

DERLEME

Makale No: 77

Nöroimmünolojik Hastalıklarda İnterlökin-6 Blokerlerinin Kullanımı

Clinical Use of Interleukin-6 Blockade in Neuroimmunological Disorders

📧 Merve ERDAL^{1#}, 📧 Aylin ARI^{1#}, 📧 Ahmed Serkan EMEKLİ², 📧 Nihan ÇARÇAK YILMAZ¹, 📧 Murat KÜRTÜNCÜ²

Bu yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

¹İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnterlökin-6 (IL-6), immün düzenleme, konak savunması ve doku onarımında kritik rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) IL-6; klasik sinyal yolları, trans-sinyalizasyon ve trans-prezantasyon mekanizmaları aracılığıyla bağlama bağlı olarak hem nöroprotektif hem de nöroenflamatuvar etkiler gösterebilir. Özellikle IL-6'nın kalıcı ve kontrolsüz aşırı ekspresyonu, kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünün bozulmasına, glial hücre aktivasyonuna ve kronik enflamasyonun artmasına yol açarak çeşitli nörolojik hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

Bu derlemenin amacı, IL-6'nın nöroenflamatuvar süreçlerdeki rolünü ve farklı nörolojik hastalıklardaki klinik yansımalarını kapsamlı biçimde değerlendirmektir. Çalışmada özellikle IL-6 inhibitörlerinin, başta tosilizumab ve satralizumab olmak üzere, terapötik potansiyeli ve güvenlik profili ele alınmıştır. Nöromiyelit Optik Spektrum Hastalığı (NMOSH), miyelin oligodendrosit glikoprotein ilişkili hastalık (MOGAD), otoimmün ensefalit (OE), nöro-Behçet hastalığı (NBH), miyastenia gravis (MG), epilepsi, multipl skleroz (MS) ve Alzheimer hastalığı (AH) başlıca incelenen klinik tablolar arasında yer almaktadır.

Klinik çalışmalar, IL-6 reseptör blokajının özellikle NMOSH'de atak oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını ve bu doğrultuda düzenleyici onayların alındığını göstermiştir. Ayrıca tedaviye dirençli MOGAD, epilepsi ve diğer otoimmün nörolojik hastalıklarda umut verici endikasyon dışı kullanım sonuçları bildirilmiştir. Bununla birlikte IL-6 inhibisyonu; ciddi enfeksiyonlar ve paradoksal enflamatuvar reaksiyonlar gibi önemli riskler de taşımaktadır.

IL-6 yollarının hedeflenmesi, nöroimmünoloji alanında özellikle dirençli olgularda yeni tedavi seçenekleri sunarak önemli bir ilerleme sağlamaktadır. Gelecekteki araştırmaların, geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar ile KBB'nı aşabilen ve MSS'ye özgül etkinlik gösterebilen IL-6 inhibitörlerinin geliştirilmesine odaklanması gerekmektedir. Ayrıca yüksek maliyet ve erişilebilirlik sorunları, bu tedavilerin yaygın klinik uygulamasının önündeki temel engeller arasında yer almaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnterlökin-6, nöroenflamasyon, satralizumab, tosilizumab

ABSTRACT

Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine that plays a critical role in immune regulation, host defense, and tissue repair. Within the central nervous system (CNS), IL-6 contributes to both neuroprotection and neuroinflammation, depending on the signaling pathway involved; classic signaling, trans-signaling, or trans-presentation. Dysregulation of IL-6, particularly through sustained overexpression, disrupts the blood-brain barrier (BBB) integrity, promotes glial activation, and amplifies chronic inflammation, thereby contributing to the pathophysiology of numerous neurological disorders.

This review aims to evaluate the role of IL-6 in neuroinflammatory processes and its clinical implications across a spectrum of neurological diseases. It focuses on the therapeutic potential and safety profile of IL-6 inhibitors, particularly tocilizumab and satralizumab. Key conditions discussed include neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSH), myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease (MOGAD), autoimmune encephalitis (AE), neuro-Behçet's disease

(NBD), myasthenia gravis (MG), epilepsy, multiple sclerosis (MS), and Alzheimer's disease (AD).

Clinical trials have demonstrated the efficacy of IL-6 receptor blockade in reducing relapse rates in NMOSH, leading to regulatory approvals. Promising off-label results have also been reported in treatment-resistant cases of MOGAD, epilepsy, and autoimmune conditions. However, IL-6 inhibition carries risks such as serious infections and paradoxical inflammatory reactions.

Targeting the IL-6 pathway represents a significant advancement in neuroimmunology, offering new therapeutic opportunities for otherwise refractory conditions. Future research should focus on large-scale randomized controlled trials and the development of IL-6 inhibitors capable of crossing the BBB to enhance CNS-specific efficacy. Cost-related accessibility also remains a major challenge for broader clinical application.

Keywords: Interleukin-6, neuroinflammation, satralizumab, tocilizumab

Cite this article as: Erdal M, Ari A, Emekli AS, Çarçak Yılmaz N, Kürtüncü M. Clinical Use of Interleukin-6 Blockade in Neuroimmunological Disorders. Arch Neuropsychiatry 2026;63:482-494. doi: 10.29399/npa.29355

Yazışma Adresi: Murat Kürtüncü, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** murat.kurtuncu@istanbul.edu.tr

Geliş Tarihi: 09.02.2026, **Kabul Tarihi:** 11.04.2026, **Yayın Tarihi:** 17.07.2026

© Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

Öne Çıkan Noktalar

- IL-6, NMOSH tedavisinde onaylı ve etkili bir terapötik hedeftir.
- IL-6 blokajı nöroenflamasyonu baskılayarak nöronları koruyabilir.
- IL-6 blokajı nörolojik hastalıkların tedavisinde yeni bir odak noktasıdır.

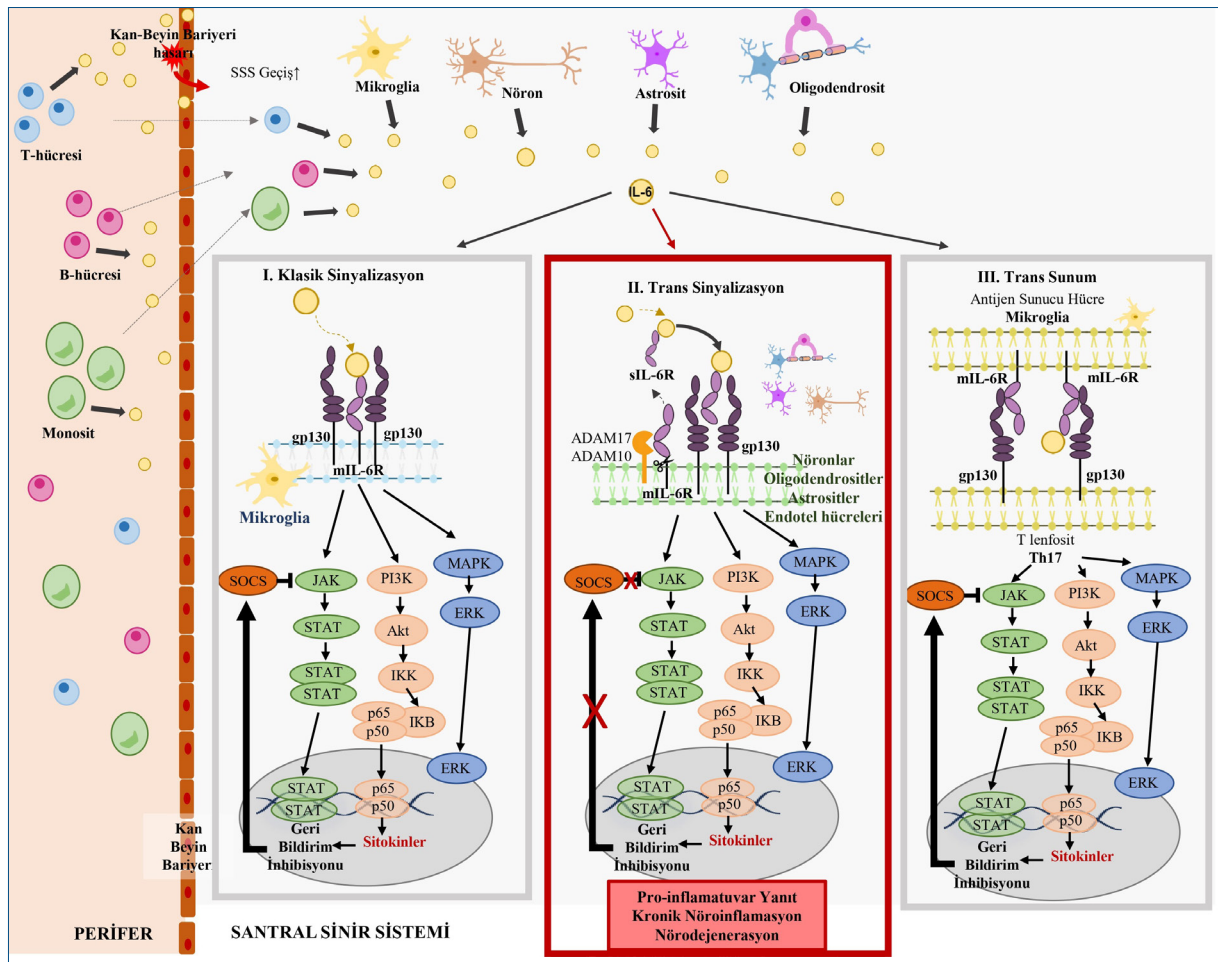
GİRİŞ

İnterlökin-6 (IL-6), konakçı savunma mekanizmalarında ve doku onarımında hayati bir rol oynayarak bağışıklık tepkilerini kolaylaştıran ve homeostazın korunmasına yardımcı olan çok işlevli bir sitokindir. Bununla birlikte, IL-6'nın disregülasyonu veya sürekli aşırı üretimi olumsuz etkiler

yol açabilir. IL-6'nın kronik aşırı ekspresyonunun, kan-beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünü bozduğu, glial hücre aktivasyonunu şiddetlendirdiği ve nöroenflamatuvar yanıtları artırdığı; ve böylelikle Nöromiyelit Optik Spektrum Hastalığı (NMOSH), multipl skleroz (MS), miyastenia gravis (MG), otoimmün ensefalit (OE), epilepsi ve Alzheimer hastalığı (AH) dâhil olmak üzere çeşitli nöroimmün ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (1). Bu derleme, IL-6'nın nöroenflamasyonu düzenlemedeki rolünü ve çeşitli nörolojik bozuklukların patofizyolojisine katkısını incelemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, bir tedavi stratejisi olarak IL-6'yı hedef almanın olanaklarını araştırmaktadır.

NÖROLOJİK BOZUKLUKLARIN PATOFİZYOLOJİSİNDE IL-6 SİNYALİZASYONUNUN ROLÜ

IL-6, 184 amino asitten oluşan, 26 kDa ağırlığında, salgılanan küçük bir polipeptittir ve iki N-glikozilasyon bölgesi ile dört sistein kalıntısı ile karakterize edilir. B ve T lenfositleri, makrofajlar (örn. mikrogliya),



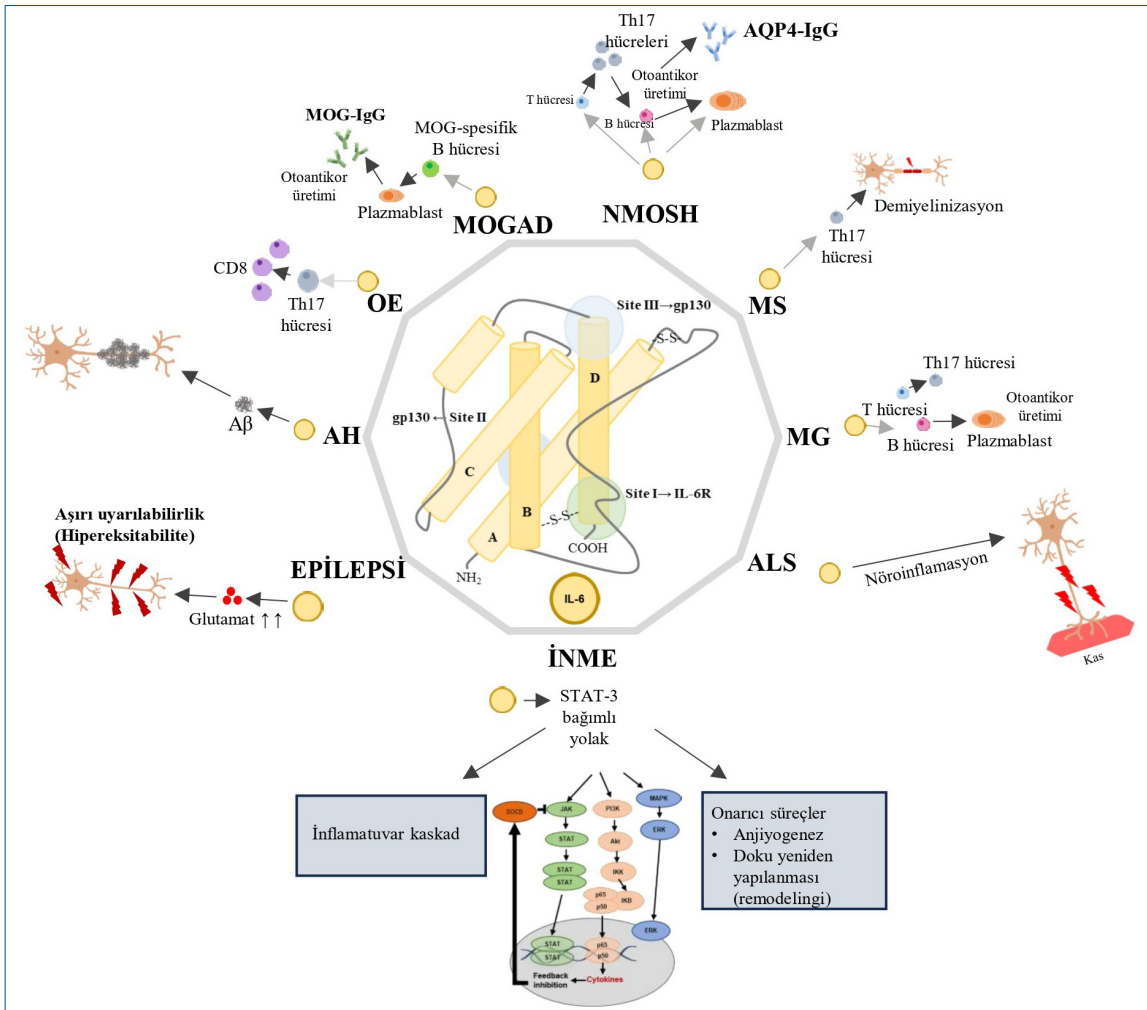
Şekil 1. İnterlökin 6 sinyal yolları (ADAM10/17: bir disintegrin ve metalloproteinaz 10 ve 17; AH: Alzheimer hastalığı; MSS: merkezi sinir sistemi; gp130: glikoprotein 130; IL-6: interlökin-6; JAK1/2: janus kinaz 1 ve 2; MAPK: mitojenle aktive olan protein kinaz; mIL-6R: membrana bağlı IL-6 reseptörü; PI3K/Akt: fosfatidilinozitol 3-kinaz / protein kinaz B yolağı; sIL-6R: çözünür IL-6 reseptörü; STAT3: sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü 3). IL-6, periferik bağışıklık aktivasyonu ile MSS sinyalizasyonu arasındaki karmaşık etkileşim yoluyla düzenlenen, nöroenflamasyonun kilit bir pleiotropik aracısı olarak işlev görür. Sistemik IL-6, T hücreleri, B hücreleri ve monositler dâhil olmak üzere periferik immün popülasyonlar tarafından sentezlenir; bu periferik sitokinlerin yüksek seviyeleri, KBB'nin bozulmasına katkıda bulunarak, enflamatuvar mediyatörlerin ve immün hücrelerin MSS'ye penetrasyonunu kolaylaştırır. MSS içinde, IL-6 mikrogliya, nöronlar, astrositler ve oligodendrositler tarafından lokal olarak üretilir ve bu da enflamatuvar ortamı daha da güçlendirir. IL-6'nın biyolojik etkileri üç farklı mekanizma aracılığıyla gerçekleşir: I. Klasik sinyalizasyon, IL-6'nın mIL-6R'ye bağlanarak, her yerde eksprese edilen gp130'u aktive etmesi ve dimerize etmesiyle gerçekleşir. Bu yol, mIL-6R'yi eksprese eden hücrelerle (örn. hepatositler ve spesifik lökosit alt grupları) sınırlıdır; MSS içinde, mikrogliya temel olarak bu mekanizma yoluyla yanıt vererek homeostatik ve akut faz yanıtlarına aracılık eder. II. Trans-sinyalizasyon, IL-6'nın biyolojik etki alanını büyük ölçüde genişletir ve kronik enflamasyon, nöroenflamasyon ve doku patolojisini tetikleyen baskın yol görevi görür. IL-6, temel olarak ADAM10 ve ADAM17 tarafından mIL-6R'nin parçalanması yoluyla oluşan sIL-6R'ye bağlanarak; endotel hücreleri, astrositler, oligodendrositler ve nöronlar dâhil olmak üzere neredeyse tüm hücrelerdeki gp130'u aktive eden bir kompleks oluşturur. Multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi çoğu nörolojik bozuklukta; trans-sinyalizasyon IL-6'nın patojenik etkilerine aracılık ederek kronik enflamasyonu, nöronal disfonksiyonu ve KBB bozulmasını teşvik eder. III. Trans-sunum, antijen sunan hücreler üzerindeki IL-6'ya bağlı mIL-6R'nin doğrudan gp130 eksprese eden T hücrelerine sinyal göndermesini içerir; bu durum T hücreleri farklılaşmasını destekler ve MSS otoimmünitesine katkıda bulunur. Tüm üç yolak JAK1/2'yi aktive ederek STAT3 fosforilasyonuna yol açar ve ayrıca MAPK ve PI3K/Akt kaskadlarını da aktive eder. Fosforile olmuş STAT3 homodimerleri, hedef gen ekspresyonunu düzenlemek üzere çekirdeğe translokasyon eder. Özetle; klasik sinyalizasyon baskın olarak fizyolojik ve homeostatik fonksiyonları desteklerken, trans-sinyalizasyon MSS ve sistemik hastalıklarda patojenik ve enflamatuvar yanıtları yönlendirir; trans-sunum ise T hücreleri aracılı immünite ve otoimmüniteyi kolaylaştırır. Bu durum, söz konusu yolların sağlıkta ve nörolojik bozukluklardaki tamamlayıcı ve bağlam bağımlı rollerini vurgulamaktadır.

fibroblastlar ve dendritik hücreler dâhil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen pleiotropik bir sitokin olan IL-6, bağışıklık ve enflamatuvar yanıtları koordine eder. Patojenler tarafından Toll benzeri reseptörlerin aktivasyonu üzerine, miyeloid hücreler IL-6 salgılar; bu da B hücresinin plazma hücrelerine farklılaşmasını teşvik eder ve antikor üretimini artırır (2).

Merkezi sinir sistemi (MSS) içinde nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia IL-6 üretirken, epitel hücreleri ve makrofajlar hem MSS hem de periferik sinir sistemi (PSS) içinde bu maddenin sentezine katkıda bulunur (3). IL-6, KBB bütünlüğünü destekler, nöroenflamasyonu düzenler ve nöronal hayatta kalmayı, nörojenез ve sinaptik plastisiteyi teşvik eder (4). Sürekli IL-6 aşırı ekspresyonu, KBB bütünlüğünü bozar, glial aktivasyonu güçlendirir ve nöroenflamasyonu sürdürür, bu da nörodejeneratif ve nöroimmünolojik hastalıklara katkıda bulunur (4,5).

IL-6, membrana bağlı IL-6 reseptörlerine (mIL-6R) veya çözünür IL-6 reseptörlerine (sIL-6R) bağlanarak sinyal iletir; sinyal iletimi, glikoprotein

(gp) 130 homodimerleri veya heterodimerleri aracılığıyla gerçekleşir. Klasik IL-6 sinyalizasyonu mIL-6R eksprese eden hücrelerle sınırlıyken, trans-sinyalizasyon ve trans-sunum, IL-6 aktivitesini çözünür veya hücre tarafından sunulan reseptör mekanizmaları yoluyla neredeyse tüm gp130 eksprese eden hedeflere genişletir (6). Bu sinyaller; gen ekspresyonunu ve akut faz reaksiyonları ile enflamatuvar süreçler için temel olan hücrel yanıtları düzenleyen Janus Kinaz Ailesi/Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK/STAT), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) kaskadı ve fosfoinozid 3-kinaz (PI3K/Akt) yolu aracılığıyla ana hücre içi kaskadları aktive eder (Şekil 1) (5). Kolektif olarak IL-6, immün aktivasyon ile nöral patoloji arasında kilit bir moleküler bağ işlevi görür. Özellikle, trans-sinyalizasyon yolunun; çeşitli nörolojik, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalık spektrumunda gözlenen glial aktivasyon, KBB bozulması ve nöroenflamasyonun sürekliliği ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,7). Bu nedenle, IL-6 sinyalizasyonunun selektif olarak hedeflenmesi; nöroenflamasyonu modüle etmek ve hastalık progresyonunu hafifletmek için umut verici bir terapötik stratejiyi temsil etmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. IL-6'nın yapısal mimarisi ve nörolojik bozukluklardaki çok yönlü patojenik rolleri (AH: Alzheimer hastalığı; ALS: amyotrofik lateral skleroz; AQP4-IgG: akuaporin-4 immünoglobulin G; Aβ: amiloid-beta; gp130: glikoprotein 130; IL-6: interlökin-6; IL-6R: interlökin-6 reseptörü; MG: miyastenia gravis; MOGAD: miyel oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık; MS: multipl skleroz; NMOSH: nöromiyelit optik spektrum hastalığı; OE: otoimmün ensefalit; STAT3: sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü 3; Th17: T-helper 17 (yardımcı T-17) hücresi). IL-6'nın moleküler yapısı, reseptör kompleksleri ile etkileşimini üç fonksiyonel farklı yüzey üzerinden belirleyen dört sarmallı bir demet (A-D heliksleri) dizilimi ile karakterizedir: IL-6R bağlanması için Site I, gp130'un katılması ve dimerizasyonu için ise Site II ve III. Bu yapısal konfigürasyon, IL-6'nın geniş bir nörolojik patoloji yelpazesinde ana düzenleyici olarak işlev görmesini sağlar. MOGAD ve NMOSH gibi nöroenflamatuvar ve otoimmün durumlarda IL-6, B hücrelerinin plazmablastlara farklılaşmasını teşvik ederek MOG-IgG ve AQP4-IgG gibi patojenik otoantikorların salgılanmasına yol açar ve hastalık progresyonunu yönlendirir. Benzer şekilde, MS ve MG'de, demiyelinizasyon ve nöromusküler kavşak bozukluğu dâhil olmak üzere Th17 hücre aracılı hasarı kolaylaştırır. Nörodejeneratif bağlamlarda, IL-6 hastalığa özgü roller üstlenir: AH'de Aβ agregasyonuna katkıda bulunurken, ALS'de öncelikle motor nöron patolojisini şiddetlendiren kronik nöroenflamasyonu tetikler. Ayrıca, epilepside IL-6, glutamat aracılı hipereksitabiliteyi artırır. Özellikle inme bağlamında, STAT3 bağımlı yolak üzerinden IL-6 sinyalleşmesi ikili bir yapı sergiler; başlangıçtaki enflamatuvar kaskadları tetiklerken, aynı zamanda onarıcı süreçler, özellikle de anjiyogenez ve doku remodelinginin (yeniden şekillenme) uyarılması için vazgeçilmezdir. Bu yollar hep birlikte, IL-6'nın nörotoksite ile nöral onarımı dengelemedeki karmaşık ve bağlam bağımlı rolünü vurgulamaktadır.

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA IL-6 İNHİBİSYONUNUN POTANSİYEL ROLÜ

Nöromiyelit Optik Spektrum Hastalığı

NMOSH, öncelikle optik sinirleri ve omuriliği etkileyen enflamatuvar bir MSS hastalığıdır. Akuaporin-4'e karşı otoantikörlerin (anti-AQP4 IgG) oluşumu, astrosit hasarına yol açarak enflamasyonu tetikler ve karakteristik klinik tabloya katkıda bulunur. NMOSH'de, proenflamatuvar hafıza B hücreleri tarafından IL-6 salgılanması, plazmablastların sağkalımının artırılması, anti-AQP4 antikor üretiminin uyarılması, KBB bozulması ve patojenik Th17 hücrelerinin teşvik edilmesi dâhil olmak

üzere birden fazla mekanizma yoluyla hastalığın patolojik süreçlerini şiddetlendirebilir (7). Özellikle seropozitif NMOSH hastalarında, beyin omurilik sıvısında yüksek IL-6 düzeyleri gözlemlenmiştir. Tedavi sırasında IL-6 düzeylerinde meydana gelen azalma, IL-6'nın MSS enflamasyonuna katkıda bulunduğunu ve hastalık aktivitesi ile terapötik yanıt için potansiyel bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürmektedir.

NMOSH'de, Faz II TANGO çalışması ile Faz III SAKuraSky ve SAKuraSTAR çalışmalarından elde edilen bulgular, IL-6 blokajının etkili bir tedavi stratejisi olduğunu desteklemektedir, uzun vadeli SAKuraMoon çalışması ise ilacın uzun süreli güvenliğini bir kez daha doğrulamıştır; ayrıntılı çalışma özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nörolojik hastalıklarda IL-6 inhibitörlerine ilişkin önemli klinik çalışmalar ve araştırmalar

İlaç adı	Çalışma kodu ve Çalışma kodu adı	Nörolojik hastalıklar için klinik çalışma	Çalışma tasarımı	Çalışma durumu	Çalışma dozu	Birincil sonlanım noktası	İstenmeyen etkiler (%)
Satralizumab	NCT02028884 SAKuraSky	NMOSH	Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışma	2021 Tamamlandı	Satralizumab 120 mg, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda ve 4 haftada bir	Birincil sonlanım noktası, 224. haftaya kadar değerlendirilen, çift kör dönem sırasında protokolde tanımlanan ilk nüksleme süresiydi. Analiz, kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda nükslerde istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme olduğunu gösterdi (p=0,02); bu da, nüksüz sağkalımı uzatmada müdahalenin üstünlüğünü göstermektedir.	NMOSH hastalarında satralizumabın uzun vadeli değerlendirmesini temsil eden SAKuraMoon çalışması, istenmeyen olayların raporlanması için dikkate alınacaktır.
Satralizumab	NCT02073279 SAKuraSTAR	NMOSH	Faz III, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli çalışma	2022 Tamamlandı	Satralizumab 120 mg, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda ve 4 haftada bir	NCT02073279 numaralı randomize, çift kör klinik çalışmada, birincil sonlanım noktası, 216. haftaya kadar değerlendirilen çift kör dönemdeki protokol tanımlı ilk nüks süresiydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0,02) saptandı. Plasebo grubundaki katılımcılara, nüks yaşanana veya çift kör aşamasının sonuna gelene kadar plasebo enjeksiyonları yapılmış, ardından satralizumaba geçilmiştir. Buna karşılık, tedavi grubu çalışmanın başından itibaren satralizumab almıştır. Bu tasarım, satralizumabın erken ve geç başlanmasının karşılaştırılmasını sağlamıştır.	NMOSH hastalarında satralizumabın uzun vadeli değerlendirmesini temsil eden SAKuraMoon çalışması, istenmeyen olayların raporlanması için dikkate alınacaktır.
Satralizumab	NCT04660539 SAKuraMoon	NMOSH	Faz III, çok merkezli, tek kol ve açık etiket çalışma	2024 Tamamlandı	Satralizumab 120 mg, SC, her 4 haftada bir	523 haftaya kadar süren uzun vadeli güvenlik çalışması NCT04660539'da, birincil güvenlik sonlanım noktaları katılımcılar arasında görülen istenmeyen olayların (İO) ve ciddi istenmeyen olayların (CİO) sıklığına odaklanmıştır: 162 katılımcıda (%97,6) İO bildirilirken, 44 katılımcıda (%26,5) CİO görülmüştür. Ayrıca, özel ilgi gerektiren istenmeyen olaylar ve seçilmiş İO'lar görülen katılımcı sayısı %0 idi; bu da çalışma süresince bu tür olayların gözlemlenmediğini göstermektedir.	Baş ağrısı (%27), COVID-19 (%19), döküntü (%12), eklem ağrısı (%2), enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar (%15), ekstremitte ağrısı (%16), ishal (%13), idrar yolu enfeksiyonu (%24), kabızlık (%11), lökopeni (%11), mide bulantısı (%13), nazofarenjit (%29), orofaringeal ağrı (%10), öksürük (%12), sırt ağrısı (%12), uykusuzluk (%10), üst solunum yolu enfeksiyonu (%28), yorgunluk (%10)

Tablo 1. Devamı

Satralizumab	NCT04963270 LUMINESCE	JMG	Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışma	2024 Sonlandırıldı 3	Vücut ağırlığına göre 120 mg veya 180 mg satralizumab, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda ve 4 haftada bir	24. haftadaki Myastenia Gravis–Günlük Yaşam Aktiviteleri toplam skoru, satralizumab alan asetilkolin reseptörü immünoglobulin G–pozitif jeneralize miyastenia gravis hastalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi (düzeltilmiş ortalama değişim –3,6'ya karşı –2,6; gruplar arası fark –1,0; %95 CI: –1,9 ila –0,2; p=0,01). Çalışma, çift kör aşamasından elde edilen birincil sonlanım noktası sonuçlarının incelenmesi üzerine, sponsorun jeneralize MG için satralizumabın geliştirilmesini durdurma kararı almasının ardından sonlandırılmıştır. Sonuç olarak, devam eden açık etiketli uzatma dönemi de dâhil olmak üzere, çalışma ilacının daha fazla verilmesi durdurulmuştur.	COVID-19 (%13), enfeksiyonlar (%45) ve enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar (%15)
Satralizumab	NCT05269667 SAkuraBonsai	NMOSH	Faz IV, klinik, görüntüleme ve biyobelirteç içeren açık etiketli çalışma	2023 Sonlandırıldı 2	Satralizumab 120 mg, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda, ardından 92. haftaya kadar 4 haftada bir.	Çalışma, araştırma merkezlerinde yeterli sayıda katılımcıyı işe almak mümkün olmadığından sonlandırıldı; sadece dört hasta kayıt olmuştu.	Alanin aminotransferaz artışı (%25) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%25)
Satralizumab	NCT05727657 SASH	Anevrizmal Subaraknoid Kanama	Faz I klinik çalışma	2024 Geri çekildi 1	Satralizumab, 120 mg, SC, 0. ve 14. günlerde	İlaç üreticisinin desteğinin kesilmesi nedeniyle iptal edildi.	Yayımlanmadı
Satralizumab	NCT05199688 SAkuraSun	NMOSH	Faz III, açık etiketli, kontrollü olmayan ve çok merkezli çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Veri yok	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Satralizumab	NCT05271409 Meteoroid	MOGAD	Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Veri yok	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Satralizumab	NCT05503264 Cielo	NMDAR veya LGI1 antikorlu ile ilişkili ensefalit	Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Satralizumab 60 mg, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda ve 4 haftada bir	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Satralizumab	NCT06450639 SHIELD DMD	Duchenne musküler distrofisi	Faz II, açık etiket ve çok merkezli çalışma Çocuk Hastalar	Katılımcı alımı devam ediyor	Veri yok	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Satralizumab	NCT06222827 REINFORCE	Fasyoskapulohumeral musküler distrofi 1	Faz II, randomize, çift kör, plasebo kontrollü pilot ve iki merkezli çalışma	Aktif, hasta alımı yapılmamaktadır	Satralizumab 120 mg, SC enjeksiyon, 0., 2. ve 4. haftalarda, ardından 48. haftaya kadar 4 haftada bir	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Satralizumab	NCT06829524 HANDLE	NMOSH	Retrospektif-prospektif, müdahalesiz kohort ve tek merkezli çalışma	Hasta alımı yapılmamaktadır	Veri yok	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.

Tablo 1. Devamı

Satralizumab	NCT07010302 BEST-NMOSH	NMOSH	Faz IV, randomize, uluslararası, çok merkezli ve uyarlanabilir klinik çalışma	Hasta alımı yapılmamaktadır	Satralizumab 120 mg, SC, 0., 2. ve 4. haftalarda, ardından 4 haftada bir	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT02469896 TCZALS-001	ALS	Faz II, randomize ve plasebo kontrollü çalışma	2018 Tamamlandı	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4 haftada bir.	Bu 16 haftalık çift kör çalışmada, 14 katılımcıya toplam 3 ay boyunca her 4 haftada bir 8 mg/kg dozunda intravenöz Tosilizumab verilirken, 8 katılımcıya aynı programda plasebo uygulandı. Tosilizumab ve plasebo grupları arasında ilacın tolere edilebilirliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,6). Ayrıca, çalışma süresince her iki grupta da herhangi bir ölüm vakası bildirilmedi.	Baş ağrısı (%14), düşme (%21), işlem sırasında ağrı (%21), kan basıncı artışı (%14), kas güçsüzlüğü (%21), lomber ponksiyon sonrası sendromu (%14), nazofarenjit (%14), nefes darlığı (%21), ponksiyon bölgesi ağrısı (%14), ses kısıklığı (%14), tükürük salgısında artış (%14), yorgunluk (%14)
Tosilizumab	NCT03062579	NMOSH	Faz I & II, açık etiketli tek merkezli çalışma	2018 Tamamlandı	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4-6 haftada bir.	Çalışma tamamlanmış olmasına rağmen, sonuç verileri henüz yayımlanmamıştır.	Henüz herhangi bir istenmeyen olay verisi bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT03350633 TANGO	NMOSH	Faz II, randomize, kontrollü ve açık etiketli çalışma	2019 Tamamlandı	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4 haftada bir	Hastalığın nüksetmesini önlemek amacıyla Tosilizumab ile azatioprini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, çalışma sonunda Tosilizumab grubundaki 59 hastanın 8'i (%14) nüksetme yaşarken, azatioprin grubundaki 59 hastanın 28'i (%47) nüksetme yaşadı (p<0,001). Protokol uyarınca yapılan analizde, Tosilizumab grubundaki 56 hastanın 50'si (%89) nüks yaşamazken, azatioprin grubundaki 52 hastanın 29'u (%56) nüks yaşadı (p<0,001). İlk nüksün ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre, Tosilizumab grubunda (67,2 hafta; Çeyrekler Arası Aralık (CAA) 47,9-77,9) azatioprin grubuna (38,0 hafta; CAA 23,6-64,9; p<0,001) kıyasla önemli ölçüde daha uzundu.	Anemi (%27), idrar yolu enfeksiyonu (%29), karaciğer toksisitesi (%31), mide bulantısı (%14), üst solunum yolu enfeksiyonu (%29) ve yorgunluk (%22) Tedaviye bağlı istenmeyen olaylar, Tosilizumab grubuna (59'da 36; %61) kıyasla azatioprin grubunda (59'da 49; %83) daha sık görüldü. Her iki grupta da birer ölüm (%2) bildirildi, ancak bunların hiçbirisi tedaviye bağlı olarak değerlendirilmedi.
Tosilizumab	NCT06238024 IRIS	Endovasküler tedavi uygulanan iskemik inme	Faz II & III, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışma	2024 Tamamlandı	Tek doz Tosilizumab	Çalışma tamamlanmış olmasına rağmen, sonuç verileri henüz yayımlanmamıştır.	Henüz herhangi bir istenmeyen olay verisi bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT01693653	Behçet sendromu	Faz II, çift kör ve plasebo kontrollü çalışma	2013 Sonlandırıldı 4	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4 haftada bir, 3. aya kadar	Çalışma, sadece bir katılımcının kayıt olması nedeniyle düşük katılım nedeniyle sonlandırılmıştır. Sonuç olarak, sonuçlar sadece tek bir hasta için mevcuttur.	Bu çalışmaya yalnızca bir hasta dâhil edildi ve katılım sayısının az olması nedeniyle daha sonra sonlandırıldı. Bu hastada, ciddi yan etki ya da ciddi olarak sınıflandırılmayan başka bir yan etki gözlemlenmedi.
Tosilizumab	NCT05067348	JMG	Faz II, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli klinik çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Veri yok	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.

Tablo 1. Devamı

Tosilizumab	NCT05716035	JMG	Faz III, açık etiketli ve uzatma çalışması	Katılımcı alımı devam ediyor	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 1., 5., 9. ve 13. haftalarda.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT05845723	Vasküler behçet sendromu	Faz IIb, randomize, açık etiketli çok merkezli çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4 haftada bir, 24. haftaya kadar.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT06452537 TOMATO	MOGAD	Faz II ve III, randomize, kontrollü ve çok merkezli çalışma	Katılımcı alımı devam ediyor	Tosilizumab 8 mg/kg, IV, 4 haftada bir	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT07263776 IRIS-2	Endovasküler tedavi altında olan akut anterior sirkülasyon büyük damar tıkanıklığı inme	Faz III, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışma-2	Katılımcı alımı devam ediyor	Tosilizumab 240 mg, IV, tek doz	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir sonuç yayımlanmamıştır.	Katılımcı alımı devam etmektedir; bu nedenle henüz herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT06447701	Semptomatik intrakraniyal aterosklerozlu hastalarda iskemik inme nüksünü önlemek için interlökin-6 reseptör inhibisyonunun etkisi	Faz III, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışma	Hasta alımı yapılmamaktadır	Tosilizumab 320 mg, IV, tek doz.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT06863480	Anevrizmal subaraknoid kanama gecikmiş serebral iskemi	Faz I, prospektif tek kollu, açık etiketli ve tek merkezli çalışma	Hasta alımı yapılmamaktadır	Tosilizumab 6 mg/kg, IV, subaraknoid kanamanın ardından 0. günde	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT07281027	Yeni başlayan refrakter status epileptikus	Faz III, randomize kontrollü çalışma kohortu	Hasta alımı yapılmamaktadır	Tosilizumab <30 kg ise: 12 mg/kg IV, 2 haftada bir ≥30 kg ise: 8 mg/kg IV, 2 haftada bir Maksimum doz: doz başına 800 mg	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; dolayısıyla henüz hiçbir sonuç yayımlanmamıştır.	Henüz hasta alımı yapılmamaktadır; bu nedenle henüz hiçbir istenmeyen olay bildirilmemiştir.
Tosilizumab	NCT05346666	Refrakter status epileptikus.	Faz III, randomize girişimsel ve çift kör çalışma	Durumu bilinmiyor	Tosilizumab 4 mg/kg, IV, 3. aya kadar 2 haftada bir; gerekirse aylık 8 mg/kg	Durum bilinmemektedir; dolayısıyla veri mevcut değildir.	Durum hâlâ bilinmiyor; dolayısıyla herhangi bir veri mevcut değil.

Nöroloji alanında IL-6 inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalar ilk olarak ClinicalTrials.gov veritabanı aracılığıyla tespit edildi. Bu çalışmaların sonuçları, birincil sonlanım noktalarına ve bildirilen istenmeyen etkilere özel önem verilerek, ilk olarak ilgili ClinicalTrials.gov girişlerinden doğrudan doğrulandı. ClinicalTrials.gov'da sonuçları yayımlanmamış çalışmalar için, ilgili deneme kimlik numaraları kullanılarak PubMed üzerinden ilgili yayınlar elde edildi ve gerekli veriler çıkarıldı. Plasebo kontrollü denemelerde, istenmeyen etkiler genellikle ClinicalTrials.gov'da birden fazla blok halinde rapor edilmiştir; bu nedenle, istenmeyen etkilerin sıklığı ≥%10 olduğunda, veriler ilgili PubMed yayınından çıkarılmış ve tabloya dâhil edilmiştir. Satralizumab için uzun vadeli güvenlik verileri de SAKuraStar ve SAKuraSky denemelerinden dâhil edildi ve tüm SAKura çalışmalarını içeren SAKuraMoon denemesindeki istenmeyen etkiler de kaydedildi. Bazı hastalar birden fazla kategoride istenmeyen etkiler yaşıdı. İstenmeyen etkilerin ciddiyeti, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE, sürüm 5.0) uyarınca derecelendirilmiş ve Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük (MedDRA, sürüm 22.0 veya 20.0) içindeki tercih edilen terimler kullanılarak kodlanmıştır. Tablo oluşturulurken, yalnızca hastaların ≥%10'unda görülen istenmeyen etkiler dâhil edilmiştir. Tablo, çalışma durumuna göre sunulmuş olup, her bir çalışmanın mevcut aşaması vurgulanmıştır; *: bu tabloya sunulan tüm veriler, resmi FDA ve EMA etiketleme bilgilerinden alınmıştır; ALS: amiotrofik lateral skleroz; CAA: çeyrekler arası aralık; IV: intravenöz; JMG: jeneralize miyastenia gravis; MOGAD: miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık; NMOSH: nöromiyelit optik spektrum hastalığı; SC: subkutan; †: ilaç üreticisinden destek kesildi; ‡: çalışmaya yeterli sayıda hasta alınmadığı kanıtlanmıştır, çalışma merkezlerine başvuran uygun hasta sayısı yetersizdir; §: Sponsor, jeneralize miyastenia gravisde satralizumabın geliştirilmesini durdurmaya karar vermiş ve birincil sonuçları inceledikten sonra (Açık Etiketli Uzatma dönemi devam ederken) çalışma ilacının verilmesini durdurmuştur; †: Düşük katılım.

Birden fazla vaka serisi rituksimab (RTX) tedavisine dirençli hastalar da dâhil olmak üzere NMOSH'de tosilizumabı (TCZ) değerlendirmiştir. Toulouse'daki tek merkezli retrospektif bir kohortta; dördü AQP4-IgG pozitif NMOSH ve üçü Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein-Antikoru ilişkili Hastalık (MOGAD) tanıdı toplam yedi hasta TCZ ile tedavi edilmiştir. Tüm hastalar aylık intravenöz (IV) infüzyonlarla tedaviye başlamış ve üçü daha sonra 162 mg subkutan (SC) formülasyona geçmiştir; ortalama 23 aylık tedavi süresince, bir hastada Manyetik Rezonans

Görüntülemeye (MRG) yeni bir servikal lezyon gelişmesine rağmen, klinik nüks meydana gelmemiştir (8). En az altı ay boyunca SC enjeksiyon ile TCZ alan on iki NMOSH hastasından oluşan ayrı bir retrospektif seride; yıllık nüks oranı (YNO), tedavi ile medyan 2'den 0'a düşmüş ($p=0,002$) ve hastaların üçte ikisinde nüks gözlenmemiştir; şiddetli miyelit nedeniyle bir ölüm bildirilmiştir (9). Kolektif olarak, bu gözlemsel veriler, IL-6R blokajının RTX'e dirençli NMOSH'de uygulanabilir bir seçenek olduğunu desteklemekte ve küçük, randomize olmayan kohortların doğasında var

olan sınırlamaları kabul etmekle birlikte, SC uygulamasının IV dozlamaya benzer bir hastalık kontrolü sağlayabileceğini göstermektedir.

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalık

MOGAD, sıklıkla tekrarlayan optik nörit, transvers miyelit, akut yaygın ensefalomyelit veya beyin sapı ensefaliti ile ilişkili olan, MSS'nin otoimmün demiyelinizan bir bozukluğudur. MOG, miyelin kılıfında ve oligodendrositlerin yüzeyinde bulunan ve burada bir yapışma (adezyon) proteini işlevi görebilen bir glikoproteindir. MOGAD'da IL-6, B lenfositlerinin olgunlaşmasını yönlendirerek, antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmalarını teşvik ederek ve germinal merkezlerde somatik hipermutasyonu artırarak immün yanıtı şekillendirir (10). Deneysel çalışmalar, IL-6 inhibisyonunun miyelin oligodendrosit glikoprotein immünoglobulin G düzeylerini düşürdüğünü ve hastalık aktivitesini hafiflettiğini göstererek, bunun terapötik önemini vurgulamaktadır (11).

Bu mekanistik bulgularla tutarlı olarak, klinik kanıtlar dirençli MOG ile ilişkili nöroenflamasyonda IL-6 reseptör blokajının potansiyel rolünü desteklemektedir. RTX'in yetersiz kaldığı bir klinik kohortta, aktif nöroenflamatuvar hastalığı olan üç hasta TCZ tedavisine (ayda bir 8 mg/kg IV veya haftada bir 162 mg SC) geçirilmiştir. 5-29 haftalık bir tedavi süresinin ardından, tüm hastalar tam klinik ve radyolojik stabilizasyona ulaşmıştır. Özellikle boylamsal MRG takibinin yeni lezyon aktivitesinin devam etmemesiyle birlikte YNO sıfıra inmiş; bu durum TCZ'nin RTX'e dirençli vakalar için uygun bir alternatif olabileceğini göstermektedir (8). Diğer bir vakada; polianjiit ile seyreden granülomatoz ile komplike olmuş, MOG antikoru ilişkili optik perinöritli bir hasta, IV TCZ (dört hafta boyunca haftalık 400 mg) ve ardından yüksek doz prednizolon ile tedavi edilmiştir. Bu rejim; görme keskinliğinin ve görme alanlarının hastalık öncesi seviyelere dönmesini sağlamış ve görme kaybı nüksü gözlenmemiştir; TCZ tedavisine devam edilirken prednizolon, takip eden 18 ay boyunca kademeli olarak 5 mg/gün dozuna düşürülmüştür (12). Benzer şekilde; vektör bazlı SARS-CoV-2 aşılmasının ardından ortaya çıkan ve başlangıçta bakteriyel menenjomiyeliteli taklit eden bir anti-MOG antikoru ilişkili ensefalomyelit vakasında; supratentorial ve infratentorial bölgelerin yanı sıra servikal omurilikli de tutan yaygın T2-hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Hasta; plazmaferez ve yüksek doz kortikosteroidler ile agresif bir endüksiyon tedavisini takiben aylık TCZ (400 mg) ile idame tedavisi almış; bu süreç 90 gün içinde belirgin klinik iyileşme ve anlamlı radyolojik regresyonla sonuçlanmıştır (13). Son olarak; natalizumab, RTX ve siklofosfamid ile ardışık tedavilere rağmen aktif seyreden ve yüksek antikor titresine (1:320) sahip, oldukça dirençli bir MOGAD vakasında; 8 mg/kg dozunda tosilizumab başlanmasını takiben tam klinik ve radyolojik stabilizasyon sağlanmıştır. On iki aylık bir endüksiyon fazından sonra, doz aralığı; herhangi bir yeni nüks veya yeni MRG aktivitesi olmaksızın başarıyla iki ayda bir uygulanan bir rejime uzatılmıştır (14).

Epilepsi

Epilepsi, çeşitli etiyolojiler ve patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanan, provoke edilmemiş ve tekrarlayan nöbetlere yatkınlıkla tanımlanan, geniş kapsamlı klinik belirtiler ve prognozlar sergileyen, çok çeşitli kronik nörolojik hastalıkları kapsayan bir gruptur. Epilepside IL-6'nın, glutamat salınımını artırarak, uzun süreli potansiyelleşmeyi bozarak, hipokampal nörojenезi azaltarak ve reaktif gliyozu teşvik ederek uyarıcı nörotransmisyonu düzenlediği gösterilmiştir. Bu mekanizmalar aracılığıyla IL-6, nöronların eksitabilitesinin artmasına katkıda bulunur ve epileptogenezdeki kritik bir rol oynar. Biriken deneysel ve klinik kanıtlar, artmış IL-6 sinyalizasyonunun hem nöbetlerin başlamasıyla hem de epileptik aktivitenin kötüleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (15). Artmış IL-6 düzeyleri, hem nöbet sıklığı hem de şiddeti ile korelasyon göstermekte; bu da, onun hastalık seyri için bir biyobelirteç olma potansiyelini düşündürmektedir.

Tosilizumab (TCZ), febril başlangıcı takiben dirençli nöbetlerle karakterize bir sendrom olan FIRES'te değişken sonuçlar göstermektedir. Bir vakada, anakinradan TCZ'ye geçiş, nöbetlerde %30 azalmaya ve PET

görüntülemeye serebral metabolizmada belirgin bir düzelmeye yol açmıştır (16). TCZ'nin erken başlanması kritik öneme sahip olabilir: iki dirençli FIRES vakasında, 4 mg/kg ve 8 mg/kg ile tedavi, günler içinde hızlı ve tam nöbet durmasıyla sonuçlanmıştır (17). Ancak, bir FIRES hastasında, iki doz TCZ (8 mg/kg) başlangıçta geçici nöbet baskılanması sağlamıştır; fakat nöbetler iki hafta sonra tekrarlamıştır. Uygulamaya rağmen nöbet sıklığı artmış, bu da IL-6 inhibisyonu ile klinik kontrolün sağlanmadığını göstermiştir (18). Başka bir Yeni Başlayan Refrakter Status Epileptikus (NORSE) vakasında, hasta çok sayıda anti-nöbet ilacına ve TCZ (8 mg/kg) dâhil çeşitli immünoteraplilere dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak, status epileptikusun başlangıcından 28 gün sonra anakinra tedavisine başlanması, status epileptikusun başarıyla düzelmesine yol açmıştır (19).

Mevcut kanıtlar, birlikte değerlendirildiğinde, TCZ ile IL-6 blokajının, özellikle erken dönemde başlandığında, nöroenflamasyon kaynaklı seçilmiş epilepsi vakalarında terapötik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, tedaviye verilen yanıtta gözlenen belirgin değişkenlik, uygun hasta seçimi kriterlerini ve optimal müdahale zamanlamasını belirlemek için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Nöro-Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH) cilt, mukoza zarları, eklemler, gözler, gastrointestinal sistem ve sinirler dâhil olmak üzere çeşitli organ sistemlerini etkileyen tekrarlayan enflamasyon ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Nörolojik tutulumun eşlik ettiği Behçet hastalığı, nöro-Behçet hastalığı olarak adlandırılır. IL-6 yükselmesinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hâlâ belirsiz olsa da, Beyin omurilik sıvısı (BOS) IL-6 düzeyleri nöro-Behçet hastalığında çok önemli bir rol oynar. Bu düzeyler, hastalık aktivitesi, terapötik yanıt ve prognoz ile güçlü bir korelasyon göstermekte ve hem akut hem de kronik progresif parankimal nöro-Behçet hastalığını (pNBH) güvenilir bir şekilde yansıtmaktadır (20). On bir pNBH hastasından oluşan bir kohortta, dört haftada bir 8 mg/kg IV dozunda TCZ tedavisi, ortalama 13 aylık takip süresi boyunca anlamlı klinik ve radyolojik iyileşme sağlamıştır. Dikkate değer bir şekilde, hem BD Güncel Aktivite Formu hem de modifiye Rankin skorları, hastalık aktivitesindeki azalmayı ve nörolojik fonksiyondaki iyileşmeyi yansıtan önemli düşüşler göstermiştir (21). Benzer şekilde, dirençli nöro-BH'li üç hastadan oluşan bir vaka serisinde, TCZ hızlı bir terapötik yanıtla ilişkilendirilmiştir. İki hastada parsiyel iyileşme görülürken, bir hastada tamamen yakın remisyon sağlanmıştır. Ayrıca, kortikosteroid dozunun kademeli olarak azaltılması tüm vakalarda başarılı olmuş, bir hastada glukokortikoid kullanımı tamamen sonlandırılmıştır (22).

Miyastenia Gravis ve Diğer Nöromusküler Durumlar

Miyastenia gravis, nöromusküler kavşakta sinyal iletiminin bozulmasıyla karakterize, dalgalı kas güçsüzlüğü ve patolojik yorgunluğa yol açan bir otoimmün bozukluktur. Miyastenia gravis vakalarının yaklaşık %80'ine asetilkolin reseptörünü (AChR) hedef alan antikorlar aracılık eder. Ek olarak, anti-AChR antikorları kas hücrelerinde IL-6 üretimini etkileyebilmektedir. Otoantikorların doğrudan patojenik etkilerinin ötesinde, IL-6, T hücrelerinin proenflamatuvar Th17 fenotipine doğru polarizasyonunu teşvik ederek, B hücrelerinin aktivasyonunu artırarak ve B hücrelerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını kolaylaştırarak MG'nin immünotopogeneze katkıda bulunabilir (23).

Tosilizumab, jeneralize MG tedavisinde, özellikle standart immünoteraplilere dirençli hastalarda umut verici bir etkinlik ve güvenlik profili sergilemiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada, TCZ konvansiyonel immünoterapiye kıyasla üstün etkinlik göstermiş; Myasthenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri (MG-ADL) puanlarında ve Kantitatif Myasthenia Gravis Ölçeği (QMG) skorlarında 24 hafta boyunca sürdürülen, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük düşüşler sağlanmıştır (24). Benzer şekilde, yeni tanı almış anti-AChR-pozitif MG'li beş yaşlı hastada, TCZ, ciddi yan etkiler olmaksızın altı aylık bir süre boyunca hem MG-ADL hem de QMG skorlarında önemli iyileşmelere yol açmıştır (25). Ayrıca TCZ, RTX

tedavisine dirençli MG'si olan iki hastada klinik fayda sağlamış, herhangi bir istenmeyen etki bildirilmeden kas gücünü ve semptom stabilitesini iyileştirmiştir (26). Eşzamanlı Graves orbitopatisi ve oküler MG'si olan hastalarda, TCZ, MG-ADL ve QMG skorlarını önemli ölçüde iyileştirmiş, diplopi ve pitozisi düzeltmiş ve herhangi bir istenmeyen etki gözlenmeden Graves Orbitopatisi Yaşam Kalitesi alt ölçeği skorlarını artırmıştır (27). Jeneralize MG'de, faz III LUMINESCE çalışmasından elde edilen kanıtlar; ayrıntılı çalışma özellikleri Tablo 1'de özetlendiği üzere, IL-6 blokajını etkili bir terapötik strateji olarak desteklemektedir. Sonuç olarak, hem TCZ hem de satralizumab MG tedavisinde potansiyel göstermektedir; TCZ, çeşitli hasta alt gruplarında iyileşmeler sağlamaktadır. Ancak, uzun vadeli etkinlik ve güvenlik profillerini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Musküler distrofiler, hem doğal hem de edinsel immün yanıtların kalıcı enflamasyonu ve sürekli aktivasyonu ile karakterizedir. Proenflamatuvar mediyatörler arasında, IL-6, farklı distrofik fenotiplerde kas dejenerasyonuna, immün hücre aktivasyonuna ve progresif fibrotik yeniden yapılanmaya katkıda bulunan önemli bir sitokin olarak ortaya çıkmıştır (28). Duchenne ve fasiyoskapulohumeral musküler distrofide devam eden faz II çalışmaları; ayrıntılı çalışma özellikleri Tablo 1'de özetlendiği üzere, bir potansiyel terapötik strateji olarak satralizumab ile IL-6 blokajını değerlendirmektedir.

Otoimmün Ensefalit

OE; sinir dokusunu hedef alan otoantikorların üretimiyle karakterize olan ve disfonksiyonla sonuçlanan bir grup bozukluğu kapsar. Araştırmalardaki son gelişmeler, yeni otoantikorların tanımlanmasını geliştirmiş; böylece OE için hem tanısal süreci hem de terapötik yaklaşımları güçlendirmiştir.

OE'nin immünopatogenik mekanizmaları genellikle daha geniş bir enflamatuvar kaskadı kapsar ve IL-6 sinyal yolu bu süreçte merkezi bir etken olarak gösterilmektedir. OE hastalarının BOS'unda IL-6 düzeyleri yüksektir (29). Bu bağlamda, IL-6, B hücreleri proliferasyonunu ve antikor üretimini teşvik eder, T hücrelerinin proenflamatuvar Th17 alt grubuna doğru farklılaşmasını yönlendirir, regülatör T hücre oranlarını azaltır ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin çoğalmasını uyarır (30). Bu mekanizmalar, IL-6'nın OE'deki hem humoral hem de hücrel immün yanıtların organize edilmesindeki merkezi rolünü vurgulamaktadır.

Lee ve ark., rituksimaba dirençli OE tedavisinde TCZ'nin etkinliğini araştırmışlardır; bu çalışmada 18 hastanın 14'ünde (%77,8), özellikle nöbetler ve bilişsel semptomlar açısından belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir (31). Bu kanıtlar, özellikle tedaviye dirençli OE'de, hem antikora bağlı patolojiyi hem de buna bağlı hücrel bağışıklık düzensizliğini baskılayan bir mekanizma sunan IL-6'nın terapötik bir hedef olarak stratejik önemini vurgulamaktadır.

Nörosarkoidoz

Sarkoidoz; sıklıkla sinir sistemine uzanım göstererek kraniyal nöropatiler, kronik menenjit ve parankimal MSS lezyonlarının yanı sıra periferik nöropati ve miyopatiyi de içeren nörolojik komplikasyonlarla kendini gösterir. Yüksek BOS IL-6 seviyeleri, aktif hastalıkla ilişkilidir ve sıklıkla artmış bir CD4/CD8 oranı ile birlikte gözlenir. Özellikle, 50 pg/mL'yi aşan BOS IL-6 konsantrasyonları hastalık progresyonu, nüks ve daha kısa nüksüz sağkalım ile korele olup, hastalık aktivitesi ve prognoz için bir biyobelirteç olarak rolünü desteklemektedir (32). Ayrıca, IL-6'nın yükselmesi BOS ile sınırlı değildir; sarkoid granülomlarda IL-6 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (33).

Bir vaka serisinde, sistemik sarkoidozu olan dört hastada TCZ tedavisi ile iyileşme gözlenmiş ve üçünde belirgin klinik fayda kaydedilmiştir (34). Buna karşılık, romatoid artrit nedeniyle TCZ tedavisi gören ve çeşitli organ tutulumları olan ve heterojen yönetilen hastalarda paradoksal sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir. Bu romatoid artrit kohortunda, TCZ doza tutarsız şekilde raporlanmıştır; tedavi stratejileri lokal veya sistemik

kortikosteroidlerden TCZ dozunun azaltılmasına veya kesilmesine kadar değişmekte olup, genellikle klinik iyileşmeyle sonuçlanmıştır (35). Tosilizumab tedavisi altındaki dev hücreli arterit hastalarında da kutanöz ve multisistemik sarkoidoz dâhil olmak üzere benzer paradoksal vakalar tanımlanmıştır. Bu vakalarda tedavi yaklaşımları arasında dört haftada bir 4 mg/kg IV doz azaltımı, yardımcı lokal kortikosteroidler veya TCZ'nin tamamen kesilmesi yer almıştır (36).

Multipl Skleroz

Multipl skleroz; MSS'nin kronik, enflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Klasik olarak, miyelin spesifik T hücrelerinin demiyelinizasyona yol açan patojenik enflamatuvar yanıtları tetiklediği, immün aracı bir bozukluk olarak kabul edilir. Bunlar arasında, CD4+ T hücreleri MS patogeneğinde temel efektör hücreler olarak kabul edilir.

Multipl skleroz tanısı alan bir hastada, MS'in başlangıcından 25 yıl sonra, dokuz yıllık stabil ve ilaçsız bir remisyon döneminin ardından romatoid artrit gelişmiştir. Romatoid artrit tedavisi prednizolon, metotreksat ve takrolimustan oluşmaktadır; ancak kombinasyon tedavisine rağmen, bir yıl içinde diz ve ayak bileklerinde eklem aralığının daralmasıyla birlikte belirgin radyografik progresyon gözlenmiştir. Anti-tümör nekroz faktörü ajanları ile ilişkili demiyelinizan hastalık alevlenmesi riski göz önüne alınarak, TCZ dört haftada bir 8 mg/kg dozunda başlanmıştır. İkinci TCZ infüzyonundan sonra klinik remisyon sağlanmış; bu durum metotreksat ve takrolimusun altı ay içinde kesilmesine ve prednizolonun bir yıl içinde kademeli olarak 0,5 mg/gün dozuna düşürülmesine olanak tanımıştır. Beş yıllık takip süresi boyunca hasta, nörolojik bir kötüleşme belirtisi olmaksızın TCZ tedavisi altında sürekli remisyonunda kalmıştır (37).

Alzheimer Hastalığı

AH, nöronların dışında amiloid- β agregasyonu ve nöron içi nörofibriller yumaklarda hiperfosforile tau birikimi ile karakterizedir. IL-6, AH'li beyinlerde erken evre amiloid plak oluşumunun bir bileşenidir ve fare modellerinde anormal tau fosforilasyonu, sinaptik dejenerasyon ve bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (38). IL-6 antagonistleri ile ilgili AH üzerine yayımlanmış hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların kaybı ve buna bağlı kas güçsüzlüğü ile karakterize, ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Kanıtlar; MSS'de bozulmuş sgp130 regülasyonu ile birlikte omurilik ve iskelet kasında artmış IL-6 trans-sinyalizasyonunun ve periferde daha dengeli bir yanıtın, ALS'deki sistemik enflamasyon ile merkezi nöroenflamatuvar süreçlerin birbirine bağlanmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (39).

Faz II TCZALS-001 çalışması, TCZ'nin ALS hastalarında güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermiştir; çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 1'de sunulmaktadır.

İnme

İnme, serebral iskemi veya intrakraniyal kanamanın neden olduğu akut bir beyin hasarıdır. Hemorajik inme, intrakraniyal kanamaya yol açan vasküler rüptürden kaynaklanırken, iskemik inme ise serebral perfüzyonda ani bir azalmadan kaynaklanır ve bu da oksijen ve glikoz yoksunluğuna ve doku hasarına yol açar. İskemik ve hemorajik inme sonrasında, glial hücreler, endotel hücreleri ve sızan bağışıklık hücreleri tarafından salgılanması nedeniyle IL-6 düzeyleri hızla yükselir. Bu artış, KBB'nin bozulmasına, ödem ve nöronal hasara katkıda bulunur, ancak aynı zamanda STAT3'e bağlı yolaklar aracılığıyla anjiyogenez ve doku remodelingi gibi onarım süreçlerini de aktive eder (40,41). REGARDS kohort çalışmasında gösterildiği üzere (42), dolaşımdaki yüksek IL-6 düzeyleri, inme riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir; böylece IL-6 hem akut hasarın kritik bir mediyatörü hem de serebrovasküler risk için uzun vadeli bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır.

Primer Merkezi Sinir Sistemi Vaskülit

MSS'nin primer anjiti olarak da adlandırılan primer santral sinir sistemi vaskülit (PSSSV); beyin ve omurilikle sınırlı, çeşitli ve özgül olmayan nörolojik belirtilerle karakterize, nadir görülen bir enflamatuvar vaskülopatidir. Biyopsi ile kanıtlanmış hastalığı olan veya güçlü klinik ve radyolojik PSSSV şüphesi bulunan dört hastaya, başlangıç tedavisi olarak puls kortikosteroid tedavisi (3-5 gün boyunca 1 g/gün) uygulanmıştır. Bunu, oral prednizolon (1 mg/kg/gün veya 40 mg/günlük kademeli doz) ile idame tedavisi izlemiştir. Siklofosamid (750 mg/m²/ay) veya azatiyoprin (1-2 mg/kg/gün) ile immünosupresif tedavi alırken iskemik lezyonlar geliştiren hastalarda, tedavi rejimine her 4 haftada bir 8 mg/kg dozunda TCZ eklenmiştir. Tosilizumab tedavisi sırasında yeni iskemik lezyon gözlenmemiştir (43,44).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER VE İSTENMEYEN ETKİLER

Mevcut IL-6 İnhibitörlerine Genel Bakış

IL-6 blokerlerini destekleyen klinik kanıtlar, nörolojik bozukluklarda yürütülen çok sayıda randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların öncesinde bile, IL-6R antagonistlerinin, özellikle de TCZ'nin, belirli vakalarda etiket dışı kullanımı yaygın olarak uygulanmaktaydı. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), romatoid artrit, dev hücreli arterit, poliartriküler juvenil idiyopatik artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit, Sitokin salınım sendromu (CRS)

ve COVID-19 tedavisi için TCZ'yi onaylamıştır. CRS onayı, kimerik antijen reseptörlü T hücre tedavisi sonucu ortaya çıkan ağır vakaları (iki yaş ve üzeri çocuk ve yetişkin hastaları) kapsamaktadır. COVID-19 onayı ise, sistemik kortikosteroid tedavisi gören, ek oksijene veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastanede yatan yetişkin hastalar için geçerlidir (7).

Satralizumab, AQP4-IgG seropozitif NMOSH tedavisi için Kanada ve Japonya'da haziran 2020'de, ABD'de ağustos 2020'de ve Avrupa Birliği'nde haziran 2021'de pazarlama izni almadan önce ABD ve Avrupa Birliği'nde yetim ilaç statüsü almıştır (45).

IL-6 reseptörünü hedefleyen bir monoklonal antikor olan vobarilizumab, anti-IL-6 monoklonal antikorları (olokizumab, siltuximab, clazakizumab, sirukumab ve ziltivekimab) ile IL-6 trans-sinyal inhibitörü olamkicept, henüz nörolojik endikasyonlarda kullanılmamıştır (2).

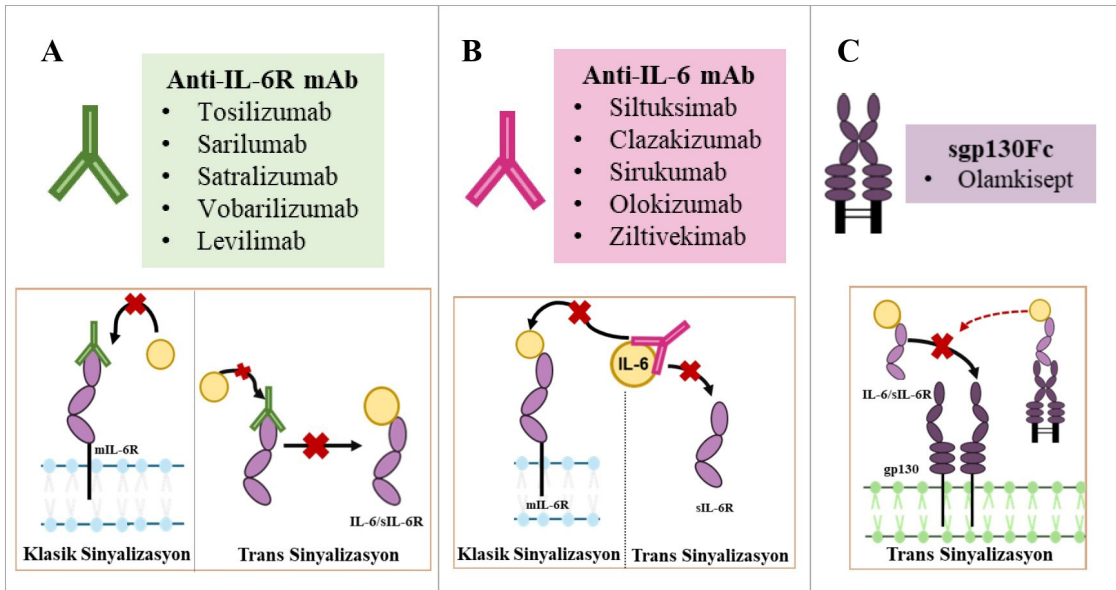
Etiket dışı ilaçların kullanımı, özellikle randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesinin genellikle zor olduğu nadir nörolojik hastalıkların tedavisinde, klinik uygulamada giderek yaygınlaşmaktadır.

Başlıca IL-6 inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri, doz rejimleri ve güvenlik profilleri Tablo 2'de kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir. Ayrıca, IL-6 sinyal yollarını hedeflemek için kullanılan çeşitli terapötik stratejiler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. IL-6 inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri

İlaç adı	Etki mekanizması	Nörolojik hastalıklar için onaylanmış	Kontrendikasyon / önemli uyarılar	Farmasötik dozaj formu	Dozlama sıklığı	Yarı ömür	İstenmeyen etkiler
Sarilumab	Anti-IL-6R mAb'ler	Hayır - nörolojik endikasyonlar için onaylanmamıştır (onaylanmış endikasyonlar romatolojiktir).	Sarilumab veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Önemli uyarılar: ciddi enfeksiyon riski, nötropeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, aşırı duyarlılık; etiket talimatlarına göre enfeksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri açısından izleme yapılmalıdır.	SC enjeksiyon	2 haftada bir 150 mg veya 200 mg SC (önceden doldurulmuş şırınga/kalem). Doz ayarlamaları ve ayrıntılar için etikete bakınız.	Konsantrasyona bağlı	En sık görülen/önemli: üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, nötropeni, transaminaz artışı, lipit anormallikleri; ciddi enfeksiyonlar olası. Laboratuvar değerlerini ve enfeksiyonları izleyin.
Satralizumab	Anti-IL-6R mAb'ler	NMOSH (AQP4-IgG seropozitif hastalar) için onaylanmıştır (FDA ve EMA onayları - bölgeye/etikete bağlı olarak ek tedavi veya monoterapi olarak endike).	Önemli uyarılar: aktif enfeksiyon - enfeksiyon geçene kadar tedaviyi erteleyin; ciddi enfeksiyonlar, nötropeni, yüksek karaciğer fonksiyon testleri açısından izleyin; aşırı duyarlılık reaksiyonları; etiket uyarınca canlı aşıları önleyin/erteleyin.	SC enjeksiyon	120 mg SC - yükleme: 0., 2. ve 4. haftalar (üç doz), ardından idame: 4 haftada bir 120 mg. (Etiket, uygulama ayrıntılarını ve özel popülasyon notlarını içerir.)	~30 gün (aralık: 22 ila 37 gün)	Başlıca İE'ler: enfeksiyonlar (ciddi olanlar dâhil), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, nötropeni, transaminazlarda yükselme, aşırı duyarlılık; laboratuvar testlerini ve enfeksiyonları izleyin.
Tosilizumab	Anti-IL-6R mAb'ler	Hayır birincil nörolojik hastalıklar için özel olarak onaylanmamıştır (ancak bazı nöroimmünolojik durumlarda etiket dışı kullanılmaktadır). Onaylanmış endikasyonlar romatolojik ve diğer sistemik enflamatuvar hastalıklardır.	Tosilizumaba karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Ciddi enfeksiyon riski (kutu uyarısı), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, nötropeni, trombositopeni, bazı hastalarda gastrointestinal perforasyon riski, aşırı duyarlılık; tüberküloz ve diğer enfeksiyonlar için tarama yapın ve etiket uyarınca laboratuvar değerlerini izleyin.	IV ve SC enjeksiyon	IV: 4 haftada bir 6 mg/kg (8 mg/kg'a kadar artırılabilir) (tipik Romatoid Artrit dozu); SC: haftada 162 mg (veya endikasyona göre belirtildiği şekilde). Doz, endikasyona ve ağırlığa göre değişir etikete bakınız.	Konsantrasyona bağlı, yaklaşık 21,5 günlük terminal yarı ömür	Başlıca İE'ler: ciddi enfeksiyonlar, infüzyon/enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar, nötropeni, trombositopeni, transaminazlarda yükselme, lipit değişiklikleri, GI perforasyonu (nadir), dermatolojik/viral enfeksiyonlar. TKS, KCFT'ler, lipitler ve enfeksiyon belirtilerini izleyin.

AQP4-IgG: aquaporin-4 immünglobulin G; EMA: Avrupa İlaç Ajansı; FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi; GI: gastrointestinal; IV: intravenöz; İE'ler: istenmeyen etkiler; KCFT'ler: karaciğer fonksiyon testleri; mAb'ler: monoklonal antikorlar; NMOSH: nöromiyelit optik spektrum hastalığı; SC: subkutan; TB: tüberküloz; TKS: tam kan sayımı; *: bu tabloda sunulan tüm veriler, resmi FDA ve EMA etiketleme bilgilerinden alınmıştır.



Şekil 3. IL-6 sinyal yollarını hedefleyen terapötik stratejiler. A. Tosilizumab, Sarilumab, Satralizumab, Vobarilizumab ve Levilimab gibi ajanlar, IL-6 reseptörüne bağlanır. Bu müdahale, hem klasik sinyalizasyonu (mIL-6R'ye bağlanarak) hem de trans-sinyalizasyonu (sIL-6R'ye bağlanarak) etkili bir şekilde bloke eder; böylece IL-6 aracılı aktiviteyi geniş kapsamlı bir şekilde inhibe eder. B. Siltuksimab, Clazakizumab, Sirukumab, Ziltivekimab ve Olokizumab'ı içeren terapötik antikorlar, doğrudan IL-6 sitokininin kendisini hedefler ve nötralize eder. Bu ajanlar, IL-6'nın herhangi bir reseptör formuyla etkileşime girmesini engelleyerek üç sinyal iletim yolunu (klasik, trans-sinyalizasyonu ve trans-prezentasyonu) baskılar. C. Olamkisept (gp130'un ekstraselüler alanı ile IgG1'in Fc kısmının bir füzyon proteini), daha seçici bir yaklaşımı temsil eder. Bu ajan, IL-6/sIL-6R kompleksini spesifik olarak yakalar; böylece homeostatik klasik sinyalizasyonu (sadece mIL-6R ve membrana bağlı gp130 gerektiren) korurken, patojenik trans-sinyalizasyon yolağını inhibe eder. Bu seçiciliğin, global IL-6 blokajı ile ilişkili yan etki riskini azalttığı hipotez edilmektedir. Her bir terapötik sınıf, gp130 dimerizasyonunu ve ardından JAK/STAT, PI3K/Akt ve MAPK/ERK kaskadlarının aktivasyonunu kesintiye uğrattır. ADAM10/17: Bir Disintegrin ve Metalloproteinaz 10 ve 17; MSS: Merkezi Sinir Sistemi; ERK: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz; Fc: Kristalize olabilen fragman bölgesi; gp130:Glikoprotein 130; IgG1:İmmünglobulin G1; IL-6:İnterlökin-6; JAK1/2:Janus Kinaz bir ve 2; MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz; mAb: Monoklonal Antikor; mIL-6R: Membrana bağlı IL-6 reseptörü; PI3K/Akt: Fosfatidilinozitol 3-Kinaz / Protein Kinaz B yolağı; sIL-6R: Çözünür IL-6 reseptörü; STAT3:Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü 3.

IL-6 İnhibitörleri ile Nörolojik Hastalık Çalışmaları: Tasarım Özellikleri ve Bildirilen İstenmeyen Olaylar

Nörolojik hastalıklarda IL-6 inhibitörlerini inceleyen çalışmalar, başlangıçta ClinicalTrials.gov veritabanı aracılığıyla tespit edilmiştir. IL-6 sinyal yolunu hedeflemenin klinik önemi, bu yolun inhibisyonuna odaklanan 27 çalışmayı derleyen Tablo 1'de özetlenmiştir. Bunlardan yedi çalışma tamamlanmış olup, geri kalan denemeler şu şekilde dağılmıştır: bir tanesi geri çekilmiş, üçü sonlandırılmış, dokuzu hasta alımı aşamasında, biri aktif ancak hasta alımı yapılmıyor, beşi henüz hasta alımı yapılmıyor ve bir tanesinin durumu bilinmiyor. Bu denemeler, çok çeşitli nörolojik hastalıkları hedef alan satralizumab ve TCZ gibi ajanları araştırmakta ve böylece IL-6 inhibisyonunun geniş etkinliğini, güvenliğini ve metodolojik yaklaşımlarını göstermektedir. Spesifik olarak, TCZ 14 denemede, öncelikle NMOSH'de, ancak aynı zamanda epilepsi, MG, inme, Behçet hastalığı, Anevrizmal Subaraknoid Kanama Gecikmiş Serebral İskemi ve ALS'de de araştırılmıştır. Satralizumab, 13 denemede, esas olarak NMOSH'de değerlendirilmiştir; bazı çalışmalarda MOGAD, MG, anevrizmal subaraknoid kanama, NMDAR veya LGI1 antikorlu ile ilişkili ensefalit, DMD ve fasyoskapulohumeral kas distrofisi 1 hastaları da yer almıştır (Tablo 1).

TCZ'nin Neden Olduğu İstenmeyen Olaylar: İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, TCZ tedavisiyle ilişkili en sık bildirilen istenmeyen olaylar arasındadır. Bu reaksiyonlar arasında ateş, titreme ve döküntü gibi semptomların yanı sıra anafilaksi veya solunum sıkıntısı gibi daha şiddetli belirtiler de yer alabilir. Nadir durumlarda, bu reaksiyonlar tedavinin kesilmesine yol açabilir. Oküler BH'li 16 hastayı kapsayan bir çalışmada, şiddetli infüzyon reaksiyonları dört hastanın TCZ'yi kalıcı olarak kesmesine neden olmuştur (46). Benzer şekilde, BH'ye bağlı refrakter üveitli 11 hastadan oluşan bir kohortta, şiddetli infüzyon reaksiyonları iki vakada tedavinin kesilmesini gerektirmiştir (47).

Tosilizumab tedavisi ile hematolojik yan etkiler de bildirilmiştir; nötropeni, özellikle belirli hasta popülasyonlarında en önemli yan etkiler arasında yer almaktadır. Örneğin, TCZ alan FİRES'li yetişkin hastalarda şiddetli nötropeni gözlemlenmiştir (18).

Tosilizumab tedavisi sırasında ciddi enfeksiyonlar, FİRES'li sadece bir vakada, NORSE'li hastaların %28,6'sında ve BH'li hastaların %6,3'ünde bildirilmiştir; BH'li hastalarda sepsisle komplike selülit görülmüştür (46,48,49). Bu enfeksiyonlar önemli riskler oluşturabilir ve bazı vakalarda tedavi rejimlerinde ayarlamalar yapılmasını veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Dermatolojik yan etkiler ve viral enfeksiyonlar da TCZ tedavisiyle ilişkili önemli bir yan etki kategorisini oluşturmaktadır. Bazı hastalarda deri döküntüleri ve skrotal apseler bildirilirken, diğerlerinde labial herpes gibi tekrarlayan viral enfeksiyonlar görülmüştür (50).

Metabolik yan etkiler, özellikle dislipidemi, TCZ ile tedavi edilen hastalarda, özellikle BH ve MOGAD hastalarında sıklıkla gözlemlenmiştir. Nükseden MOGAD hastalarını içeren bir vaka serisinde, birkaç hastada hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi saptanmıştır; bu durum, önceki kortikosteroid tedavisine de atfedilebilir (8,9,50). BH'ye odaklanan başka bir vaka serisinde, hastaların %4,3'ünde dislipidemi bildirilmiştir (50).

Satralizumabın Neden Olduğu İstenmeyen Olaylar

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar: SAKuraSky çalışmasında, satralizumab grubunda beş hastada (%12,2) infüzyona bağlı reaksiyonlar görülürken, plasebo grubunda bu sayı iki hastaydı (%4,8). SAKuraStar çalışmasında, satralizumab grubunda sekiz hastada (%12,7) ve plasebo grubunda beş hastada 412 (%15,6) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir (Tablo 1).

Ciddi enfeksiyonlar: Tüm anti-IL-6 ajanları arasında, satralizumab enfeksiyonlar açısından nispeten olumlu bir güvenlik profiline sahip olabilir. Pazarlama sonrası gerçek dünya verilerinde, ciddi enfeksiyon ve sepsis insidansı, üç yıla kadar maruz kalma süresinde tutarlı bir şekilde düşük kalmıştır (<5,5).

Genel olarak, anti-IL-6 tedavileri çeşitli enflamatuvar durumların tedavisinde önemli bir etkinlik göstermiş olsa da, infüzyon reaksiyonlarından enfeksiyonlara ve metabolik bozukluklara kadar uzanan istenmeyen etkilerin görülmesi, hasta güvenliğini sağlamak ve tedavi sonuçlarını optimize etmek için dikkatli bir izleme gerekliliğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, interlökin-6 çeşitli nörolojik bozuklukların gelişiminde hayati bir rol oynar. Nöroenflamasyondaki rolü, IL-6'ya hastalık modifiye edici immünomodülatör tedaviler için bir hedef olarak ilgiyi artırmıştır. Klinik sonuçlar, belirli durumlarda bu yaklaşımı doğrulamıştır. NMOSH için satralizumab gibi IL-6 reseptör blokerlerinin onaylanması, bu ilaçların nüks oranlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür, bu da dikkate değer bir örnektir. IL-6 inhibitörlerinin etiket dışı kullanımı, tedaviye dirençli MOGAD, nöro-Behçet ve NORSE ve FIRES gibi şiddetli epileptik durumlarda da umut verici sonuçlar göstermiştir.

Bu ilerlemelere rağmen, mevcut literatürdeki bazı sınırlamaların kabul edilmesi gerekmektedir. IL-6 yolunun inhibisyonu, NMOSH için tedavi manzarasını önemli ölçüde ilerletmiş olsa da, diğer nörolojik durumlarda daha geniş kapsamlı uygulaması, esas olarak ön ve düşük düzeyde kanıtlarla desteklenmektedir. Hastalığın heterojenliği ve yoğun ön tedavi görmüş kurtarma ortamlarında IL-6 inhibitörlerinin spesifik etkinliğini izole etmenin doğasında var olan zorluk gibi önemli zorluklar, mevcut bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Sonuç olarak, bu boşluğu doldurmak, etiket dışı kullanım bulgularını doğrulamak ve uzun vadeli güvenlik profillerini oluşturmak için randomize kontrollü çalışmalar esastır.

IL-6 inhibisyonunun faydaları, önemli güvenlik hususlarını da beraberinde getirmektedir. Ciddi enfeksiyonlar ve diğer yan etkilerin riskinin artması nedeniyle, klinisyenler de uyanık kalmalıdır. İlginç bir şekilde, bazı vakalarda MS ve sarkoidoz gibi durumlarda paradoksal enflamatuvar yanıtlar bildirilmiştir ve bu durum dikkate alınmalıdır. Özellikle heyecan verici bir araştırma alanı, KBB'yi geçebilen IL-6 inhibitörlerinin geliştirilmesidir; bu, MSS iltihabının daha doğrudan ve etkili bir şekilde hedeflenmesini sağlayabilir. Ancak, biyolojik tedavilerin yüksek maliyeti, birçok hasta için erişimi sınırlamaya devam etmektedir.

Teşekkür: Yazarlar, Klinik Eczacılık uzmanlık eğitim programı kapsamında yürütülen bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde gösterdikleri iş birliği için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na minnettar olduklarını belirtirler.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, aşağıdakiler dışında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler:

M.K., Alexion, Merck, Novartis, Sanofi, Roche, Teva, Gen İlaç, Abdi İbrahim, Sanovel ve ARIS'ten onur ücreti, seyahat desteği ve araştırma fonu almıştır; bu şirketlerin danışma kurullarında görev yapmıştır; ve Türkiye Bilim ve Araştırma Konseyi ve Nöroimmünoloji Derneği'nden araştırma fonu almıştır. A.S.E., Roche ve Merck'ten seyahat desteği ve Nöroimmünoloji Derneği'nden araştırma fonu almıştır.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazılması ve/veya yayımlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

Bu çalışmanın hazırlanması sırasında yazarlar, daha fazla netlik ve okunabilirlik sağlamak amacıyla karmaşık bilimsel içeriğin yeniden ifade edilmesinde yardımcı olması için ChatGPT 4.0, Grammarly ve QuillBot'u kullanmıştır. Bu araç/hizmeti kullandıktan sonra yazarlar, içeriği gerektiği şekilde gözden geçirip düzenlemiş ve yayının içeriği konusunda tüm sorumluluğu üstlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Shan C, Zhang C, Zhang C. The role of IL-6 in neurodegenerative disorders. *Neurochem Res.* 2024;49:834-846. [Crossref]
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50:1007-1023. [Crossref]
- Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021;144:155582. [Crossref]
- Gryka-Marton M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Breaking the barrier: the role of proinflammatory cytokines in BBB dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2025;26:3532. [Crossref]
- Kerkis I, Silva AP da, Araldi RP. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. *Front Immunol.* 2024;15:1-11. [Crossref]
- Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network. *Oncology (Switzerland).* 2020;98:131-137. [Crossref]
- Grebenciucova E, Van Haerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol.* 2023;14:1255533. [Crossref]
- Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinschenker BG, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e841. [Crossref]
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: a case-series. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102483. [Crossref]
- Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:101920. [Crossref]
- Leuch M, Bauer A, Reindl M. The potential pathogenicity of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in the optic pathway. *J Neuroophthalmol.* 2023;43:5-16. [Crossref]
- Weber J, Bernsdorff N, Robinson T, Endres D, Rauer S, Berger B. Diagnosis of multiple sclerosis in times of MOG and AQP4 autoantibody testing - a monocentric study. *J Neurol Sci.* 2021;421:117289. [Crossref]
- Nagahata K, Suzuki S, Yokochi R, Nei Y, Hagino N. Recurrent optic perineuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease complicated with granulomatous polyangiitis. *Cureus.* 2022;14:e25239. [Crossref]
- Escolà JK, Deuschl C, Junker A, Dusse F, Pul R, Kleinschnitz C, et al. MOG antibody-associated encephalomyelitis mimicking bacterial meningomyelitis following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864211070684. [Crossref]
- Hayward-Koennecke H, Reindl M, Martin R, Schippling S. Tocilizumab treatment in severe recurrent anti-MOG-associated optic neuritis. *Neurology.* 2019;92:765-767. [Crossref]
- Li W, Wu J, Zeng Y, Zheng W. Neuroinflammation in epileptogenesis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1269241. [Crossref]
- Aledo-Serrano A, Hariramani R, Gonzalez-Martinez A, Álvarez-Troncoso J, Toledano R, Bayat A, et al. Anakinra and tocilizumab in the chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): effectiveness and safety from a case-series. *Seizure.* 2022;100:51-55. [Crossref]
- Girardin ML, Flamand T, Roignot O, Abi Warde MT, Mutschler V, Voulleminot P, et al. Treatment of new onset refractory status epilepticus/febrile infection-related epilepsy syndrome with tocilizumab in a child and a young adult. *Epilepsia.* 2023;64:87-92. [Crossref]
- Kurimoto T, Matsuoka T, Ami Y, Kanno K, Fujii T, Fujiwara N, et al. Anti-inflammatory and immune-mediated therapy for a case of febrile infection-related epilepsy syndrome with rapid recurrence. *Clin Case Rep.* 2022;10:e5952. [Crossref]
- Palacios-Mendoza M, Gómez A, Prieto J, Barrios JC, Orera M, Massot-Tarrús A. Response to anakinra in new-onset refractory status epilepticus: a clinical case. *Seizure.* 2022;94:92-94. [Crossref]
- Zhan H, Cheng L, Li Y. Neuro-Behçet's disease: an update of clinical diagnosis, biomarkers, and immunopathogenesis. *Clin Exp Immunol.* 2025;219:uxae123. [Crossref]
- Liu J, Yan D, Wang Z, Yang Y, Zhang S, Wu D, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: case series and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20971908. [Crossref]
- Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:472-475. [Crossref]
- Waheed W, Tandan R. The role of IL-6 blockers in myasthenia gravis. *Lancet Neurol.* 2025;24:89-90. [Crossref]

25. Ruan Z, Tang Y, Gao T, Li C, Guo R, Sun C, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30:e14793. [\[Crossref\]](#)
26. Yang TT, Wang ZY, Fan ZX, Yuan BY, Ma L, Lu JF, et al. A pilot study on tocilizumab in very-late-onset myasthenia gravis. *J Inflamm Res*. 2023;16:5835-5843. [\[Crossref\]](#)
27. Jonsson DI, Pirskanen R, Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:565-568. [\[Crossref\]](#)
28. Guo C, Wang P, Zhang S, Cheng Q, Zhang Q, Ma N, et al. Tocilizumab for the management of corticosteroid-resistant GO combined with OMG: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2024;24:510. [\[Crossref\]](#)
29. Gallardo FS, Córdova-Casanova A, Brandan E. The linkage between inflammation and fibrosis in muscular dystrophies: The axis autotaxin-lysophosphatidic acid as a new therapeutic target? *J Cell Commun Signal*. 2021;15:317-334. [\[Crossref\]](#)
30. Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune neuroinflammatory diseases: role of interleukins. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7960. [\[Crossref\]](#)
31. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics*. 2016;13:824-832. [\[Crossref\]](#)
32. Mazurkiewicz MA, Skrzypczak IS. Neurosarcoidosis: symptoms, diagnosis, and treatment -current state of knowledge. *Aktualności Neurologiczne*. 2025;25:9-13. [\[Crossref\]](#)
33. Chazal T, Costopoulos M, Maillart E, Fleury C, Psimaras D, Legendre P, et al. The cerebrospinal fluid CD4/CD8 ratio and interleukin-6 and -10 levels in neurosarcoidosis: a multicenter, pragmatic, comparative study. *Eur J Neurol*. 2019;26:1274-1280. [\[Crossref\]](#)
34. Sharp M, Donnelly SC, Moller DR. Tocilizumab in sarcoidosis patients failing steroid sparing therapies and anti-TNF agents. *Respir Med X*. 2019;1:100004. [\[Crossref\]](#)
35. Shono Y, Kamata M, Takeoka S, Ikawa T, Tateishi M, Fukaya S, et al. Cutaneous sarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab. *J Dermatol*. 2018;45:217-218. [\[Crossref\]](#)
36. Giorno R Del, Iodice A, Mangas C, Gabutti L. New-onset cutaneous sarcoidosis under tocilizumab treatment for giant cell arteritis: a quasi-paradoxical adverse drug reaction. Case report and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19841796. [\[Crossref\]](#)
37. Sato H, Kobayashi D, Abe A, Ito S, Ishikawa H, Nakazono K, et al. Tocilizumab treatment safety in rheumatoid arthritis in a patient with multiple sclerosis: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:641. [\[Crossref\]](#)
38. Lyra e Silva NM, Gonçalves RA, Pascoal TA, Lima-Filho RAS, Resende E de PF, Vieira ELM, et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2021;11:251. [\[Crossref\]](#)
39. Risby-Jones G, Marallag J, Jagaraj CJ, Atkin JD, Walker AK, Woodruff TM, et al. IL-6 trans-signalling is elevated in ALS models and drives TDP-43 induced inflammatory responses in microglia. *Brain Behav Immun*. 2025;129:296-304. [\[Crossref\]](#)
40. Fang J, Wang Z, Miao C-Y. Angiogenesis after ischemic stroke. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44:1305-1321. [\[Crossref\]](#)
41. Hall C, Nguyen DT, Mendoza K, Tan C, Chauhan A. Inhibition of IL-6 trans-signaling promotes post-stroke functional recovery in a sex and dose-dependent manner. *J Neuroinflammation*. 2025;22:52. [\[Crossref\]](#)
42. Jenny NS, Callas PW, Judd SE, McClure LA, Kissela B, Zakai NA, et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: the REGARDS cohort. *Neurology*. 2019;92:2375-2384. [\[Crossref\]](#)
43. Cabreira V, Dias L, Fernandes B, Aires A, Guimarães J, Abreu P, et al. Tocilizumab for severe refractory primary central nervous system vasculitis: a center experience. *Acta Neurol Scand*. 2022;145:479-483. [\[Crossref\]](#)
44. Fernandes BM, Abreu P, Bernardes M, Reis C, Azevedo E. Tocilizumab -a new therapeutic option for primary angiitis of the central nervous system? *J Clin Rheumatol*. 2021;27:735-736. [\[Crossref\]](#)
45. Heo YA. Satralizumab: first approval. *Drugs*. 2020;80:1477-1482. [\[Crossref\]](#)
46. Atienza-Mateo B, Beltrán E, Hernandez-Garfella M, Pascual EV, Martínez-Costa L, Atanes A, et al. Tocilizumab in Behçet's disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:37-42. [\[Crossref\]](#)
47. 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*. 2018;57:856-864. [\[Crossref\]](#)
48. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018;84:940-945. [\[Crossref\]](#)
49. Khitri MY, Bartoli A, Maalouf G, Deroux A, Salvarani C, Emmi G, et al. Tocilizumab in Behçet disease: a multicenter study of 30 patients. *J Rheumatol*. 2023;50:916-923. [\[Crossref\]](#)
50. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:797-804. [\[Crossref\]](#)
51. Elsbernd PM, Hoffman WR, Carter JL, Wingerchuk DM. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): a case-series and review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102696. [\[Crossref\]](#)