

Global Behcet's Disease Treatment Market

\$11.79 Billion

2021

\$29.44 Billion

2029

CAGR **7%**



Tedavide yenilikler ve gelecek yaklaşımlar

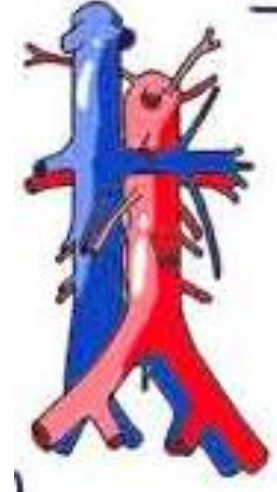
Dr Merih Birlik

10.45-11.05

29.Ekim.2023/Pazar

Behçet Tedavisi – Çok boyutlu

%50



%40- 50

Terapötik öncelik !!!!

Irreversible hasarlar, fatal seyreden, ciddi tutuluşlar

%5–10



%3–16

Bu tutulumların kombinasyonları da olabilir \Rightarrow daha zor tedavi

Behçet – Üveit tedavisi

Akut inflamasyonun baskılanması yetmez, relapsların önlenmesi ve sekonder komplikasyonların önlenmesi

1- Geleneksel tedavi⇒

- Başarılı olabilir, tutarsızlık, yan etki profili, doz azaltılması yada kesilmesinde ⇒ relaps

- GLC (pulse, oral, enjeksiyon)
 - İmmünosüpresif (IS) ilaçlar
- } ≈%60

Mycophenolate mofetil may be an alternative for maintenance therapy of Behçet syndrome uveitis: a single-center retrospective analysis

Published online: 17 August 2023

Didar Ucar^{1,2} · Sinem Nihal Esatoglu^{2,3} · Emir Cerme³ · Bilge Batu-Oto¹ · Vedat Hamuryudan^{2,3} · Emire Seyahi^{2,3} · Melike Melikoglu^{2,3} · Izzet Fresko^{2,3} · Yılmaz Ozyazgan¹ · Gulen Hatemi^{2,3}

**Eye lesions:
uveitis, retinal vasculitis**

1st→ systemic steroid +AZA/CsA
2nd→ aTNF, TCZ, IL-1 inhibitors

1- İndüksiyonunda (**Refrakter üveit**) ⇒ tek başına yeterli değil

⇒ Anti-TNF'lerle kombinasyon ⇒ güvenli ve etkili alternatif olabilir

2- İdame tedavisi ⇒ bir seçenek olabilir.

Behçet – Üveit tedavisi

2- Biyolojik ilaçlar ⇒

- şiddetli göz tutulumu, görmesi bozulmuşlarda, klasik ilaçlara yanıtızsız veya tolere edemeyenlerde !!!!!
- Tek başlarına veya kombinasyonda ⇒ oldukça potent ve hızlı etkililer

Anti-TNF tedaviler:

ADA: FDA-EMA
INF: Japon
GOL: (-)

- Remisyon: %77 (32 ± 24 ay)*
- >5 yıl ted. alanlarda ⇒ oküler atak sıklığı progresif ↓ / progresif (BOS24) ↓↓.
- ilaç STOP (remisyon) ⇒ %50 hasta 12-90 ay (remisyonunda kalıyor)

- Anti-TNF + geleneksel tdv.**
- Tek başına geleneksel tdv.

daha düşük relaps,
daha iyi floresan anjiyografi skorları
daha iyi görme keskinliği
son vizitte daha düşük GLC dozu

SONUÇ

Erken tedavi;

daha iyi ve uzun vadede görmeyi iyileştirilmesi
ve tedavi STOP'landıktan sonra uzamış remisyonlar için çok önemli

*Martín-Varillas J. J Rheumatol. 2021;48(5):741–50.

Yamana S, Ophthalmol. 2023;43(3):937–44.

Kose H, Ocul Immunol Inflamm. 2022;30(1):203–7.

**Yang S, Front Pharmacol. 2021;12:609148.

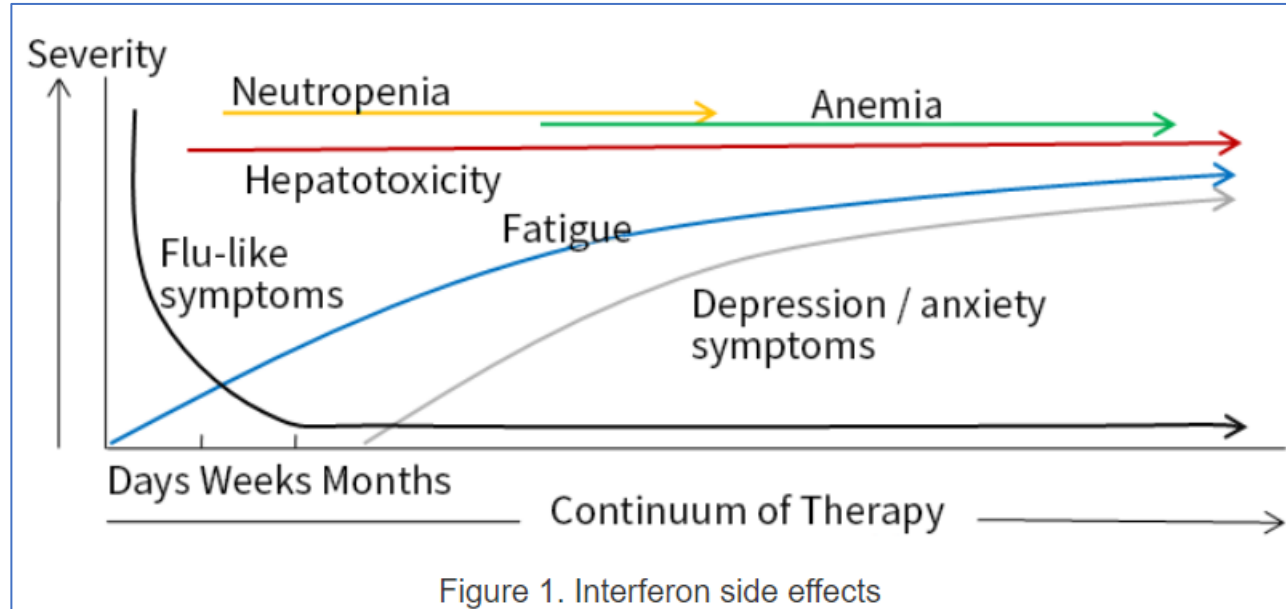
Behçet – Üveit tedavisi

IFN- α tedaviler: (2a)

- EULAR önerileri içinde (+)
- yanıt oranları: **%80-90**
- İdeal **dozaj** ve **tedavi süresi**? \Rightarrow (12–18 ay)
- ilaç STOP (remisyon) \Rightarrow %50-%76 hastada remisyonunda

- yan etkiler \uparrow :

- grip benzeri semptomlar: %90
- suicid,
- epilepsi



Behçet – Üveit tedavisi

3- Potansiyel yeni tedaviler

Anti-IL-1 tedaviler:

- **Anakinra:** küçük vaka serileri (+), tedavi potansiyeli (+)
 - İdeal dozu ? (100–200 mg/gün S.C)
 - Relaps siktir ⇒ arttırılmış dozlar relaps önleyebilir mi? ⇒ **Çalışma yapılmasına değer !!!!!**
 - Generalize ürtiker sorun olabilir.
- **Canakinumab:** 150 mg/6-8 haftada bir S.C
 - Refrakter hastalarda tedavi potansiyeli (+), güvenlik profili oldukça iyi.

Anti-Interleukin-6 tedaviler: **Tocilizumab**

- serum IL-6 konsant. ⇒ hastalık aktivitesiyle körele (hastalık aktivasyon markeri)
- **anti-TNF- α ilaçlara refrakter** hastalarda ⇒ tedavi potansiyeli olabilir
 - fayda görecektirençli üveit hastalarının **alt grubunu belirlemek** için çalışmaya ihtiyaç (+)
- **oral/genital ülserler, deri lezyonları ve intestinal tutulum** üzerine etkisi yetersiz olabilir.
 - Alevlenme (+), paradoksal reaksiyon?

Behçet – Üveit tedavisi

Anti-Interleukin-17 Tedaviler: Secukinumab

- Th17/Th1 oranı ↑, özellikle IL-17A ↑
- SHIELD çalışması (118 BÜ hasta) ⇒ S.C. (300 mg/2 hafta) ilaç primer sonlanım hedeflerini (-)
 - Concomitant İS dozlarını ⇒ önemli ölçüde ↓.
 - S.C yol tedavi edici ilaç konsantrasyonlarına çıkamıyor
 - i.v. 30 mg/kg ilaç dozları ⇒ «BÜ» çalışmak gerekli

Anti-CD20 tedaviler: Rituximab

- Hem serum hem de aköz hüümörde IL-6 seviyeleri (↑) ⇒ «aktive B-lenfositleri»
- Refrakter «BÜ» tek kontrollü çalışması (+)*: 20 hasta
 - (RTX +MTX+GLC) X (CYC+AZA+GLC) ⇒ 6 ay sonrası ⇒ eşit etkinlik (P= 0.06)
 - etkinlik (+) ⇒ ancak geleneksel İS kombinasyon tedavisi kadar
 - numerik olarak daha olumlu değerler (+).

Dick AD, Ophthalmology. 2013;120(4):777–87

Letko E, Ophthalmology. 2015;122(5):939–48

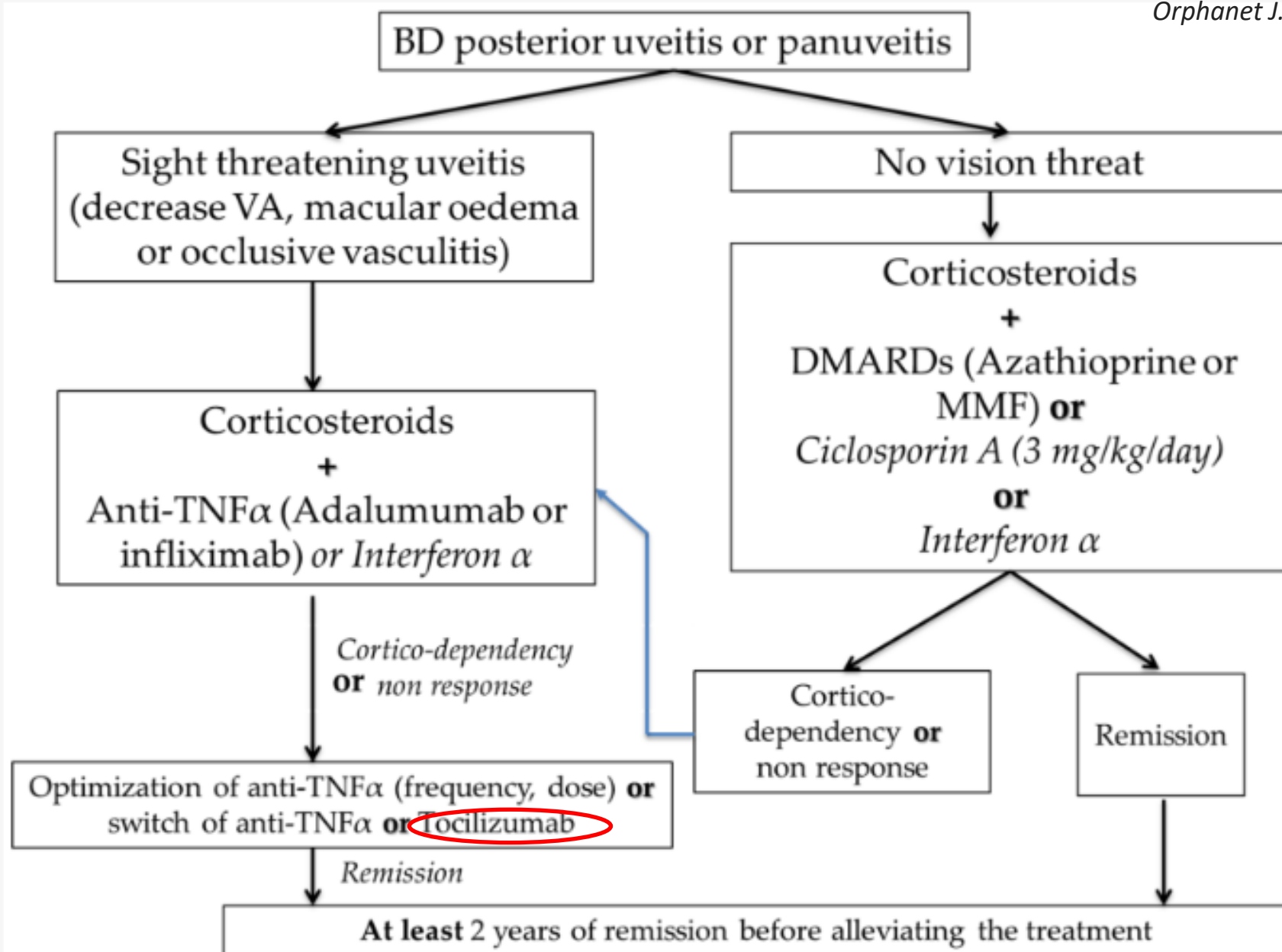
*Davatchi F, J Rheum Dis. 2010;13(3):246–52

Behçet – Üveit tedavisi

Anti-CD52 tedaviler: **Alemtuzumab**

- Hızlı ve uzun süreli T/B hücresi deplatörü:
 - CD8+ T hüç: **31 gün**, CD4+ T hüç: **60 günde** tam düzeliyor.
- şiddetli, refrakter «BÜ»'de \Rightarrow uzun süreli remisyon potansiyeli (+)
 - monitörizasyon ve doz ayarlamaları şart
 - infüzyon reaksiyonları: %27, tiroid disfonksiyonu: %25
 - kemik iliği baskılanması, alerjik reaksiyonlar ve lenfopeni
- **Çoklu ilaç başarısızlığında, tedavisi zor hastalarda \Rightarrow tedavi potansiyeli (+)**
- 25 ay takipte \Rightarrow %54 relaps (+)
 - Yan etkilerinden dolayı düşük doz uygulananlarda !!!!!!!
- Fırsatçı enf. riski daha \downarrow \Rightarrow azalmış GLC ve İS ihtiyacından dolayı

Figure 2. Management of uveitis in Behçet's disease (extracted from the French recommendations for the management of Behçet's disease. Kone-Paut, I. et al. [7]).



Behçet – Üveit tedavisi

4- Gelecek nasıl planlanmalı ?

- Randomize **kontrollü** çalışmalar az.
- Non-enfeksiyöz üveit tedavileri, \Rightarrow «BÜ»'ni tam temsil etmeyebilir.
- Hastalık şiddetini, tedaviye yanıtı ve prognozu öngören biyomarker'lara ihtiyaç var.
- Tedavi modalitelerinin birbirbiriyle karşılaştırılmasına ihtiyaç (+)

Behçet – Vaskülit tedavisi

Vasküler tutulum
%40

Erken ve agresif tedavi: mortalite ve morbidite
(yürüme güçlükleri, post trombotik sendrom, CTEPH, iş kayıpları)

Genel önlemler

- Statin tedavisi ?
- Sigaranın bırakılması
- Anti-inflamatuvar diyet değişikliği (örn. bütirat jeneratörü besinler)
- Varis çorapları
- Yeri geldiğinde antikoagülan ilaçlar



Table 2 | Treatment strategies according to vascular clinical involvement in Behçet syndrome

Feature or complication	Treatment		
	Immunosuppressants	Anticoagulants	Non-pharmacological treatment
Venous involvement			
Lower-extremity venous thrombosis ~70–80%	Oral <u>glucocorticoids alone</u> or with traditional immunosuppressants (azathioprine, cyclosporine A and mycophenolate), or biologic DMARDs (anti-TNF and IFN α)	Controversial (vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants)	Compression stockings or Unna bandages
Budd–Chiari syndrome or vena cava thrombosis (~<5%) / (~10%)	High-dose intravenous methylprednisolone pulses, followed by oral glucocorticoids and traditional immunosuppressants* (cyclophosphamide), or biologic DMARDs (anti-TNF); azathioprine for remission maintenance	Recommended (vitamin K antagonists)	Endovascular interventions might be considered
Cerebral venous sinus thrombosis ~10%	Short-term glucocorticoids <u>and</u> traditional immunosuppressants (cyclophosphamide or azathioprine), or biologic DMARDs (anti-TNF)	* Recommended (vitamin K antagonists)	Lumboperitoneal shunts
Arterial involvement			
Pulmonary artery aneurysms	High-dose intravenous methylprednisolone pulses followed by oral glucocorticoids and traditional immunosuppressants* (cyclophosphamide); in refractory patients, use biologic DMARDs (anti-TNF)	NA	Consider only in <u>life-threatening situations</u> ; embolization in patients at a high risk of major bleeding; surgery (lobectomy or segmentectomy) in patients with a giant aneurysm
Aortic aneurysms	Oral glucocorticoids <u>and</u> traditional immunosuppressants* (cyclophosphamide), or biologic DMARDs (anti-TNF)	NA	Endovascular or surgical treatment if the aneurysm is <u>life-threatening</u>
Peripheral artery aneurysms	Oral glucocorticoids <u>and</u> traditional immunosuppressants (cyclophosphamide or azathioprine)	NA	Surgery or stenting (endovascular graft, bypass surgery, ligation and graft interposition) in <u>symptomatic patients</u>

Behçet – Vaskülit tedavisi

Vascular lesions: arterial/venous thrombosis, vasculitis
Arterial lesions → High dose steroid, cyclophosphamide, aTNF
Refractory venous lesions → aTNF

Japonya: IFX ⇒ Behçet vaskülitinde onay (+)

Hibi T, Medicine (Baltimore) 2016;95:e3863.

Sonraki **aday** seçenekler;

- Tocilizumab ⇒ I.V. 8 mg/kg, (**önceki İS tedaviye ek olarak**)

Yanxia Ding, Rheumatology (Oxford) 2018 Nov 1;57(11):2057-2059

- Jak inb. ⇒

- Tofacitinib* ⇒ **önceki İS tedaviye eklendiğinde** ⇒ vasküler tutulumda etkili
⇒ Gıs tutulumda başarı (-)
- Baricitinip** ⇒ (16 hasta/2mg) ⇒ vasküler tutulumda etkili

*Liu J, Ann Rheum Dis 2020;79:1517–20

** Zhimian Wang, Clin Immunol . 2023
May;250:109298

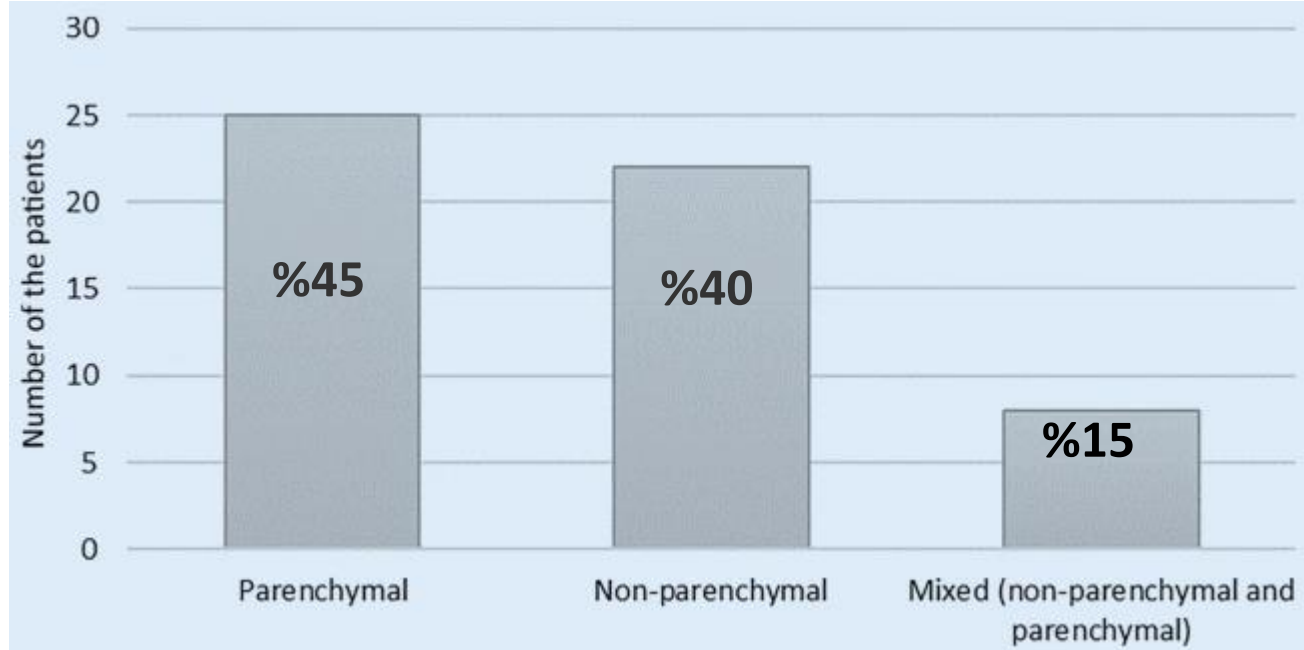
Behçet – Vaskülit tedavisi

Gelecek nasıl planlanmalı ?

- Uzun vadede vasküler relapsların, trombüs progresyonu ve P. embolinin önlenmesinde antikoagülan tedavilerin sekonder etkinliğinin rolü araştırılmalı
- İS + antikoagülan kombinasyonunun etkinliği ve güvenliği açıklığa kavuşturulmalı.
- Yeterince uzatılmadığında, vasküler hastalığın alevlenme riskinde artış olduğu bilinmekle birlikte, **IS tedavinin süresi** hala tanımlanmamıştır.
- Relapsları ve mortaliteyi azaltacak **yeni biyolojik ve diğer moleküller** ve bunların **kombinasyonları** ile kontrollü çalışmalara ihtiyaç (+)

Behçet – nörolojik tutulum tedavisi

*800 BD hastası; 55 Nöro-BD (%7)

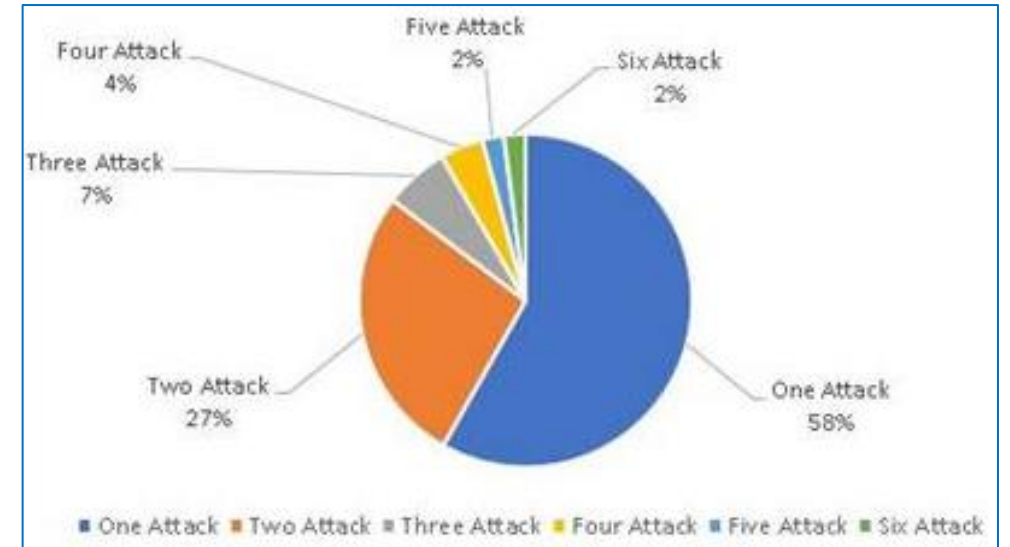


(%61)**

(%29)**

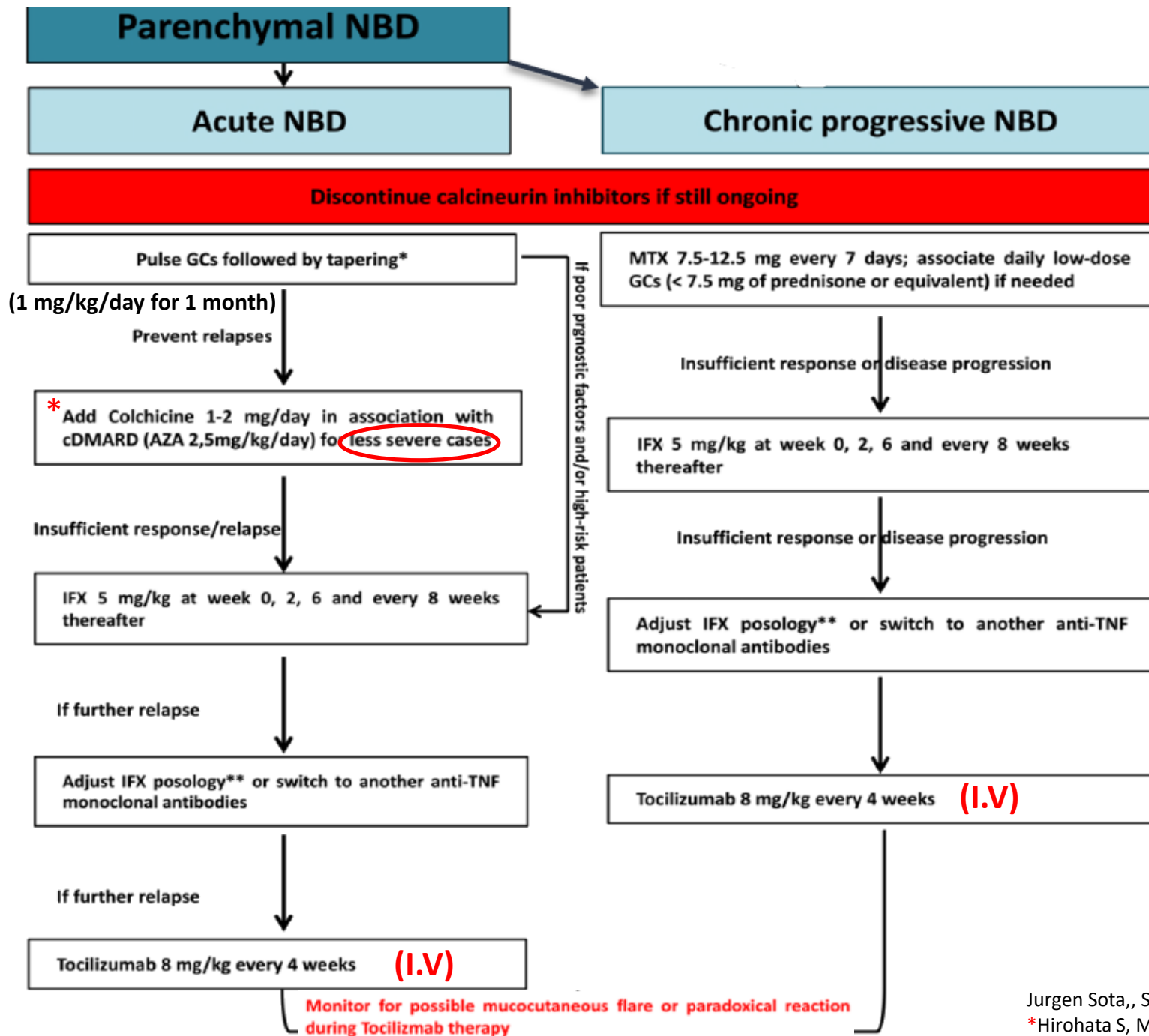
(%7)**

** Akut parankimal tutulum



- ilk belirti; nörolojik belirtiler olabilir
- **Akut** veya **kronik progressif** formları ayırt etmek gerekir \Rightarrow tedavi yaklaşımı farklı olabilir.

Behçet – nörolojik tutulum tedavisi



Behçet – nörolojik tutulum tedavisi

Future agenda regarding agents worthy of more in-depth investigations.

Immunomodulating agent	Area of interest	Potential endpoints
IL-1 inhibitors	Acute and chronic NBS	Relapses before and after treatment, Functional outcome, Lesion load improvement on MRI, BDCAF, GCs-sparing effect Radiologic progression in MRI, Expanded Disability Status Scale AE, QoL
IL-6 inhibitors	Acute and chronic NBS	Relapses before and after treatment, Functional outcome, Lesion load improvement on MRI, BDCAF, GCs-sparing effect Radiologic progression in MRI, Expanded Disability Status Scale AE, QoL IL-6 CSF levels
IVIg	Acute and chronic NBS	Relapses before and after treatment, Functional outcome, Lesion load improvement on MRI, BDCAF, GCs-sparing effect Radiologic progression in MRI, Expanded Disability Status Scale AE, QoL

List of abbreviations: AE adverse events, BDCAF Behçet disease current activity form; CSF cerebrospinal fluid; GCs glucocorticosteroids; IL interleukin; IVIG intravenous immunoglobulin; MRI magnetic resonance imaging; MTX methotrexate; NBD neuro-Behçet disease; QoL quality of life questionnaire; TNF tumor necrosis factor.


- IFN- α tedaviler: (2a)
 - Anti-TNF öncesi önerenler (+)
- *Alemtuzumab
 - Multi-drug rezistans (+)
- RTX?
 - Anti-TNF rezistan hst. anektodal raporlar (+)


Behçet – nörolojik tutulum tedavisi

COMPLETED 

Induction Therapy With Anti-TNF α vs Cyclophosphamide in Severe Behçet Disease (ITAC)

ClinicalTrials.gov ID  NCT03371095

Sponsor  Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

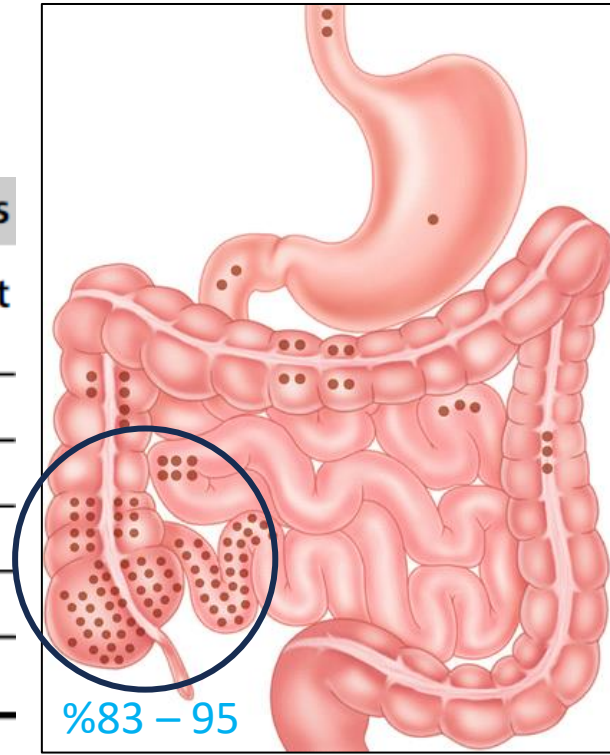
Information provided by  Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Responsible Party)

- Baş ağrılarının büyük bir kısmı herhangi bir nörolojik tutulumla işaret etmez.
 - Nörolojik bir tutulumu düşündüren **objektif bulguların yokluğunda** İS tedaviye acele etmemelidir.
 - Şiddetli yüksek ağrı
 - iş yapamaz hale getiren ağrı
 - baş ağrısının paterninde değişiklik
- } Ayırıcı tanıya gidilmelidir

Behçet – İntestinal tutulum tedavisi

Frequency of gastrointestinal involvement in Behçet disease cohorts from different countries

Author	Country	Year	Total Number of Subjects with BD	GI Involvement (%)
Dilsen ⁹⁹	Turkey	1993	15	5
Yurdakul ¹⁰⁰	Turkey	1996	496	0.7
Gurler ¹⁰¹	Turkey	1997	2147	2.8
Seyahi ¹⁰⁵	Turkey	2003	121	0.8
Hatemi ¹³⁰	Turkey	2016	8763	0.8

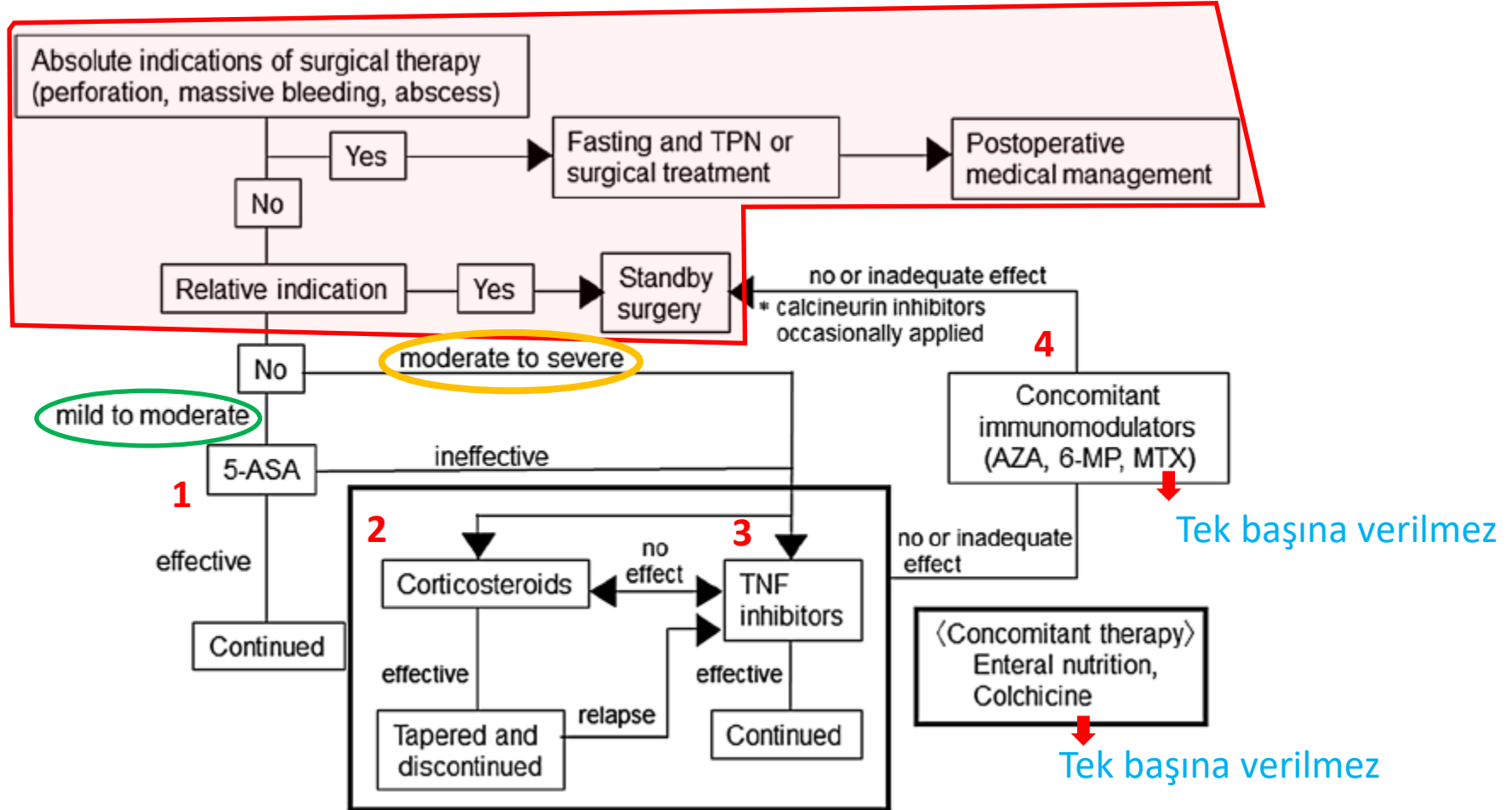


- Tutulum şiddetine göre tedavi değişkenlik gösterir.
- Günümüzdeki tedavi stratejisi aslında, inflamatuvar barsak hastalıklarındaki (Crohn) gibidir.
- **Yüksek riskli hastalarda** ⇒ **daha erken** ve **daha agresif** tedaviler ön plana çıkmakta

Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants

Kenji Watanabe, J Gastroenterol (2020) 55:679–700.

2 yıl içinde nüks oranı: %30 ile %75

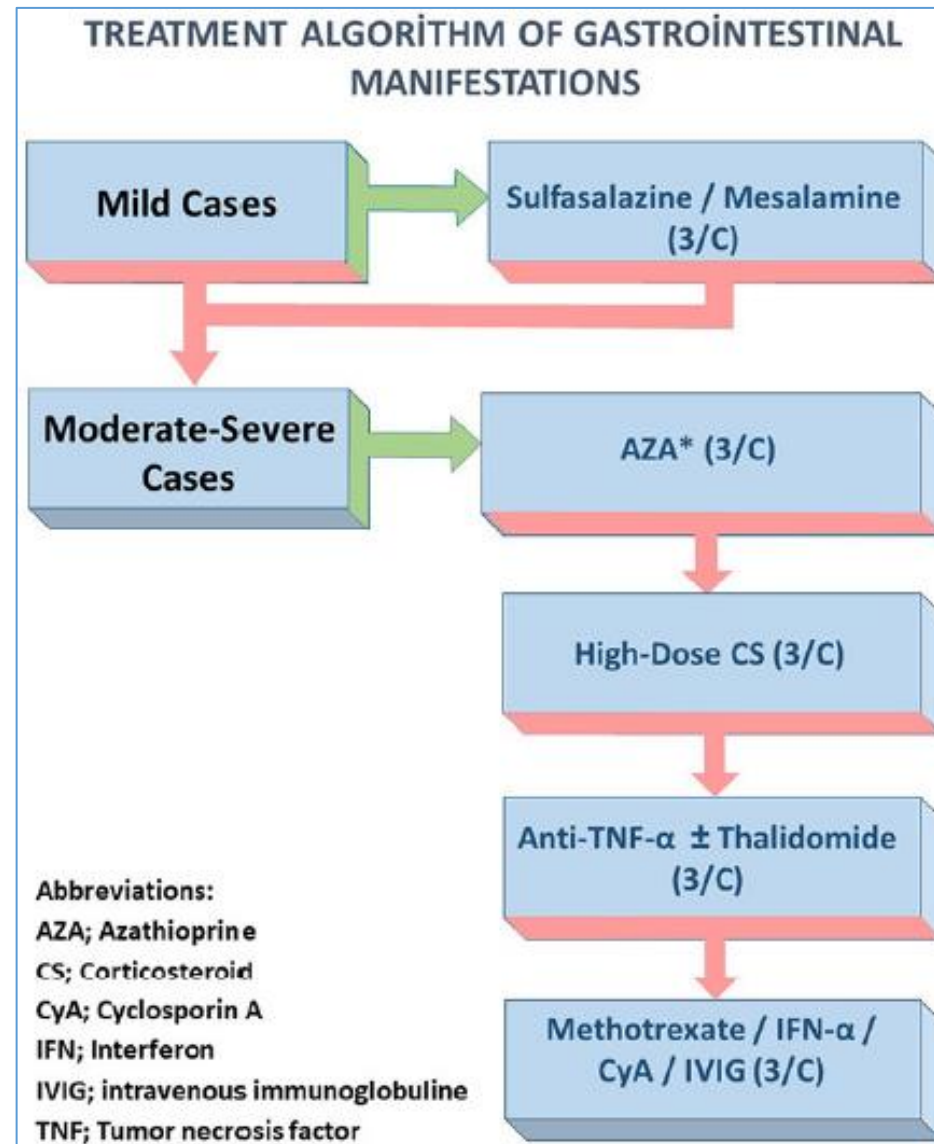


- Japonya'da anti-TNf ilaçların intestinal BD onayı (+)
- Post-op ⇒ yüksek nüks ve ameliyat oranları göz önüne alınırsa,
 - klinik remisyonu indüklemek için **enteral beslenme + ilaç tedavisi** gerekli olabilir.

Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach

Erkan Alpsoy^{1*}, Pietro Leccese², Giacomo Emmi³ and Shigeaki Ohno^{4,5}

Front Med (Lausanne). 2021 Apr 28;8:624795.



Potansiyel yeni tedaviler

Biological Agents	Immune-Related Targets	Structure	Possible Applicable Subtypes in BD
+ IFN- α	Not clear	Recombinant human IFN- α -2a	Intestinal BD [72–74]; BD with mucocutaneous, articular, ocular, and vascular involvement * [5]
+ Anakinra	IL-1	Recombinant human IL-1 receptor antagonist	Intestinal BD [75,76]; BD with mucocutaneous * and ocular involvement [77–79]
+ Canakinumab		Anti-IL-1 β humanized monoclonal antibodies	
Gevokizumab			
Tocilizumab	IL-6	Human IL-6 receptor monoclonal antibody	Controversial in intestinal BD [80,81]; BD with ocular involvement [80,82]
Secukinumab	IL-17	Human IL-17A monoclonal antibody	Controversial in intestinal BD; BD with ocular, neurological, and vascular involvement [83–85]
? Ustekinumab	IL-12/IL-23	Human IL-12/IL-23p40 monoclonal antibody	Unclear in intestinal BD; BD with mucocutaneous and articular involvement [86–88]
++ Baricitinib	JAK1/JAK2	JAK1/JAK2 inhibitor; small molecule drug	Unclear in intestinal BD <u>but effective in CD</u> [89,90]; BD with mucocutaneous and ocular involvement [91–93]
⊘ Apremilast	Phosphodiesterase 4	Phosphodiesterase 4 inhibitor; small molecule drug	Intestinal BD [94]
⊘ Rituximab	CD20	Chimeric mouse/human monoclonal antibody against CD20 antigen on the B lymphocyte	Intestinal BD [95]; BD with mucocutaneous [95,96]
⊘ Abatacept	B7	Selective T-cell costimulation modulator and a protein drug	Unclear in intestinal BD; BD with mucocutaneous, articular, neurological, and ocular involvement [97,98]
⊘ Alemtuzumab	CD52	Humanized monoclonal antibody against CD52	Unclear in intestinal BD; BD with mucocutaneous and ocular involvement [99]
+ Vedolizumab	α 4 β 7 integrin	Humanized anti- α 4 β 7 integrin monoclonal antibody	Unclear in intestinal BD; BD with ocular, vascular, and neurological involvement [100,101]
			Intestinal BD [102]

Earlier and more aggressive treatment with biologics may prevent relapses and further new organ involvement in Behçet's disease

Tugce Bozkurt^{a,*}, Murat Karabacak^b, Hakan Karatas^a, Seda Kutluğ Ağaçkiran^b, Tulin Ergun^c, Haner Direskeneli^b, Fatma Alibaz-Oner^b

- Geleneksel IS ve biyolojik tedavi (anti-TNF/INF- α) alanlar \Rightarrow

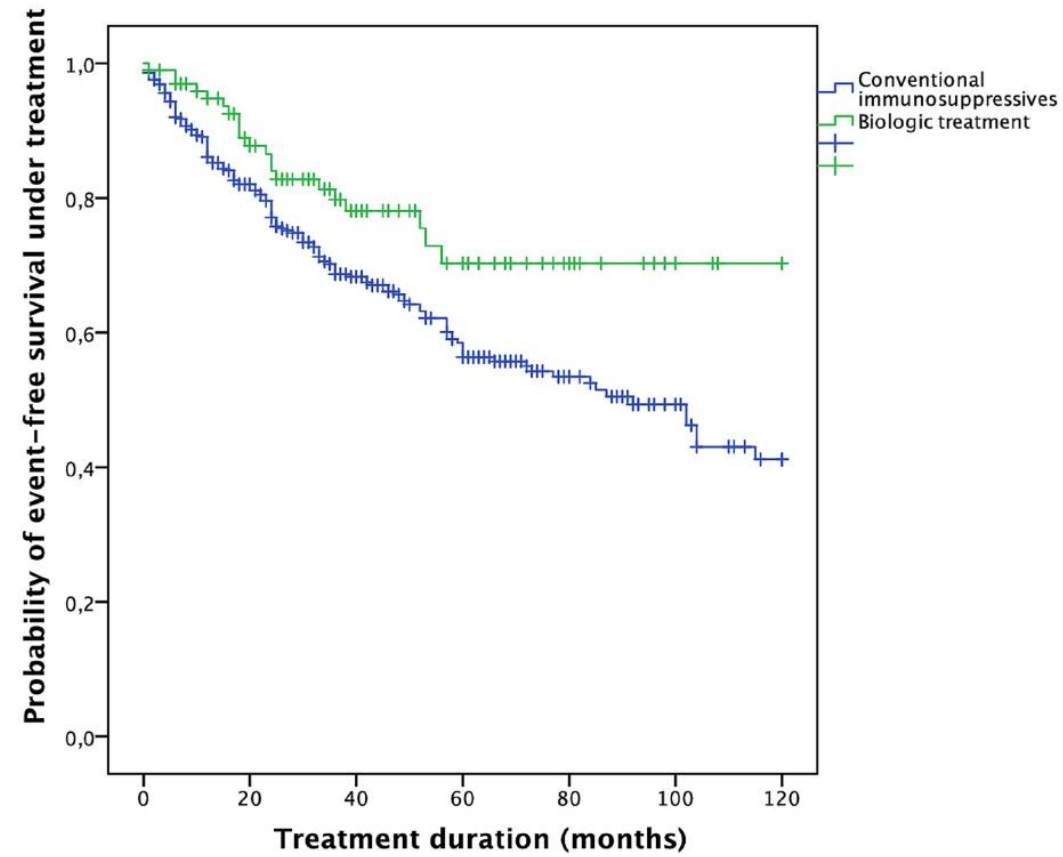
Overall Major Organ Involvement (806)

Ocular involvement*	270 (33.9)
Vascular involvement [#]	240 (29.8)
Neurological involvement [†]	78 (9.7)
Gastrointestinal involvement	13 (1.6)

Median 68 ay (33–106)

- yeni major organ tutulumları
- relaps

Events



Effect of treatment courses on events*

	Conventional <i>n</i> = 433 (%)	Biologic <i>n</i> = 101 (%)	<i>p</i>	Overall <i>n</i> = 534 (%)
No event under IS [#]	279 (64.5)	80 (79.2)	0.004	359 (67.2)
Event under IS	154 (35.5)	21 (20.8)		175 (32.8)
New major organ	47 (10.9)	7 (6.9)	0.238	51 (9.5)
Relapse	127 (29.3)	14 (13.9)	0.001	141 (26.3)

SONUÇ

- Nispeten hafif semptomlarla başlar, daha sonra ciddi tutulumlar ortaya çıkar
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yakın takip zorunludur
- Tedavi tutulan organa ve tutulumun şiddetine göre değişir.
 - hastanın ihtiyacına göre tedaviler bireyselleştirilmelidir
- Heterojen bir hastalıktır, tek bir ilaçla tüm Behçet hastalığı tedavi edilmez
- İlgili organlara göre **multidisipliner bir yaklaşım** sergilenmelidir

“Türk milletinin karakter ve
adetlerine en uygun olan idare,
Cumhuriyet idaresidir...”

K. Atatürk

100. YIL
29 EKİM
CUMHURİYET BAYRAMI
KUTLU OLSUN