2011.03.023>
14. Calvo-Río V, de la Hera D, Beltrán-Catalán E, Blanco R, Hernandez M, Martínez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2017 Jun 8];32(4 Suppl 84):S54-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005576>
15. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Jun 8];69(3):668–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39940>
16. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(i):S75–9.
17. Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2017 Jun 8];34(6 Suppl 102):S34–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27054359>
18. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1990 May 5 [cited 2017 Jun 8];335(8697):1078–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1970380>
19. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Jun 8];28(3):338–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12107>
20. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis:

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

- 1
2
3 Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Dec
4 [cited 2017 Jul 1];45(3):361–8. Available from:
5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092330>
6
7 21. Calvo-Río V, de la Hera D, Blanco R, Beltrán-Catalán E, Loricera J, Cañal J, et
8 al. Golimumab in uveitis previously treated with other anti-TNF-alpha drugs: a
9 retrospective study of three cases from a single centre and literature review. *Clin*
10 *Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2017 Jul 1];32(6):864–8. Available from:
11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288110>
12
13 22. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M,
14 Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to
15 spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*
16 [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Jul 1];46(1):95–101. Available from:
17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060872>
18
19 23. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis
20 Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature
21 for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J*
22 *Ophthalmol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Jun 8];140(3):509–16. Available
23 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196117>
24
25 24. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal
26 inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*
27 [Internet]. 1985 Apr [cited 2017 Jun 8];92(4):467–71. Available from:
28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4000641>
29
30 25. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G,
31 Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective
32 multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Aug [cited
33 2017 Jun 10];119(8):1575–81. Available from:
34 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642012001625>
35
36 26. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's
37 disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*
38 [Internet]. 2011 Aug [cited 2017 Jun 10];41(1):61–70. Available from:
39 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017210001952>
40
41 27. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab
42 therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch*
43 *Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2017 Jun
44 10];125(7):895–900. Available from:
45 <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.125.7.895>
46
47 28. Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

- 1
2
3 other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions.
4 Int J Rheumatol [Internet]. 2012 [cited 2017 Jun 10];2012:946048. Available
5 from: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/946048/>
6
- 7
8 29. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Río V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A, et
9 al. Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment-Refractory Adult-Onset
10 Still's Disease: Multicenter Retrospective Open-Label Study of Thirty-Four
11 Patients. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Jul 17];66(6):1659–
12 65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24515813>
13
- 14
15 30. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humbría A, Ortego N, et al.
16 Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and
17 literature review. Clin Exp Rheumatol [Internet]. [cited 2017 Jul 17];34(3 Suppl
18 97):S44-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050507>
19
- 20
21 31. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et
22 al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients.
23 Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Jul 17];44(6):717–23.
24 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697557>
25
- 26
27 32. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Humbría A, Ortego-Centeno N, Narváz J,
28 et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review.
29 Clin Exp Rheumatol [Internet]. [cited 2017 Jul 17];32(3 Suppl 82):S79-89.
30 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854377>
31
- 32
33 33. Calvo-Río V, de la Hera D, Beltrán-Catalán E, Blanco R, Hernandez M,
34 Martínez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs:
35 a study of 3 cases and a literature review. Clin Exp Rheumatol [Internet]. [cited
36 2017 Jun 10];32(4 Suppl 84):S54-7. Available from:
37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005576>
38
- 39
40 34. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment
41 in refractory ocular inflammatory diseases. Acta Ophthalmol [Internet]. 2016 Sep
42 [cited 2017 Jun 10];94(6):e400-6. Available from:
43 <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.13015>
44
- 45
46 35. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab
47 in severe and refractory non-infectious uveitis. Clin Exp Rheumatol [Internet].
48 [cited 2017 Jun 10];32(4 Suppl 84):S75-9. Available from:
49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268663>
50
- 51
52 36. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Díaz-Valle D, Pato E, Loricera J, et al.
53 Efficacy of Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory Cystoid Macular Edema
54 of Birdshot Retinochoroidopathy Report of Two Cases and Literature Review.
55 Ocul Immunol Inflamm [Internet]. 2016 Oct 11 [cited 2017 Jun 10];1–6. Available
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behçet-associated uveitis

- 1
2
3 from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2016.1231331>
- 4 37. McLaughlin M, Östör A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab
5 in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients
6 with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2017
7 Jun 10];14(3):429–37. Available from:
8 <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2015.998198>
- 9 38. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease
10 responsive to anakinra. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 19 [cited 2017 Jun
11 10];149(4):284–6. Available from:
12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711165>
- 13 39. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al. Efficacy
14 and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a
15 multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 May 10 [cited
16 2017 Jun 10];35(5):1281–6. Available from:
17 <http://link.springer.com/10.1007/s10067-015-3004-0>
- 18 40. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al.
19 Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin*
20 *Rheumatol* [Internet]. 2015 Jul 5 [cited 2017 Jun 10];34(7):1293–301. Available
21 from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2443-8>
- 22 41. Vitale A, Rigante D, Caso F, Brizi MG, Galeazzi M, Costa L, et al. Inhibition of
23 interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the
24 treatment of refractory Behçet's disease: a case series. *Dermatology* [Internet].
25 2014 [cited 2017 Jun 10];228(3):211–4. Available from:
26 <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000358125>
- 27 42. Ozguler Y, Hatemi G. Management of Behçet's syndrome. *Curr Opin*
28 *Rheumatol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Jun 10];28(1):45–50. Available from:
29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555450>
- 30 43. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's
31 disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet].
32 2016 Jun [cited 2017 Jun 10];45(6):733–7. Available from:
33 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017215002905>
- 34 44. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al. A case of
35 Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody,
36 tocilizumab. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2017 Jun
37 10];22(2):298–302. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10165-011-0497-5>
- 38 45. Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-
- 39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

- 1
2
3 Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2012 Apr
4 [cited 2017 Jun 10];114(3):297–8. Available from:
5
6 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846711003404>
7
8 46. Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behçet treated by
9 tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2017 Jun
10 10];30(3 Suppl 72):S73-5. Available from:
11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020826>
12
13 47. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe
14 refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin*
15 *Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Jun 10];44(4):472–5. Available
16 from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017214001863>
17
18 48. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in
19 mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology*
20 (Oxford) [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Jun 10];52(10):1923–4. Available from:
21 <https://academic.oup.com/rheumatology/article/1791852/Lack>
22
23 49. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, Coladonato L, Rigante D, Lucherini OM, et al.
24 Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with
25 tocilizumab. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2017 Jun
26 10];34(6):1141–3. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/s10067-014-](http://link.springer.com/10.1007/s10067-014-2589-z)
27 2589-z
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

7. LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Figure 1. Flow-chart of 11 patients with refractory Behçet-Disease-related uveitis receiving tocilizumab therapy.

Abbreviations: ADA, adalimumab; CANA, canakinumab; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; TCZ, tocilizumab.

Figure 2. Rapid and maintained ocular improvement following tocilizumab onset. **A.** Vitritis and anterior Chamber (AC) cells. **B.** Best-corrected visual acuity (BCVA). **C.** Macular thickness, as measured by optical coherence tomography (OCT). Data are expressed as mean values compared with basal results. Data are expressed as mean values compared to baseline.

*TCZ in refractory Behcet-associated uveitis***8. CONFLICT OF INTEREST**

Disclosures that might be interpreted as constituting of possible conflict(s) of interest for the study: Dr MA Gonzalez-Gay received grants/research supports from Abbott, MSD and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speaker's bureau from Abbott, Pfizer, Roche, and MSD. Dr R Blanco received grants/research supports from Abbott, MSD and Roche, and had consultation fees/participation in company sponsored speaker's bureau from Abbott, Pfizer, Roche, Bristol-Myers, Janssen and MSD.

No financial disclosure declared: Belén Atienza-Mateo, MD, Vanesa Calvo-Río, MD, PhD, Emma Beltrán, MD, Lucía Martínez-Costa, MD, Elia Valls-Pascual, MD, Marisa Hernández-Garfella, MD, Antonio Atanes, MD, Miguel Cordero-Coma, MD, Joan Miquel Nolla, MD, Carmen Carrasco-Cubero, MD, Natalia Palmou-Fontana, MD, PhD, Javier Loricera, MD, PhD, MC González-Vela MD, PhD, JL Hernández, MD, PhD, N Vegas-Revenga, MD, Carlos Fernández-Díaz, MD, Lucía C. Domínguez-Casas, MD, José Luis Martín-Varillas, MD.

9. KEY MESSAGES

- Tocilizumab is effective and relatively safe in Behçet disease related refractory uveitis.
- Tocilizumab yielded a corticosteroid-sparing effect.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

TCZ in refractory Behcet-associated uveitis

For Peer Review

TCZ in refractory Behçet-associated uveitis**Table 1.** Baseline features of the sample.

Case	Sex / Age (years)	HLA B51	Conventional and / biologic immunosuppressive drugs before TCZ	Conventional immunosuppressive drug associated with TCZ	Ocular pattern / course	Extraocular manifestations	Manifestations that improved with TCZ therapy
1	Male / 27	Positive	MTX, CsA, CFM /-	MTX	Bilateral posterior uveitis + unilateral CME / Chronic	Oral ulcers, asymptomatic white matter lesions on MRI, arthritis, folliculitis	Uveitis and CME
2	Female / 42	Positive	MTX, CsA, AZA, CFM / ADA, GLM	-	Bilateral panuveitis + unilateral CME / Chronic	Oral and genital ulcers, erythema nodosum	Uveitis and CME
3	Male / 50	Positive	MTX, CsA / ADA, GLM	-	Bilateral panuveitis/papillitis + unilateral CME/Relapsing	Papillitis, arthritis	All of them (uveitis, papillitis, CME and arthritis)
4	Male / 35	Positive	MTX, CsA, AZA, MMF / Daclizumab, IFX	-	Bilateral panuveitis + retinal vasculitis/Relapsing	Oral ulcers, folliculitis	Uveitis and retinal vasculitis
5	Female / 67	Positive	MTX, CsA / ADA, IFX	-	Bilateral panuveitis + retinal vasculitis + bilateral CME	Livedo reticularis	Uveitis, retinal vasculitis and CME
6	Male / 31	Negative	MTX, CsA / ADA	-	Unilateral panuveitis + retinal vasculitis + unilateral CME/ Relapsing	Oral and genital ulcers, folliculitis	Uveitis, retinal vasculitis and CME
7	Female / 22	Positive	MTX, CsA / ADA	CsA	Bilateral panuveitis + bilateral CME/Chronic	None	Uveitis and CME
8	Male / 75	Positive	MTX, CsA / ADA	-	Bilateral panuveitis + retinal vasculitis + unilateral CME/ Relapsing	Oral and genital ulcers, arthritis, folliculitis	Uveitis, retinal vasculitis and arthritis
9	Male / 10	Positive	- / Canakinumab, ETN	-	Bilateral anterior uveitis/ Relapsing	Oral and genital ulcers, hemorrhagic stroke, erythema nodosum	Uveitis, oral and genital ulcers and erythema nodosum
10	Female / 48	Positive	MTX, Colchicine/ IFX, ADA, GLM	MTX	Bilateral anterior uveitis/ Relapsing	Oral and genital ulcers, arthritis, pseudofolliculitis, erythema nodosum, intestinal involvement	Uveitis
11	Male / 16	Positive	AZA/ ADA, IFX	AZA	Unilateral panuveitis/ Chronic	Oral ulcers, arthritis	Uveitis

Abbreviations: ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CFM, cyclophosphamide; CsA, cyclosporine A; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; MMF, mycophenolate mofetil; MRI, magnetic resonance imaging; MTX, methotrexate; TCZ, tocilizumab. CME, cystoid macular edema; MRI, magnetic resonance imaging.

*TCZ in refractory Behçet-associated uveitis***Table 2.** Literature review of patients with refractory BD-related uveitis treated with Tocilizumab.

	Papo et al.(16)	Calvo-Río et al.(14)	Hirano et al.(44)	Atienza-Mateo et al. present series
Number of cases	1	2	1	11
Sex	Male	Female	Female	Male (n=7), Female (n=4)
Age (mean±SD), years	40	54.5±17.67	47	38.4±20.4
Uveitis pattern	Bilateral panuveitis and retinal vasculitis	Panuveitis	Posterior uveitis	Panuveitis (n=8), anterior uveitis (n=2) and posterior uveitis (n=1). CME= 7.
Previous treatment	CFM, MMF, IFN α , IFX, ADA	MTX, CsA, IFX, ADA, GLM	Colchicine, CsA, IFX	Colchicine (n=1), Daclizumab (n=1), MMF (n=1), CFM (n=2), MTX (n=9), CsA (n=8), AZA (n=3), ADA (n=8), GLM (n=3), IFX (n=4), Canakinumab (n=1), ETN (n=1)
Reason for using TCZ	Refractory uveitis	Relapsing Uveitis	Relapsing Uveitis	Refractory uveitis (n=11)
TCZ regimen	8 mg/kg/iv/4 weeks	8 mg/kg/iv/4 weeks	8 mg/kg/iv/4 weeks	8 mg/kg/iv/4 weeks (n=10), 162 mg/sc/1 week (n=1)
Ocular inflammation following TCZ	Non response	1 inactivity, 1 improvement	Improvement	8 remission, 3 improvement
Adverse effects by TCZ	None	None	Increase in serum (LDL)-cholesterol	Infusion reaction (n=1)
Months with TCZ (mean±SD)	6	6.5±7.78	12	9.5±8.05
TCZ withdrawal	-	No	No	2 cases

Abbreviations: ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CFM, cyclophosphamide; CME, cystoid macular edema; CsA, cyclosporine A; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFN α , interferon- α ; IFX, infliximab; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; TCZ, tocilizumab; -, non data; LDL, low-density-lipoprotein.

*TCZ in refractory Behçet-associated uveitis***Table 3.** Biologic therapy efficacy in the main clinical manifestations of Behçet's disease.

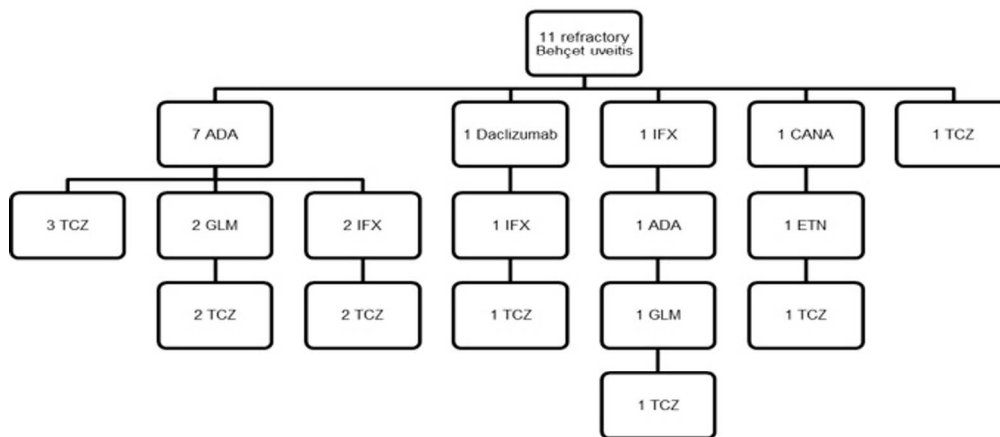
	IFN- α	Anti-TNF drugs	ETN	Anakinra	TCZ
Mucocutaneous (oral and genital ulcers)	++	++	+ (oral)	+	+/-
Ocular	+	++	-	++	++
Neurological	+/-	++	+/-	++	++
Vascular	+/-	++	+/-	+/-	+/-
Gastrointestinal	+/-	++	+/-	+/-	+/-
Articular	+	+	+/-	+/-	+/-

Legends: ++, clear improvement; +, improvement; +/-, contradictory data; -, impairment.

Abbreviations: Ab, antibody; ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CFM, cyclophosphamide; ETN, etanercept; IFN- α , interferon- α ; TCZ, Tocilizumab.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Flow-chart of 11 patients with refractory uveitis related to Behçet undergoing tocilizumab therapy. Abbreviations: ADA, adalimumab; CANA, canakimumab; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; TCZ, tocilizumab.

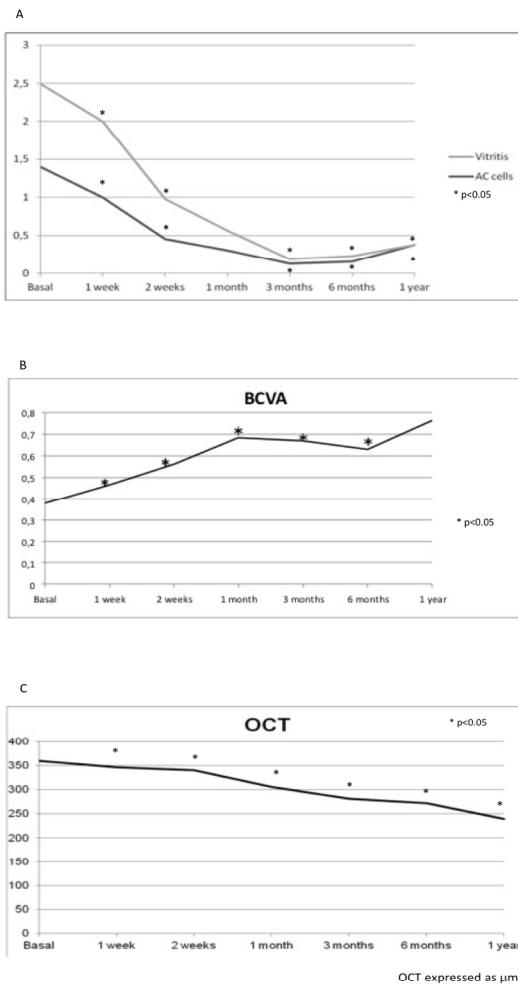


253x160mm (300 x 300 DPI)

Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 2. Rapid and maintained ocular improvement following tocilizumab onset.



209x297mm (300 x 300 DPI)

Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. National multicenter study of 51 cases in clinical practice.

Belén Atienza-Mateo¹, José Luis Martín-Varillas¹, Jenaro Graña², Gerard Espinosa³, Clara Moriano⁴, Trinidad Pérez-Sandoval⁴, María Dolores García-Armario⁵, Iván Castellví⁶, José Andrés Román-Ivorra⁷, Alejandro Olivé⁸, Amparo Ybáñez⁹, Angels Martínez-Ferrer⁹, Javier Narváez¹⁰, Susana Romero-Yuste¹¹, Soledad Ojeda¹², Inmaculada Ros¹³, Javier Loricera¹, Vanesa Calvo-Río¹, Santos Castañeda¹⁴, Miguel A. Gonzalez-Gay¹, Ricardo Blanco¹; on behalf of the Spanish Collaborative Group of Refractory Behçet's Disease.

¹Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. University of Cantabria. ²Department of Rheumatology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. ³Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona. ⁴Department of Rheumatology, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ⁵Department of Rheumatology, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. ⁶Department of Rheumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁷Department of Rheumatology, Hospital La Fe, Valencia. ⁸Department of Rheumatology, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁹Department of Rheumatology, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. ¹⁰Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ¹¹Department of Rheumatology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. ¹²Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas. ¹³Department of Rheumatology, Hospital Son Llätzer, Mallorca. ¹⁴Department of Rheumatology, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid.

Miguel A. Gonzalez-Gay and Ricardo Blanco shared senior authorship.

Atienza-Mateo et al.

Belén Atienza-Mateo, MD, José Luis Martín-Varillas, MD, Jenaro Graña, MD, PhD, Gerard Espinosa, MD, PhD, Clara Moriano, MD, Trinidad Pérez-Sandoval, MD, María Dolores García-Armario, MD, Iván Castellví, MD, PhD, José Andrés Román-Ivorra, MD, Alejandro Olivé, MD, PhD, Amparo Ybáñez, MD, Angels Martinez-Ferrer, MD, Javier Narváez, MD, PhD, Susana Romero-Yuste, MD, PhD, Soledad Ojeda, MD, Inmaculada Ros, MD, Javier Loricera, MD, PhD, Vanesa Calvo-Río, MD, PhD, Santos Castañeda, MD, PhD, Miguel A. Gonzalez-Gay, MD, PhD, Ricardo Blanco, MD, PhD.

***Joint corresponding author-Address correspondence to:**

Ricardo Blanco, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n., ES- 39008, Santander. SPAIN. Email address: rblanco@humv.es

Running title: Apremilast in refractory BD's orogenital ulcers

ABSTRACT

Objective: The objective of the present study was to assess the efficacy of apremilast (APR) in the management of refractory oral and/or genital ulcers in patients with Behçet's disease (BD).

Methods: National multicenter open-label observational study on BD patients with recurrent oral and/or genital ulcers. In all cases orogenital ulcers were refractory to conventional therapy. APR was given and maintained at standard dose of 30 mg twice daily. The main outcome was the achievement of oral and/or genital ulcers remission. Efficacy of APR for other clinical manifestations was also evaluated.

Results: We included 51 patients (35 women/16 men; mean age 44.7 ± 13.2 years). Before APR, all patients had received several systemic conventional and/or biologic drugs. APR was initiated because of refractory oral (n=19) or genital (n=2) aphthous ulcers or both (n=30). Other manifestations found at APR onset were arthralgia/arthritis (n=16), folliculitis/pseudofolliculitis (n=14), erythema nodosum (n=3), furunculosis (n=2), paradoxical psoriasis induced by TNF α -inhibitors (n=2), ileitis (n=2), deep venous thrombosis (n=2), leg ulcers (n=1), erythematous and scaly skin lesions (n=1), fever (n=1), unilateral anterior uveitis (n=1) and neurobehçet (n=1). After a mean follow-up of 8.5 ± 6.9 months, most patients had experienced improvement of orogenital ulcers and prednisone dose had been successfully reduced or discontinued. APR also yielded improvement of some non-aphthous manifestations such as the cutaneous follicular and intestinal manifestations. However, the effect on musculoskeletal manifestations was variable.

Conclusion: APR yielded a rapid and maintained improvement of refractory mucocutaneous ulcers of BD, even in patients refractory to several systemic drugs including biologic therapy.

Keywords: Apremilast, Behçet's disease, Oral ulcers, Genital ulcers, Multicenter study

Introduction

Behçet's disease (BD) is a chronic systemic inflammatory disorder of unknown etiology included in the group of variable vessel vasculitis (1,2). It is characterized by a wide range of heterogeneous clinical manifestations and the treatment depends mainly on the clinical severity and affected organs (3,4). Major organ involvement such as ocular, neurologic, vascular and gastrointestinal disease often requires an aggressive approach, usually with immunosuppressive agents (5,6). Although recurrent oral and/or genital ulcers are not life-threatening complications, they are one of the most characteristic features of BD. Moreover, they can be extremely painful and disabling, (7,8). Several systemic therapeutic agents such as colchicine, glucocorticoids, conventional and biologic immunosuppressive drugs have been used for orogenital aphthous ulcers with contradictory and variable results (9).

Apremilast (APR) is an orally active small molecule which inhibits phosphodiesterase-4 (PDE-4). APR modulates intracellular inflammatory pathways decreasing proinflammatory and increasing anti-inflammatory mediators (10,11). This drug is included in the group of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs). Although combination therapy with two biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) is generally not recommended (12), APR may be used in monotherapy or combined with either conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) and/or bDMARDs.

Randomized clinical trials (RCTs) are conducted under highly standardized design with strict inclusion criteria (13). It is possible that features of RCTs may differ from those of clinical practice (14). Two interesting randomized double-blinded phase II and III clinical trials showed efficacy and safety of APR for oral ulcers of BD (15,16). Based on these trials, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) has recently approved APR for the treatment of oral ulcers associated with BD (www.fda.gov, 17). However, in these trials, patients with active involvement of any major organ during the 12 months

before recruitment, history of recurrent or chronic infections, latent tuberculosis or who had received biologic therapies were not included. Furthermore, patients were not allowed to receive concomitant medications indicated for the management of BD. Full information related to orogenital ulcers prior to APR onset was not available in these two trials. Moreover, follow-up was of only 28 weeks and the efficacy of APR for manifestations different from orogenital ulcers was not reported.

Taking into account all these considerations, the aim of the present study was to assess the efficacy of APR for orogenital ulcers, either combined or in monotherapy, in a National multicenter real clinical practice study of BD patients with orogenital ulcers refractory to conventional treatment. Moreover, the efficacy of APR for other clinical manifestations was also evaluated.

Materials and methods

Design and Enrollment Criteria

We performed a multicenter open-label observational study that encompassed 51 BD patients with refractory mucocutaneous ulcers. Besides topical treatment, oral colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic glucocorticoids, patients had received at least one csDMARD and in most cases bDMARD before the onset of APR.

In a first step, BD patients undergoing treatment with APR were included in the study. Then, they were prospectively followed-up. Information on each patient was both retrospectively and prospectively assessed. For this purpose, we designed a data base file that was agreed and filled out by the investigators of each center implicated in the study. Because of that, this was an ambispective study, partly retrospective and partly prospective. A flow chart showing the characteristics of this study is shown in the Supplementary Figure I.

Patients were diagnosed with BD at the Rheumatology, Autoimmune Diseases or Dermatology Units of 20 referral Spanish hospitals. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee. The indication of APR was based on the treating physician's judgment with the agreement of the patient. APR was prescribed as an off-label indication and, therefore, written informed consent was also requested and obtained from all patients.

BD diagnosis was made according to the International Study Group for BD (ISGBD) criteria reported in 1990 (18). As indicated by the Spanish National Guidelines for bDMARDs and tsDMARDs in Rheumatology (19-23), infections as well as malignancies were ruled out before starting the treatment. APR was initiated using dose escalation until reaching a maintenance dose of 30 mg twice daily.

Data collection

Data were retrospectively reviewed from the clinical records of the patients according to a specific designed protocol that included clinical and laboratory data, diagnosis, pharmacological agents used for the treatment of BD, response to APR and development of side effects. To minimize entry error, all the data were double checked.

Outcome variables, Clinical definitions and Laboratory data

The primary outcome variable was the efficacy of APR to achieve remission of oral and/or genital ulcers. For this purpose, we assessed remission and flares of oral and/or genital ulcers. Complete remission was considered as the disappearance of ulcers while partial remission was defined as the reduction of at least 50% in the number of ulcers and/or a reduction in the number of flares. Flare was defined as the recurrence of ulcers when complete remission was achieved for at least one month. Similar definitions (complete remission, partial remission and flare) were applied when we assessed the effect of APR other clinical manifestations. We also assessed safety and

retention rate of APR as well as the sparing glucocorticoid effect due to the use of this molecule. Serum C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR), full blood cell count, liver and renal function tests were also analyzed. ESR values higher than 20 or 25 mm/1st hour for men or women, respectively, and those of serum CRP greater than 0.5 mg/dL were considered raised.

Outcome variables were recorded in most patients at baseline (APR initiation) and in every visit at 1-2 weeks, 4 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months and 24 months. These visits were performed in each individual center following a pre-established protocol agreed by the investigators of this collaborative study. An additional subanalysis considering APR in monotherapy or combined with bDMARDs and csDMARDs was also performed. Adverse events related to APR treatment were evaluated, recorded and stored in a specific file designed for this purpose.

Statistical Analysis

Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for variables with a normal distribution, or as median and interquartile range (IQR) [25th-75th IQR] for those not normally distributed. The effect of APR was assessed on clinical symptoms, serum CRP and ESR values and on daily glucocorticoid dose required. Comparisons were performed at baseline, 1-2 weeks, 4 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months and 24 months using the Wilcoxon's signed rank test. In addition, clinical and laboratory data of last visit were also assessed. Statistical significance was considered as a p-value ≤ 0.05 . Statistical analysis was performed with the STATISTICA software (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Results

Demographic and general data at apremilast initiation

A series of 51 patients (35 women/16 men) diagnosed with BD and treated with APR was evaluated. The mean \pm SD age at APR onset was 44.7 \pm 13.2 years. HLA-B51 was

positive in 20 patients (39.2%), negative in 27 (52.9%) and data were not available in another 4 cases (7.9%).

APR was initiated because severe and refractory oral (n=19), genital (n=2) aphthous ulcers or both (n=30). Other active manifestations present at APR onset were arthralgia/arthritis (n=16/clinically evident synovitis in 5 of them), folliculitis/pseudofolliculitis (n=14), erythema nodosum (n=3), furunculosis (n=2), paradoxical psoriasis induced by TNF α -inhibitors (TNFi) (n=2), ileitis (n=2), deep venous thrombosis (n=2), leg ulcers (n=1), erythematous and scaly skin lesions (n=1), fever (n=1), unilateral anterior uveitis (n=1) and neurobehçet (n=1). Elevation of acute phase reactants was observed in 24 patients (CRP in 23 and/or ESR in 11). Table I summarizes the main general and clinical features at baseline and at the end of the follow-up.

Treatment before apremilast

Previously to APR, patients had received oral colchicine (n=50, median dose [IQR] 1.5 [1-2] mg/day), oral glucocorticoids (n=47, maximum median dose [IQR] 50 [20-60] mg/day, median dose at APR onset [IQR] 10 [6.25-20] mg/day) and NSAIDs (n=22).

In addition, all patients had received csDMARDs, and in many cases bDMARDs. The decision to use a particular therapy was chosen on clinical criteria and/or previous experience of the therapeutic success of the drug. The csDMARDs and dosages were the following: methotrexate (MTX) (n=27, median dose [IQR] 15 [15-20] mg s.c. or p.o./week), azathioprine (AZA) (n=24, median dose [IQR] 100 [100-150] mg p.o./day), cyclosporine A (n=9, median dose [IQR] 200 [175-225] mg p.o./day), dapsone (n=6, median dose [IQR] 100 [100-175] mg p.o./day), cyclophosphamide (n=3, i.v. pulses of 500 mg every 15 days for 3 months), sulfasalazine (SSZ) (n=3, 2 g p.o./day), hydroxychloroquine (HCQ) (n=2, 200 mg p.o./day), thalidomide (n=1, 50 mg p.o./day) and mycophenolate mofetil (n=1, 3 g p.o./day). The bDMARDs and dosages were the following: adalimumab (ADA) (n=12, 40 mg s.c. every other week), infliximab (IFX)

(n=10, 3-5 mg/kg i.v. at 0, 2 and 6 weeks and then every 4-8 weeks), etanercept (n=3, 50 mg s.c. every week), tocilizumab (TCZ) (n=5, 8 mg/kg i.v. every 4 weeks), golimumab (n=1, 50 mg s.c. every 4 weeks) and secukinumab (n=1, 300 mg s.c. every 4 weeks with previous loading dose).

Apremilast in monotherapy or in combined therapy

APR was given at standard dose of 30 mg twice daily, with the usual dose escalation performed in 5 days. Apart from glucocorticoids, colchicine or NSAIDs, APR was given in combination with conventional (n= 16) or biologic (n= 2) or both conventional and biologic DMARDs (n=2) in 20 patients (Table I).

An additional subanalysis comparing the efficacy of APR in monotherapy vs APR combined with csDMARDs and/or bDMARDs was carried out. However, there were not statistically significant differences in baseline characteristics and outcome (Supplementary Table I).

Outcomes of orogenital ulcers and other clinical manifestations

Forty-four of 49 patients with available data at week 2 (89.8%) experienced a rapid improvement of the orogenital ulcers. Maintained clinical improvement of orogenital manifestations was also observed in most cases (Table II). As shown in the Supplementary Table II, the outcome of the orogenital ulcers was similar in patients treated with APR in monotherapy to those in whom APR was used in combination with conventional or biologic DMARDs.

Following APR use, a significant reduction of prednisone dose was achieved at month 3. Consequently, the median prednisone dose was reduced from 10 [5-20.63] mg/day to 5 [5-8.75] mg/ day ($p=0.018$).

Efficacy of APR on clinical manifestations of BD different from orogenital ulcers is shown in Table III and Supplementary Table III. Overall, APR also yielded improvement

of some non-aphthous manifestations such as the cutaneous follicular and intestinal manifestations. However, the effect on musculoskeletal manifestations was variable. During the follow-up period, the median serum CRP fell from 0.5 [0.13-1.48] to 0.35 [0.12-0.52] mg/dL and the median ESR from 10 [4.5-20.5] to 9 [2-33.7] mm/1st hour.

Adverse events

After an mean follow-up of 8.5±6.9 months, 31 patients developed side-effects, most of them mild and within the first 3 months from the onset of APR: nausea (n=12), diarrhea (n=11), dyspepsia (n=10), headache (n=9), abdominal pain (n=4), loss of appetite (n=4), weight loss (n=3), halitosis (n=1), dry mouth (n=1), sinusitis (n=1), palpitations (n=1) and/or depression (n=1). Due to this, 6 of them had to reduce the dose of APR to 30 mg/day.

APR was discontinued in 11 patients due to lack of effect (n=5), gastrointestinal adverse events (n=3), desire of pregnancy (n=1), persistent erythema nodosum (n=1) and development of neurological involvement (n=1). Therefore, the retention rate of APR during follow-up was 78.4%.

Figure I showing a flow-chart that summarizes the features of the 51 patients with refractory orogenital ulcers on APR, along with data on non-aphthous manifestations, combined treatment and adverse events is included.

Discussion

The results from the present study indicate that in clinical practice APR yields a rapid and maintained improvement of BD's refractory orogenital manifestations. This is of potential relevance since oral and genital ulcers are the most representative manifestations of BD (8, 24, 26).

Due to the different phenotypes of the disease (27) and the lack of consensual standards of care, the use of therapies is in many cases based on a few randomized clinical trials, singular case reports or small case series (28, 29). The European League

Against Rheumatism (EULAR) group has published an update of recommendations for the management of BD depending on the domain(s) affected in each patient, providing a more individualized therapeutic approach (9).

Several therapeutic agents have been used for orogenital aphthous ulcers with variable results (30). There is general agreement on the use of topical agents such as chlorhexidine, lidocaine gel and glucocorticoid preparations for oral mucosal involvement. Alpsy et al. described effectiveness of sucralfate suspension for oral and genital ulcers (31). Colchicine remains as the first-line systemic agent used for orogenital features of BD (28, 32, 33). This drug has proved to be useful for the treatment of erythema nodosum, genital ulcers of women and arthritis. However, there is no full evidence on its efficacy in oral ulcers (28, 34-37). Kaneko et al. (38) reported that minocycline can reduce the frequency of oral ulcers, erythema nodosum and papulopustular lesions in BD patients. AZA is another drug used to avoid the development of mucocutaneous lesions of BD (39). Thalidomide has shown efficacy for the treatment of oral and genital ulcers and papulopustular lesions in patients with BD. Nevertheless, maintenance treatment is frequently required to prevent the development of recurrences (28, 33, 40-43), which together with the possibility of the appearance of nodular lesions and worsening of erythema nodosum, as well as the serious adverse events that this drug can cause, limit its use. Cyclosporin is another agent not frequently used, due to its adverse events (28, 33). Sharquie et al. showed that dapsone was effective for the treatment of mucocutaneous lesions of BD (44). With respect to TNFi, etanercept is the only drug assessed in a randomized controlled clinical trial that proved efficacy to control many mucocutaneous features (4, 28). There are also case reports of successful treatment of genital ulcers with adalimumab (28, 45). Interferon (IFN) α has been used in mucocutaneous lesions with contradictory results and a high rate of adverse events (46-48). A few studies suggest that anakinra,

secukinumab and ustekinumab may be useful in the treatment of orogenital ulcers of BD (49-52).

APR is an oral small molecule which inhibits PDE-4 and increases the levels of intracellular cyclic AMP, modulating several inflammatory pathways (10, 11). A randomized phase II trial that included 111 patients with BD showed that patients treated with APR had a significant reduction in the number of oral ulcers at 12 weeks (15). However, this trial did not provide enough information on previous therapies and extra-mucocutaneous manifestations. A recent phase III trial has shown significant improvement of pain and number of oral ulcers in 104 patients treated with APR, resolution maintained over 12 weeks and in many cases also resolution of genital ulcers (16). Because of that, the U.S. FDA has recently approved APR for BD ulcers (www.fda.gov, 17).

The design of our study constitutes a potential limitation of our study. Nevertheless, we observed that APR yielded a rapid and sustained response of mucocutaneous ulcers. Adverse events were mild and, in most cases, well tolerated. These findings support the information reported on APR in RCTs.

In conclusion, we report real life data showing that APR therapy is effective in highly refractory BD orogenital ulcers.

Acknowledgements

The authors acknowledge all the members of the participating hospitals.

Members of the Spanish Collaborative Group of Refractory Behçet's Disease

Manuel Martín-Martínez, Elvira Díez-Álvarez (Complejo Asistencial Universitario de León, León); Esperanza Martínez (Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva); Francisca Sivera (Hospital General Universitario de Elda, Elda); Jaime Calvo-Alen (Hospital Universitario

Araba, Vitoria); Isabel de la Morena (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); Francisco Ortiz-Sanjuán (Hospital La Fe, Valencia); Ana Pérez-Gómez (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Sergi Heredia, Águeda Prior-Español (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona); Carolina Díez (Hospital del Bierzo, Ponferrada); Juan José Alegre (Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia); Ignasi Figueras (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat); Ana Isabel Turrión (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca); Pilar Trénor (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia); Carmen González-Vela, José L. Hernández (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).

References

1. MCGONAGLE D, MCDERMOTT MF: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3:e297.
2. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA, *et al.*: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
3. HATEMI G, SILMAN A, BANG D, *et al.*: EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1656-62.
4. HATEMI G, SILMAN A, BANG D, *et al.*: Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1528-34.
5. OZGULER Y, HATEMI G, YAZICI H: Management of Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:285-91.
6. ALIBAZ-ONER F, SAWALHA AH, DIRESKENELI H: Management of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30:238-42.

7. HASAN YAZICI, EMIRE SEYAHİ, GÜLEN HATEMİ, YAZICI Y: Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14:107-19.
8. MELIKOĞLU M, MELIKOĞLU MA: What affects the quality of life in patients with Behçet's disease? *Acta Reumatol Port* 2014; 39:46-53.
9. HATEMİ G, CHRISTENSEN R, BANG D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome, *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-18.
10. MAN HW, SCHAFFER P, WONG LM, et al.: Discovery of (S)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J Med Chem* 2009; 52:1522-4.
11. SCHAFFER PH, PARTON A, CAPONE L, et al.: Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 2014; 26:2016-29.
12. BOLETO G, KANAGARATNAM L, DRAMÉ M, SALMON JH: Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49:35-42.
13. MARTIN K, BÉGAUD B, ATRY P, MIREMONT-SALAMÉ G, FOURRIER A, MOORE N: Differences between Clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:86-92.
14. STUART EA, COLE SR, BRADSHAW CP, LEAF PJ: The use of propensity scores to assess the generalizability of results from randomized trials. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2011; 174:369-86.
15. HATEMİ G, MELIKOĞLU M, TUNC R, et al.: Apremilast for Behçet's Syndrome-A Phase 2, Placebo-Controlled Study. *N Engl J Med* 2015; 372:1510-8.
16. HATEMİ G, MAHR A, ISHIGATSUBO Y, et al.: Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381:1918-28.
17. HATEMİ G, SEYAHİ E, FRESKO I, et al.: One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 121(6): 3-17.

18. Criteria for diagnosis of Behcet's disease International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335(8697):1078-80.
19. RIANCHO-ZARRABEITIA L, CALVO-RÍO V, BLANCO R, *et al.*: Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45:361-8.
20. CALVO-RÍO V, DE LA HERA D, BELTRÁN-CATALÁN E, *et al.*: Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4 Suppl 84): S54-7.
21. FERNÁNDEZ-DÍAZ C, LORICERA J, CASTAÑEDA S, *et al.*: Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicentre study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48:22-27.
22. ATIENZA-MATEO B, MARTÍN-VARILLAS JL, CALVO-RÍO V, *et al.*: Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet's disease. National multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:2081-9.
23. CALDERÓN-GOERCKE M, LORICERA J, ALDASORO V, *et al.*: Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49:126-35.
24. ZEIDAN MJ, SAADUOUN D, GARRIDO M, KLATZMANN D, SIX A, CACCOUB P: Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 2016; 7:4.
25. MENDES D, CORREIA M, BARBEDO M, *et al.*: Behçet's disease- a contemporary review. *J Autoimmun* 2009; 32:178-88.
26. KRAUSE I, ROSEN Y, KAPLAN I, *et al.*: Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:193-6.
27. HATEMI G, SEYAHİ E, FRESKO I, *et al.*: One year in review 2018: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(6 Suppl 115):13-27

28. SALEH Z, ARAYSSI T: Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5:112-34.
29. ESATOGLU SN, HATEMI G: Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14:661-75.
30. VITALE A, RIGANTE D, LOPALCO G, *et al.*: New therapeutic solutions for Behçet's syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25:827-40.
31. ALPSOY E, ER H, DURUSOY C, YILMAZ E: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135:529-32.
32. ALPSOY E: Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 2016; 43:620-32.
33. LIN P, LIANG G: Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12:282-6.
34. AKTULGA E, ALTAC M, MUFTUOGLU A, *et al.*: A double-blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65;399-402.
35. YURDAKUL S, MAT C, TÜZÜN Y, *et al.*: A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2686-92.
36. CALGUNERI M, KIRAZ S, ERTENLI I, BENEKLI M, KARAARSLAN Y, CELIK I: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2062-5.
37. MAZZOCCOLI G, MATARANGOLO A, RUBINO R, INGLESE M, DE CATA A: Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med* 2016; 16:1-12.
38. KANEKO F, OYAMA N, NISHIBU A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997; 38:444-54.

39. YAZICI H, PAZARLI H, BARNES CG, *et al.*: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:281-5.
40. HAMURYUDAN V, MAT C, SAIP S, *et al.*: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:443-50.
41. GARDNER-MEDWIN JM, SMITH NJ, POWEL RJ: Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:828-32.
42. SAYLAN T, SALTIK I: Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118:536.
43. HAMZA MH: Treatment of Behçet's disease with thalidomide. *Clin Rheumatol* 1986; 5:365-71.
44. SHARQUIE KE, NAJIM RA, ABU-RAGHIF AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29:267-79.
45. VITALE A, EMMI G, LOPALCO G, *et al.*: Adalimumab effectiveness in Behçet's disease: short and long-term data from a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2017; 36:451-5.
46. BOYVAT A, SISMAN-SOLAK C, GURLER A: Long-term effects of interferon α 2a treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 2000; 201:40-3.
47. ALPSOY E, DURUSOY C, YILMAZ E, *et al.*: Interferon α -2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002; 138:467-71.
48. KESKIN Y, SEYAHİ E, POYRAZ C, UGURLU S, OZYAZGAN Y, YAZICI H: Interferon alfa-associated depression in patients with Behçet's syndrome: a prospective controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4 Suppl 84):S175.

49. GRAYSON PC, YAZICI Y, MERIDETH M, *et al.*: Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19:69.
50. LOPALCO G, FABIANI C, VENERITO V, LAPADULA G, IANNONE F, CANTARINI L: Ustekinumab efficacy and safety in mucocutaneous multi-refractory Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35:130-1.
51. MIROUSE A, BARETE S, MONFORT JB, *et al.*: Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* 2017; 82:41-6.
52. DI SCALA G, BETTIOL A, COJAN RD, FINOCCHI M, SILVESTRI E, EMMI G: Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *J Autoimmun* 2019; 97:108-13.

Table I. Features and follow-up of 51 patients with Behçet's disease refractory mucocutaneous ulcers undergoing apremilast therapy.

Number of patients (n)	51
Age, mean (SD) years	44.7 (13.2)
Sex, men/women, n/n	16/35
Months from diagnosis of BD to APR onset	48 [23-120]
Main clinical symptoms for starting APR, n (%)	
Oral ulcers	19 (37.2)
Genital ulcers	2 (3.9)
Oral and genital ulcers	30 (58.9)
Other symptoms at APR onset, n	34
Arthralgia/arthritis	16
Folliculitis/pseudofolliculitis	14
Erythema nodosum	3
Furunculosis	2
Paradoxical psoriasis by TNFi	2
Deep venous thrombosis	2
Ileitis	2
Leg ulcers	1
Unilateral anterior uveitis	1
Neurobehçet	1
Erythematous and scaly skin lesions	1
Fever	1
Systemic Treatment before APR, n	
Oral glucocorticoids	47
Colchicine	50
NSAIDs	22
MTX	27
AZA	24
Cyclosporine A	9
Dapsone	6
Sulfasalazine	3
ADA	12
IFX	10
TCZ	5
ETN	3
Other treatments*	8
Prednisone dose at APR onset, median [IQR], mg/d	10 [6-20.63]
Concomitant treatment, n	
Oral glucocorticoids	28
Colchicine	25
AZA	7
MTX	5
Hydroxychloroquine	4
Sulfasalazine	4
Dapsone	1
TCZ	2
ADA	1
IFX	1
Follow-up on APR therapy, mean (SD), months	8.45 (6.9)
Remission of orogenital ulcers, n (%)	45 (88.2)
Drug withdrawal, n (%)	11 (21.5)
.....inefficacy, n (%)	5 (9.8)
.....severe side-effects, n (%)	3 (5.8)
.....others, n (%)	3 (5.8)

Abbreviations: APR= apremilast; ADA= adalimumab; AZA= azathioprine; BD: Behcet disease; ETN= etanercept; IFX= infliximab; IQR= interquartile range; MTX= methotrexate; NSAIDs= nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SD= standard deviation; TCZ= tocilizumab; TNFi= tumor necrosis factor inhibitors.

*Other treatments: cyclophosphamide (3), hydroxychloroquine (2), thalidomide (1), mycophenolate mofetil (1), golimumab (1), secukinumab (1).

Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD), median [interquartile range: IQR] or as number (percentage: %), depending on the variable analyzed.

Table II. Evolution of main symptoms and reduction of prednisone dose during apremilast treatment.

	Baseline	Week 1-2 n= 49*	Week 4 n= 45*	Month 3 n= 38	Month 6 n= 29	Month 12 n= 13	Month 18 n=5	Month 24 n=2
Outcome of oral and/or genital ulcers n, (%)								
Complete remission		19 (38.7)	32 (71.1)	32 (84.2)	21 (72.4)	6 (46.2)	3 (60)	2 (100)
Partial remission		25 (51)	10 (22.2)	2 (5.3)	7 (24.1)	7 (53.8)	2 (40)	0
No response		5 (10.3)	3 (6.7)	4 (10.5)	1 (3.5)	0	0	0
Dose of prednisone (mg/day), median [IQR]	10 [6.25-20]	10 [5-15]	10* [5-15]	5* [5-8.75]	5* [3.75-10]	5 [2.5-5]	4.37 [2.5-5]	NA

Abbreviations: APR= apremilast; CRP= C-reactive protein; ESR= erythrocyte sedimentation rate; IQR= interquartile range; n=available data; NA=not applicable.

*All the 51 patients were assessed in week 1-2 and/or week 4.

It should be noted that patient's response may change in each stage of follow-up; for example, partial remission can be moved to complete remission in the next clinic visit.

Table III. Outcome of non-aphthous symptoms with apremilast.

	1-2 Weeks	4 Weeks	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months	24 Months
Non-aphthous manifestations at APR onset (n)							
Folliculitis/pseudofolliculitis (14)	CR (6) PR (3) NC (5)	CR (10) PR (3) NC (1)	CR (10) PR (3) NC (1)	CR (6) NC (1)	CR (2)	CR (1)	
Arthralgias (11)	CR (1) NC (10)	CR (1) PR (2) NC (8)	CR (1) PR (3) NC (6)	CR (3) PR (2) NC (1) ND (1)	CR (3) PR (2) ND (2)	CR (2) PR (1)	
Arthritis (5)	PR (1) NC (4)	PR (3) NC (2)	CR (3) PR (1)	CR (3) PR (1)	PR (1)	PR (1)	
Erythema nodosum (3)	CR (2) PR (1)	CR (1) PR (1)	CR (2)	CR (1)			
Psoriasis/ erythematous-scaly skin lesions (3)	NC (2) ND (1)	NC (2) ND (1)	PR (3) ND (1)	PR (2)	PR (2)	PR (1)	PR (1)
Ileitis (2)	CR (1) PR (1)	CR (2)	CR (2)	CR (2)	CR (1)		
Deep venous thrombosis (2)	CR (1) PR (1)	CR (1) PR (1)	CR (1) PR (1)	CR (1) PR (1)	CR (1)	CR (1)	CR (1)
Furunculosis (2)	CR (2)	CR (2)	CR (1)	CR (1)			
Leg ulcers (1)	PR	PR	CR	CR			
Unilateral anterior uveitis (1)	CR	CR					
Neurobehçet (1)	NC	NC	NC	NC			
Fever (1)	NC	NC	NC				

Abbreviations: APR= apremilast; CR= complete remission; IQR: interquartile range; n= number of cases; ND= no data available; NC= no changes observed; PR= partial remission.

It should be noted that patient's response may change in each stage of follow-up; for example, partial remission can be moved to complete remission in the next clinic visit.

Supplementary Table I. Subanalysis of the features at baseline and follow-up of the groups receiving apremilast (APR) in monotherapy vs in combination with synthetic/ biological drugs.

	Combined group (N=20)	Monotherapy group (N=31)	p
Age, mean (SD) years	46.1 (12.6)	43.8 (13.8)	0.65
Sex, men/women, n/n	7/13	9/22	0.68
Months with Behçet disease before APR, mean (SD)	86.1 (82.6)	81.1 (72.9)	0.52
Treatment before APR onset, (%)			
Oral glucocorticoids	100	90	0.15
Colchicine	100	97	0.42
NSAIDs	53	40	0.38
Methotrexate	55	52	0.81
Azathioprine	45	48	0.81
Adalimumab	30	20	0.41
Infliximab	30	13	0.13
Tocilizumab	20	3.2	0.049
Other treatments	65	42	0.27
Main clinical symptoms for starting APR, n (%)			
Oral ulcers	6 (30)	13 (42)	0.67
Genital ulcers	1 (5)	1 (3)	
Oral and genital ulcers	13 (65)	17 (55)	
Prednisone dose at APR onset, median [IQR], mg/d	10 [10-20]	10 [5-20]	0.87
Concomitant treatment			
Oral glucocorticoids, n (%)	13 (65)	15 (48)	0.16
Colchicine, n (%)	11 (55)	14 (45)	0.38
NSAIDs, n (%)	5 (25)	10 (32)	0.57
Azathioprine, n	7	0	
Methotrexate, n	5	0	
Hydroxychloroquine, n	4	0	
Sulfasalazine, n	1	0	
Dapsone, n	1	0	
Tocilizumab, n	2	0	
Infliximab, n	1	0	
Adalimumab, n	1	0	
Follow-up on APR therapy, mean (SD), months	9.3 (7.8)	7.8 (6.3)	0.31
Side effects, (%)			
Diarrhea	21	23	0.85
Dyspepsia	21	20	0.92
Headache	26.3	13.3	0.25
Nausea	10.5	33.3	0.07
Abdominal pain	10.5	6.7	0.63
Others	0	19.4	0.62

Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD), median [interquartile range: IQR] or as number (percentage: %), depending on the variable analyzed.

Supplementary Table II. Evolution of main symptoms with apremilast in combination vs monotherapy.

Outcome of oral and/or genital ulcers n, (%)	Week 1-2		Week 4		Month 3		Month 6		Month 12		Month 18		Month 24	
	C n=19	M n=30	C n=19	M n=26	C n=13	M n=25	C n=12	M n=17	C n=7	M n=6	C n=3	M n=2	C n=1	M n=1
Complete resolution	8 (42.1)	11 (36.7)	12 (63.2)	20 (77)	10 (76.9)	22 (88)	7 (58.4)	14 (82.4)	3 (42.8)	3 (50)	2 (66.7)	1 (50)	1 (100)	1 (100)
Partial resolution	9 (47.4)	16 (53.4)	7 (36.8)	3 (11.5)	2 (15.4)	0	5 (41.6)	2 (11.7)	4 (57.2)	3 (50)	1 (33.3)	1 (50)	0	0
No response	2 (10.5)	3 (9.9)	0	3 (11.5)	1 (7.7)	3 (12)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
p value	0.9		0.1		0.1		0.1		0.8		0.7		0.7	

Abbreviations: C= combined; M= monotherapy; n= available data.

protoweek 1-2 and/or week 4.

It should be noted that patient's response may change in each stage of follow-up; for example, partial remission can be moved to complete remission in the next clinic visit.

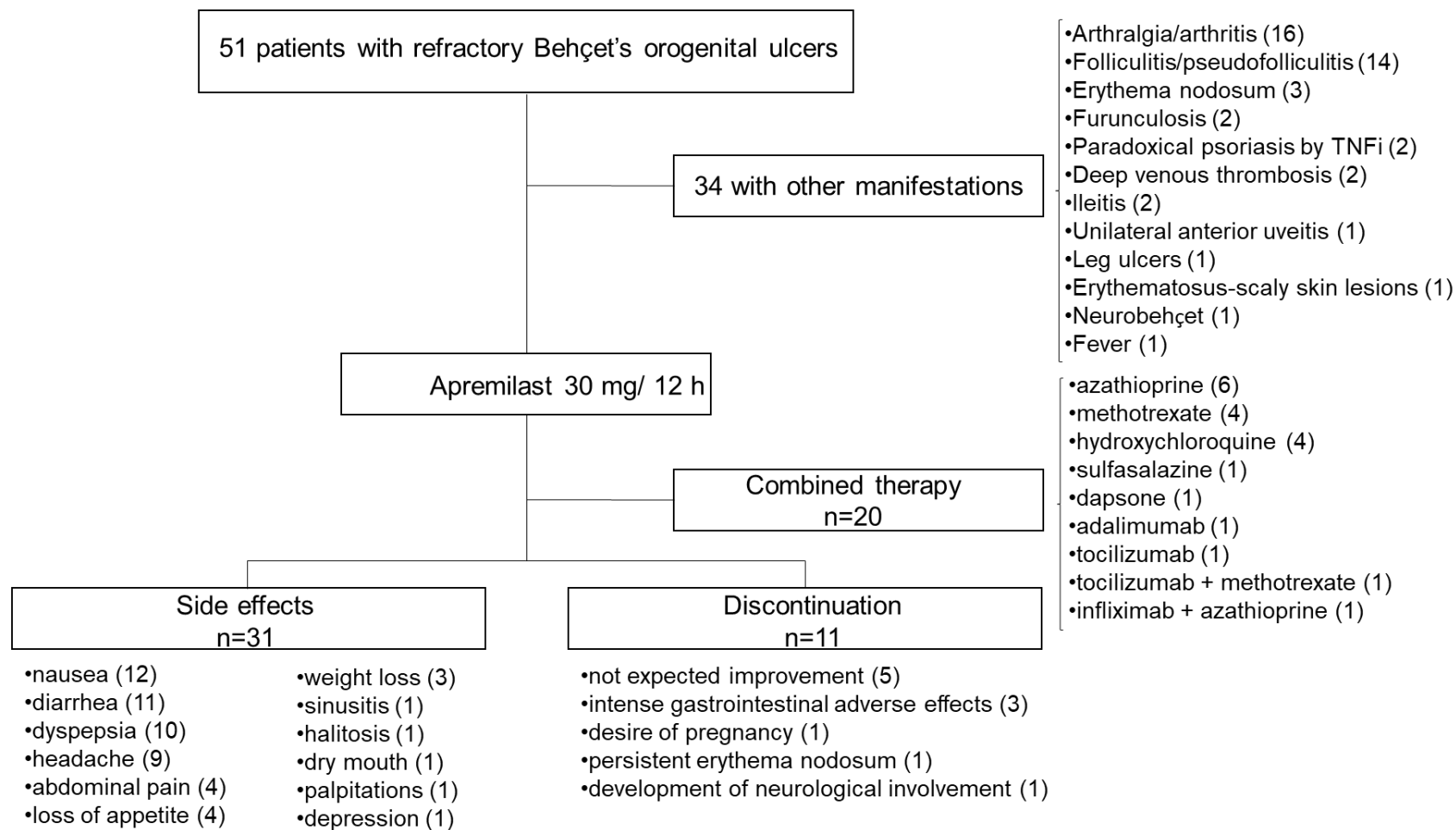
Supplementary Table III. Outcome of non-aphthous symptoms with apremilast in combination vs monotherapy.

Non-aphthous manifestations at APR onset (n)	1-2 Weeks		4 Weeks		3 Months		6 Months		12 Months		18 Months		24 Months	
	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M
Folliculitis/pseudofolliculitis (14)	n=5 CR (2) PR (1) NC (2)	n=9 CR (4) PR (2) NC (3)	n=5 CR (5)	n=9 CR (5) PR (3) NC (1)	n=4 CR (4)	n=8 CR (5) NC (3)	n=4 CR (4)	n=4 CR (2) NC (1) ND (1)	n=1 CR (1)	n=2 ND (2)	n=1 CR (1)	n=1 ND (1)	n=0	n=0
Arthralgias (11)	n=5 NC (5)	n=6 CR (1) NC (5)	n=5 PR (1) NC (4)	n=6 CR (1) PR (1) NC (4)	n=4 PR (2) NC (2)	n=6 CR (1) PR (1) NC (4)	n=4 CR (3) NC (1)	n=3 PR (2) ND (1)	n=4 CR (2) PR (1) ND (1)	n=3 CR (1) PR (1) ND (1)	n=2 CR (1) PR (1)	n=1 CR (1)	n=0	n=0
Arthritis (5)	n=3 PR (1) NC (2)	n=2 NC (2)	n=3 PR (3)	n=2 NC (2)	n=3 CR (3)	n=1 PR (1)	n=3 CR (3)	n=1 PR (1)	n=0	n=1 PR (1)	n=0	n=1 PR (1)	n=0	n=0
Erythema nodosum (3)	n=0	n=3 CR (2) PR (1)	n=0	n=2 CR (1) PR (1)	n=0	n=2 CR (2)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Psoriasis/ erythematous-scaly skin lesions (3)	n=0	n=3 NC (2) ND (1)	n=0	n=3 NC (2) ND (1)	n=0	n=3 PR (2) ND (1)	n=0	n=2 PR (2)	n=0	n=2 PR (2)	n=0	n=1 PR (1)	n=0	n=1 PR (1)
Ileitis (2)	n=0	n=2 CR (1) PR (1)	n=0	n=2 CR (2)	n=0	n=2 CR (2)	n=0	n=2 CR (2)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=0	n=0	n=0
Deep venous thrombosis (2)	n=1 CR (1)	n=1 PR (1)	n=1 CR (1)	n=1 PR (1)	n=1 CR (1)	n=1 PR (1)	n=1 CR (1)	n=1 PR (1)	n=1 CR (1)	n=0	n=1 CR (1)	n=1 CR (1)	n=0	n=0
Furunculosis (2)	n=1 CR (1)	n=1 CR (1)	n=1 CR (1)	n=1 CR (1)	n=1 CR (1)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Leg ulcers (1)	n=1 PR (1)	n=0	n=1 PR (1)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Unilateral anterior uveitis (1)	n=1 CR (1)	n=0	n=1 CR (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Neurobehçet (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Fever (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=1 NC (1)	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0

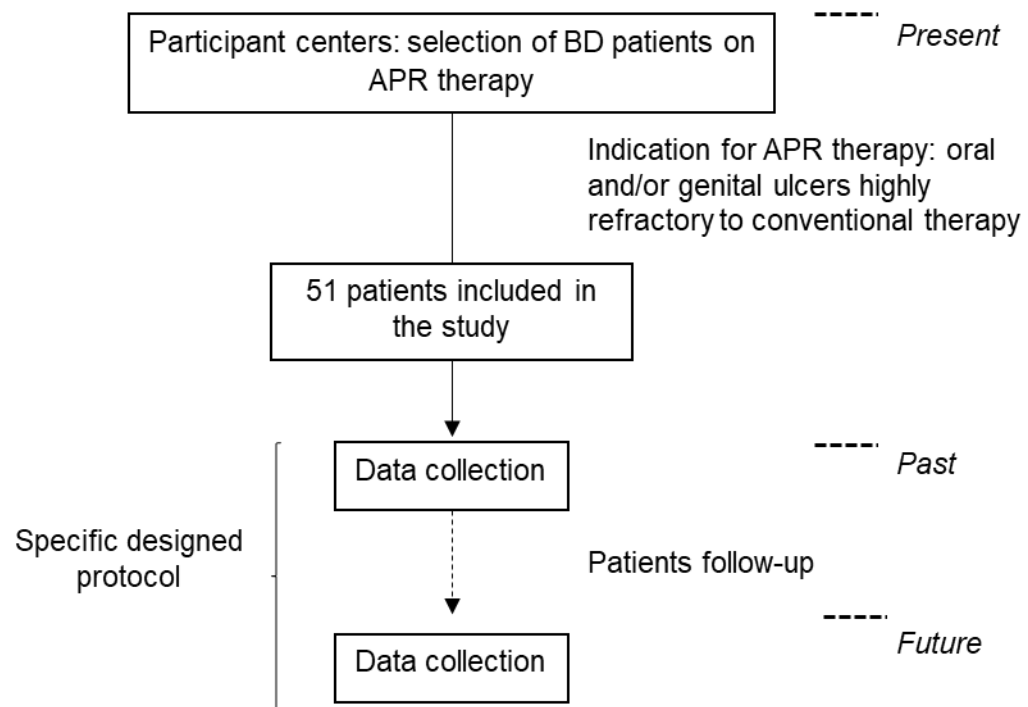
Abbreviations: APR= apremilast; CR= complete remission; n= number of cases; ND= non-data available; NC= no changes observed; PR= partial remission.

It should be noted that patient's response may change in each stage of follow-up; for example, partial remission can be moved to complete remission in the next clinic visit.

Figure I. Flow-chart summarizing the features of 51 patients with refractory orogenital ulcers receiving apremilast therapy.



Supplementary Figure I. Detailed design of the study.



Tocilizumab in Behçet's Disease with refractory ocular and/or neurological involvement: Response According to Different Clinical Phenotypes

Belén Atienza-Mateo¹, Emma Beltrán², Marisa Hernández-Garfella³, Elia Valls Pascual⁴, Lucía Martínez-Costa⁴, Antonio Atanes⁵, Clara Moriano⁶, Miguel Cordero-Coma⁶, Joan Miquel Nolla⁷, Carmen Carrasco Cubero⁸, Julio Sánchez Martín⁹, Vanesa Calvo-Río¹, Rosalía Demetrio¹, Natalia Palmou-Fontana¹, Miguel Ángel González-Gay¹, Ricardo Blanco¹

¹Rheumatology and Ophthalmology. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL; Universidad de Cantabria, Santander. ²Rheumatology. Hospital del Mar. Barcelona, ³Ophthalmology. Hospital General Universitario de Valencia. ⁴Rheumatology and Ophthalmology. Hospital Peset Valencia. ⁵Rheumatology. HUAC La Coruña. ⁶Rheumatology and Ophthalmology. Hospital de León. ⁷Rheumatology. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. ⁸Rheumatology. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ⁹Rheumatology. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Belén Atienza-Mateo, MD, Emma Beltrán, MD, Marisa Hernandez-Garfella, MD, Elia Valls Pascual, MD, Lucía Martínez-Costa, MD, PhD, Antonio Atanes, MD, PhD, Clara Moriano, MD, Miguel Cordero-Coma, MD, PhD, Joan Miquel Nolla, MD, PhD, Carmen Carrasco Cubero, MD, Julio Sánchez Martín, MD, Vanesa Calvo-Río, MD, PhD, Rosalía Demetrio, MD, PhD, Natalia Palmou-Fontana, MD, PhD, Miguel Á. González-Gay, MD, PhD, Ricardo Blanco, MD, PhD.

Prof. Miguel Á. González-Gay and Dr. Ricardo Blanco shared senior authorship.

***Joint corresponding author-Address correspondence to:**

Miguel Á. González-Gay and Ricardo Blanco, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n., ES- 39008, Santander.

SPAIN. Email address: miguelaggay@hotmail.com and rblanco@humv.es

Running title: Tocilizumab in Refractory Behçet's Disease

This study has partially been presented at the 2019 American College of Rheumatology Congress held in Atlanta, GA, USA, at the XLVI National Spanish On-line Congress of Rheumatology, and at the 2020 EULAR E-Congress of Rheumatology.

ABSTRACT

Objective. Anti-IL6R tocilizumab (TCZ) therapy has proved to be useful in the treatment of refractory ocular and/or neurological involvement of Behçet's disease (BD). However, TCZ efficacy in other BD manifestations remains unclear. In this study we aimed to assess the efficacy of TCZ in the different clinical phenotypes of BD.

Methods. Multicenter study of BD patients treated with TCZ due to refractivity to standard systemic treatment.

Results. We studied 16 patients (10 men/6 women); mean age 36.5 ± 18.2 years. The main clinical manifestations at TCZ onset were ocular, oral and/or genital ulcers, arthritis, folliculitis and/or neurological involvement. Before TCZ, they had received several conventional and/or biological immunosuppressants, such as methotrexate, cyclosporine, adalimumab or infliximab. TCZ was used in monotherapy or combined with conventional immunosuppressive drugs. The main indications for TCZ prescription were refractory uveitis (n=14) and refractory neurobehçet (n=2). After a median [IQR] follow-up of 20 [9-45] months using TCZ, neurological and ocular domains improved in most cases with complete remission in most patients with uveitis. Articular and peripheral venous manifestations also experienced a favorable evolution. However, oral/genital ulcers, skin lesions and intestinal manifestations followed a torpid course.

Conclusion. TCZ is effective in BD with major clinical involvement. However, it does not seem to be effective in oral/genital ulcers or skin lesions.

Keywords: Tocilizumab, Behçet's disease, Phenotypes, Multicenter study

Introduction

Behçet's disease (BD) is an idiopathic variable vessel vasculitis with a chronic course and potential involvement of multiple organs (1,2). The clinical spectrum of BD includes mucocutaneous, ocular, gastrointestinal, articular, neurological and vascular manifestations. Since it is not a uniform disorder, some experts prefer to consider this entity as a syndrome rather than a unique disease. In this sense, different phenotypes of BD have been described according to the predominant symptom. To date, the major phenotypes recognized are the mucocutaneous and articular phenotype, the extra-parenchymal neurological and peripheral vascular phenotype and the parenchymal neurological and ocular phenotype.

Anti-Interleukin 6 receptor (IL-6 R) tocilizumab (TCZ) therapy has demonstrated efficacy in the treatment of ocular manifestations of BD, in particular in cases refractory to conventional and/or biological therapies (4-6). TCZ has also shown favorable results in refractory neurological (7,8), vascular (9) and intestinal (10) involvement of BD. However, the response of other manifestations to this therapy remains unclear.

In this study we aimed to assess the efficacy of TCZ in the different clinical phenotypes of BD.

Patients and methods

Design and Enrollment Criteria

We conducted an observational national multicenter retrospective study of TCZ therapy in patients diagnosed with BD refractory to standard systemic immunosuppressive treatment, including biological therapy. All patients fulfilled the proposed International Criteria for BD (11). Rheumatology, Autoimmune Diseases or Uveitis Units of 9 referral Spanish hospitals collaborated in the recruitment of the patients. Uveitis was anatomically classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (12). The presence and degree of intraocular inflammation, vitritis, retinal

vasculitis, macular thickening and impaired visual acuity were assessed as previously described (5). Neurobehçet was considered to be present when there were symptoms and signs of parenchymal or non-parenchymal neurological involvement and there was no evidence of other organic causes, according to our previous experience and the international consensus recommendations for diagnosis and management of neurobehçet's disease (13-15). Patients with ocular and/or neurological involvement were followed by Rheumatologists in close collaboration with specialized Ophthalmologists and/or Neurologists, respectively.

Malignancy or systemic infectious diseases, including latent tuberculosis, hepatitis B or hepatitis C infection, were excluded before TCZ onset, following the Spanish National Guidelines as described in former reports (4, 5, 16). If latent tuberculosis was present, prophylaxis with isoniazid was initiated at least 4 weeks before the onset of the biologic agent and maintained for 9 months.

TCZ was prescribed as an off-label indication and, therefore, written informed consent was requested and obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee (NVR-2018.124).

Patients were treated with TCZ at standard dose of 8 mg/kg/i.v./4 weeks or 162 mg/s.c./weekly in monotherapy or combined with conventional immunosuppressive drugs.

Outcome Variables

The response to TCZ of the different phenotypes was described as improvement or non-improvement for every manifestation at the end of follow-up of each patient. For the first condition, complete or partial response were considered when there was a definite or incomplete resolution of signs or symptoms at the end of follow-up of each patient, respectively. Remission was defined as the presence of inactive disease for at least 3 months. Progressive or relapsing symptoms, as well as stability of the disease, were

acknowledged as non-improvement. Regarding uveitis, complete response was defined as a decrease to grade 0 in the level of inflammation for anterior uveitis and vitritis along with inactive retinal vasculitis, significant decrease of macular thickening and improvement of best corrected visual acuity.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the software STATISTICA (StatSoft Inc. Tulsa, Oklahoma, USA). Results were expressed as mean \pm SD for variables with a normal distribution, or as median [25th-75th interquartile range- IQR] when they were not normally distributed. The comparison of continuous variables among time-periods was performed using the Wilcoxon signed rank test.

Results

Demographic and clinical data at TCZ onset

A total of 16 patients (10 men/ 6 women) with refractory BD were studied. The mean age was 36.5 \pm 18.2 years, and 12 patients (75%) were HLA-B51 positive. All patients had ocular manifestations (12 bilateral and 4 unilateral), with a sum of 28 affected eyes. The different uveitis patterns were the following: panuveitis (n=11; 5 with retinal vasculitis), anterior (n=3) and posterior (n=2) uveitis. In addition, 9 patients had cystoid macular edema. Other BD manifestations at TCZ onset were: oral/genital ulcers (n=10, 3 patients with only oral ulcers), arthritis (n=7), folliculitis (n=5), neurological involvement (n=5), erythema nodosum (n=3), deep venous thrombosis (n=1) and/or intestinal vasculitis (n=1). Demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table I. The median [IQR] duration of disease at the time patients first received TCZ was of 32 [18-114] months.

Treatment before TCZ

Besides glucocorticoids, all patients had received several conventional immunosuppressive drugs: methotrexate (MTX) (n=13), cyclosporine A (CsA) (n=8), azathioprine (AZA) (n=6), cyclophosphamide (n=3) and/or mycophenolate mofetil (MMF) (n=1). Additionally, all but two patients had received the following biologic agents: adalimumab (n=10), infliximab (n=7), golimumab (n=3), canakinumab (n=1), certolizumab pegol (n=1) and/or etanercept (n=1). Also, 3 patients had received treatment with colchicine (n=3) and/or thalidomide (n=1). Individual therapies are shown in Table I.

Therapy with TCZ and outcome of the different phenotypes

The main indications for TCZ administration were refractory uveitis in 14 patients and refractory neurobehçet in the remaining 2 patients (one of them with right hemiparesis and a cranial magnetic resonance that showed signs of left pseudotumor and demyelinating lesions with lymphocytic pleocytosis of the cerebrospinal fluid, and another with vascular migraine and axonal sensory polyneuropathy of her upper and lower limbs confirmed by electromyography).

TCZ was used in monotherapy in 8 patients or combined with conventional immunosuppressive drugs in 8 other patients (MTX in 3, AZA in 3, MMF in 1 and CsA in 1). TCZ was given at the standard intravenous dose (8 mg/kg/4 weeks) in 13 patients or subcutaneously (162 mg/week) in the remaining 3 patients.

After a median [IQR] follow-up of 20 [9-45] months using TCZ, most patients experienced ocular improvement (13/16, 81.25%), with complete remission in 10 (62.5%). Evolution of ocular parameters is shown in Figure 1.

Regarding the 5 patients with neurological manifestations, 3 (60%) reached a complete remission (2 patients with optic neuritis and 1 patient with right hemiparesis). A patient who suffered a stroke that was attributed to BD had a stable course. Another with axonal sensory polyneuropathy and vascular migraine suffered an infusion reaction, so the effect of anti-IL6 R could not be adequately evaluated. However, TCZ was effective in

only 2/10 patients with oral/genital ulcers. Articular manifestations improved in 4/7 patients (57.14%), with complete remission of arthritis in 2 of them. The outcome of the different BD phenotypes with TCZ therapy is individually described in Table I and shown graphically in Figure 2.

TCZ had to be withdrawn temporarily in 1 case, due to an episode of cellulitis with sepsis, and permanently in 4 cases, due to a severe infusion reaction, arthritis impairment, persistence of oral ulcers or relapsing uveitis (1 each).

Discussion

This study shows the experience with TCZ in highly refractory BD patients with different clinical manifestations. The results suggest that TCZ is effective in ocular and neurological phenotypes, whereas the mucocutaneous phenotype presents a torpid response and other manifestations have a variable evolution.

IL-6 is a pleiotropic proinflammatory cytokine that induces hepatic hepcidin and acute phase reactant production and B and T lymphocytes differentiation, among other actions. IL-6 is also implicated in the development of cardiovascular diseases. Increased concentrations of IL-6 have been detected in the vitreous fluid of patients with chronic uveitis (17) as well as in the cerebrospinal fluid of patients with BD (18-20).

TCZ is a humanized monoclonal antibody against soluble and membrane-bound IL-6 R, which has been approved for the treatment of rheumatological conditions, such as rheumatoid arthritis, giant cell arteritis and systemic and polyarticular juvenile arthritis (www.fda.gov, www.ema.europa.eu). TCZ has also shown efficacy in patients with refractory ocular inflammatory diseases (4-6, 16, 21). Moreover, it has been successfully used in critical cases of Coronavirus disease 2019 (22). However, the indication of TCZ for the treatment of BD has not yet been standardized.

Nowadays, there is a growing evidence on the existence of different phenotypes of BD with distinct clinical patterns and subsequent diverse therapeutic response (3, 23). To date, there are 3 major phenotypes recognized: the mucocutaneous and articular

phenotype, the extra-parenchymal neurological and peripheral vascular phenotype and the parenchymal neurological and ocular phenotype. Different treatment strategies have been proposed according to the predominant BD manifestations/phenotype (2, 23-26). However, to the best of our knowledge, the experience with TCZ therapy according to the different BD phenotypes is scarce. In this regard, Akiyama *et al.* have recently published a systematic literature review on TCZ effectiveness in BD (27). Although they did not provide information on new patients, they reviewed 20 articles that together included 47 BD patients treated with TCZ. The clinical manifestations at TCZ onset were: oral/genital ulcers (n=21), skin (n=14), articular (n=11), gastrointestinal (n=4), ocular (n=25), neurological (n=6), vascular (n=7) involvement and secondary amyloidosis (n=2). All of them were refractory to conventional immunosuppressive therapy and/or biologic agents. They concluded that TCZ may be effective and serve as an alternative treatment for refractory ocular, neurological, and vascular BD manifestations, as well as for secondary amyloidosis, but not for patients with mucocutaneous and joint involvement. Based on our own experience in a series of Spanish patients with BD refractory to conventional and biological therapies, we support the efficacy of TCZ in those individuals with predominant ocular and / or neurological involvement. In line with these observations, Shapiro *et al.* published the first report of administration of TCZ for the treatment of a 30-year-old man with highly refractory uveitis and recurrent meningoencephalitis due to neurobehçet, with a successful response (7). Addimanda *et al.* also reported a sustained response to TCZ of 3 patients with severe neurobehçet who did not respond to conventional immunosuppressants including anti-TNF- α drugs (8). As stated by Akiyama *et al.* in their review (27), in our series cutaneous and joint manifestations showed a variable evolution and oral/genital ulcers had a torpid course following TCZ. This could be in part explained by the critical role of IL-6 in epithelial cell homeostasis and cutaneous wound healing (28), whose IL-6 R inhibition may cause mucocutaneous impairment.

The present study may be somehow limited due to its retrospective nature. In this sense, information on activity disease scores such as the Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) was not included in this report as it was not performed in most patients. In our study TCZ was overall well tolerated with no new safety alarms detected. It should be noted that all patients had previously received several immunosuppressants, so we do not know if TCZ could have shown greater efficacy in more patients if it had been administered earlier in the course of the disease.

In conclusion, our study supports the efficacy of TCZ in refractory BD with major clinical involvement.

Acknowledgements

The authors acknowledge all the members of the participating hospitals.

References

1. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA *et al.*: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11.
2. HATEMI G, SEYAHİ E, FRESKO I *et al.*: One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 121(6): 3-17.
3. SEYAHİ E: Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14(5): 677-689.
4. CALVO-RÍO V, DE LA HERA D, BELTRÁN-CATALÁN E *et al.*: Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4 Suppl 84): S54-7.
5. ATIENZA-MATEO B, CALVO-RÍO V, BELTRÁN E *et al.*: Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology* 2018; 57(5): 856-864.

6. VEGAS-REVENGA N, CALVO-RÍO V, MESQUIDA M *et al.*: Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol* 2019; 200: 85-94.
7. SHAPIRO LS, FARRELL J, BORHANI HAGHIGHI A: Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(3): 297-8.
8. ADDIMANDA O, PIPITONE N, PAZZOLA G *et al.*: Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(4): 472-5.
9. DING Y, LI C, LIU J, *et al.*: Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behçet's disease: a single-centre experience in China. *Rheumatology* 2018; 57(11): 2057-2059.
10. CHEN J, CHEN S, HE J: A case of refractory intestinal Behçet's disease treated with tocilizumab, a humanised anti-interleukin-6 receptor antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 108(6): 116-118.
11. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–80.
12. JABS DA, NUSSENBLATT RB, ROSENBAUM JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group: Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3): 509–16.
13. GONZÁLEZ-GAY MA, GARCÍA-PORRÚA C, BRAÑAS F *et al.*: Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000; 27(3): 703-7.
14. GONZÁLEZ-GAY MA, FERNÁNDEZ CAMBLOR B, SÁNCHEZ-ANDRADE A *et al.*: Behçet syndrome and peripheral neuropathy as a possible new minor criterion. *Rev Clin Esp*. 1991; 189(3): 154-5.

15. KALRA S, SILMAN A, AKMAN-DEMIR G *et al.*: Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014; 261(9): 1662-1676.
16. SÁNCHEZ-BILBAO L, MARTÍNEZ-LÓPEZ D, REVENGA M *et al.*: Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *J Clin Med* 2020; 9(9): E2816.
17. LIN P: Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1697-702.
18. WANG CR, CHUANG CY, CHEN CY: Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10(6): 599-602.
19. HIROHATA S, TANIMOTO K, ITO K: Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 66(3): 225-9.
20. AKMAN-DEMIR G, TÜZÜN E, IÇÖZ S *et al.*: Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008; 44(3): 373-6.
21. SILPA-ARCHA S, ORAY M, PREBLE JM *et al.*: Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94(6): e400-6.
22. GONZÁLEZ-GAY MA, MAYO J, CASTAÑEDA S *et al.*: Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(7): 717-723.
23. BETTIOL A, HATEMI G, VANNOZZI L *et al.*: Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 2830.
24. HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D *et al.*: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 808–18.

25. LECCESE P, OZGULER Y, CHRISTENSEN R *et al.*: Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48(4): 752-762.
26. ESATOGLU SN, HATEMI G: Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14(5): 661-675.
27. AKIYAMA M, KANEKO Y, TAKEUCHI T: Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(4): 797-804.
28. JOHNSON BZ, STEVENSON AW, PRÊLE CM *et al.*: The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines* 2020; 8(5): 101.

Table I. Demographic and clinical characteristics of patients with Behçet's disease receiving tocilizumab therapy.

Case	Sex/age	Indication of TCZ	Combined therapy	Uveitis pattern	Neurobehçet	Oral/ genital ulcers	Articular	Cutaneous	Other (vascular, intestinal)	Follow-up	Previous therapy	
1	M/ 27	Uveitis	MTX	Posterior+CME	↑					60	MTX, CsA, CFM	
2	F/ 42	Uveitis		Panuveitis+CME	↑	Orogenital ↔		EN ↔		1	MTX, CsA, CFM, AZA, ADA, GLM	
3	M/ 50	Uveitis		Panuveitis+CME	↑	Optic neuritis ↑	Arthritis ↑			48	MTX, CsA, ADA, GLM	
4	M/ 35	Uveitis		Panuveitis,+ RV	↑	Oral ↔		Folliculitis ↔		12	MTX, CsA, AZA, MMF, IFX	
5	F/ 67	Uveitis		Panuveitis+CME +RV	↑					16	MTX, CsA, ADA, IFX	
6	M/ 31	Uveitis		Panuveitis+CME+RV	↑	Orogenital ↔		Folliculitis ↔		6	MTX, CsA, ADA	
7	F/ 22	Uveitis	CsA	Panuveitis,+CME+RV	↑					3	MTX, CsA, ADA	
8	M/ 75	Uveitis		Panuveitis+CME+RV	↑	Orogenital ↔	Arthritis ↑	Folliculitis ↔		24	MTX, CsA, ADA	
9	M/ 10	Uveitis		Anterior	↑	Hemorrhagic stroke ↔	Orogenital ↑	EN ↑		12	CANA, ETN	
10	F/ 48	Uveitis + arthritis	MTX	Anterior	↑		Orogenital ↔	Arthritis ↔	EN, folliculitis ↔	26	MTX, Colchicine, IFX, ADA, GLM	
11	M/ 16	Uveitis +neurobehçet	AZA	Panuveitis	↑	Optic neuritis ↑	Oral ↔	Arthritis ↔		42	AZA, ADA, IFX	
12	F/ 48	Uveitis + arthritis	MTX	Panuveitis	↔		Oral ↔	Arthritis ↑		13	MTX, ADA, IFX	
13	M/ 35	Uveitis	MMF	Panuveitis	↔					3	MTX, ADA	
14	M/ 66	Uveitis	AZA	Anterior	↑					38	IFX	
15	M/ 45	Neurobehçet	AZA	Panuveitis	↑	Right hemiparesis ↑	Orogenital ↑	Arthritis ↑	Deep venous thrombosis ↑	64	Colchicine, MTX, AZA	
16	F/39	Neurobehçet		Posterior	↔	ASP, vascular migraine ↔	Orogenital ↔	Arthritis ↔	Folliculitis ↔	Intestinal vasculitis ↔	96	Colchicine, Thalidomide, MTX, AZA, CFM, IFX, ADA

Atienza-Mateo et al.

↑, improvement; ↔, no improvement; ASP, axonal sensory polyneuropathy; AZA, azathioprine; CANA, canakimumab; CME, cystoid macular edema; CsA, cyclosporine A; GLM, golimumab; EN, erythema nodosum; F, feminine; M, masculine; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; RV, retinal vasculitis; TCZ, tocilizumab. Age is expressed in years and follow-up in months.

Figure 1. Evolution of ocular parameters with tocilizumab therapy. A: Anterior Chamber (AC) cells and vitritis. B: Best-corrected visual acuity (BCVA). C: Macular thickness measured in μm by optical coherence tomography (OCT). Data are expressed as mean values and compared with basal results. N represents the number of eyes with available data at each point of assessment.

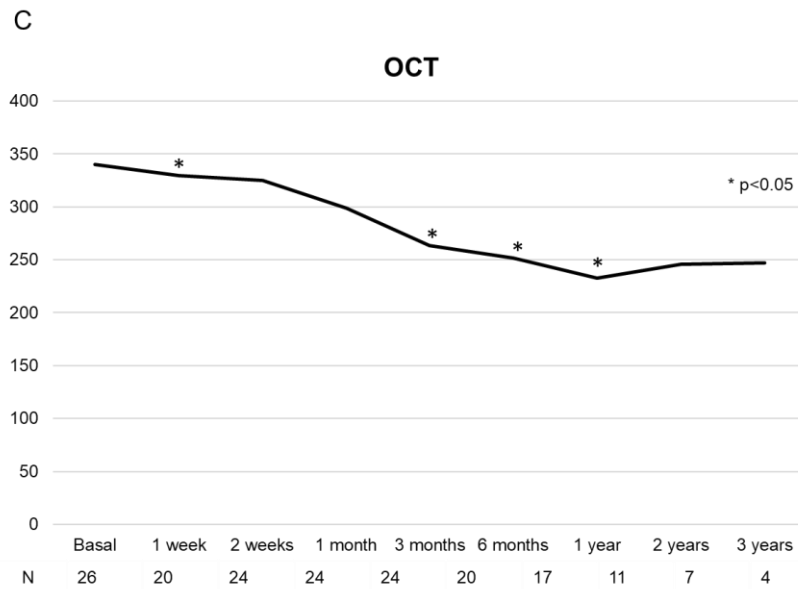
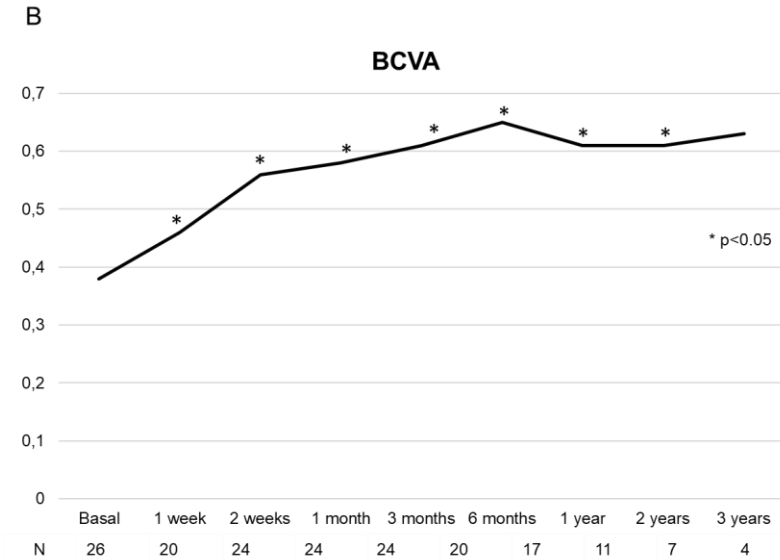
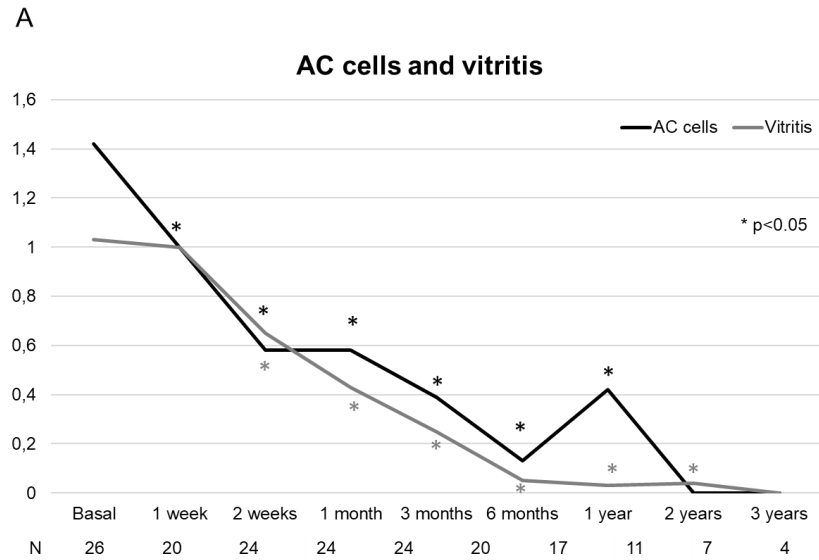
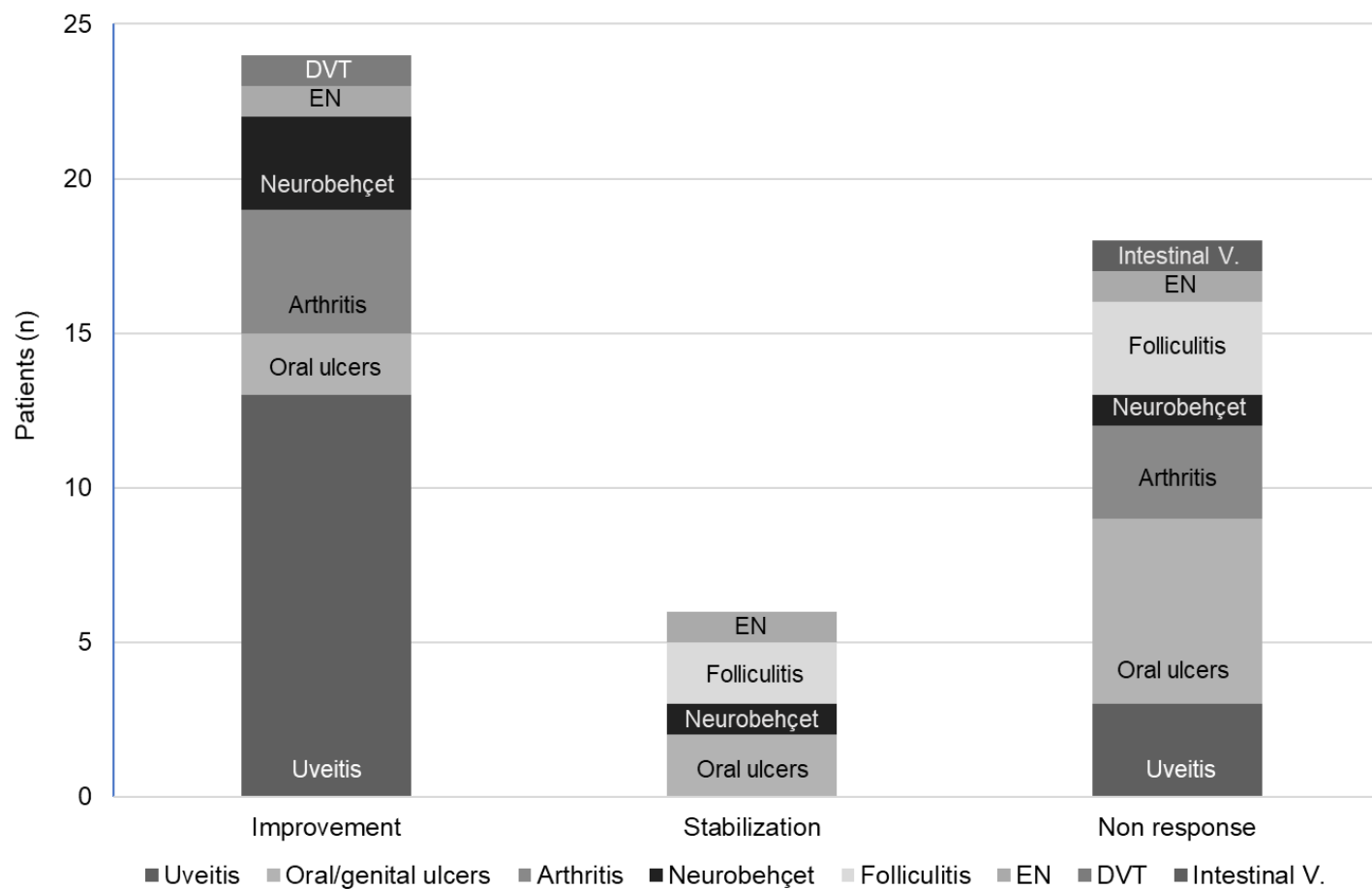


Figure 2. Outcome of the different Behçet's disease phenotypes. DVT, Deep venous thrombosis; EN, erythema nodosum; V., vasculitis.



**ANEXO II: OTROS TRABAJOS
RELEVANTES RELACIONADOS CON ESTA
TESIS EN LOS QUE HA PARTICIPADO LA
DOCTORANDA**

- * **[Artículo]** Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, Hernandez MV, Garfella MH, Pascual EV, Martínez-Costa L, Sellas-Fernández A, Cordero-Coma M, Díaz-Llopis M, Gallego R, Salom D, Ortego N, García-Serrano JL, Callejas-Rubio JL, Herreras JM, García-Aparicio Á, Maíz O, Blanco A, Torre I, Díaz-Valle D, Pato E, Aurrecochea E, Caracuel MA, Gamero F, Minguez E, Carrasco-Cubero C, Olive A, Vázquez J, Ruiz-Moreno O, Manero J, Muñoz-Fernández S, Martinez MG, Rubio-Romero E, Toyos-Sáenz de Miera FJ, López Longo FJ, Nolla JM, Revenga M, González-Vela C, Loricera J, **Atienza-Mateo B**, Demetrio-Pablo R, Hernández JL, González-Gay MA, Blanco R. *Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease*. Ophthalmology. 2018 Sep;125(9):1444-1451.

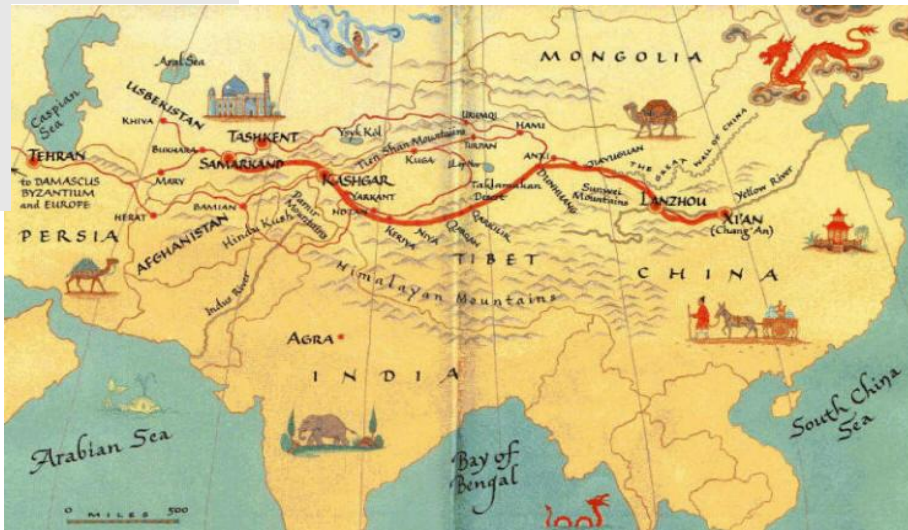
- * **[Artículo]** Vegas-Revenga N, Calvo-Río V, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Beltrán E, Valls Pascual E, Díaz-Valle D, Díaz-Cordovés G, Hernandez-Garfella M, Martínez-Costa L, Calvo I, Atanes A, Linares LF, Modesto C, González-Vela C, Demetrio-Pablo R, Aurrecochea E, Cordero M, Domínguez-Casas LC, **Atienza-Mateo B**, Martín-Varillas JL, Loricera J, Palmou-Fontana N, Hernández JL, González-Gay MA, Blanco R. *Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients*. Am J Ophthalmol. 2019 Apr;200:85-94.

- * **[Artículo]** Martín-Varillas JL, **Atienza-Mateo B**, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Adán A, Hernández-Garfella M, Valls-Pascual E, Sellas-Fernández A, Ortego N, Maíz O, Torre I, Fernández-Espartero C, Jovani V, Peiteado D, Valle DD, Aurrecochea E, Caracuel MA, García-González AJ, Álvarez ER, Vegas-Revenga N, Demetrio-Pablo R, Castañeda S, González-Gay MA, Hernández JL, Blanco R;

Ricardo Blanco on behalf of the Spanish Collaborative Group of Refractory Behçet's Disease. *Long-term Follow-up and Optimization of Infliximab in Refractory Uveitis Due to Behçet Disease: National Study of 103 White Patients*. J Rheumatol. 2021 May;48(5):741-750.

- * **[Artículo] Atienza-Mateo B**, Prieto-Peña D, Vicente-Rabaneda EF, Blanco R, González-Gay MA, Castañeda S. *Utility of Tocilizumab in Autoimmune Eye Diseases*. Expert Opin Biol Ther. Pendiente de publicación.

- * **[Comunicación oral en congreso internacional] Atienza-Mateo B**, Ferraz-Amaro I, Beltrán E, et al. OP0060 Comparative study on anti-TNF VS Tocilizumab for treatment of refractory Uveitic Cystoid Macular Edema due to Behçet's Disease. Multicenter Study Of 49 Patients. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:32.



La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica, englobada dentro del grupo de las vasculitis sistémicas de vaso de tamaño variable. Su curso es crónico, con episodios agudos intermitentes. Se caracteriza clínicamente por la presencia de úlceras orales recurrentes junto con manifestaciones sistémicas, incluyendo afectación ocular, cutánea, gastrointestinal, neurológica, vascular y/o articular. La presencia del alelo HLA-B51 confiere hasta 4 veces más riesgo de padecer la enfermedad, siendo más frecuente en los países mediterráneos que conformaban antiguamente la “Ruta de la seda”. La afectación de piel, mucosas y articulaciones pueden provocar una disminución de la calidad de vida de los pacientes, pero no producen daño permanente; mientras que la afectación ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal no tratadas correctamente pueden causar daños irreversibles e incluso la muerte. La naturaleza remitente-recurrente de la EB y las diferencias en la afectación de los distintos órganos y sistemas, así como las diferencias en el curso de la enfermedad entre sexo, edad y raza, hacen que el tratamiento deba ser individualizado. Desafortunadamente, existen pacientes que no responden o no toleran las terapias inmunosupresoras convencionales. Esta tesis nace de la necesidad de establecer la eficacia y seguridad de nuevas dianas terapéuticas, como la vía de la interleukina-6 o de la fosfodiesterasa-4, en estos pacientes, prestando especial atención a las manifestaciones refractarias más relevantes y perfilando los tipos de pacientes que mejor respondan a dichas terapias. En este sentido, la realización de estudios multicéntricos nacionales ha permitido obtener resultados más representativos de la población española.

Como conclusión final de esta tesis, destacamos que el empleo de agentes biológicos anti-TNF, tanto infliximab como adalimumab, es eficaz para el manejo de pacientes con EB y uveítis grave/ refractaria. En pacientes con uveítis altamente refractaria y fallo a terapia anti-TNF, se podría utilizar tocilizumab como una alternativa eficaz y segura. Por otro lado, los pacientes con úlceras orogenitales que no respondan al tratamiento convencional podrían beneficiarse de la administración de apremilast, incluso en combinación con distintos tratamientos empleados para otras manifestaciones de la EB. Finalmente, tocilizumab ha demostrado eficacia en el tratamiento del fenotipo clínico ocular y neurológico de la EB.