

Z Rheumatol 2012 · 71:760–764
 DOI 10.1007/s00393-012-0984-x
 Online publiziert: 10. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Redaktion

F. Moosig, Lübeck/Bad Bramstedt
 E. Reinhold-Keller, Hamburg

Dieser Beitrag soll eine kurze Zusammenfassung der aktuellen Entwicklungen bezüglich der Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Morbus Behçet geben. Berücksichtigt wurden Publikationen von 2010 bis Juli 2012, inklusive der EULAR Abstracts von 2012. Generell neu und erfreulich ist, dass der Morbus Behçet als Systemerkrankung mit dem histopathologischen Korrelat einer leukozytoklastischen Vaskulitis in der neuen Chapel-Hill-Klassifikation in der Rubrik „Vaskulitis variabler Gefäße“ Erwähnung finden wird [40].

Pathogenese

Nach wie vor besteht Konsens, dass es sich beim Morbus Behçet (MB) um eine Erkrankung des angeborenen Immunsystems und keine klassische Autoimmunerkrankung handelt. Die Assoziation mit HLA-B51 ist ebenfalls eindeutig, wenn auch in verschiedenen Ländern unterschiedlich stark (zwischen 30 und 70%), die Odds Ratio (OR) liegt bei 5–7. Zusätzlich besteht eine Assoziation mit HLA-A26 mit einer OR von ca. 2. Im Jahr 2011 wurden die Ergebnisse mehrerer genomweiter Analysen veröffentlicht, die eine Assoziation mit IL10- und IL23R-IL12RB2-Genregionen ergaben, hier liegt die OR bei 1,45 [14, 22, 28, 33, 41, 45]. Auch verschiedene Polymorphismen im *TNF- α* -Gen scheinen mit dem MB assoziiert zu sein [47].

Neuere Publikationen zeigen eine Infiltration des betroffenen Gewebes mit IL-17/Th17-Zellen, wobei sowohl CD4-positive T-Zellen, die IL-17 produzieren, beschrieben wurden, als auch IL-17-produzierende $\gamma\delta$ -T-Zellen. Sowohl IFN- α als

I. Kötter^{1,2}

¹ Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart (ZIRS), Rheumatologische Schwerpunktpraxis

² Abt. Allgemeine Innere Medizin/Nephrologie, Robert-Bosch Krankenhaus, Stuttgart

Update Morbus Behçet

auch TNF-Antagonisten und Cyclosporin A führen offenbar zu einer Verminderung der primär gesteigerten IL-17-Produktion bei MB [6, 13, 17, 23, 29, 44, 46].

Es wird diskutiert, ob der MB zu den autoinflammatorischen Erkrankungen gehört bzw. in einen Überschneidungsbereich zwischen polygenen autoinflammatorischen Erkrankungen und polygenen Autoimmunerkrankungen eingeordnet werden sollte [32]. Indirekte Hinweise hierfür sind die Effektivität von Colchicin und IL-1-Antagonisten (s. unten) sowie die Assoziation von IL-18 und S100 A12 [18, 35] im Serum mit der Krankheitsaktivität.

Diagnostik, Klassifikation und Epidemiologie

Nach wie vor sind die ISG (International Study Group for Behçet's Disease)-Kriterien für die Klassifikation im Rahmen von Studien gültig, wobei für die Diagnosestellung andere Kriterien herange-

zogen werden wie die Mason- und Barnes-, Dilsen-, O'Duffy- oder Japanischen Kriterien. Ein Vergleich zwischen den Japanischen Kriterien und der ISG-Klassifikation ergab, dass diese gut miteinander korrelieren, auch beim Vergleich zwischen US-amerikanischen und japanischen Patienten mit MB ([24], **Tab. 1, 2**). In letzter Zeit werden zunehmend Assoziationen zwischen den vaskulären Manifestationen des MB und dem männlichen Geschlecht beschrieben [8, 25, 30] sowie eine Assoziation der Augenbeteiligung mit HLA-B51 [25, 26, 30]. Insgesamt scheint die Schwere des MB in den letzten Jahren abgenommen zu haben, so ist der MB in Japan nicht mehr wie früher die häufigste Ursache einer Uveitis, sondern wurde von der Sarkoidose und dem Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom abgelöst [37]. Auch die Häufigkeit der Positivität des Pathergietests scheint im Laufe der Jahre abgenommen zu haben [7]. Als mögliche Ursache wird eine verbesserte Mundhygiene diskutiert [12]. Bereits 2008 wurde

Tab. 1 Klassifikationskriterien der International Study Group for Behçet's disease (ISBD) 1990. (Adaptiert nach [1])

Rekurrierende orale Aphthose	Kleine oder große aphthöse oder herpetiforme Ulzerationen, die mindestens 3-mal in einer 12-monatigen Periode wiederkehren
<i>Zusätzlich 2 der folgenden Manifestationen</i>	
Rekurrierende genitale Läsionen	Aphthöse Ulzerationen oder Vernarbungen
Augenläsionen	Uveitis anterior, Uveitis posterior oder Zellen im Glaskörper bei der Spaltlampenuntersuchung oder retinale Vaskulitis, beobachtet von einem Ophthalmologen
Hautläsionen	Erythema nodosum, Pseudofollikulitis oder papulopustulöse Läsionen oder akneiforme Knötchen bei postadoleszenten Patienten ohne Steroidtherapie
Positiver Pathergietest	Intrakutaner Nadelstich mit einer 21-G-Kanüle am Unterarm (Innenseite), abgelesen durch einen Arzt nach 24–48 h

Tab. 2 Dilsen-, Mason- und Barnes-, O'Duffy- und Japanische Kriterien			
Dilsen-Kriterien [11]	Mason- und Barnes-Kriterien [31]	O'Duffy-Kriterien [36]	Japanische Kriterien [34]
Positiver Pathergietest (spezifisch)			
Hauptkriterien	Hauptkriterien (major)	Hauptsymptome (major)	Hauptkriterien (major)
Rezidivierende orale Ulzerationen	Orale Ulzerationen	Aphthöse Stomatitis	Rekurrierende orale Ulzera
Genitale Ulzerationen	Genitale Ulzerationen	Genitale Ulzera	Hautläsionen
Auge (anterior oder posterior)	Augenläsionen	Uveitis	Uveitis oder Retinitis
Haut (Erythema nodosum oder andere Manifestation)	Uveitis + Hypopion	Dermale Vaskulitis	Genitale Ulzera
Thrombophlebitis (oberflächlich oder tief)	Kornealulzeration Retrobulbärneuritis Hautläsionen Pusteln Ulzerationen Erythema nodosum Erythema multiforme	Arthritis	
Nebenkriterien	Nebenkriterien (minor)	Nebensymptome (minor)	Nebenkriterien (minor)
<i>Klinisch</i>			
Periphere Arthritis	Gastrointestinale Läsionen	Zentrales Nervensystem	Arthritis
Neuropsychiatrisch	Thrombophlebitis	Kolitis	Gastrointestinale Symptome
Gastrointestinal	Kardiovaskuläre Läsionen	Phlebitis	Epididymitis
Pleuropulmonal	ZNS-Läsionen	Arteriitis der großen Gefäße	Vaskuläre Symptome
Arteriell	Familienanamnese		Neuropsychiatrische Symptome
Orchiepididymitis			
<i>Andere</i>			
Anamnestisch: Hauthypersensibilität Positive Familienanamnese			

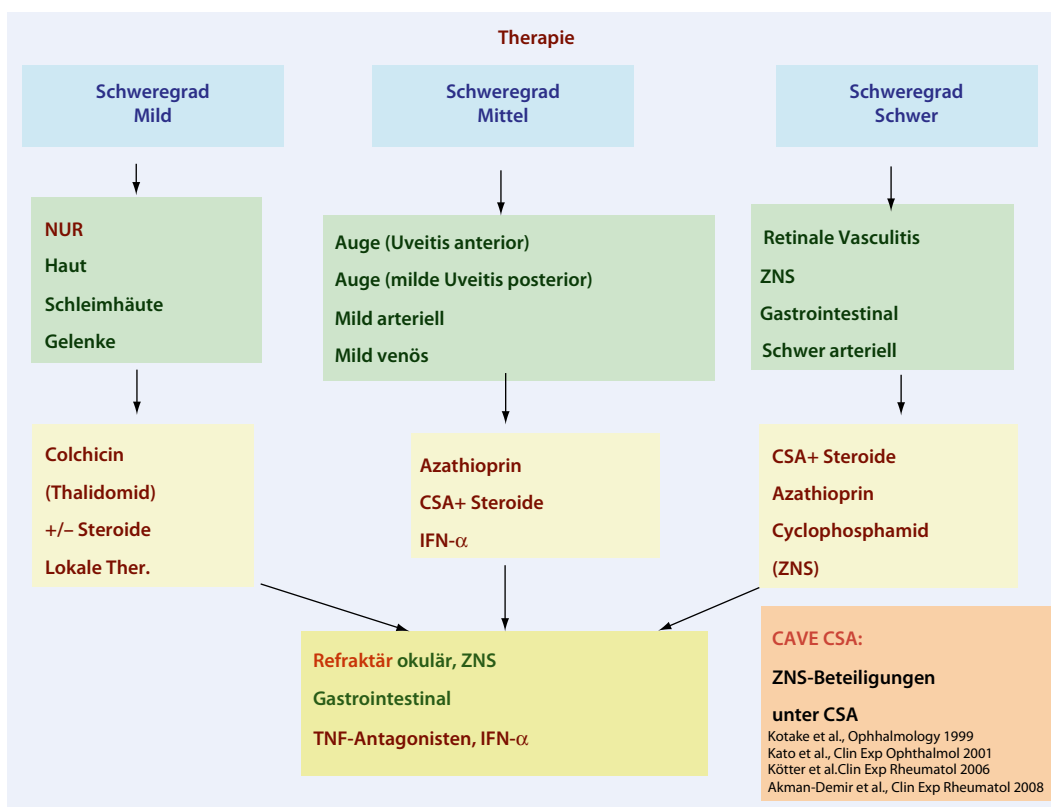


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus des Morbus Behçet gemäß den EULAR-Empfehlungen

eine Assoziation zwischen Akne und Arthritis/Enthesitis als Erkrankungskuster beschrieben [19].

» Die Schwere des MB scheint in den letzten Jahren abgenommen zu haben

Therapie

Hier gelten nach wie vor die EULAR-Empfehlungen von 2008 ([20], **Abb. 1**).

Neben einer Metaanalyse zu den TNF-Antagonisten [2] und mehreren positiven Fallserien zur Effektivität von Adalimumab [27, 38, 39] sind hier vor allem die ersten Fallberichte und Pilotstudien zur Wirksamkeit von IL-1-Antagonisten wie Anakinra [3, 4], Gevokizumab, einem rekombinanten humanisierten Anti-IL-1 β -Antikörper [15], oder Canakinumab [5, 48], die allesamt auch bei therapierefraktärer Augenbeteiligung wirksam waren, zu erwähnen. Ebenfalls positive Einzelfallberichte gibt es zu Tocilizumab [21, 43] und eine kleine Pilotstudie aus dem Iran zu Rituximab [9].

Für Interferon (IFN)- α konnte gezeigt werden, dass es bei einem Großteil der Patienten ohne Rezidiv nach Remissionsinduktion bei schwerer Uveitis/retinaler Vaskulitis abgesetzt werden kann [10] – im Gegensatz zu den TNF-Antagonisten [49].

Prognose

Daten zur Sterblichkeit bei MB zeigen, dass nach einer medianen Nachbeobachtung von 7,7 Jahren 5,5% der Patienten verstorben sind, Ungünstige prognostische Faktoren waren männliches Geschlecht, arterielle Beteiligung und die Anzahl der Schübe [42].

» Männliche Patienten mit jungem Ersterkrankungsalter haben die schwersten Krankheitsverläufe

In allen entsprechenden Untersuchungen scheinen männliche Patienten mit jun-

gem Ersterkrankungsalter die schwersten Krankheitsverläufe zu haben [16]. Dies ist offensichtlich unabhängig vom Fehlen schwerer Organmanifestationen zu Beginn der Erkrankung und von primär gutem Ansprechen auf zunächst gering aggressive Therapiemodalitäten wie Colchicin.

Fazit für die Praxis

- Insgesamt ist eine erfreuliche Zunahme qualitativ hochwertiger experimenteller und epidemiologischer, aber auch von Therapiestudien zum Morbus Behçet zu verzeichnen.
- Insbesondere die Erforschung der Pathogenese und daraus folgende therapeutische Konsequenzen („from bench to bedside“) machen große Fortschritte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Kötter

Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie
Stuttgart (ZIRS)
Rheumatologische Schwerpunktpraxis
Seelbergstr. 11, 70372 Stuttgart
ina.koetter@uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Z Rheumatol 2012 · 71:760–764
DOI 10.1007/s00393-012-0984-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

I. Kötter

Update Morbus Behçet

Zusammenfassung

Der Morbus Behçet hat inzwischen in die neue „Vaskulitis-Nomenklatur“ aus Chapel Hill Eingang gefunden, er wird als „Vaskulitis variabler Gefäße“ klassifiziert. Pathogenetisch wird neu eine Zugehörigkeit als „gemischte Erkrankung“ zwischen den polygenen autoinflammatorischen und autoimmunen Erkrankungen diskutiert. Die genetische Assoziation zu HLA-B51 ist unbestritten, neu beschrieben wurde eine Assoziation mit HLA-A26, Polymorphismen im *IL-10*-Gen und im *IL23R-IL12RB2*-Gen. Zunehmend wird eine Beteiligung von IL-17 in der Pathogenese der Erkrankung beschrieben. Therapeutisch gelten unverändert die EULAR-Empfehlungen von 2008, Interferon- α kann auch bei schwerer Augenbeteiligung in Remission ohne Rezidive abgesetzt werden, Adalimumab kommt als Alternative zu Infliximab infrage, neu wurden Fallberichte und Fallserien zur Effektivität von IL-1-Antagonisten, Tocilizumab und Rituximab publiziert.

Schlüsselwörter

Morbus Behçet · Pathogenese · Diagnostik · Therapie · Prognose

Update: Behçet's disease

Abstract

Behçet's disease (BD) is now mentioned in the latest Chapel Hill nomenclature of vasculitides and is classified under the variable vessel vasculitides (VVV). Pathogenetically, a new classification among the so-called mixed-pattern diseases between classical polygenic autoinflammatory disorders and autoimmune diseases is being discussed. The genetic association with HLA-B51 is undisputed and an association with HLA-A26 as well as with polymorphisms in the *IL-10* and *IL23R-IL12RB2* genes have recently been described. Increasingly, a participation of IL-17 in the pathogenesis of BD is assumed. Therapeutically, the EULAR recommendations are still applicable. Interferon-alpha can be discontinued for severe ocular BD in remission without further relapses. Infliximab can be switched to adalimumab effectively and recent case series show an efficacy of IL-1 antagonists, tocilizumab and rituximab for BD.

Keywords

Behçet's disease · Pathogenesis · Diagnostics · Treatment · Prognosis

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. International Study Group for Behcet's Disease (1990) Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 335:1078–1080
2. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E et al (2011) Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 41(1):61–70
3. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S (2010) Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 29:209–210
4. Botsios C, Sfriso P, Furlan A et al (2008) Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 149:284–286
5. Cantarini L, Vitale A, Borri M et al (2012) Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* [Epub ahead of print]
6. Chi W, Yang P, Zhu X et al (2010) Production of interleukin-17 in Behcet's disease is inhibited by cyclosporin A. *Mol Vis* 16:880–886
7. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z et al (2011) Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol* 30:1151–1155
8. Davatchi F, Shahram F, Shams H et al (2011) Gender influence on ocular manifestations and their outcome in Behcet's disease. A long-term follow-up of up to 20 years. *Clin Rheumatol* 30:541–547
9. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M et al (2010) Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis* 13:246–252
10. Deuter CM, Zierhut M, Mohle A et al (2010) Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 62:2796–2805
11. Dilsen N, Konice M, Aral O (1985) Our diagnostic criteria of Behcet's disease—an overview. In: Lehner T, Barnes CG (Hrsg) *Recent advances in Behcet's disease*. Royal Society of Medicine Services, London, S 177–180
12. Direskeneli H, Mumcu G (2010) A possible decline in the incidence and severity of Behcet's disease: implications for an infectious etiology and oral health. *Clin Exp Rheumatol* 28:86–90
13. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA et al (2010) IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. *J Invest Dermatol* 130:2136–2138
14. Gul A (2011) Genome-wide association studies in Behcet's disease: expectations and promises. *Clin Exp Rheumatol* 29:3–5
15. Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA et al (2012) Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 71:563–566
16. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K et al (2010) Prognosis of Behcet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 49:173–177
17. Hamzaoui K (2011) Th17 cells in Behcet's disease: a new immunoregulatory axis. *Clin Exp Rheumatol* 29:71–76
18. Han EC, Cho SB, Ahn KJ et al (2011) Expression of pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in Behcet's disease and its association with disease activity: a pilot study. *Ann Dermatol* 23:313–320
19. Hatemi G, Fresko I, Tascilar K et al (2008) Increased enthesopathy among Behcet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study. *Arthritis Rheum* 58:1539–1545
20. Hatemi G, Silman A, Bang D et al (2008) EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 67:1656–1662
21. Hirano T, Ohguro N, Hohki S et al (2012) A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol* 22:298–302
22. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N et al (2012) Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)* 51:983–986
23. Kim J, Park JA, Lee EY et al (2010) Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 28:16–19
24. Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen CJ et al (2012) Differences in clinical manifestations, treatment, and concordance rates with two major sets of criteria for Behcet's syndrome for patients in the US and Japan: data from a large, three-center cohort study. *Mod Rheumatol* [Epub ahead of print]
25. Kötter I, Nast-Kolb B, Riewerts F et al (2012) Behcet's disease in Germany: differences and similarities in patients of German and Turkish origin – a single center experience. *Ann Rheum Dis* 71:117
26. Krause L, Kohler AK, Altenburg A et al (2009) Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behcet's disease. *Eye* 23:1182–1186
27. Leccese P, Latanza L, D'angelo S et al (2011) Efficacy of switching to adalimumab in a patient with refractory uveitis of Behcet's disease to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 29:93
28. Lee YH, Choi SJ, Ji JD et al (2011) Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on psoriasis and Behcet's disease. *Mol Biol Rep* 39:5953–5959
29. Liu X, Yang P, Wang C et al (2011) IFN-alpha blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 50:293–298
30. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M et al (2012) Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 51:887–900
31. Mason RM, Barnes CG (1969) Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 28:95–103
32. Mcgonagle D, Aziz A, Dickie LJ et al (2009) An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and the immunological disease continuum. *Pediatr Res* 65:388–45R
33. Mizuki N, Meguro A, Ota M et al (2010) Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42:703–706
34. Mizushima Y (1988) Revised diagnostic criteria for Behcet's disease in 1987. *Ryumachi* 28:66–70
35. Musabak U, Pay S, Erdem H et al (2006) Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 26:545–550
36. O'Duffy JD (1974) Critères proposés pour le diagnostic de la maladie de Behcet. *Rev Med* 36:2371–2379
37. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M et al (2012) The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 56(5):432–435
38. Olivieri I, Leccese P, D'angelo S et al (2011) Efficacy of adalimumab in patients with Behcet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 29:54–57
39. Perra D, Alba MA, Callejas JL et al (2012) Adalimumab for the treatment of Behcet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)* 51(10):1825–1831
40. Rasmussen N (2012) The 2012 revised international Chapel Hill consensus nomenclature of the vasculitides. *Ann Rheum Dis* 71:16
41. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y et al (2010) Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet* 42:698–702
42. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K et al (2010) Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 62:2806–2812
43. Shapiro LS, Farrell J, Haghighi AB (2012) Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 114:297–298
44. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N et al (2012) Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon-gamma in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 168:68–74
45. Song YW, Kang EH (2012) Behcet's disease and genes within the major histocompatibility complex region. *Mod Rheumatol* 22:178–185
46. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A et al (2012) Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 14:R99
47. Touma Z, Farra C, Hamdan A et al (2010) TNF polymorphisms in patients with Behcet disease: a meta-analysis. *Arch Med Res* 41:142–146
48. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E et al (2012) Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis* 71(9):1589–1591
49. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H et al (2011) Timing of recurrent uveitis in patients with Behcet's disease receiving infliximab treatment. *Br J Ophthalmol* 95:205–208