

Türkiye’de Oküler Behçet Hastalığında Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Off-Label Drug Use in Ocular Behçet's Disease in Turkey

Hanife Rahmanlar¹, Mehmet Murat Uzel^{2*}, Mehmet Çıtırık³, Ali Alkan¹, Hakkı Gürsöz¹

¹Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu Başkanlığı, Ankara

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Türkiye’de oküler Behçet hastalığı nedeniyle endikasyon dışı ilaç kullanımı için yapılan başvuruları demografik yönden değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına Türkiye genelindeki hastanelerden oküler Behçet hastalığında endikasyon dışı ilaç kullanımı (infliksimab, adalimumab, mikofenolat mofetil) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri ve başvuru gerekçeleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 124 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 32,1±7,9 yıldır. Tüm başvuruların %72,6’sı erkek iken %27,4’ü kadın idi. Başvuruların %78’i Marmara ve iç Anadolu bölgesine ait idi. Türkiye’de oküler Behçet hastalığında en fazla başvuru yapılan endikasyon dışı ilaç olarak % 75 oranıyla infliksimab ön plana çıkmaktaydı. Başvuru yapan hastaneler ele alındığında ise birinci sırayı %88 oranıyla devlet üniversiteleri alırken ikinci sırada % 6,5 oranıyla eğitim ve araştırma hastaneleri ön plana çıkmaktaydı.

Sonuç: Endikasyon dışı ilaç kullanımı ile ilgili demografik verilerin incelenmesi bu konudaki verilerin belirlenmesi ilaç tercihleri doğrultusunda mevzuatta gerekli kolaylıkların sağlanması açısından yönlendirici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Demografik özellikler, endikasyon dışı ilaç kullanımı, oküler Behçet hastalığı

ABSTRACT

Objectives: To assess demographic characteristics in patients with ocular Behçet’s disease who use off-label drugs in Turkey.

Materials and Methods: The applications for off-label drug use (infliximab, adalimumab, mycophenolat mofetil) from hospitals in Turkey to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency from January to December 2013 were evaluated retrospectively. The files of the cases were evaluated in terms of demographic data, previous treatment regimens and reasons for referral.

Results: The study included 124 patients who were admitted for off-label drug use. The mean age of the patients was 32.1 ± 7.9 years. While 72.6% of all applications were male, 27.4% were female. Seventy-eight percent of the applicants were from Marmara and Central Anatolia. Infliximab was the most applied off-label drug in ocular Behçet’s disease at a rate of 75% in Turkey. When the hospitals that applied were taken, the state universities took the first place with a ratio of 88% and the education and research hospitals came to the fore with a 6.5% rate.

Conclusion: Examination of demographic data on off-label drug use can be a guide in terms of providing the necessary convenience in legislation in line with drug preferences.

Key Words: Demographic characteristics, Ocular Behçet's disease, demographic characteristics, off-label drug use

Giriş

Endikasyon dışı ilaç kullanımı; ilaçların ruhsatlarında belirtilen kullanım alanları, kullanım şartları (doz, süre vb.) veya yaş aralığının dışında kullanılmasını ifade etmektedir (1,2). Ülkemizde ve dünyada kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Literatür bilgisi doğrultusunda belirli bir hastalıkta

ruhsatlandırılmış ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda endikasyon dışı ilaç kullanılabilir.

İlaç ruhsatı prosedürü oldukça pahalı ve karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle ilaç firmaları ilaç ruhsatı başvurularında ilacın birincil kullanım alanı ile ilgili başvuruda bulunmaktadır (2). Klinik uygulamada ise belirli bir endikasyon için ruhsatlandırılan bir

*Sorumlu Yazar: Mehmet Murat Uzel, Balıkesir University, Department of Ophthalmology, Paşaköy Mahallesi, Bigadiç yolu üzeri, 10145 Balıkesir Merkez/Altıeylül/Balıkesir
E mail: drmuraturzel@yahoo.com, Tel: 90-266-6121461, Faks: 90-266-6121459

ORCID ID: Hanife Rahmanlar: 0000-0002-4990-1008, Mehmet Murat Uzel: 0000-0002-7420-8934, Mehmet Çıtırık: 0000-0002-0558-5576, Ali Alkan: 0000-0002-8253-5046, Hakkı Gürsöz: 0000-0002-4175-6432

Geliş Tarihi: 10.09.2020, Kabul Tarihi: 02.02.2021

ilaç, ruhsat konusu endikasyon dışındaki birçok hastalığın tedavisi için kullanılabilir. Bu tür bir kullanım, hekim için ciddi riskleri de beraberinde getirebilmektedir. Bu nedenle, endikasyon dışı ilaç kullanımından doğan zararlardan hukuki sorumluluğu ne zaman ve hangi şartlar altında hekimin ve/veya ilaç üreticisinin taşıyacağına belirlenmesi büyük önem arz eder (2,3).

Endikasyon dışı ilaç kullanımı oftalmoloji alanında birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Korneal enfeksiyonlar ve endoftalmi gibi durumlarda güçlendirilmiş antibiyotiklerin kullanımı, cerrahi müdahalelerde intraoküler ve perioküler lokal anestezi ve antibiyotik uygulamaları, oküler mantar enfeksiyonlarında intraoküler ve perioküler antifungal ilaç uygulamaları, glokom cerrahisinde mitomisin-c ve 5-florourasil gibi antimetabolit ilaç uygulamaları ve Behçet hastalığı göz tutulumu için kullanılan immünsupresif ve immünmodülatör ilaç kullanımı gibi oftalmolojide endikasyon dışı ilaç kullanım örnekleri mevcuttur. Ayrıca, retinal hastalıkların tedavisinde intravitreal enjeksiyonların kullanımıyla birlikte endikasyon dışı ilaç kullanım uygulamaları daha da yaygınlaşmıştır.

Behçet hastalığında göz bulgularının tedavisinde amaç inflamasyonu baskılamak, atakları azaltmak ve oküler hasarı en aza indirmektir. Ruhsatlandırılmış ilaçlara yeterli yanıtın alınmadığı durumlarda İnterferon- α ve TNF- α inhibitörleri immünsupresif ajanlara dirençli oküler Behçet olgularında kullanılan alternatif ilaçlardır (4,5). İnterferonlar immünomodülatuar etkisi nedeniyle dirençli Behçet olgularında endikasyon dışı başvuru gereksinimi olmaksızın kullanılmaktadır (6). İnfliksımab, TNF- α molekülüne bağlanarak bu molekülün TNF- α reseptörlerine bağlanmasını engellemekte ve arka üveit, retinal vaskülit ile maküla ödemi olan dirençli Behçet olgularında kalıcı remisyon sağlamak için endikasyon dışı ilaç kullanımı tercih edilebilmektedir (5,7,8). Diğer bir Anti-TNF ajanı olan adalimumab noninfeksiyöz orta, posterior ve panüveitlerde, randomize çift kör faz III çalışmalarında etkinlik gösterdiği kanıtlanmış bir biyolojik ajandır. Literatürde Behçet hastalarında etkinliğini gösteren bir çok çalışma yer almaktadır (9). Mikofenolat mofetil, inosin-5 monofosfat dehidrojenazın seçici, güçlü ve geriye dönüştürülebilir (reversible) inhibitörü olup Guanozinin de novo sentezini bloke eder ve böylece B ve T lenfositlerinin proliferasyonunu önler. Özellikle nöro-behçette kullanımı ile ilgili literatür bilgisi bulunmaktadır (10).

Bu çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına oküler Behçet hastalığı tedavisi için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılan olguların demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu klinik çalışmada 1 Ocak-31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına, Türkiye genelindeki hastanelerden oküler Behçet hastalığında endikasyon dışı ilaç kullanımı (infliksımab, adalimumab, mikofenolat mofetil) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığından yazılı izin alındıktan sonra Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni (49/12 karar numarası ile 16.04.2018 tarihinde) alındı. Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri ve başvuru gerekçeleri açısından değerlendirildi.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) sürüm 22.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 124 hastanın verileri incelendi. Demografik veriler tablo 1'de gösterilmektedir. Bu verilere göre başvuruda ortalama yaş $32,1 \pm 7,9$ yıldır. Tüm başvuruların %72,6 sı erkek iken %27,4 ü kadın idi.

Türkiye'nin 7 bölgesinden yapılan başvuru değerlendirmesinde başvuruların yaklaşık %78'i Marmara ve iç Anadolu bölgesine ait idi. Marmara ve iç Anadolu bölgesi başvuruları da birbirine yakın oranlarda olarak tespit edildi (Şekil 1).

Türkiye'de oküler Behçet hastalığında en fazla başvuru yapılan endikasyon dışı ilaç olarak %75 oranıyla infliksımab ön plana çıkmaktaydı. Bunu adalimumab ve mikofenolat mofetil sırayla takip etmekteydi (Şekil 2).

Başvuru yapan hastaneler ele alındığında ise birinci sırayı %88 oranıyla devlet üniversiteleri alırken

Tablo 1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı demografik özellikleri

	İnfliksımab grubu n=93	Adalimumab grubu n=22	Mikofenolat mofetil grubu n=9	Toplam n=124
Ortalama Yaş	33,2±7,7	26,4±8,9	33,5±7,6	32,1±7,9
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	22/71	10/12	2/7	34/90
	Marmara	5	3	49
	İç Anadolu	6	3	48
Talep edilen bölge	Ege	11	1	21
	Güneydoğu	-	-	3
	Doğu Anadolu	-	2	2
	Karadeniz	-	-	1
	Akdeniz	-	-	-
	Devlet üniversitesi	79	22	109
Talep edilen hastane	Eğitim Araştırma Hastanesi	8	-	8
	Vakıf üniversitesi	3	-	3
	Devlet Hastanesi	2	-	2
	Özel Hastane	1	1	2

ikinci sırada %6,5 oranıyla eğitim ve araştırma hastaneleri ön plana çıkmaktaydı.

Grupların önceki tedavi rejimleri ve başvuru gerekçeleri sırasıyla Şekil 3 ve Şekil 4 de belirtilmektedir. Buna göre başvuru gerekçesi olarak ilk sırayı %71,7 oranıyla tedavi direnci alırken ikinci sırayı %28,3 oranıyla diğer ilaçların kullanımına bağlı yan etki bulunmaktaydı. Ayrıca tedavi rejimleri değerlendirilmesinde %86,6 hasta oral steroid+siklosporin+azatiopürin kullanımı sonrası başvuru yapmışken %50 hasta bunlara ilaveten interferon kullanımı sonrası başvuru yapmıştı.

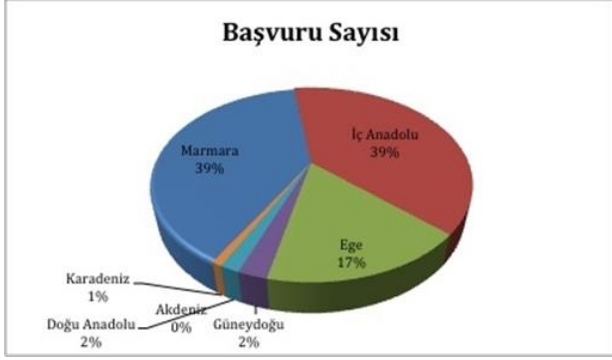
Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 124 hastanın %72,6'sı erkek idi. Başvurular özellikle Marmara (%39) ve iç Anadolu (%39) bölgelerine aitti. En fazla başvuru yapılan endikasyon dışı ilaç %75'lik oranla infliksimabtı. Devlet üniversiteleri (%88) ve eğitim araştırma hastaneleri (%6.5) endikasyon dışı ilaç başvurularının yapıldığı başlıca kurumlardı.

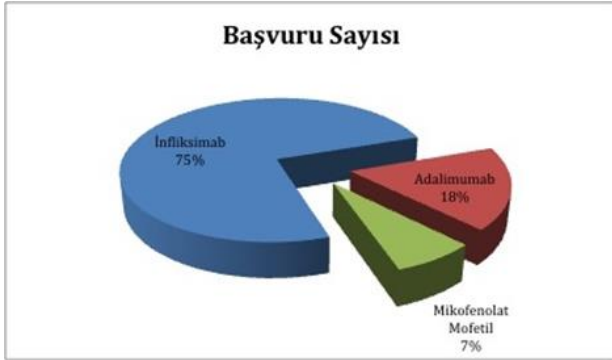
Oküler Behçet hastalığı, kalıcı bir göz hasarına ve hatta görme kaybına yol açabilen, tekrarlayıcı bir hastalıktır. Literatürde tedavi modalitelerini karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır (11-14). Fakat hastalığın doğası nedeniyle karşılaştırmalı geniş

serili çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle hangi tedavi rejiminin en iyisi olduğunu göstermek oldukça zordur. Avrupa Romatizma ile Mücadele Liginin (EULAR) önerisine göre arka segmenti etkileyen Behçet hastalığında azatiopürin veya siklosporin-A başlangıç tedavi rejiminde olmalıdır (15). Tedaviye dirençli hastalarda interferon-alfa veya monoklonal anti-TNF antikoru tavsiye edilmektedir (15). Sistemik glukokortikoidler sadece azatiopürin veya diğer sistemik immünsüpresiflerle birlikte kullanılmalıdır (15). Akut ve şiddetli görme azlığı tehlikesi olan hastalarda başlangıç veya tekrarlayan atağı ile başvuran hastalar, yüksek doz glukokortikoidler, infliximab veya interferon-alfa ile tedavi edilmelidir (15). İntravitreal glukokortikoid enjeksiyonu, sistemik tedaviye ek olarak tek taraflı alevlenme olan hastalarda bir seçenektir (15). Mikofenolat mofetil ise daha çok nöro-behçetle birliktelik gösteren durumlarda tavsiye edilmektedir (10). İnterferon- α (IFN), tedavi kesildikten sonra da devam eden uzun süreli remisyon sağlamaktadır. IFN, ülkemizde Behçet tedavi algoritmasında konvansiyonel tedaviye cevapsızlık ya da intolerans durumunda öncelikli tedavi seçeneği olup endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu gerektirmeden kullanılabilir (16).

Ülkemizde endikasyon dışı ilaç kullanımı Avrupa Birliği ülkelerinde olduğu gibi sadece hekimin tercihine bırakılmamış ve devlet tarafından denetim altına alınmıştır. Hastalıkların tedavisinde



Şekil 1. Bölgelere Göre Başvuru Sayısı

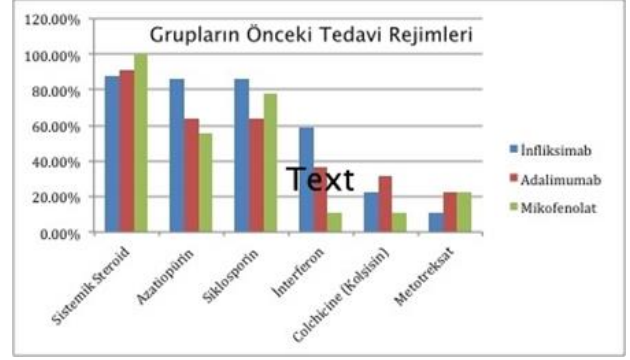


Şekil 2. Başvuruda Bulunulan İlaç Sayısı

onaylı ilaçlara yanıt alınamaması durumunda hastanın aydınlatılmış onamı ile birlikte endikasyon dışı ilaç kullanılabilir. Dünyada endikasyon dışı ilaç kullanım oranı %21'dir (17). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın sonucuna göre ülkemizde Behçet hastalığı için endikasyon dışı ilaç kullanım başvuruları genellikle 25-35 yaş aralığındaki hasta grubu için yapılmaktadır. Erkek hasta grubu çoğunluğu oluşturmaktadır. Genelde iki taraflı göz tutulumu bulunan hastalar için başvuru yapılmaktadır. Başvurular çoğunlukla Marmara, İç Anadolu ve Ege bölgelerindeki devlet üniversitesi hastanelerinden gerçekleştirilmektedir.

Özellikle Marmara, iç Anadolu ve Ege bölgelerinde gelişmiş üniversite ve eğitim araştırma hastanesi kliniklerinde gittikçe artan oranlarda endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılmaktadır. Erkek hastaların tedaviye direncinin daha fazla olması nedeniyle erkek hastalar için başvurunun daha fazla olduğu gözlenmektedir(18). Çalışmamızın diğer bir önemli sonucu hiç IFN kullanılmayan hastalarda da önemli oranlarda (%50) endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuru yapıldığıdır. IFN'nin Behçet tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır(19-21). Hastalarda remisyon sağlamada başarılı bir ilaç olduğu bildirilmektedir (19-21). Her ne kadar karşılaştırmalı çalışmalar IFN ve anti-TNF'ler



Şekil 3. Grupların Önceki Tedavi Rejimleri



Şekil 4. Grupların başvuru gerekçeleri

arasında tercih konusunda net bir bilgi sağlamasa da uzun ilaç başvuru prosedürüne gerek kalmaması IFN'nin bir avantajıdır(14). Fakat IFN'nin de endikasyon dışı ilaç olduğu fakat bakanlıktan onaylı izin gerekmediği göz ardı edilmemelidir. Yapılan bir çalışmada adalimumab ve infliximabın benzer etki profiline sahip olduğu belirtilmiştir (22). Tedavi etkinliğinin yeterli olmadığı durumlarda değiştirilerek kullanılabilir. Ülkemizde incelenen tarihte infliximab tercihi ön plana çıkmaktadır. Mikofenolat mofetil ise özellikle nörolojik tutulumu belirgin olan sınırlı hasta grubunda tercih edilmiştir. Başvuru yapan hastaneler açısından yapılan değerlendirmede birinci sırayı %88 oranıyla devlet üniversitelerinin aldığı gözlenmektedir. Bu durumun gerekçesi olarak dirençli hastaların daha çok bu kurumlara başvuru yapması ve yönlendirilmesiyle ilgili olduğu söylenebilir.

Ülkemizde İnfliksımab, 28.11.2018 tarihinden itibaren geçerli olan "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ek onayı alınmadan kullanılacak endikasyon dışı ilaç listesi"ne girmiş ve dirençli Behçet hastalığı ile ilişkili üveitlerde onay alınmadan kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca 28.12.2018 tarihinde yayınlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde değişiklik yapılmasına dair tebliğin 12. Maddesinin 12. bendi gereğince 2 yaşından itibaren çocuklarda ve yetişkinlerde non-enfeksiyöz üveitlerde

Adalimumab kullanımı sağlık uygulama tebliği kapsamında yer almaya başlamış ve başvuru yapılmadan reçete ve sağlık kurulu raporu ile doğrudan eczaneden temin edilebilmeye başlanmıştır. Mikofenolat mofetil ise halen endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılarak Behçet üveitinde kullanılabilir.

Ek onay alınmadan kullanılacak endikasyon dışı ilaç listesi (EK-4) Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun ortak kararıyla yapılmaktadır. Bakanlığın EK-4 listesinde ilacın olması, ilacı kullanan hekim için ve ilaca ulaşmaya çalışan hasta için önemli bir kolaylıktır. Fakat bu durum hekimi medikolegal açıdan kısmen rahatlatır da tamamen sorunsuz hale getirmemektedir. Yani sorumluluk hala hekimdedir. Zira EK-4 listesinde yer alan ilaçlar için hekimin sorumlu olmamasını ifade eden bir yargı kararı ve görüşü henüz bulunmamaktadır.

Sonuç olarak ülkemizdeki endikasyon dışı ilaç kullanımı ile ilgili demografik verilerin incelenmesi; tercihlerin belirlenmesi ve düzenli kaydı, detaylı araştırmaların yapılması ve bir strateji belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Örneğin tedaviye dirençli hastaların en fazla yönlendirildiği ve bu amaçla en fazla endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapan Kurum ve kuruluşlar için mevzuatta kolaylık sağlanmasının gerekliliği ön plana çıkmaktadır.

Etik Kurul Onayı: TCSB SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 49/12 karar numarası ile 16.04.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Onay: Tüm dosya incelemeleri için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığınca onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından beyan edilecek çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Hiçbir kurum ve kuruluştan hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1427-1429.
2. Özcan Büyüktanır BG, Karaosmanoğlu DO. Endikasyon Dışı (off-label) İlaç Kullanımından Doğan Zararlardan İlaç Üreticisinin ve Hekiminin Hukuki Sorumluluğu. *İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi* 2017; 8(1): 153-198.
3. Yüzbaşıoğlu E. Endikasyon Dışı Tedavi ve Dünyada Durum. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2015; 8(1): 121-124.
4. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(6): 837-844.
5. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(6): 845-850.
6. Liu X, Yang P, Wang C, Li F, Kijlstra A. IFN-alpha blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(2): 293-298.
7. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009; 16(4): 219-224.
8. Hamza MM, Macky TA, Sidky MK, Ragab G, Soliman MM. Intravitreal Infliximab In Refractory Uveitis in Behçet's Disease: A Safety and Efficacy Clinical Study. *Retina* 2016; 36(12): 2399-2408.
9. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology* 2018; 125(9): 1444-1451.
10. Shugaiv E, Tüzün E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(4 suppl 7): 64-67.
11. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(10): 1528-1534.
12. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev* 2018; 17(6): 567-575.
13. Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20(3): 193-197.
14. Kotter I, Deuter C, Stubiger N, Zierhut M. Interferon-a (IFN-a) application versus tumor necrosis factor-a antagonism for ocular Behçet's disease: focusing more on IFN. *J*

- Rheumatol 2005; 32(8): 1633; author reply 1634.
15. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 808-818.
 16. Eser Öztürk H, Süllü Y. Behçet hastalığına bağlı üveitin tedavisinde interferonlar. *Güncel Retina* 2018; 2(4): 352-357.
 17. Jung K, LePendu P, Chen WS, Iyer SV, Readhead B, Dudley JT, et al. Automated detection of off-label drug use. *PLoS One* 2014; 9(2): e89324.
 18. Ucar-Comlekoglu D, Fox A, Sen HN. Gender Differences in Behçet's Disease Associated Uveitis. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 820710.”
 19. Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, Weschler B, LeHoang P, Bodaghi B. Long-term Efficacy of Interferon in Severe Uveitis Associated with Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25(1): 76-84.
 20. Yalçındağ FN, Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behçet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28(4): 439-443.
 21. Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stöbiger N, Kötter I. Long-term remission after cessation of interferon- α treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2796-805.
 22. Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L et al. French Uveitis Network. Inliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(6): 1522-1530.