

Behçet hastalığı; organ tehdit eden bulgular ve tedavi yaklaşımı

Prof.Dr. Ömer Karadağ



Hacettepe



Disclosures (Çıkar çatışması)

- **Araştırma Desteği**
 - AbbVie, Pfizer, Roche, Novartis
- **Danışma Kurulu, Uydu sempozyumları, Eğitim programları**
 - AbbVie, Abdi İbrahim, Amgen, Celltrion
 - Farmanova, Janssen, Lilly, Pfizer, Roche, UCB

Okuma Önerileri

- Ozguler Y, et al. **Management of major organ involvement** of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2200-2212.
- Hatemi G, et al. 2018 update of the **EULAR recommendations** for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018.
- Leccese P, et al. **Management of skin, mucosa and joint involvement** of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):752-762.
- Karadag O, Bolek EC **Management of Behcet's Syndrome**. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Supplement_3):iii108-iii117.
- Yazici H, et al. **Behçet Syndrome as a Construct** *Turk J Med Sci*, 50, (2020), 1585-1586

BELİRTİLERİN TÜMÜ
BEHÇET HASTASI OLDUĞUNUZU
GÖSTERİYOR.

AŞKOLSUN...BAŞKASININ ESKİ
HASTALIĞINI MI UYGUN GÖRDÜNÜZ
FAKİRİZ DİYE.?

BEHÇET HASTALIĞI ÖNEMLİ
BİR HASTALIKTIR...

İSTEMİYORUM BEN ÖYLE AHMET MEHMET
HASTALIĞI !! HAYATIM BOYUNCA AŞAĞILANDIM
ZATEN !! RADYOLOJİYE GİTMEK İSTEDİM,
MANÇOLOJİ DİNLETTİNİZ !! RÖNTGEN İSTEDİM,
DÖRTGEN ÇİZDİNİZ !! ULTRASON İSTEDİM, VOLTRA-
NIN SON BÖLÜMÜNÜ İZLETTİNİZ !! EMAR
ÇEKMEDİNİZ ÖMER ÇEKTİNİZ BANA !!! AYRICA
LÜTFEN AÇIKLAR MISINIZ, BAŞKALARININ KANI
PIHTILAŞIYORKEN, BENİM Kİ NEDEN
ZÜHTÜLEŞİYOR.???

SAKİN OL KARDEŞİM, HANGİ
HASTANEDE OLDU BUNLAR...

YOLUN AŞAĞISINDA FAKYU DEVLET
HASTANESİ YOK MU ?..

BENCE POLİSE ŞİKAYET ET HEMEN,
KANDIRMIŞLAR SENİ ...

FAKİR OLDU-
ĞUM İÇİN Mİ
KANDIRMIŞLAR.?

BİLMEM...

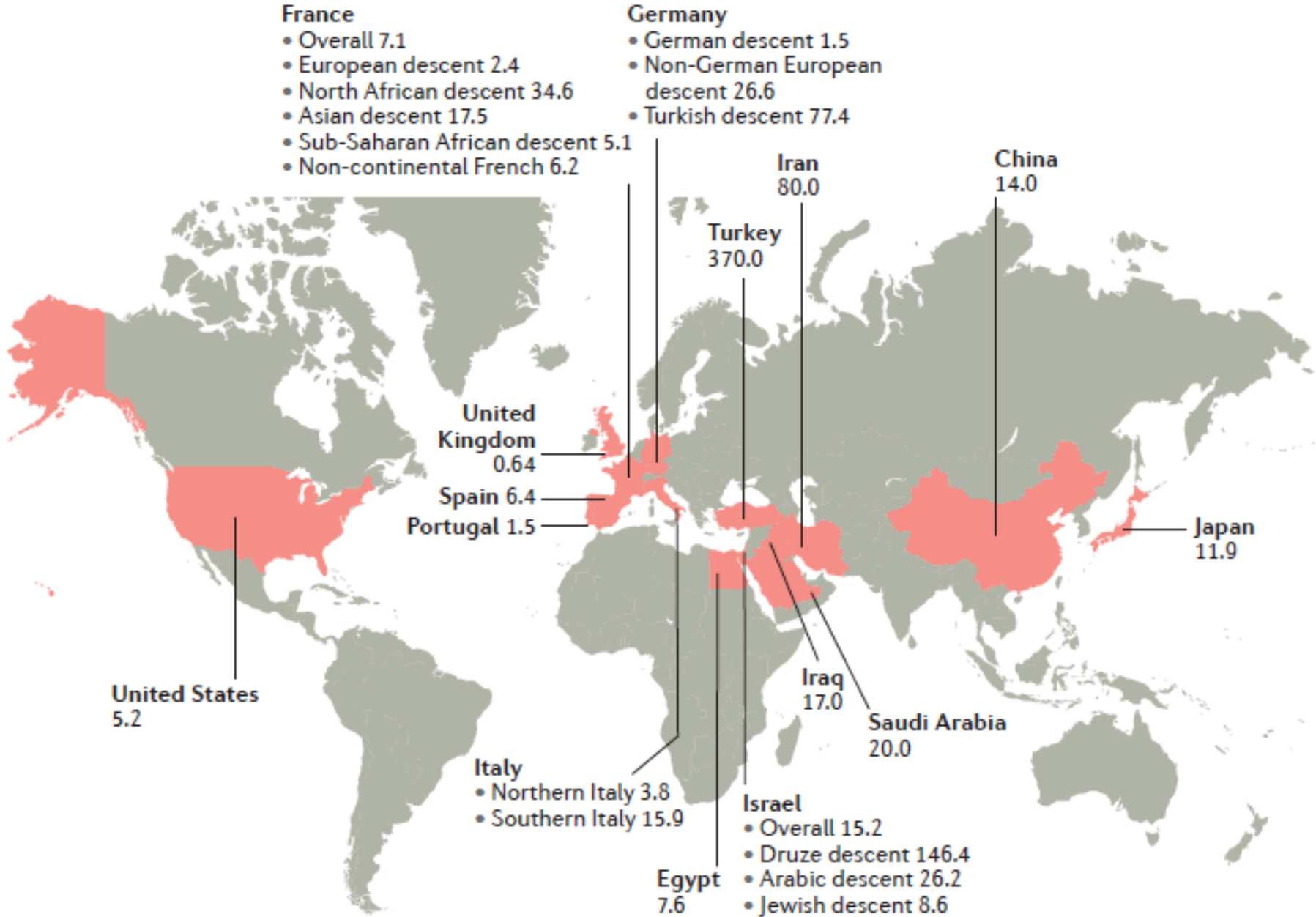
YOKSA
İDİOT MUYUM
BEN?

ANGUT DA
OLABİLİRSİN ...

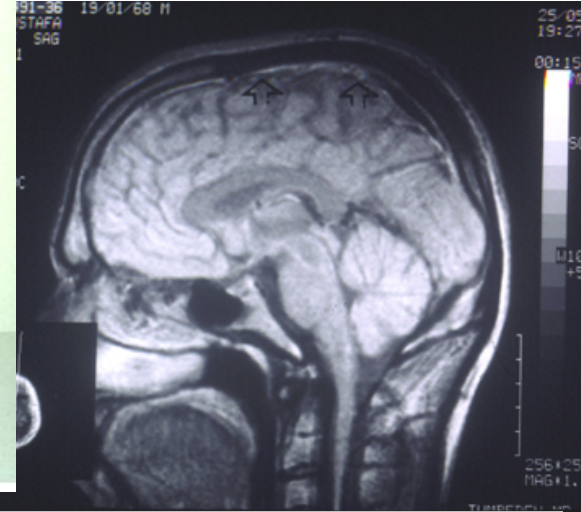
HAYIR!!

Mustafa Arıcı'ya teşekkürler

Behçet hastalığı, prevalans 1/100.000



Klinik Bulgular



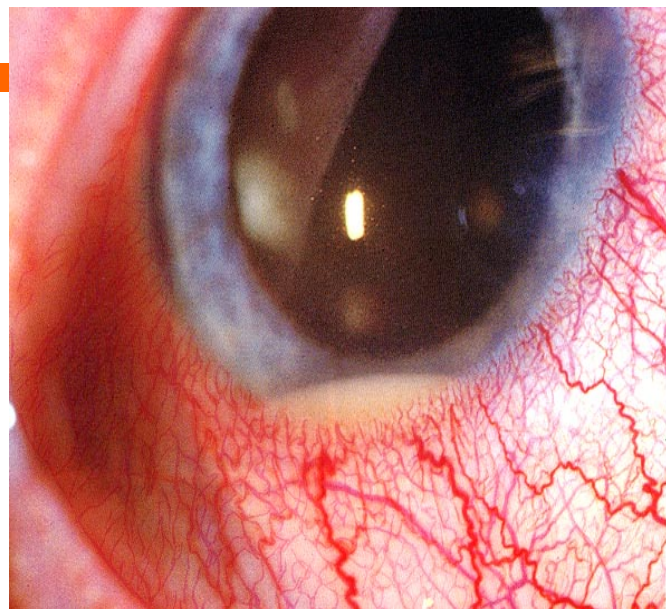
Klinik bulgular aynı anda veya süreç içerisinde görülebilir

Cinsiyet predominansı yok

ANCAK erkeklerde daha ciddi seyir

Genelde 3.-4.dekatta başlangıç

Pediyatrik& Juvenil başlangıç olabilir



	(n=719)
Follow-up, yıl, medyan (IQR)	9.4 (13)
Oral ülser,%	99.5
Genital ülser,%	74.4
Eritema nodozum,%	43.5
Papulopustuler lezyonlar ,%	54.6
Göz,%	50.6
Eklem,%	28.7
Vasküler,%	26.6
Nörolojik, %	15.2
Arteriyel,%	10.4
GIS ,%	5.3



BEHCET Hastalık fenotipleri

Organ tutulumu olmadan mukokutanöz tutulum

Göz tutulumu

Seronegatif spondilartropati benzeri hastalık (artrit, entezoopati ve folikülit)

Crohn-benzeri tutulum

Vasküler tutulum

➤ Yaşam kalitesini etkiler; kalıcı hasar oluşturmaz

➤ Tedavi edilmezse ciddi hasar ve ölümlerle sonuçlanabilir

Cilt, mukoza ve eklem tutulumu

Göz, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulum



Göz tutulumu

- Göz tutulumu başlangıcı ve en fazla hasar; **sıklıkla hastalığın ilk yıllarında**
- **Karakteristik oküler bulgu, tekrarlayıcı üveit**
- Ön segment, posterior segment veya ikisi birden tutulabilir, oklüzif retinal vaskülit olabilir

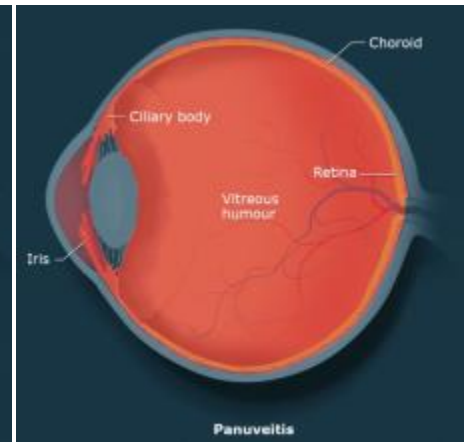
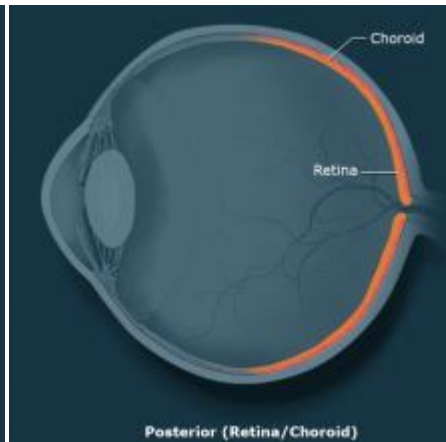
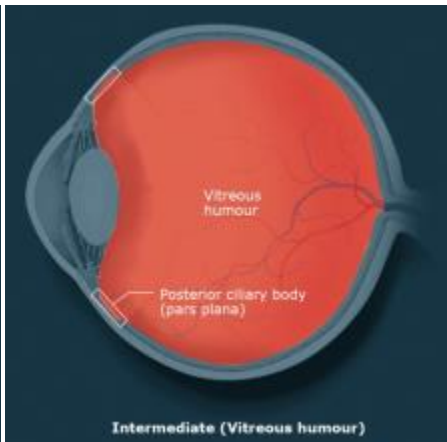
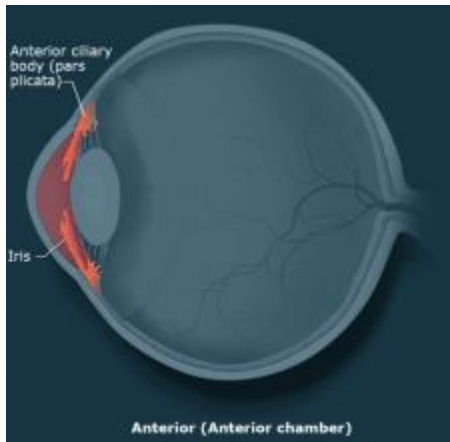
Type	Primary area(s) of inflammation
Anterior uveitis	Anterior segment: <ul style="list-style-type: none"> • Iris and/or ciliary body
Intermediate uveitis	<ul style="list-style-type: none"> • Vitreous humour • Posterior ciliary body (pars plana) • Peripheral retina
Posterior uveitis	Choroid and/or retina
Panuveitis	<ul style="list-style-type: none"> • Retina • Vitreous • Anterior segment

Anterior

Intermediate

Posterior

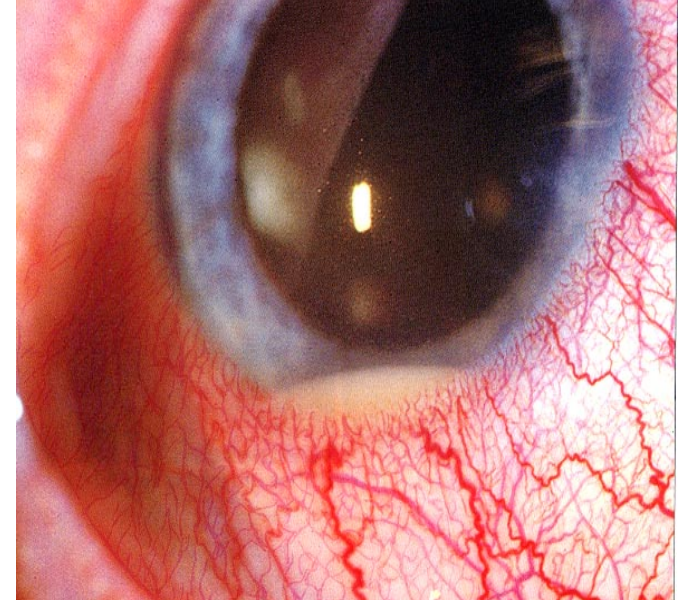
Panuveitis



➔ Behçet konusunda deneyimli oftalmologlar,
diğer klinik bulguları bilmeden de

**DIAGNOSTİK kabul edilen oküler bulguları
tanıyabilir**

- Hipopyon
- Retinal hemorajilerin eşlik edebildiği süperfiyal retinal infiltrat
- Vitroz haze ile birlikte retinal ven oklüzyonu
- FFA'da Eğreltiotu görünümü



BD, Değişken damar tutulumu

Venöz tutulum (%3-41)

- Superfisyal tromboflebit (%25)
- Varis
- Venöz tromboz
 - DVT (Üst, alt)
 - VCSS, VCIS
 - Budd-Chiari S.
 - Kranial sinüz trombozu
 - Intrakardiyak trombüs

Arteriyel tutulum (%1-4)

- Anevrizma
 - Abdominal aorta
 - Femoral arter
 - Popliteal arter
 - Çıkan aorta
 - Pulmoner arter
 - Diğer
- Tromboz
 - Subklaviyan, radial, ulnar
 - Iliac, femoral, tibial
 - Pulmoner

Vasküler küme

Anlamli oranda birliktelik

serebral vasküler tromboz

pulmoner arter tutulumu

intrakardiyak trombüs

pulmoner arter tutulumu

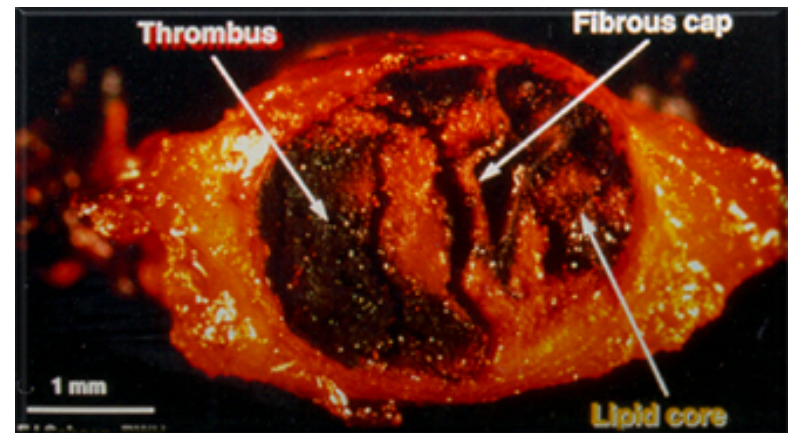
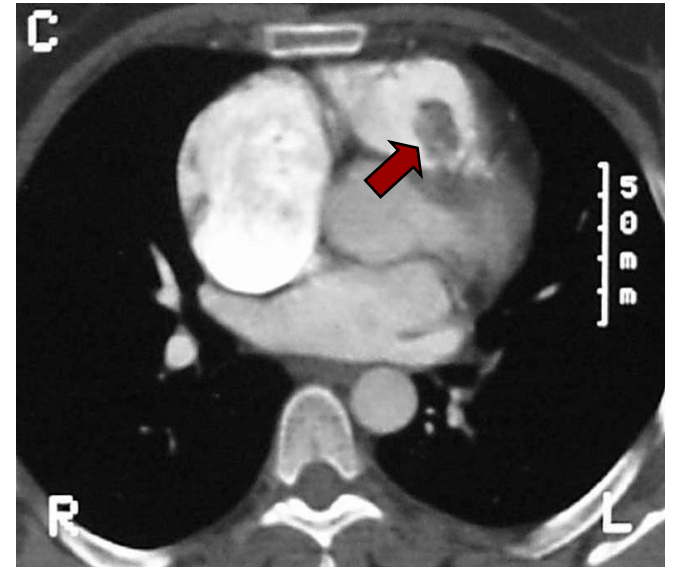
Budd–Chiari sendromu

İnferior vena kava sendromu

Alt ekstremitte trombozu ile ilişki; öncesinde görülebilir

- %75 vasküler olay hastalığının ilk 5 yılında görülür
- İstisna non-pulmoner arter tutulumları





Gastrointestinal tutulum

- Karın ağrısı, diare veya konstipasyon veya ülser alanında perforasyona bağlı akut batın tablosu
 - Tüm GIS boyunca ülser görülebilir
 - Klasik formu ileoçekal bölge
- R/O: NSAİ ilaca bağlı ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları, tüberküloz
- İBD'den ayırım bazen yapılamayabilir

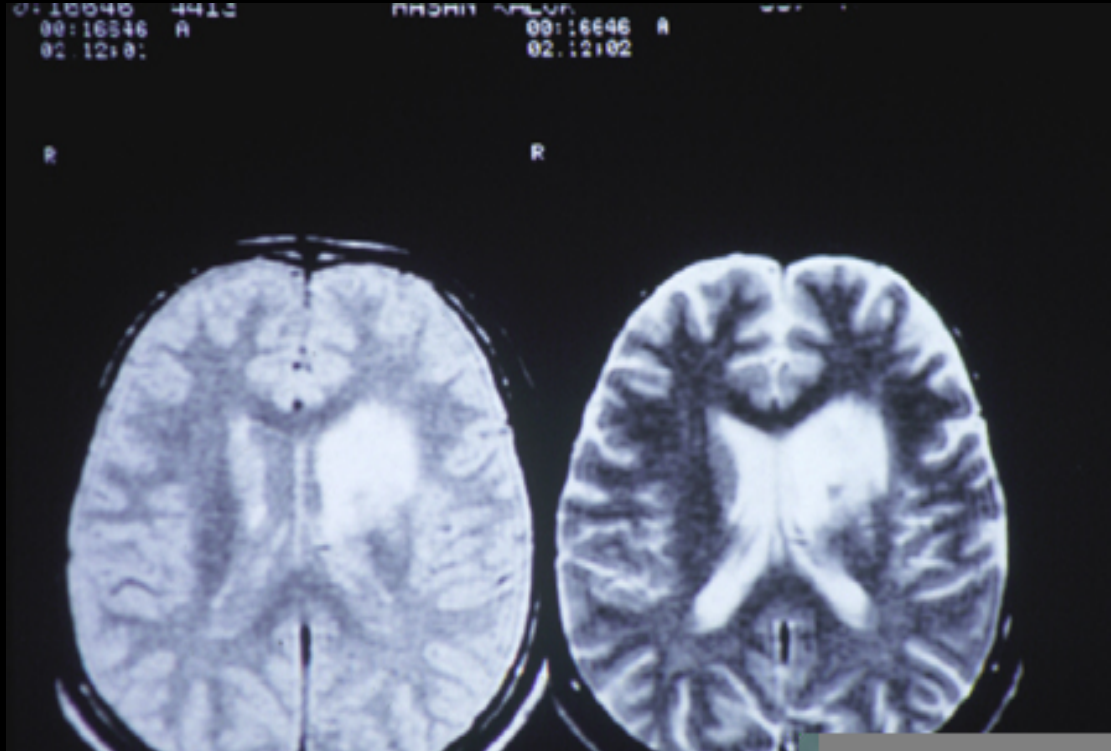
	Gastrointestinal Behçet, %	Crohn hastalığı, %
Oral ülser	92-100	10 -21
Genital ülser	42-85	0.9 ?
Papulopustuler lezyonlar	43-70	17- 24
Nodüler lezyonlar	48	2
Paterji testi	49	11
Artrit/artralji	30-32	19
Venöz tromboz	18	0
Göz tutulumu	20-28	0-8
Nörolojik tutulum	5	0

Nörolojik belirti ve bulgular

- En sık başağrısı, kraniyal sinir bulguları, ataksi ve duyuusal defisitler
- Stroke-benzeri sendrom ve nöbet
- Beyin sapı tutulumu

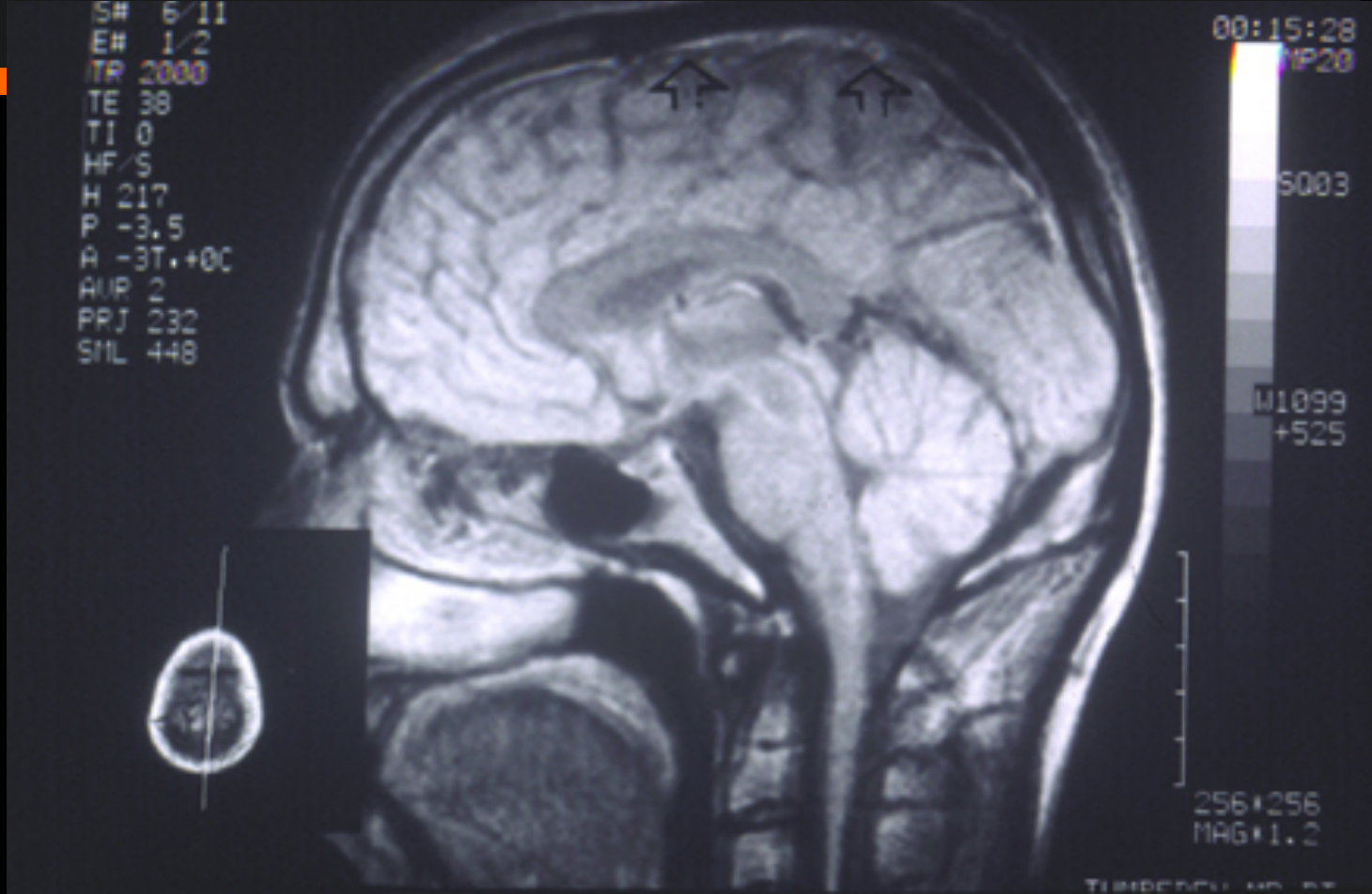
İzole beyin sapı atrofisi ve beyin sapından bazal gangliyonlara uzanım gösteren lezyonlar BH düşündürmekte

Nörolojik tutulum



- Merkezi sinir sistemi tutulumu : %5-13
 - Primer parankimal lezyonlar (%80)

Venöz sinüs trombozuna bağlı (%20)



Bağağrısı ve ko-insidental non-spesifik beyaz cevher lezyonları CNS tutulumu değil→
Nörolog-radyolog görüőü


Nöro-BD & Multipl sklerozis

- MR bulguları yardımcı
 - CNS tutulumu, BD: **geniş ekstensif lezyonlar**
 - MS: beyin sapında daha keskin sınırlı ve küçük lezyonlar
- Beyaz cevher lezyonları farklı
 - MS: Supratentoriyal ve periventriküleri korpus kallozumu tutan lezyonlar
 - BD: **küçük, bihemisferik ve subkortikal**
- Optik nörit, duyuusal semptomlar ve spinal tutulum MS'da daha sık (BD da olabilir)

Nöroloji&Radyoloji&Romatoloji İş birliği

Diagnostik/ Klasifikasyon Kriterleri

- Toplam 17 kriter seti mevcut
 - **Buna rağmen bazı olgular bu kriter setlerini karşılayamayabilir**
- Bazı hastalarda **süreç içerisinde görülen bulgularla tanı kriterleri karşılanabilir (aylar-yıllar)**
- İlk semptomların başlaması ve tanıya kadar geçen süre 4.67 ± 5.9 yıl



Curth (1946), Hewitt (1969), Mason (1971), Japan (1972), Hubault (1974), O'Duffy (1974), Cheng (1980), Dilsen (1986), Japan revised criteria (1988), **International Study Group on Behcet's disease (ISG criteria, 1990)**, Iran traditional criteria (1993), Iran Classification Tree (1993), Dilsen revised criteria (2000), Korea Criteria (2003), International Criteria for Behcet's Disease (ICBD, 2006) and the revised ICBD (2010)

ISG criteria has very good specificity, but lacks good sensitivity and accuracy.

In contrast, ICBD has much better sensitivity, a little less specificity and better accuracy.

International Study Group Diagnostic Criteria

Recurrent oral ulceration	Observed by the physician or patient recurring at least 3 times in one 12-month period
Recurrent genital ulceration	
Eye lesions	Anterior uveitis, posterior uveitis, cell in the vitreous by slit-lamp examination or retinal vasculitis observed by an ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustular lesions or akneiform nodules in postadolescent patients not on corticosteroids
Pathergy test	Read by a physician at 24-48 hours

Recurrent oral ulceration + 2 other sets of organ involvement-> Complete BD

Recurrent oral ulceration+ 1 other sets of organ involvement ->Incomplete BD

International Criteria for Behcet's Disease

Symptoms	Points
Oral aphthosis	2
Genital aphthosis	2
Ocular lesion	2
Skin lesion	1
Neurological manifestation	1
Vascular manifestation	1
Positive pathergy test	1b

(a) Point score system: **scoring ≥ 4** indicates Behcet's diagnosis

(b) Pathergy test is optional and the primary scoring system does not include pathergy testing. However, where **pathergy testing is conducted, one extra point may be assigned for a positive result**



Behçet Hastalığı Yönetimi



Multidisipliner yaklaşım



+Gereklilik halinde diğer departmanlar

Akılda tutulması gerekenler

Tedavi hastaya göre bireyselleştirilmeli

- Tutulan doku/organ sistemleri ve şiddeti
- Hastalık süresi
- Hastanın
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Tedavi konusundaki görüşleri
- **Relapsing remitting**
- **Self limited course**

Kırmızı bayrak!

- ➔ **Erkek cinsiyet**
- ➔ **Genç yaşta hastalık gelişimi**
- ➔ **İlk tanı sırasında fazla sayıda organ tutulumu**

The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome A 2-Decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center

- **“Disease burden”** is usually confined to the early years of its course
- In many patients the syndrome **“burns out”** by the time
- CNS involvement and major vessel disease can be seen at late phase (5–10 yr) during the disease course.
- Pulmonary artery involvement and Budd-Chiari Syndrome are main cause of death

BEHÇET'S DISEASE CURRENT ACTIVITY FORM 2006

(please tick one box per line)

- Headache
- Mouth Ulceration
- Genital Ulceration
- Erythema
- Skin Pustules
- Joints - Arthralgia
- Joints - Arthritis
- Nausea/vomiting/abdominal pain
- Diarrhoea+altered/frank blood per rectum

not at all	Present for up to 4 weeks
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

EYE INVOLVEMENT

(Ask questions below)

(please circle)

		Right Eye		Left Eye	
"Over the last 4 weeks have you had?"	a red eye	No	Yes	No	Yes
	a painful eye	No	Yes	No	Yes
	blurred or reduced vision	No	Yes	No	Yes
If any of the above is present: "Is this new"?		No		<input checked="" type="checkbox"/> Yes	

(circle the correct answer)

H
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama

Ana Sayfa

Hakkımızda

Yönetim

Yönetmelik

Amaçlar

Yürütülen Çalışmalar

Sağlık Profesyonelleri için

Hastalar için

Bağlantılar

Etkinlikler

İletişim

Sağlık Profesyonelleri İçin

1. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru
2. Beş Faktör Skoru (Five Factor Score)
3. Hastalık Yaygınlık İndeksi (Disease Activity Index)
4. Vaskülit Hasar İndeksi (Vasculitis Damage Index)
5. Takayasu Arteriti: Kerr Kriterleri ve Takayasu Arteriti İndeksi
6. Takayasu Arteritinin Radyolojik Ölçümü
7. Dev Hücreli Arterit'te Klinik Değerlendirme
8. IgG4 İlişkili Hastalık Yanıt İndeksi
9. Behçet Sendromu İçin Sık Kullanılan Kriterler
10. Pediyatrik Vaskülit Aktivite Skoru

Sağlık Profesyonelleri İçin

Olgu 1: Granülomatöz Polianjiitisi (GPA) olan hasta için

Olgu 1: GPA skorlaması

Tablo 12. Behçet Hastalığı Güncel aktivite formu-2006¹⁷²

Tarih	İsim	Cinsiyet:	E	K
Merkez	Telefon	Doğum tarihi		
Ülke	Adres			
Kilnsyen				

HASTANIN HASTALIK AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)



BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLAR, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemde-artralji		
Eklemde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU (Aşağıdaki sorular sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukarıdaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakraniyal damar hastalığını içeren) (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni İse İşaretleyin
Bayılma ve göz karaması			
Konusma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			
Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?	Evet	Hayır	

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakraniyal Vasküler Hastalık Harıcı) (Aşağıdaki sorular sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni İse İşaretleyin
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			
Yüzde ağrı/ışık/rek renk değişikliği			
Kolda ağrı/ışık/rek renk değişikliği			
Bacakta ağrı/ışık/rek renk değişikliği			
Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?	Evet	Hayır	

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Koyu renkli alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın İndeks skoru	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dönüştürülmüş indeks skoru	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

Tablo 14. Behçet Sendromu Çalışmaları için Çekirdek Set**OMERACT**

		Mukokütanöz	Eklemler	Göz	Vasküler	Sinir sistemi	Gastroenteroloji
Zorunlu parametreler	Tüm çalışmalar için zorunlu	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesi	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm	<ul style="list-style-type: none">Genel hastalık aktivitesiYeni organ tutulumuYaşam kalitesiAdvers olaylarÖlüm
	İlgili sistemin çalışmaları için zorunlu	<ul style="list-style-type: none">Lezyonların sayısıLezyonlara bağlı ağrı	<ul style="list-style-type: none">Hassas eklem sayısıŞiş eklem sayısı	<ul style="list-style-type: none">Görme keskinliğiOküler şiddetAtak sıklığıVasküler kaçak	<ul style="list-style-type: none">Damar lezyonlarıYüzeyel tromboflebitPosttrombotik sendrom	<ul style="list-style-type: none">SSS lezyonuKognitif fonksiyonNörolojik fonksiyon	<ul style="list-style-type: none">Klinik GİS aktivitesiEndoskopik GİS aktivitesi
Önemli ancak tercihe bağlı parametreler		<ul style="list-style-type: none">Mukokütanöz fonksiyonLezyonların süresi		<ul style="list-style-type: none">Oküler hasarKistoid maküler ödem	<ul style="list-style-type: none">Rekanalizasyon		
Aday parametreler		<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarEklemler ağrısıEntezit	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarVasküler yaşam kalitesiİnflamatuvar göstergeler	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasar	<ul style="list-style-type: none">Genel fonksiyonGenel hasarİnflamatuvar göstergeler

İlaçlar

Üretim tarihi: 14 Şubat

Son kul. : ∞

AŞKİPİRİN

Mutluluk artırıcı, huzur verici ve aşık edici



4 Tablet
Her tablet 500 mg
Aşk içerir.

Table 2 Distribution of the prescribed agents ever used in patients and for each clinical manifestation

Drugs	%	Involvement (%)						
		Mucocutaneous	Ocular	Arthritis	Venous	Arterial	Neurological	Gastrointestinal
Colchicine	87.8	97.3	75.7	96.3	86.2	86.7	58.8	–
Corticosteroids	56.3	23.1	85.8	64.0	69.7	100	100	100
Azathioprine	50.8	17.2	76.3	52.2	74.6	66.7	81.2	64.0
Cyclosporine A	13.6	1.7	26.6	–	–	–	–	–
Interferon alpha	10.8	2.8	21.6	–	14.8	6.7	35.3	–
Sulphasalazine	7.5	–	–	25.2	–	–	–	85.8
Cyclophosphamide	5.7	–	7.0	–	17.3	86.7	52.9	–
Methotrexate	2.1	–	–	5.0	–	–	–	–
Mycophenolate mofetil	1.2	2 pts	3 pts	–	3 pts	–	–	–
Infliximab	0.6	–	3 pts	1 pt	–	–	1 pt	–
Thalidomide	0.4	1 pt	–	–	–	–	–	–
Warfarin	–	–	–	–	33.4	–	26.7	–
Aspirin	–	–	–	–	40.3	6.7	53.3	–

TABLE 1 Table summarizing drugs (dose, indication, side effects. . .) that are useful in managing Behcet's syndrome

Drugs	Clinical trial ref.	Route of administration	Recommended dose range	Indications	Possible side effects and precautions
Corticosteroids	[3]	Topical (0.1% triamcinolone acetonide)	T.I.D	Oral ulcers	—
	[4]	Systemic	Depot 40 mg methylprednisolone acetate	Erythema nodosum	Fatigue, weight gain, abdominal pain, hypertrichosis, other possible steroid side effects (cataract, osteoporosis etc.)
	[1]	Systemic (p.o. or i.v.)	Low to high dose AND / OR Pulse corticosteroids	Oral ulcers, genital ulcers, erythema nodosum, arthritis, vascular, neurological, gastrointestinal	
	<i>Intravitreal (for uveitis) and intra-articular (for arthritis) corticosteroids may be used for selected cases depending on clinicians experience and indications.</i>				
Dapsone	[5]	p.o.	100 mg daily	Oral ulcers, genital ulcers	Diarrhea, nausea / vomiting, headache, hemolysis, methemoglobinemia, cholestatic hepatitis
Thalidomide	[6, 7]	p.o.	100–300 mg/day	Oral ulcers, genital ulcers, arthritis, gastrointestinal	Increase in erythema nodosum [6], skin rash, dizziness, sedation, fatigue, thrombo-embolism, peripheral neuropathy, teratogenicity (phocomelia)
Apremilast	[8, 9]	p.o.	30 mg B.I.D	Oral ulcers	Diarrhea, nausea / vomiting, headache
Pentoxifylline	[10]	5% gel (topical)	Q.I.D	Oral ulcers ^a	—
Benzathine Penicillin	[11, 12]	i.m.	1.2 million units/3 weeks	Oral ulcers ^a , genital ulcers ^a , arthritis ^a	Allergy
Colchicine	[13–15]	p.o.	1–2 mg/day	Oral ulcers (?), genital ulcers, erythema nodosum, arthritis	Diarrhea, hepatotoxicity, cytopenia, myopathy
AZA	[16, 17]	p.o.	2 mg/kg/day	Oral ulcers, genital ulcers, arthritis, uveitis, gastrointestinal, uveitis	Nausea / vomiting, skin rash, cytopenia, drug interaction with allopurinol
Cyclosporine-A	[18–21]	p.o.	5 mg/kg/day	Uveitis	Occuring NBS [22, 23], hypertension, kidney failure, cosmetic side effects
Sulfasalazine	[24]	p.o.	2–4 g/day	Gastrointestinal	Headache, nausea, vomiting, abdominal pain, rash, itching, azoospermia
IFN-α	[25–30]	s.c.	6 million units, 3/week (3–9 million units)	Oral ulcers, genital ulcers, erythema nodosum, Papulopustular, uveitis, NBS ^a , vascular ^a , gastrointestinal ^a	Elevated transaminases, cytopenia, thyroid dysfunction, flu-like symptoms,
Infliximab (TNFi)	[21, 31–39]	i.v.	5 mg/kg 0–2–6 weeks Continue with every 6–8 weeks	Arthritis, uveitis, NBS, vascular, gastrointestinal	Injection side effects (for s.c.), infections, Viral hepatitis and TBC reactivation Precautions for cancer
Adalimumab (TNFi)	[35, 36, 40–42]	s.c.	40 mg / 2 weeks	Uveitis, NBS ^a , vascular ^a , gastrointestinal ^a	
Etanercept (TNFi)	[43]	s.c.	50 mg/week	Oral ulcers (?), genital ulcers, erythema nodosum, papulopustular	
Tocilizumab (IL-6i)	[44–51]	i.v.	8 mg/kg/4 weeks	Uveitis, NBS ^a , amyloidosis ^a	Infections, viral hepatitis and TBC reactivation Elevated lipid parameters and transaminases
Secukinumab (IL-17i)	[52]	s.c.	150–300 mg/4 weeks	Oral ulcers ^a , arthritis ^a	Injection side effects (for s.c.), infections, Precautions for inflammatory bowel disease (for secukinumab)
Ustekinumab (IL12/23i)	[53–55]	s.c.	45–90 mg 0–4–12 weeks Continue with every 12 weeks	Oral ulcers ^a	
Anakinra (IL-1i)	[56–59]	s.c.	100 mg /daily	Oral ulcers ^a , genital ulcers ^a , uveitis ^a	Injection side effects (for s.c.), infections
Canakinumab (IL-1i)	[59]	s.c.	150 mg / 6 weeks	Oral ulcers ^a , genital ulcers ^a , uveitis ^a	

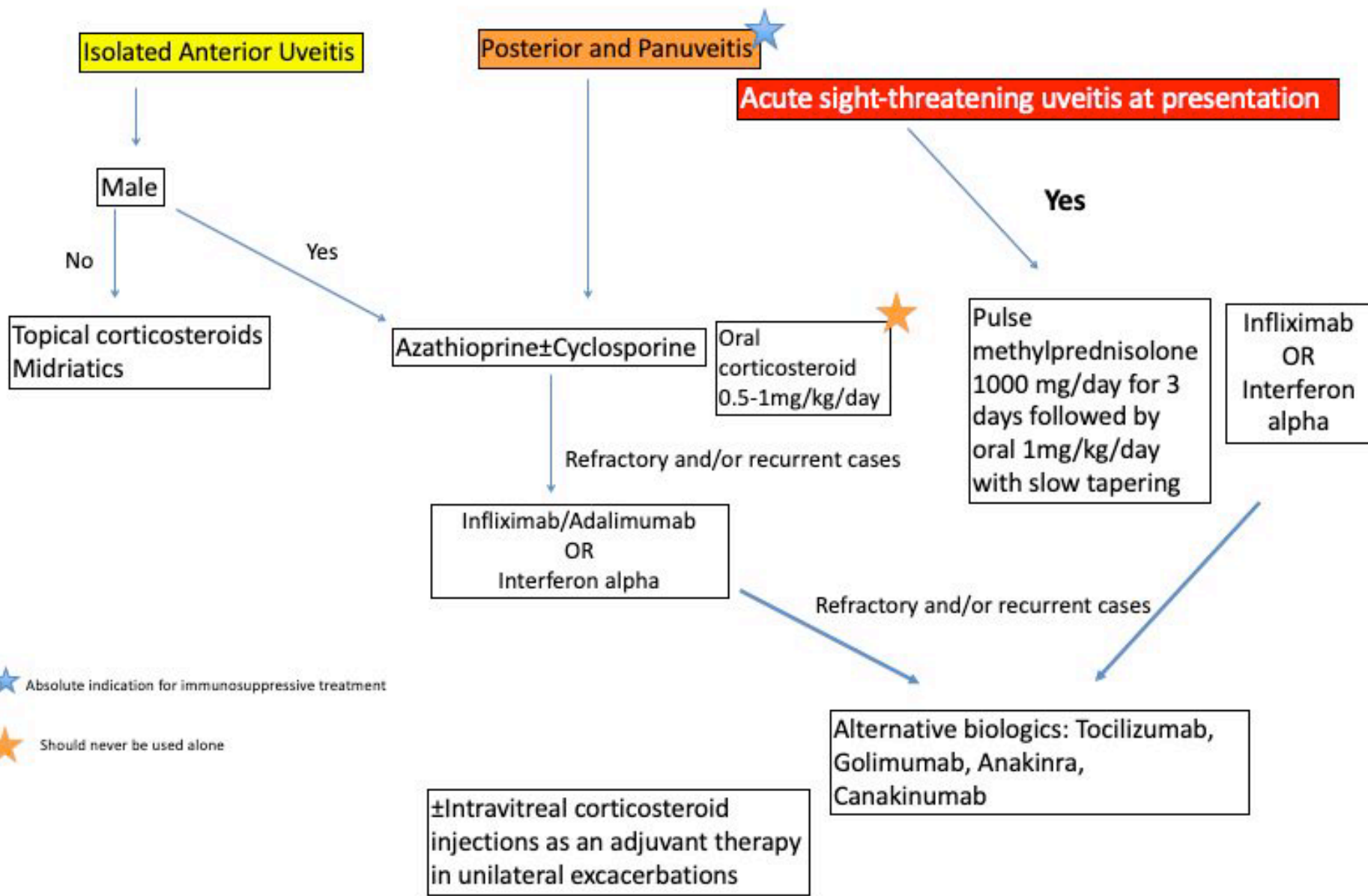
^aThese drugs need to be experienced more and have more clinical studies for recommendation in these indications. They may be considered for selected refractory cases depending on clinicians' experiences. B.I.D: bis in die (two times each day); NBS: Neuro-Behcet's syndrome; Q.I.D: quater in die (four times each day); Ref.: References; T.I.D: ter in die (three times each day); TBC: tuberculosis.

Göz tutulumu

- ➔ Oküler tutulum **irreversibl görme kaybına yol açabilir**, bu nedenle **ilk tanı Behçet hastaları göz tutulumu açısından kontrol edilmeli**
- ➔ **Immünesupresif ilaçlar orta-yüksek doz kortikosteroidle birlikte başlanmalı** (posterior üveit olanların hepsinde)

İlk aşamada Azatiyopürin +- siklosporin-A

Management of Uveitis in Behcet's Disease



Interferon-alfa ve Infliksımab

	IFN (%)	IFX (%)
Hızlı etki başlangıcı	2-4 hafta	24 saat
Görme keskinliğinde iyileşme (Heterojen değerlendirme)	133/291 (%46) (göz)	71/94 (%76) (hasta)
Tam remisyon	149/233 (%64)	123/216 (%57)
Parsiyel veya tam remisyon	280/310 (%90)	120/126 (%95)
Uzun süreli remisyon	90/127 (%71)	24/54 (%43)
Kortikosteroid kesilebilme	95/144 (%66)	28/84 (%33)
Advers olaylar nedeniyle kesilme	17/310 (%5.5)	18/332 (%5)

IFN-a vs. Anti-TNFi

- Hasta kaynaklı
 - Latent tüberküloz reaktivasyonu
 - IFN-a tolerabilitesi (flu-like sendrom, tiroidit, depresyon)
- Hekimin deneyimi
- Geri ödeme uygulamaları

Intravitreal triamsinolon

- Seçilmiş hastalarda sistemik tedaviye ek olarak
 - Görme keskinliğinde düzelme (%54)
 - Sık komplikasyonlar (%49)
 - Katarakt (%36)
 - Artmış intraoküler basınç (%43)
 - Glokom (9%)

VENOUS INVOLVEMENT

CENTRAL VENOUS THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants and steroids
[Saadoun, 2009; Shi, 2018; Uluduz, 2018]

INTRACARDIAC THROMBUS

Anticoagulants + immunosuppressants (AZA, CYC) + steroids
[Ben Ghorbel, 2016; Wang, 2016]

BUDD-CHIARI SYNDROME

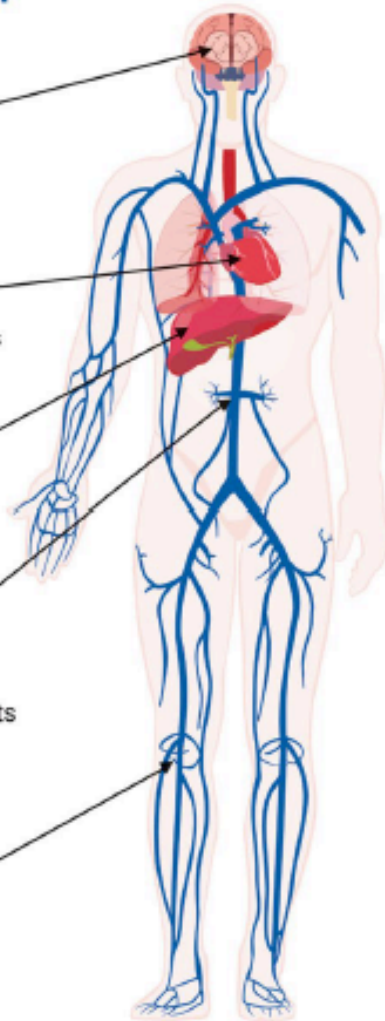
Immunosuppressants + steroids
[Seyahi, 2007; Seyahi, 2015]

VENA CAVA THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants (CYC) and steroids
[Hamzaoui, 2014]

DEEP OR SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS

Immunosuppressants (ADA, AZA, CYC) + steroids +/- anticoagulants
[Ahn, 2008; Alibaz-Oner, 2015; Desbois, 2012; Emmi, 2018]



ARTERIAL INVOLVEMENT

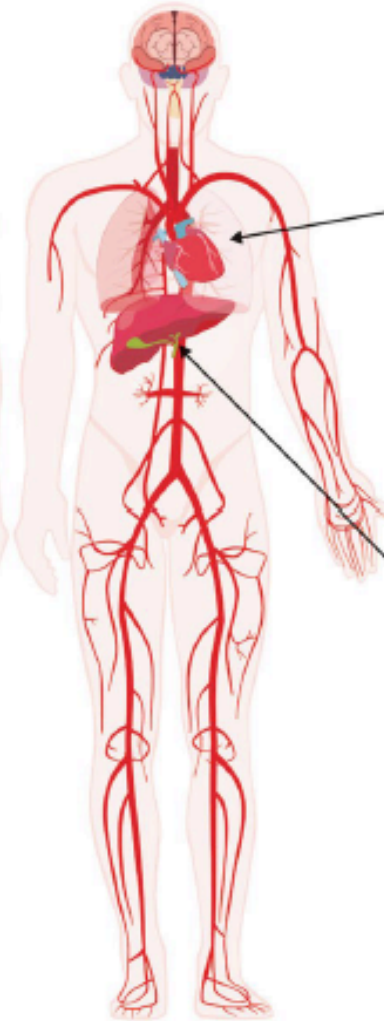
PULMONARY ARTERY INVOLVEMENT

Immunosuppressants (CYC, AZA) +/- steroids
[Hamuryudan 1994, Hamuryudan, 2004; Seyahi, 2012; Uzun, 2008; Zhang, 2014]

In refractory cases, anti-TNF agents (infliximab)
[Hamuryudan, 2015]

PSEUDOANEURYSM

Surgical procedure
Pre-surgery: Steroids +/- immunosuppressants (AZA, CYC)
Post-surgery: Steroids + immunosuppressants (CYC)
[Kwon Koo, 2003; Balcioglu, 2015]



VENOUS INVOLVEMENT

CENTRAL VENOUS THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants and steroids
[Saadoun, 2009; Shi, 2018; Uluduz, 2018]

INTRACARDIAC THROMBUS

Anticoagulants + immunosuppressants (AZA, CYC) + steroids
[Ben Ghorbel, 2016; Wang, 2016]

BUDD-CHIARI SYNDROME

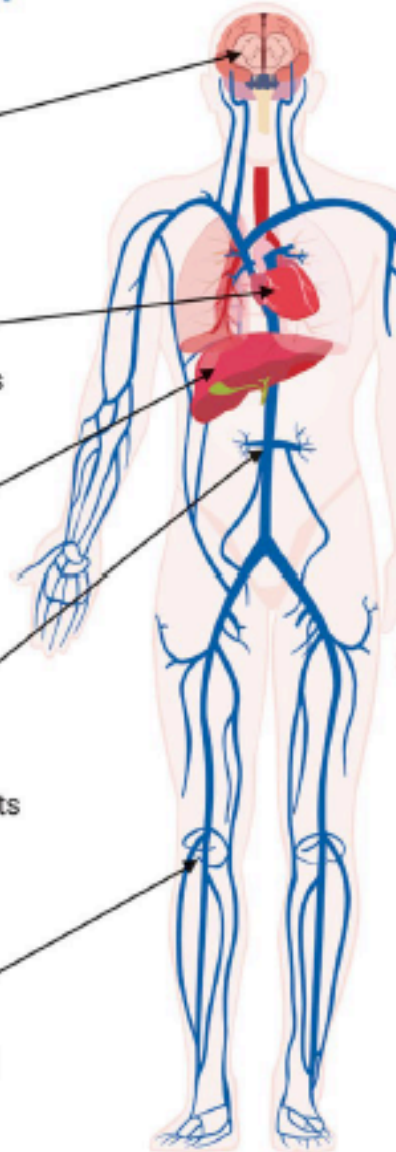
Immunosuppressants + steroids
[Seyahi, 2007; Seyahi, 2015]

VENA CAVA THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants (CYC) and steroids
[Hamzaoui, 2014]

DEEP OR SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS

Immunosuppressants (ADA, AZA, CYC) + steroids +/- anticoagulants
[Ahn, 2008; Alibaz-Oner, 2015; Desbois, 2012; Emmi, 2018]



➤ Akut DVT: Glukokortikoid ve immunsupresif (AZA, CYC, Siklosporin A, IFN- α)

➤ Refrakter venöz trombozda Monoklonal TNFi ve IFN- α

Relaps prediktörleri → Tek anlamlı faktör: Kötü rekanalizasyon

	Relaps oranı	Rekanalizasyon oranı
AZA (n=29)	%45	%45
IFN- α (n=17)	%12	%86

➔ AZA altında relaps yüksek

➔ IFN- α ile daha az relaps ve daha iyi rekanalizasyon

To anticoagulate or not?

HAYIR

- Derin ven trombozu hiperkoagülabiliteden ziyade inflamasyondan kaynaklanmaktadır

EVET

- Post-trombotik sendrom majör bir sorundur
- Antikoagülasyon kullanılmaması bu sıklığı arttırabilir



To anticoagulate or not?

- Antikoagülanlar eklenebilir; Kanama riski düşük hastalarda pulmoner arter anevrizması dışlandıktan sonra
- İyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmaya gerek var

➔ **Pulmoner arter tutulumu en mortal bulgu;** anevrizma, tromboz veya ikisi beraber olabilir

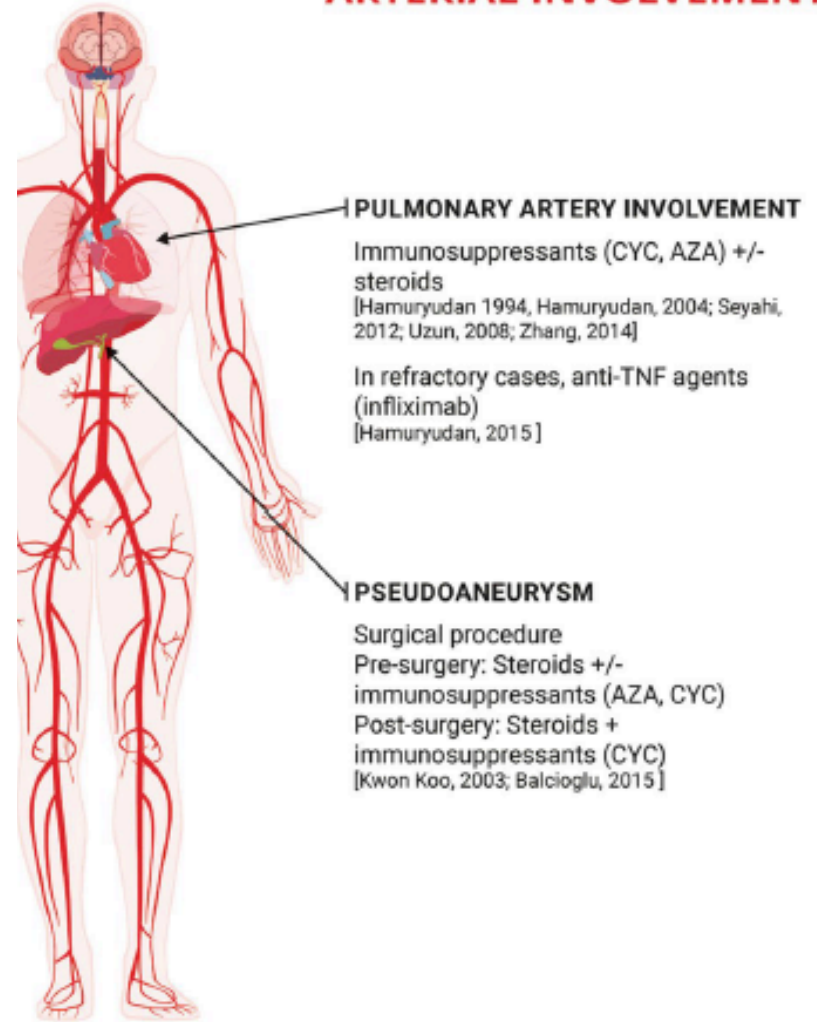
➔ Yüksek doz glukokortikoid +CYC EN AZ 6 AY

➔ IFN- α –

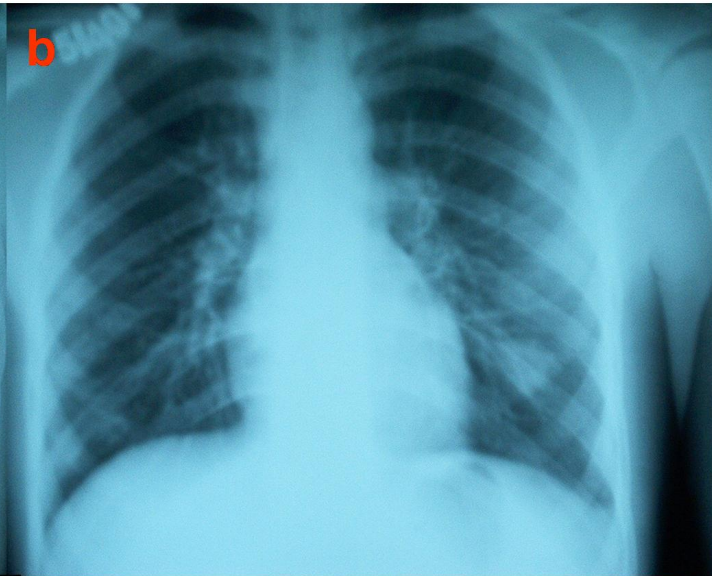
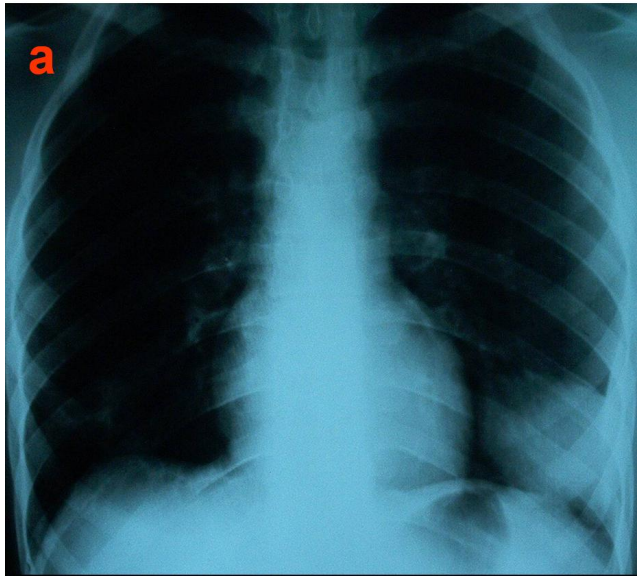
➔ Remisyon sonrası AZA idame

➔ Refrakter hastalarda IFX

ARTERIAL INVOLVEMENT



Majör kanama varlığında girişimsel tedavi (embolizasyon)



Aort ve/veya periferik arter anevrizmaları

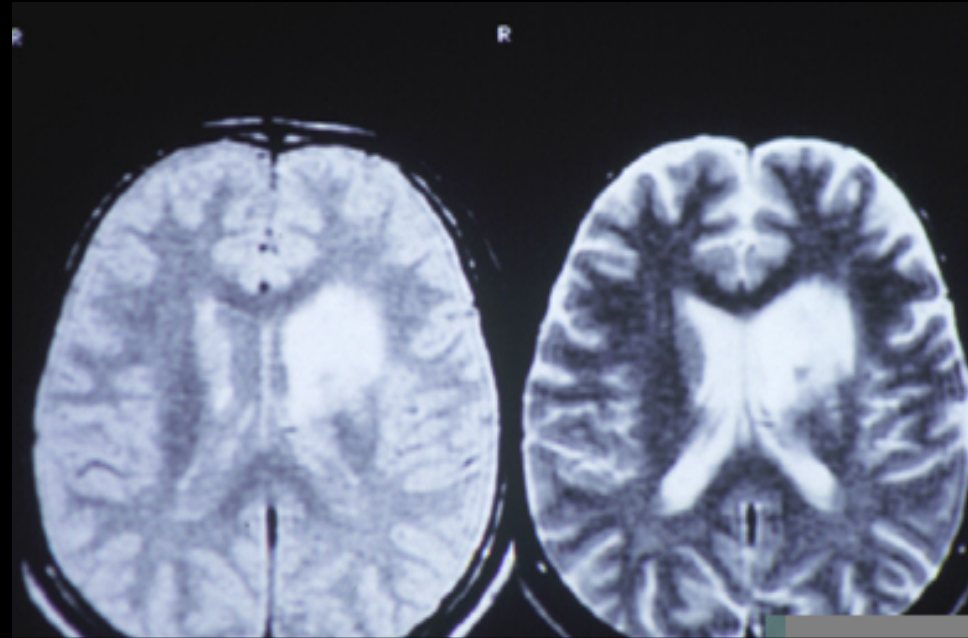
- Medikal tedavi pulmoner arter tutulumuna benzer
- Cerrahi/Girişimsel radyoloji anevrizmanın yeri ve tipine göre) (Ör: Abdominal anevrizmalarda 3cm)
 - Immunsupresiflerle birlikte hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra
- Semptomatik hastalarda (kanama/kompresyon) cerrahi/stentleme geciktirilmemeli

Nörolojik tutulum

- ➔ Akut parankimal tutulum → yüksek doz glukokortikoid+CYC/AZA
- ➔ NO Cyclosporine

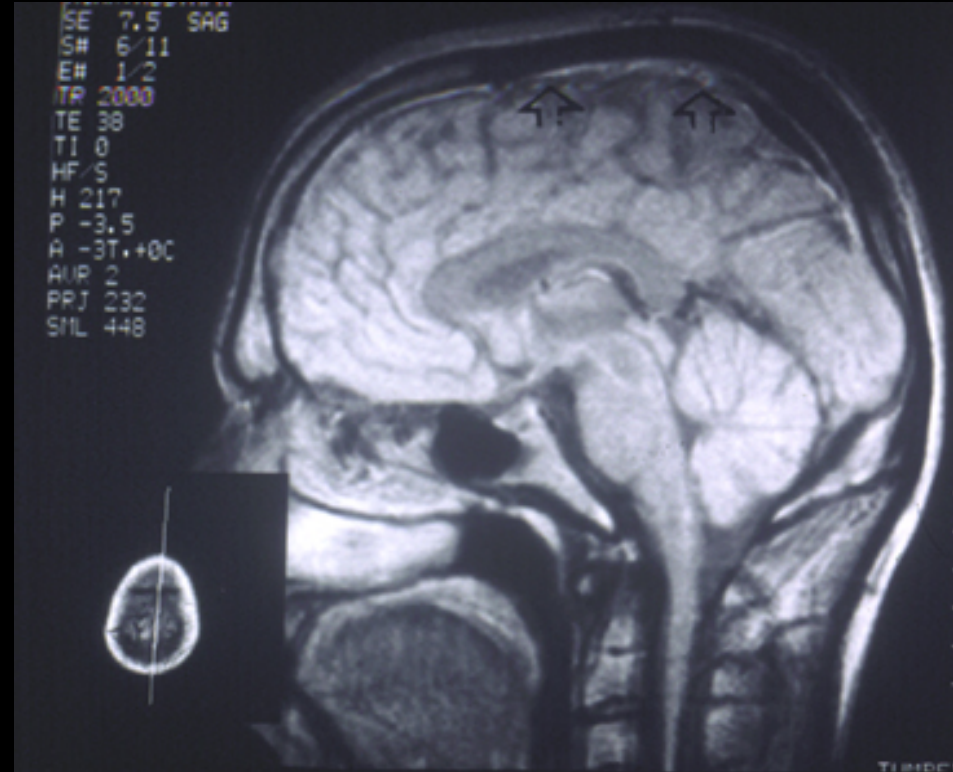
Monoklonal **anti-TNF**
first line/refrakter olabilir

INF- α refrakter hastalarda olabilir



Serebral venöz tromboz

- ➔ İlk epizotsa →
- ➔ yüksek doz steroid azaltma ± AZA.
- ➔ Ekstrakraniyal tromboz ARA
- ➔ Antikoagüle edilecekse pulmoner anevrizmayı ekarte et



Gastrointestinal tutulum

- Gastroenterolog görüşüne göre tedavi düzenlemesi
 - Gastrointestinal tutulum endoskopi/görüntüleme ile konfirme
- Tedavi inflamatuvar barsak hastalığından devşirme
- Tutulumun şiddetine göre
- Düşük/orta doz steroid, 5-ASA, AZA, dirençlilerde TNFi
- **Yüksek doz steroid perforasyon riski**

Diğer biyolojikler

- Adalimumab üveit randomize çalışma var
- Diğer romatolojik endikasyonlara göre daha yüksek doz
- IL-1 inhibitörleri, IL-6 inhibitorü

CAMPATH

Mohammad AJ et al. **Alemtuzumab** as Remission Induction in Behçet Disease: A 20-year experience. J Rheumatol. 2015 Oct;42(10):1906-13

Follow-up

- 1–6 ayda bir takip; tutulumlar ve şiddetleri
- Mukokutanöz lezyonların sayısı, süresi gibi nümerik
- Multisistemik değerlendirme
- **Akut faz yüksekliği ve/veya ateş → Tipik bulgular yoksa da Vasküler tutulum akla gelmeli ve araştırılmalı**

Tedavi kesilebilir mi?

- Standart protokol ve azaltma rejimi mümkün değil
- Majör tutulumlarda 2-5 yıl remisyondan sonra doz azaltımı

Table 2 Research agenda

Eye involvement

Head-to-head trial comparing interferon-alpha to TNFis

Controlled trials with IL-1 and IL-6 blockers

Controlled trials assessing the comparative efficacy and safety of different TNFis

Determining how long TNFis or interferon-alpha should be continued after remission is obtained

Defining remission regarding a decision to switch to a maintenance therapy or considering treatment discontinuation for eye involvement

Controlled trials determining whether glucocorticoids reduce the efficacy of interferon-alpha

Vascular involvement

Controlled trials to assess the efficacy and safety of anticoagulation for preventing relapses of venous thrombosis, post-thrombotic syndrome and recurrent arterial occlusive events

Observational studies to identify individual differences (vascular/diffuse/fociform/large vs small) that guide the choice of surgical intervention

Determining the optimal dose and duration of immunosuppressives after surgical intervention for peripheral artery aneurysms

Determining the optimal treatment of postoperative recurrent anastomotic aneurysms (extra-anastomosis bypass vs local aneurysm repair)

Determining the optimal management of intracardiac thrombosis

Nervous system involvement

Controlled studies for determining the optimal management of initial, refractory and recurrent parenchymal nervous system involvement and cerebral venous thrombosis

Determining the role of MRI and other laboratory tests in making treatment decisions and follow-up of patients with nervous system involvement

Gastrointestinal system involvement

Controlled studies for determining the optimal management of initial, refractory and recurrent gastrointestinal system involvement

Determining the role, optimal dose and duration of corticosteroids in acute relapses and whether they increase the risk of perforation

Determining whether a control colonoscopy is needed in patients with clinical remission and the optimal timing for control colonoscopy

Overall

Controlled trials to assess the benefit of concomitant immunosuppressive use with TNFis

Controlled trials assessing the efficacy of treatment modalities for patient important outcomes such as fatigue

Bizim evden sizin eve iyi uykular mesajları!

- Behçet hastalığı, ipek yolu dışında da daha sık görülmeye başladı
- Klinik kümeler fenotipler
- **Genç, erkek hasta, hastalığın ilk yılları dikkat**
- **Geç dönemde CNS ve arteriyel tutulum olabilir**
- Diğer departmanlarla işbirliği
- Çok sayıda karşılanmamış ihtiyaç ve araştırma alanı

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM ÇOK ÖNEMLİ

Soru/Cevap/Katkı

drokaradag@gmail.com
omerkaradag@ymail.com



Hacettepe



Mucocutaneous involvement

	How many?	How frequent?	Pain VAS
Oral ulcers			
Genital ulcers	The frequency, number, and duration		
Papulopustular lesion			
Erythema nodosum			

- For an oral or genital ulcer, use a topical agent, such as a local steroid.
- Try colchicine first to prevent recurrent mucocutaneous lesions, especially when the dominant lesion is erythema nodosum or a genital ulcer.
 - Short-term low dose oral glucocorticoids can be used

Mucocutaneous involvement

- Treat papulopustular or acnelike lesions with topical or systemic agents, as when treating acne vulgaris.

For refractory patients

- Drugs such as azathioprine,
 - Apremilast
 - IFN- α , anti-TNF
 - thalidomide,
 - Benzatin penicilline helpful for mucocutaneous lesions

Joint involvement

- Colchicine should be the initial treatment in BS patients with acute arthritis.
- Acute monoarticular disease can be treated with intra-articular glucocorticoids (R/O septic arthritis)

For refractory patients

- Azathioprine
- Sulphasalazine, MTX
- IFN- α or TNF- α inhibitors should be considered in recurrent and chronic cases