

Behçet-Syndrom

Behçet's Syndrome

Autoren

Theodoros Xenitidis, Joerg Christoph Henes

Institut

Abteilung und Lehrstuhl II, Hämatologie/Onkologie/klinische Immunologie/Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Schlüsselwörter

Vaskulitis, Review, Therapie, Behçet-Syndrom

Key words

Vasculitis, Review, Therapy, Behçet's syndrome

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0979-4510>

Akt Rheumatol 2019; 44: 262–275

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Correspondence

Dr. Theodoros Xenitidis

Abteilung und Lehrstuhl II

Medizinische Universitätsklinik

Universitätsklinikum Tübingen

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Tel.: +49/707/12984 095, Fax: +49/707/1292 763

theodoros.xenitidis@med.uni-tuebingen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Behçet-Syndrom gehört zu den Vasculitiden variabler Gefäßgröße. Das klinische Bild ist sehr vielfältig und erfordert in der Regel eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Pathogenetisch scheint es eine Mittelstellung zwischen einer polygenetischen Autoinflammationserkrankung und einer autoimmunen Erkrankung einzunehmen. 2018 wurden neue EULAR-Empfehlungen herausgegeben. Die Therapie richtet sich nach der führenden Beteiligung der einzelnen Organe. Seit 2016 ist Adalimumab zugelassen für die Behandlung der hinteren Augenbeteiligung. Infliximab, Interferon $\alpha 2a$, Interleukin-1-Antagonisten und Apremilast können Therapiealternativen darstellen.

ABSTRACT

Behçet's syndrome (BS) is classified as a variable vessel vasculitis. The clinical picture is very diverse and usually requires interdisciplinary collaboration. Pathogenetically, BS seems to take a middle position between a polygenic autoinflammatory disease and an autoimmune disease. New EULAR recommendations were issued in 2018. The therapy depends on which organs are most affected. Since 2016, adalimumab has been approved for the treatment of posterior ocular involvement. Infliximab, interferon $\alpha 2a$, interleukin-1 antagonists and apremilast may be alternative therapies.

Beim Behçet-Syndrom (BS, Synonym: Morbus Behçet, MB bzw. Adamantides-Behçet's disease, ABD) handelt es sich um eine inflammatorische Multisystem-Erkrankung unklarer Ätiologie. Histopathologisch imponiert eine leukozytoklastische Vaskulitis, die sich sowohl an Arterien als auch an Venen jeglicher Größe manifestieren kann. Es verwundert daher nicht, dass auch nahezu jedes Organ betroffen sein kann. 2012 erfuhr das Behçet-Syndrom durch die Aufnahme in die revidierte Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)-Nomenklatur eine längst überfällige Würdigung. Zusammen mit dem Cogan-Syndrom wird das Behçet-Syndrom seitdem den Vasculitiden variabler Gefäßgröße zugeordnet [1].

Das Krankheitsbild ist vielfältig. Die häufigsten Manifestationsformen finden sich an den Schleimhäuten in Form rezidivierender

oralen und genitaler Aphthen. Die Hautbeteiligung besteht zumeist aus einer Papulopustulose oder einem Erythema nodosum. Bei einer Augenbeteiligung insbesondere der hinteren Augenabschnitte ist die Gefahr einer Erblindung trotz Biologika-Gabe weiterhin noch präsent.

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll die in den letzten Jahren gewonnen Erkenntnisse bezüglich Epidemiologie, Genetik und Pathogenese sowie der Therapiemöglichkeiten beleuchten. Da die Diagnose – nach wie vor – anhand des klinischen Bildes gestellt wird (pathognomonische Laborbefunde fehlen), ist die genaue Kenntnis der klinischen Manifestationen des Krankheitsbildes für den Rheumatologen bzw. Rheumatologin unabdingbar.

Historie

Eine erste Beschreibung der Erkrankung findet sich im dritten Epidemion-Buch von Hippokrates von Kos (460–370 v. Chr.). Der große Medizinlehrer der Antike berichtete anhand seines 7. Falles von Patienten, die „mit vielen apthösen Ulzerationen des Mundes, purulenten Geschwüren und Furunkeln um die Genitalien herum und schmerzhaften, wässrigen Augenentzündungen mit chronischem Verlauf“ auffielen. Benediktos Adamantiades (1875–1962), griechischer Ophthalmologe, beschrieb 1930 in einem Vortrag in Athen einen 18-jährigen Patienten mit einer Hypopyon-Iritis, oralen Aphthen und genitalen Ulzerationen, einer Thrombophlebitis des linken Beines und einer sterilen beidseitigen Gonarthrit. Der Patient erblindete im weiteren Verlauf an den Folgen der chronisch-rezidivierenden Hypopyon-Iritis mit beidseitiger Atrophie des Sehnervs [2]. Einem internationalem Publikum zugänglich wurde der Fall erst durch die Veröffentlichung in einer französischen Fachzeitschrift für Augenheilkunde (Sur un cas d'iritis hypopyon recidivant. Annales d'Oculistique 168: 271–278). Als Ursache vermutete er eine Staphylokokken-Infektion.

Der türkische Dermatologe Hulusi Behçet (1889–1948) publizierte 1937 einen Artikel „Über rezidivierende Aphthoese, durch einen Virus verursachte Geschwüre an Mund, am Auge und an den Genitalien“ [3]. Bezeichnender Weise postulierten beide Autoren ein infektiöses Agens als Auslöser der Erkrankung.

Seit einigen Jahren wird zunehmend die Frage thematisiert, ob es sich bei der Erkrankung tatsächlich um eine Krankheit, also einen Morbus handelt (Behçet's disease) oder vielmehr von einem Syndrom (Behçet's syndrome) auszugehen ist. Der Befürworter des Terminus Behçet's syndrome verweisen in diesem Zusammenhang auf das Vorhandensein geografischer Unterschiede in der Ausprägung des Krankheitsbildes einerseits und auf die Bündelung bestimmten Manifestationen (Symptomcluster) im Rahmen von familiär gehäuft auftretenden Erkrankungen andererseits. Auch das unterschiedliche Ansprechen medikamentöser Therapien auf einzelne Manifestationsformen, insbesondere das von Zytokin-Antagonisten scheint diese grundsätzliche Frage zu rechtfertigen [4]. Mit einer einfachen Mehrheit entschied die Task Force des 2018 publizierten Updates der EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome den Begriff Behçet's syndrome zu bevorzugen [5]. Die Verwendung dieser neuen Bezeichnung wird in Teilen der Fachwelt kritisch gesehen. Ein internationaler Konsens wäre wünschenswert.

Epidemiologie

Die insgesamt eher seltene Erkrankung (in Deutschland 0,55/100 000) kommt gehäuft entlang der Seidenstraße zwischen dem 30. und 45. Breitengrad vor, einer alten Handelsstraße, welche die urbanen Zentren des östlichen Mittelmeeres mit dem Fernen Osten verband [6]. Demnach finden sich gesteigerte Patientenzahlen in Ländern wie der Türkei, im Iran, in China, Korea und Japan. Die höchsten Prävalenzen finden sich in Istanbul mit 421/100 000 und an der türkischen Schwarzmeerküste mit ca. 370/100 000 [7, 8]. In erst kürzlich veröffentlichten Untersuchungen konnte aber nur teilweise das Dogma der Seidenstraßen-Erkrankung gestützt werden: Während eine 2018 veröffentlichte Längsschnittstudie aus dem Mittwesten von Irland eine erwartete niedrige Prävalenz von

6,2/100 000 aufwies, zeigte eine Registerstudie aus Taiwan (erhoben zwischen 2001 und 2011) eine (im Vergleich zu Japan und Korea) eher niedrige Inzidenz für BS von 2,4/100 000 von denen wiederum auch nur 18,2% eine Augenbeteiligung aufwiesen [9, 10]. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass zwar Taiwan nach der chinesischen Revolution mit einer chinesischen Population bevölkert wurde, primär aber nicht Teil der Seidenstraße war und somit auch die höheren Prävalenzen, welche für bei Chinesen vom Festland gefunden werden konnten, nicht vorweisen kann. Zhang et al. postulierten in einer 2013 veröffentlichten Publikation für die chinesische Bevölkerung des Festlandes eine Prävalenz von ca. 14/100 000 [11].

Genetik Und Pathogenese

Das Behçet-Syndrom ist sicher keine klassische Autoimmunerkrankung. Es finden sich weder klar definierte Zielantigene noch universelle Zeichen einer Immunreaktion, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Umgekehrt stellt er auch keine klassische, gar monogenetisch bedingte Autoinflammationserkrankung dar. Das Vorhandensein von einzelnen Merkmalen aus beiden Lagern scheint aber die Mittelstellung dieser interessanten Erkrankung zu stützen [12] (► Tab. 1).

Die pathogenetische Bedeutung des HLA-B*51 ist bereits seit den 70er Jahren bekannt. Eine Metaanalyse aus 80 Studies zeigte eine Odds Ratio von 5,78 für die Entwicklung eines BS [13]. Die Tatsache, dass dieser Genotyp in der Bevölkerung der Länder entlang der alten Seidenstraße gehäuft zu finden ist, scheint auch somit eine gute Erklärung zu sein für die unterschiedlichen Prävalenzen von BS. So findet sich z. B. im Vereinigten Königreich eine BS-Prävalenz von 0,27–0,5/100 000 bei einer Prävalenz von 3–8% bezüglich des Vorhandenseins von HLA-B*51 in der Normalbevölkerung im Gegensatz zur Türkei mit einer BS-Prävalenz von 90–100/100 000 bei einer Prävalenz von 24% bezüglich HLA-B*51 [14].

► Tab. 1 Merkmale von autoinflammatorischen und autoimmunem Erkrankungen, die sich bei BS gemeinsam vorfinden lassen.

Autoinflammatorische Merkmale	Autoimmunologische Merkmale
Gesteigerte Aktivität der Neutrophilen	MHC Klasse I Assoziation (HLA-B*51)
Ansprechen auf IL1-Antagonisten und Colchizin	Ansprechen auf T-Zell-Suppression
Rekurrierende Episoden der Remission und Exazerbation	Spärlicher Nachweis von autoreaktiven T-Zellen
Eine verstärkte inflammatorische Immunantwort und Überexpression von inflammatorischen Zytokinen (u. a. erhöhte Interleukin 1 β -Spiegel)	Das Vorkommen einer Arthritis und einer Hautbeteiligung ähnlich dem systemischen Lupus erythematodes (SLE)
Keine spezifischen Antikörper	

MHC = major histocompatibility complex; HLA = human leukocyte antigen; IL-1 = Interleukin 1

Ein weiteres Indiz für die Annahme einer genetischen Prädisposition fand sich mittels Auswertung von Zwillings-Studien. Gül et al. fanden für türkische BS-Patienten eine sibling recurrence risk ratio zwischen 11,4 und 52,5 je nach untersuchter Population [15]. Weitere pathogenetische Mechanismen, die in den Fokus der Grundlagenforschung gerückt sind, zeigen wie komplex und vielschichtig die Krankheitsentstehung zu sein scheint.

Polymorphismen in den für HLA-B * 51 und ERAP-1 codierenden Sequenzen (beide sind für die Präsentation von endogenen oder pathogenen Aminosäuresequenzen verantwortlich) scheinen zu einer abnorm gesteigerten Antigenpräsentation beizutragen [16, 17].

In Analogie zu Erkenntnissen aus der Mikrobiom-Forschung bei Patienten mit Ankylosierender Spondylitis wird auch für den BS eine Dysbiose in der Zusammensetzung der oralen und intestinalen bakteriellen Besiedelung im Sinne einer geringeren Diversität des Mikrobioms vermutet. So fiel z. B. im Mikrobiom des Speichels von türkischen Behçet-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung *Haemophilus parainfluenza* überdurchschnittlich häufig auf, während *Alloprevotella rava* und *Leptotrichia species* kaum zu finden waren [18].

Der Th-17-Pathway spielt offenbar auch eine wichtige Rolle. Sowohl Th-17-Zellen per se als auch ihre Sekretionsprodukte z. B. in Form von IL-17A-Spiegel fanden sich deutlich erhöht – sowohl in Hautläsionen als auch in peripheren Blutproben, IL-17A zusammen mit IL-23 und IFN- γ auch im Kammerwasser von Patienten mit Augenbeteiligung [19–21].

Naheliegender würde man von HLA-B * 51 als MHC-Klasse I-Protein aufgrund seiner direkten Interaktion mit CD8⁺ T-Zellen eine Stimulation letzterer erwarten, ebenso wie man das Therapieansprechen von Ciclosporin A (einem bewährten Immunsuppressivum in der Behandlung des BS) durch eine Abschwächung der TH1-Antwort erklären würde. Tatsächlich aber finden sich histopathologisch im Bereich der vaskulitischen Infiltrate eher Neutrophile, Eosinophile, Makrophagen und TH2-Zellen [22]. Eine Aktivierung von CD8⁺ T-Zellen konnte nicht im erwarteten Ausmaß festgestellt werden. Die vermutete Interaktion von HLA-B * 51 mit mutmaßlich abnormen NK-Zellen ist ein weiteres Feld der aktuellen Grundlagenforschung [23].

Klinische Krankheitsmanifestationen

In dem meisten Fällen verläuft das Behçet-Syndrom schubweise. Insbesondere die mucokutanen Schübe dauern in der Regel ca. ein bis 2 Wochen an und treten durchschnittlich etwa 5–6-mal jährlich auf. Die prodromalen Symptome sind dabei eher uncharakteristisch. Die Patienten klagen über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, subfebrile Temperaturen (selten febril), Gliederschmerzen, häufig auch Halsschmerzen im Vordfeld.

Typischerweise tritt die Erkrankung erstmalig in der dritten Lebensdekade auf, wobei auch ein Beginn der Erkrankung sowohl im Kindesalter, als auch bei über 50-jährigen Patienten beschrieben ist [24, 25]. Weltweit tritt die Erkrankung bei beiden Geschlechtern durchschnittlich etwa gleichmäßig auf, wobei bei jungen Männern gehäuft ein prognostisch ungünstiger Verlauf zu beobachten ist [26].

Orale Aphthen

Die orale Aphthose, charakterisiert durch rezidivierend auftretende, schmerzhafte Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut, stellt nicht nur im internationalen Vergleich die häufigste Manifestation dar (in nahezu 100 % aller Patienten), sie tritt anteilig in den meisten Fällen (bis zu 88,7 %) auch als Erstsymptom auf [27]. Morphologisch handelt es sich hierbei um scharf abgrenzbare Läsionen, welche von einem fibrinösen Exsudat bedeckt und einem roten (hyperämischen) Saum umgeben sind. Aufgelistet nach der Reihenfolge ihrer prozentualen Häufigkeit findet sich die orale Aphthose zumeist im Bereich der nicht-keratinisierten oralen Mucosa (Zungenunterseite, Lippen, Wangenschleimhäute, Mundboden und am weichen Gaumen), weniger häufig im Bereich der keratinisierten oralen Mucosa (harter Gaumen, Zahnfleisch, Zungenoberseite). Seltener finden sich Aphthen im Rachen und an den Tonsillen. Unterschieden werden 3 klinische Erscheinungsformen:

Minor-Aphthen

Minor-Aphthen treten sowohl einzeln, als auch in höherer Zahl auf. Die Läsionen sind im Durchmesser zwischen 3–6 mm groß, definitionsgemäß kleiner 1 cm. In der Regel treten diese im Bereich der nicht-keratinisierten, oralen Mucosa auf und heilen ohne Narbenbildung nach 1 bis 2 Wochen aus. Selten findet sich dabei eine regionale Lymphadenopathie (► **Abb. 1, 2**).

Major-Aphthen

Major-Aphthen treten eher in geringerer Anzahl (häufig solitär) auf, dafür jedoch ubiquitär in der oropharyngealen Mucosa. Gekennzeichnet ist diese Unterform durch die Größe (> 1 cm) und Tiefe der Läsionen, weshalb diese zumeist narbig und erst nach 10 bis 40 Tagen abheilen [28]. Eine regionale Lymphadenopathie findet sich hierbei erwartungsgemäß häufiger. Meistens sind die Patienten zudem durch Schmerzen stark beeinträchtigt sowohl beim Sprechen als auch bei der Nahrungsaufnahme (► **Abb. 3**).

Herpetiforme Aphthen

Herpetiforme Ulzeration treten zumeist benachbart, in hoher Anzahl auf (bis zu 100 Läsionen gleichzeitig) und sind eher flach und klein (2–3 mm im Durchmesser). In ihrer Lokalisation bestehen



► **Abb. 1** Minor-Aphthen.



► **Abb. 2** Minor-Aphthen.



► **Abb. 3** Major-Aphthe.

keine Präferenzen. Häufig werden diese Läsionen als Herpes simplex-Infektion fehl gedeutet. Eine wichtige Differenzialdiagnose ist das Erythema exsudativum multiforme. Anteilig stellen sie mit ca. 5 % aller oral-aphthösen Behçet-Manifestationen eine Minderheit dar [28].

Genitale Aphthen

Die genitale Aphthose ist – ähnlich der oralen Aphthose – charakterisiert durch rezidivierend auftretende, schmerzhafte Ulzerationen der genitalen Schleimhäute. Häufig erstrecken sich diese auf benachbarte Körperregionen: Rektum/Anus, Perineum und Leiste, beim Mann ist typischerweise das Skrotum betroffen, bei der Frau die großen und kleinen Labien, selten auch die Cervix uteri [29]. Im Vergleich zu den oralen Aphthen kommt es hierbei deutlich häufiger zu Vernarbungen. Alle Patienten sollten demgemäß auch nach Zeichen einer abgelaufenen genitalen Aphthose untersucht werden [27]. Die Ulzerationen erfassen in der Regel tiefere Hautschichten und bedingen ähnlich wie die oralen Major-Aphthen eine längere Abheilungsdauer. Im internationalen Vergleich finden sich genitale Aphthen in einer Größenordnung zwischen 60,3 und 97,0 %

[6, 24, 26]. Für die Variabilität der Zahlen scheinen regional unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung verantwortlich zu sein.

Hautbeteiligung

Die Prävalenz der Hautbeteiligung bei Behçet-Patienten beträgt weltweit etwa 80 % [30]. Hierbei lassen sich zahlreiche Effloreszenzen unterscheiden.

Papulopusteln/Pseudofollikulitis/Akne-ähnliche Läsionen

Papulopusteln bzw. Pseudofollikulitiden sind die Hauptrepräsentanten einer möglichen Hautbeteiligung mit prozentualen Anteilen zwischen 35 und 62,5 % [24]. Seit mehreren Dekaden wird über ihren Stellenwert debattiert, z. B. auch über die Frage, ob Pseudofollikulitiden bzw. Akne-ähnliche Läsionen Korrelate sekundär infizierter (primär steriler) Papulopusteln darstellen. Da es sich in vielen Fällen bei den Patienten um Jugendliche handelt, ist das koinzidente Auftreten von Akne vulgaris-Läsionen praktisch nicht vermeidbar [31]. Eine sichere Unterscheidung zwischen den oben genannten Effloreszenzen ist in signifikanter Weise nicht zu gewährleisten. Letztendlich wurde eine pragmatische Herangehensweise gefunden, die sich in den Klassifikationskriterien der International Study Group for Behçet's disease widerspiegelt. Demnach werden folgende Läsionen als Behçet-Manifestationen akzeptiert: Pseudofollikulitis oder papulopustulöse Läsionen oder akneiforme Knötchen bei postadoleszenten Patienten, die zudem keine Steroidtherapie im Vorfeld erhalten haben [32]. Im klinischen Alltag wird hierbei insbesondere auf pustulöse Läsionen geachtet, welche an nicht Akne vulgaris-typischen Stellen (Gesicht, Dekolleté, Rücken) anzufinden sind.

Erythema nodosum

Das Behçet-typische Erythema nodosum lässt sich weltweit bei 26 bis 47,6 % der Patienten nachweisen [24]. Es ist eher klein im Durchmesser (2–4 cm) und tritt bevorzugt im Bereich der streckseitigen Unterschenkel auf. Die rötlich-lividen, im Vergleich zum klassischen Erythema nodosum etwas besser zur Umgebung abgrenzbaren, erhobenen tastbaren Indurationen treten gelegentlich in hoher Anzahl und in unterschiedlichen Stadien auf. Sie sind in der Regel deutlich (druck-) schmerzhaft und heilen zumeist spontan nach 2–3 Wochen aus, dabei häufig eine Hyperpigmentation hinterlassend. Gelegentlich werden auch Ulzerationen beobachtet, was sonst eher untypisch für ein klassisches Erythema nodosum ist. Histopathologisch zeigt sich eine Pannikulitis vom lobulären Typ bzw. gemischt septal-lobulären Typ mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis der Venolen im Gegensatz zum klassischen Erythema nodosum, welches eine septale Pannikulitis ohne Vaskulitis zeigt [33] (► **Abb. 4**).

Pyoderma gangraenosum

Das Pyoderma gangraenosum ist eine seltene nicht-infektiöse neutrophile Dermatose. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch das initiale Vorhandensein einer sterilen Pustel, welche an Umfang rasch zunimmt, dann in sich zusammenfällt und in eine schmerzhafte Ulzeration von variabler Tiefe und Größe übergeht [34]. Das Ulcus besitzt typischerweise eine zentrale Nekrosezone und zeigt im Randbereich am Übergang zur intakten Haut eine bläulich-violette (livide) Verfärbung. Das Auftreten eines Pyoderma gangraenosum ist nicht als pathognomonisch für einen BS anzusehen und sollte differenzialdiagnostisch abgeklärt werden (► **Abb. 5**).



► **Abb. 4** Erythema nodosum.



► **Abb. 5** Pyoderma gangraenosum.

Thrombophlebitis

Eine wichtige Behçet-typische Manifestation stellt die (superfizielle) Thrombo-phlebitis dar. Manche Autoren ordnen diese den Großgefäßvaskulitiden zu, insbesondere den tiefen Venenthrombosen, andere sehen eine Verbindung zum Behçet-typischen Erythema nodosum [35]. Die Prävalenz der Thrombophlebitis bei BS ist in der Literatur großen Schwankungen unterlegen (zwischen 7 und 49%), wahrscheinlich aufgrund von uneinheitlichen nosologischen Zu-



► **Abb. 6** Pathergie-Test.

ordnungen. Realistisch erscheint eine Prävalenz von 10,7 %, welche 2007 bei einer Kohorte von 661 türkischen Patienten ermittelt werden konnte [27].

Histopathologisch erkennt man bei der Thrombophlebitis einen Befall von septalen Venen der oberen Subkutis [36]. Das betroffene Gefäß zeigt eine luminal Thrombose mit einem inflammatorischen Infiltrat innerhalb seiner Wände. Dabei sind in frühen Stadien nur neutrophile Granulozyten enthalten, in späteren finden sich auch Lymphozyten, Histiozyten und gelegentlich mehrkernige Riesenzellen. Bezeichnenderweise finden sich im angrenzenden subkutanen Fettgewebe keine relevanten Zeichen einer Inflammation, so dass letztendlich im Gegensatz zum Behçet-typischen Erythema nodosum von einer „reinen“ Vaskulitis (ohne Pannikulitis) ausgegangen werden muss.

Pathergie-Test

Prinzipiell ist es naheliegend den Pathergie-Test zu den Hautbeteiligungen zuzuordnen, allerdings wird auch im vorliegenden Übersichtsartikel diesem ein besonderer Stellenwert verliehen, da er sowohl in häufig verwendeten Diagnosekriterien (z. B. nach Dilşen), als auch in den Klassifikationskriterien der International Study Group for Behçet's disease als eigenständiges Kriterium aufgeführt wird [32].

Dem Pathergie-Test liegt eine nicht-spezifische Hyperreagibilität der Haut auf eine traumatische Schädigung, z. B. induziert durch einen intradermalen Nadelstich mit einer 20-Gauge-Kanüle in den Unterarm zugrunde. Typischerweise kommt es nach Ablauf von 24 bis 48 Stunden zur Ausbildung einer dermalen Papel oder Pustel. Ein positiver Pathergie-Test ist als relativ spezifisch für einen BS zu erachten, nicht aber pathognomonisch. In älteren Publikationen wurden positive Testergebnisse bei bis zu 84 % der Patienten gefunden. In der Kontrolle zeigten lediglich 3 % einen auffälligen Befund [37].

Ein derart hoher Anteil wird weltweit nicht in allen Populationen vorgefunden. In einer griechischen Studie fand sich positiver Pathergie-Test bei 38,0 % [24]. In neueren Studien an türkischen Patienten werden ebenfalls niedrigere Zahlen (56,8 %) bezüglich eines positiven Pathergie-Tests angegeben [38]. Patienten aus Nordeuropa und Nordamerika weisen deutlich niedrigere Werte auf [30] (► **Abb. 6**).

Augenbeteiligung

Häufig führt erst die Augenbeteiligung den Patienten dazu einen Arzt zu konsultieren. Die beklagten Symptome (einzeln oder in Kombination) sind: Lichtempfindlichkeit, Augenschmerzen, Rötungen der Augen, und Visusminderung [39]. Eine Augenbeteiligung findet sich in ca. 60–80 % aller Behçet-Patienten [40]. Im Durchschnitt tritt sie 3 Jahre nach Auftreten der Erkrankung auf, eher unüblich (10–20 %) als Erstmanifestation [30]. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um eine Uveitis, die in ca. 85,5 % beidseitig und in ca. 95,6 % rekurrend auftritt [41]. Bei der Uveitis anterior ist nur die vordere Augenkammer beteiligt, sodass man vereinfachend von einer Iritis sprechen kann. Als Hypopyon wird eine Eiteransammlung am Boden der Augenvorderkammer bezeichnet, welche sich bei Inspektion des Auges als weißlich-gelber Spiegel darstellt. Sind auch Teile des Auges hinter die Linse oder der Ziliarkörper selbst betroffen spricht man von einer Iridozyklitis. Die Uveitis intermedia stellt keine typische Manifestationsform eines BS dar. Bei einer Uveitis posterior sind die Choroidea und Retina betroffen. Die Panuveitis betrifft sämtliche Augenabschnitte.

Die klassische Hypopyon-Iritis oder -Iridozyklitis stellt mit etwa 12 % eine eher seltene Entität dar [42]. Die häufigste Augenmanifestation bei der hinteren Augenabschnitten sind die Vitritis (Entzündung des Glaskörpers), die sich zunächst als Trübung des Fundus bedingt durch Glaskörperzellen darstellt und die retinale Vasculitis (die sich sowohl im arteriellen als auch venösen Gefäßbett abspielen kann, häufig erst durch die Fluoreszenzangiografie in Form von Leckagen detektierbar ist und in der maximalen Ausprägung Gefäßverschlüsse bedingt) gefolgt von der Retinitis, die in erster Linie durch retinale Exsudate gekennzeichnet ist. Komplizierend treten zystoide Makulaödeme und Neovascularisationen auf, welche therapeutisch eine besondere Herausforderung darstellen [43]. Neben dem Papillenödem ist auch die Papillitis (in der Maximalform als Optikusatrophie imponierend) als eher seltenere aber häufig zur Erblindung führende Manifestation bekannt. Im weltweiten Vergleich lässt sich für die Augenbeteiligung ein Androtropieverhältnis zwischen 0,59 und 0,92 aufzeigen, wobei insbesondere junge Männer mit früher Erstmanifestation eine schlechtere Prognose haben [41].

Rezidivierende Verläufe führen durch strukturelle Änderungen (z. B. Synechien, Gefäßokklusionen, retinale Vernarbungen) zu bleibenden Schäden [30]. Eine dauerhafte Erblindung ist häufig die Folge. In einer 2010 veröffentlichten Studie wird trotz aller Bemühungen die Erblindungsrate innerhalb von 5 Jahren nach Erstmanifestation mit 15 bis 25 % angegeben [44]. Nicht zuletzt aufgrund dieser ernsten Prognose sollten Patienten mit einer Augenbeteiligung in speziellen ophthalmologischen Zentren mit ausgewiesener Expertise auf dem Gebiet der Uveitis und der mit ihr assoziierten Erkrankungen und Folgeerscheinungen mitbetreut werden.

Gelenkbeteiligung

Eine Gelenkbeteiligung im erweiterten Sinn (Arthralgien, Arthritiden, Enthesitiden usw.) ist bei 2/3 aller Behçet-Patienten anzutreffen [45]. In einer älteren Arbeit von Yurdakul et al. wurden aus einer Kohorte von 184 Behçet-Patienten die in einem Behçet-Zentrum betreut wurden 71 Personen (39 %) identifiziert, die als Bestandteil ihrer Erkrankung eine Arthritis boten [46]. Davon wurden 47 Patienten prospektiv erfasst. Als Ergebnis zeigte sich, dass bei 68 %

eine passager bestehende Monarthritis zu objektivieren war. Die hauptsächlich betroffenen Gelenke waren die Knie- und Sprunggelenke sowie die Handgelenke. In 82 % der Fälle hielt der arthritische Schub weniger als 2 Monate an und hatte keine ossären Veränderungen zur Folge.

Die Sakroiliitis und jede sonstige arthritische Beteiligung der Wirbelsäule werden von den meisten Autoren angezweifelt und als Coinzidenz bewertet. Lediglich eine marokkanische Studie welche retrospektiv 79 Patienten mit BS und zeitgleich bestehenden Gelenkschmerzen untersuchte konnte einen Prozentsatz von 7,5 % für das Vorliegen einer Sakroiliitis aufzeigen [47]. Als Screening-Test diente hier die konventionelle Röntgen-aufnahmen, als Bestätigungstest die CT-Untersuchung. Allgemein empfohlen aufgrund der geringeren Strahlenbelastung und der Möglichkeit einer frühen Detektion ist jedoch die MRT-Untersuchung.

Manifestationen des zentralen Nervensystems

Die Manifestation des zentralen Nervensystems (ZNS) wird im Allgemeinen mit 5–10 % beziffert [45]. Sie gliedert sich in 2 große Bereiche auf. Neben der häufigeren parenchymalen Manifestationsform (72,1 % der Fälle), wird von den meisten Autoren noch eine nicht-parenchymale Erscheinungsform abgehandelt (Prävalenz: 11,7 %), die prinzipiell aufgrund ihrer Natur (Sinusvenenthrombose, cerebral-arterielle Vasculitis mit und ohne Entstehung von Aneurysmen) auch zu den Vasculitiden kleiner und mittlerer Gefäße gezählt werden könnten. Beide Formen kommen offenbar nie gemeinsam vor [48]. Das Vorkommen von unspezifischen, auch durch eine erweiterte Bildgebung nicht näher eingrenzbaaren, migräneartigen Zephalgien vom vaskulären Typ ist hingegen relativ häufig, während Verhaltensauffälligkeiten, psychotische Syndrome wie Beteiligungen des peripheren Nervensystems eher selten sind.

Parenchymale ZNS-Manifestation

Die parenchymale ZNS-Manifestation stellt sich in der Regel durch ein subakut auftretendes Hirnstammsyndrom dar. Die Symptomatik kann sehr vielfältig sein und präsentiert sich z. B. mittels partiellem oder vollständigem Funktionsverlust einzelner oder mehrerer Hirnnerven, Dysarthrie, Stammgangliensymptomatik, Pyramidenbahn- oder Kleinhirnzeichen [48]. Bei Patienten mit Erfassung der Großhirnhemisphären finden sich Hemiparesen, sensorische Störungen und Krampfanfälle. Darüber hinaus sind die Patienten zumeist verwirrt, häufig auch bewusstseinsgetrübt [49].

Bei Befall des Rückenmarks kommt es häufig zu Paraplegien auf dem Boden einer akuten transversen Myelitis, eines Brown-Sequard-Syndromes (ipsilateral gestörte Sensomotorik, kontralateral Schmerz- und Temperaturmissempfindungen) bzw. komplexen vegetativen Störungen u. a. mit Sphinkterstörungen, Inkontinenz und Impotenz [50].

Die Bildgebung der Wahl ist die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT). Dabei finden sich am häufigsten asymmetrische Veränderungen am mesodienzephalen Übergang mit Ödemen entlang der Bahnen des Hirnstamms sowie des Dienzephalons (46 %), gefolgt von Veränderungen im Bereich der pontobulbären Region (40 %) [49].

Bei der Liquorpunktion können sich folgende Befunde darstellen: Anstieg von Eiweiß- und Immunglobulinkonzentration sowie sterile Pleozytose bestehend aus polymorphkernigen neutrophilen

Granulozyten (insbesondere im Akutstadium) und Lymphozyten. Allerdings werden bei einem Großteil der Patienten auch komplett unauffällige Befunde erhoben, insbesondere (hier nahezu immer!) bei den extra-parenchymalen Manifestationsformen [50]. Umgekehrt werden in bis zu 20% der Fälle oligoklonale Banden gefunden, was die Differentialdiagnose erschweren kann [51].

Nicht-parenchymale ZNS-Manifestation

Die nicht-parenchymale ZNS-Manifestation ist aufgrund der häufig nur geringen Klinik schwierig zu diagnostizieren. Der typische Befund ist eine Sinusvenenthrombose. Häufig besteht nur ein moderater Kopfschmerz, allerdings sind auch Verläufe beschrieben mit schweren Kopfschmerzen basierend auf einer erhöhten Hirndruck bedingt durch eine venöse Abflussstörung [51]. Als weitere mögliche Symptome in diesem Zusammenhang wären mentale Störungen sowie Affektionen der Hirnnerven, welche die Augenmuskeln versorgen, insbesondere des Nervus abducens zu nennen. Ein Papillenödem ist häufig und zwingt zur weiteren diagnostischen Abklärung [50]. Mittel der Wahl bei der Bildgebung ist auch hier die kraniale Magnetresonanztomografie.

Manifestationen des peripheren Nervensystems

Diese eher seltene Manifestationsform zeigt sich zumeist in Form einer peripheren Polyneuropathie (zumeist der unteren Extremität). Es empfiehlt sich hier aber auch nach anderen Ursachen zu suchen [52].

Großgefäßvaskulitis

Zwei wichtige Entitäten gilt es hier zu unterscheiden: die tiefe Venenthrombose und die arterielle Vaskulitis. Das Hughes-Stovin-Syndrom nimmt eine besondere Stellung ein. Bezüglich der Fallzahlen scheinen neuere epidemiologische Daten eine weitaus niedrigere Prävalenz aufzuzeigen als ältere. Zahlen aus einer großen iranischen Kohorte mit 6500 Patienten ergaben Werte von 6,8% für die tiefe Venenthrombose und 0,7% für arterielle Läsionen (Thrombosen und Aneurysmen), sofern man die superfizielle Thrombophlebitiden (2,2%) nicht dazuzählt [53].

Tiefe Venenthrombose

Die venöse Thrombose hat mehrere Erscheinungsformen. Die (superfizielle) Thrombophlebitis wurde bereits bei den Hautmanifestationen abgehandelt. Die tiefe Venenthrombose findet sich in erster Linie als tiefe Bein- bzw. Beckenthrombose. Nach Davatchi et al. (2010) findet sich eine Vena cava-Thrombose (sowohl der oberen als auch unteren) in etwa 1,1% der Fälle. Klinisch geht die Vena cava superior-Thrombose in der Regel mit einer oberen Einflusstauung einher, eine Thrombose der Lebervenen hingegen mit einem Budd-Chiari-Syndrom. Hierbei imponieren je nach Ausmaß und zeitlichem Verlauf Hepatosplenomegalie, Leberkapselschmerzen, Transaminasenanstieg, Ascites und sonstige Zeichen der portalen Hypertension, welche aber auch bei einer Portalvenenthrombose zu finden sind. Die Prognose von Leberventhrombosen ist ernst. Nur 50% der Patienten überlebt das erste Jahr, ein Drittel verstirbt bereits nach wenigen Wochen – in der Regel an Leberversagen [54]. Eine seltene Manifestationsform stellen kardiale Thromben dar, die zumeist im rechten Ventrikel zu finden sind [55].

Trotz der relativ häufigen Prävalenz von Thrombosen und Thrombophlebitiden kommt es – bemerkenswerter Weise – nur selten zu einer Thromboembolisation, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass der Thrombus eine starke Adhärenz zum befallenen Gefäß zeigt [30]. Somit verwundern auch nicht die Ergebnisse einer 2008 veröffentlichten, retrospektiven Studie, die keine Unterschiede in der Rezidivrate von Venenthrombosen in einer Kohorte mit kombinierter immunsuppressiver Therapie plus Antikoagulation im Vergleich zur Monotherapie mit Immunsuppressiva zeigte [56]. Umgekehrt zeigte eine Metaanalyse von 2015, dass die Nichtanwendung von Antikoagulation mit einer Odds Ratio von 3,8 bezüglich der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms einhergeht [57].

Arterielle Vaskulitis

Wichtige Unterschiede charakterisieren die Behçet-typische Arteriitis von anderen Arteriitiden. Das Fehlen einer obligaten Gefäßwandverdickung, die Abwesenheit einer granulomatösen Inflammation und die Tendenz zur Entwicklung von arteriellen Aneurysmata [54]. In den peripheren Arterien kommt es meistens an der Aorta oder Aorta-nahen Gefäßen (Arteria femoralis, Arteria subclavia) zu Gefäßverschlüssen und/oder aneurysmatischen Veränderungen, seltener betroffen ist die Arteria ulnaris. Auch die koronare Arteriitis ist eine bekannte (wenn auch seltene und häufig zu spät erkannte) Manifestation.

Eine Besonderheit stellen die pulmonal-arteriellen Aneurysmata dar, nicht zuletzt aufgrund ihrer hohen Mortalitätsraten [58]. Klinisch manifest werden sie durch Hämoptysen, in schweren Fällen durch eine fulminante Hämoptoe. Betroffen sind deutlich häufiger männliche Patienten, die in der Regel auch eine tiefe Venenthrombose aufweisen und/oder eine der übrigen der oben aufgeführten Manifestationen einer Großgefäßvaskulitis [59].

Heutzutage wird als Pathomechanismus eine Vaskulitis der Vasa vasorum diskutiert, die bedingt durch Okklusion und Ischämie zu einer lokalen Gefäßwandschwäche führt, welche als potentielle Folge das Auftreten sowohl eines Aneurysma verum als auch Aneurysma spurium nach sich zieht [55]. Diese Läsionen führen dann zu einer Erosion des benachbarten Bronchialbaums, klinisch manifest in Form von Hämoptysen.

Diagnostisch kommen neben radiologischen Verfahren (Röntgen-Thorax, CT-Thorax, PET-CT, PET-MRT) konventionelle und digitale Angiografie [CT, MRT]) auch invasive diagnostische Untersuchungen zum Tragen (Bronchoskopie, interventionelle Angiographie u. a.).

Gastrointestinale Beteiligung

Insbesondere bei der gastrointestinalen Beteiligung zeigt sich erneut, dass einzelne Behçet-Manifestationen regional unterschiedlich häufig und in verschiedener Ausprägung vorkommen [53, 60]. Ältere epidemiologische Daten suggerierten für Japan bei etwa einem Drittel aller Patienten eine gastrointestinale Beteiligung [30]. Hierbei wurden aber zum einen recht unspezifische Symptome dazugezählt wie Abdominalschmerzen, Inappetenz und Flatulenz, zudem wurden viele Patienten mit veralteten diagnostischen Untersuchungen erfasst. Realistischer erscheinen Prävalenzen zwischen 7,4% (Iran) und 15,5% (Japan) [53, 61].

Typische Symptome einer oberen gastrointestinalen bzw. ösophagealen Beteiligung können sein: Dysphagie, Dyspepsie, retrosternale

und epigastrische Schmerzen, Reflux, Übelkeit und Erbrechen (inklusive Hämatemesis). Kausal erscheinen in erster Linie endoskopisch nachweisbare Ulzerationen verantwortlich zu sein. Bei der klassischen intestinalen Beteiligung scheinen hingegen zwei Mechanismen eine Rolle zu spielen: eine Vaskulitis der kleinen Gefäße, die mucosale Ulzerationen bedingen einerseits, sowie eine vaskulitische Beteiligung großer Gefäße, welche Ischämien und Infarkte bedingen können [62]. Symptomatisch fallen die Patienten mit Flatulenz, Verdauungsstörungen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, intestinale Blutungen und ggf. Gewichtsverlust auf [63, 64].

Typische koloskopische Befunde beim BS sind einzelne oder multiple ovalförmige Ulzerationen in der Ileozökalregion [65]. Darüber hinaus kommen die aphthösen Ulzerationen gehäuft noch im Ösophagus, Colon ascendens und transversum vor, können aber prinzipiell – ähnlich wie beim M. Crohn – über dem gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten und eine entsprechende Symptomatik bewirken (Schmerzen, Blutungen, Diarrhoe, Meläna) insbesondere je tiefer die Läsionen in die Mucosa reichen [66]. Beschrieben sind auch transmurale Ulzerationen, die nur schwierig von einem M. Crohn zu unterscheiden sind. Als mögliche Komplikationen treten dabei Fistelungen und Perforationen auf, wobei letztere neben den pulmonal-arteriellen Aneurysmata am häufigsten letal enden [67].

Neben der obligaten Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung sind bildgebende (Abdomen-Sonografie, CT, ev. MRT, Doppelkontrastuntersuchung nach Sellink) und endoskopische Verfahren (Gastro- und Koloskopie, ggf. mit Stufenbiopsie) zur weiteren Diagnostik unerlässlich.

Urogenitale Beteiligung

Während die genitale Aphthose bereits gesondert abgehandelt wurde sind noch die Beteiligung der Niere und der harnableitenden Organe sowie die sterile Epididymitis des Mannes vorzustellen.

Nierenbeteiligung

Die eigentliche Nierenbeteiligung ist eher selten, bedarf aber aufgrund ihrer potentiellen Entwicklung einer Niereninsuffizienz einer besonderen Beachtung. Akpolat et al. fanden bei der Durchforschung eines nationalen Registers für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz 94 berichtete Fälle von MB. 33 Patienten konnten genauer analysiert werden. Dabei fanden sich im Wesentlichen 2 Ursachen: Amyloidose vom AA-Typ und Glomerulonephritiden. Die Amyloidose der Niere ist ähnlich wie bei anderen entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen und Autoinflammationssyndromen als Folge einer chronischen Entzündungsreaktion mit glomerulären Ablagerungen von Amyloid A, welches durch Proteolyse aus Serum-Amyloid A entstanden ist zu sehen. Die Glomerulonephritis zeigt kein spezielles, Behçet-typisches Muster, hier finden sich sämtliche Manifestationsformen. Deutlich seltener fanden sich reno-vaskuläre Ursachen (z. B. Nierenvenenthrombose) oder eine interstitielle Nephritis [68].

Zur Diagnosesicherung sollte neben der Erhebung von Blutdruck, Urinstatus, Proteindifferenzierung, 24-Stunden-Sammelurin und Abdomensonografie (ggf. auch digitale Bildgebung) bei entsprechendem Verdacht (z. B. relevante Proteinurie, nephritisches Sediment) zeitnah eine Nierenpunktion anvisiert werden.

Beteiligung der harnableitenden Organe

Unterschieden wird hier zwischen einer neuropathischen Genese, die infolge einer ZNS-Manifestation im pontinen Miktionszentrum zu einer funktionellen Beeinträchtigung führt und klinisch Harnblasenentleerungsstörungen nach sich zieht. Betroffen davon sind etwa 5 % der Patienten mit ZNS-Beteiligung. Zum anderen sind aber direkte Affektionen bekannt, z. B. durch Ulzerationen im Bereich der Harnröhre und seltener der Blasenwand, welche mit einer Mikrohämaturie, seltener Dysurie und Makrohämaturie einhergehen können [69].

Sterile Epididymitis

Neure Daten zeigen, dass weltweit 14,2 % aller männlichen Behçet-Patienten eine rezidivierende sterile Epididymitis aufweisen mit durchschnittlich 1 bis 10 Episoden im kumulativen Verlauf [30, 53, 70], unbehandelt aber auch 1 bis 10 Episoden pro Jahr. Dabei schwankt die Prävalenz von 2 % (Vereinigte Staaten von Amerika) bis 31 % (Irak). Die vaskulitische und stets sterile Entzündung kann sich auch auf den eigentlichen Hoden erstrecken, sodass man auch von einer Epididymoorchitis sprechen kann. Das klinische Bild ist geprägt von einem – in der Regel einseitig manifesten – geschwellenen und druckschmerzhaften (Neben-) Hoden. Innerhalb von wenigen Tagen kommt es zu einer spontanen Remission. Gerade die Tatsache, dass die Episoden selbstlimitierend sind und Analysen von Urin und Ejakulat ohne Keimnachweis bleiben, sollte den behandelnden Arzt an diese Entität denken lassen.

Diagnose- und Klassifikationskriterien für den Morbus Behçet

Seit Beginn der modernen wissenschaftlichen Exploration der Erkrankung in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts werden in Ermangelung pathognomonischer klinischer und insbesondere laborchemischer Befunde zur Beschreibung und Erfassung der Erkrankung etwa 15 (!) verschiedene Diagnose- und Klassifikationskriterien verwendet [60]. Die Verwendung dieser großen Anzahl von teilweise differierenden Diagnosekriterien führte – wie zu erwarten – zu Schwierigkeiten in der Datenerhebung. Die Notwendigkeit einer Vergleichbarkeit von Studienergebnissen wurde zwar früh erkannt, aber erst 1990 konsequent umgesetzt durch die Erstellung der Klassifikationskriterien der International Study Group for Behçet's disease [ISGBD][32].

Ein weiterer Meilenstein war 2014 die Entwicklung der ICBD (International Criteria for Behçet's disease)- Kriterien durch eine Expertenkommission zusammengesetzt aus 27 Ländern, welche die Daten von 2556 Patienten und 1163 Kontrollen mit BS-like Erkrankungen oder mindestens einem BS-Hauptkriterium miteinander verglich [71]. Es stellte sich für die neuen Kriterien eine Sensitivität von 94,8 % und eine Spezifität von 90,5 % heraus. Empfohlen wurde die Anwendung dieser Kriterien sowohl als Diagnose- als auch als Klassifikationskriterien (► **Tab. 2**).

Therapie

Bis vor wenigen Jahren waren für die Therapie des BS außer Glukortikotide lediglich Azathioprin und Ciclosporin A zugelassen, letzteres jedoch nur für die hintere Augenbeteiligung (Uveitis interme-

▶ **Tab. 2** International Criteria for Behçet's disease 2014 (ICBD).

Zeichen/Symptom	Punkte
<i>Diagnose und Klassifikation eines MB möglich bei ≥ 4 Punkten</i>	
Augenläsionen	2
Genitale Aphthose	2
Orale Läsionen	2
Hautläsionen	1
Neurologische Manifestationen	1
Vaskuläre Manifestationen	1
Positiver Pathergie Test (fakultativ)	1

dia oder posterior bzw. retinale Vaskulitis). Langjährige off label Erfahrungen gab es aber für andere konventionelle DMARDs, Colchizin und auch bereits für Biologika. Einige wichtige Studien aus den letzten Jahren zu neuen Medikamenten sollen im Weiteren genauer beleuchtet werden.

TNF α -Antagonisten

Einzelberichte und kleine Fallserien über Therapieerfolge mit TNF α -Antagonisten folgten ab 2001 [72]. Ein Durchbruch gelang erst durch die von Ophthalmologen durchgeführte Visual II-Studie. Die randomisierte, doppelt verblindete Phase III Studie wurde in 62 Studienzentren in den USA, Kanada, Europa, Israel, Australien und Lateinamerika an insgesamt 229 Uveitis-Patienten (davon 16 mit BS) durchgeführt [73]. Haupteinschlusskriterium war eine für mindestens 28 Tage inaktive, nicht-infektiöse intermediäre, posteriore oder das gesamte Auge betreffende Uveitis. Voraussetzung war mindestens eine aktive Entzündung im Zeitraum von 18 Monaten vor Studieneinschluss.

Erlaubt war die Einnahme von oralen Prednison in einer Dosierung von 10 bis maximal 35 mg pro Tag. Zudem war es erlaubt ein klassisches Immunsuppressivum (Azathioprin, Ciclosporin A, Methotrexat oder Mycophenolat mofetil) zusätzlich einzunehmen. Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin die Zeit bis zum Eintreten eines Relaps in den beiden Armen Studienmedikation vs. Placebo zu messen. Die Studienmedikation bestand in einer initialen Dosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg alle 14 Tage.

Ein Wirkversagen trat in 61 (55%) der Placebogruppe auf verglichen mit 45 (39%) in der Adalimumab-Gruppe. Die 40. Perzentile bezüglich des Eintretens eines Wirkversagens betrug in der Placebogruppe 4,8 Monate und in der Adalimumab-Gruppe 10,2 Monate. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Veröffentlichung der Visual II Daten folgte 6/2016 ein approval for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis durch die FDA und EMA führten. Inbegriffen in dem Anwendungsbegriff „nicht-infektiöse Uveitis“ war somit auch die hintere Augenbeteiligung bei BS.

Die o.g. Zulassung für Adalimumab erleichtert den klinischen Alltag und ist zumindest für die Uveitis-Patienten eine hoffnungsvolle Therapiealternative.

Die Großgefäßvaskulitis kann insbesondere bei Erfassung des arteriellen Gefäßbettes der Pulmonalarterie rasch lebensbedrohliche Formen mit hoher Mortalitätsrate annehmen. Zur Therapie diesbezüglich werden in der Regel Kortikosteroidpulse und die Gabe von Cyclophosphamid herangezogen mit anschließender Langzeit-Erhaltungstherapie mit Azathioprin. Bei frühem Einsatz können hier Remissionsraten von bestenfalls 70% erreicht werden, zusätzlich beträgt die Relapserate etwa 20%.

Retrospektive Analysen aus einem türkischen Register, in dem von 1979 bis 2014 etwa 10 000 Behçet-Patienten eingebracht wurde, ergaben 118 Fälle (111 Männer und 7 Frauen), bei denen eine pulmonal-arterielle Beteiligung dokumentiert wurde [74]. Bei 33 Todesfällen und weiteren 11 lost to follow up-Fällen konnten noch 74 lebende Patienten ermittelt werden. Von diesen wiederum erhielten 13 zu irgendeinem Zeitpunkt eine TNF α -Antagonisierung: Das klinische Outcome betrachtend wurden 6 identifiziert bei denen die Therapie mit den TNF α -Antagonisten fortgeführt wird. Bei den anderen 7 wurde diese jedoch beendet, entweder aufgrund von partieller oder anhaltender Remission bzw. aufgrund von Komplikationen.

Die geringen Fallzahlen und die schwierige Vergleichbarkeit der Daten sind kaum aussagekräftig. TNF α -Antagonisten haben aber das Potential bei Versagen einer konventionellen Therapie eine Therapiealternative darzustellen.

Die intestinale Beteiligung stellt in Japan und Korea eine relevante und häufig lebensbedrohliche Manifestation des Behçet-Syndroms dar. 2015 wurden Daten einer nicht randomisierten, open-label, multicenter Studie veröffentlicht, welche an 12 japanischen Zentren durchgeführt wurde und bei denen Adalimumab zur Behandlung ileozökaler Ulzerationen an 20 Patienten untersucht wurde [75]. Die Patienten erhielten eine Startdosis von 160 mg Adalimumab, 2 Wochen später 80 mg, danach 40 mg alle 14 Tage für den Zeitraum von 52 Wochen.

Ein eigens geschaffener composite efficacy index, welcher gastrointestinale Symptome (von 0 [Beschwerdefreiheit] bis 4 [schwere Beeinträchtigung des täglichen Lebens]) ebenso berücksichtigte wie endoskopische Befunde (von 0 [komplette Abheilung der Ulzeration] bis 3 [Ulzeration \geq 50% der ursprünglichen Ausmaßes]) wurde verwendet, um das Ansprechen zu erfassen.

Der primäre Endpunkt war definiert als ein Score von ≤ 1 bezüglich gastrointestinaler Symptome und bzw. oder ≤ 1 in der endoskopischen Befundung, entsprechend einer ausgeprägten Verbesserung. Ein Score von 0 in beiden Kategorien (keine Schmerzen und keine Ulzerationen) entsprach einer „kompletten Verbesserung“.

Im Ergebnis gilt es festzuhalten, dass zur Woche 52 60% der Patienten eine ausgeprägte Verbesserung und 20% eine komplette Verbesserung aufwiesen. Neue Sicherheitsaspekte wurden nicht gesehen. Als Limitierungen gilt es natürlich die geringe Fallzahl zu nennen sowie das Fehlen einer Placebo-Gruppe. Andererseits sind derartige Ansätze kaum durchführbar aufgrund der geringen Anzahl von BS-Patienten mit intestinaler Beteiligung und fehlendem Ansprechen auf konventionelle Therapien. Adalimumab scheint eine gute Therapiealternative zu sein bei intestinalem BS und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle medikamentöse Therapien.

Interferon alfa-2a

Erste Therapieversuche mit Interferon erfolgten in den 80er Jahren [76]. Kötter et al. konnten bereits 2003 im Rahmen einer prospektiven, offenen, nicht placebo-kontrollierten Pilotstudie an 50 Patienten mit BS und hinterer Augenbeteiligung (Uveitis posterior oder Panuveitis) ein Ansprechen von 92 % zu Woche 24 zeigen mit einem Anstieg der mittleren Sehschärfe von 0,56 auf 0,84 und einem Abfall des mittleren Behçet's Disease Activity Score von 5,8 auf 3,3 [77]. Zudem konnte gezeigt werden, dass 40 % der Patienten, welche durchschnittlich 16,4 Monate lang mit Interferon a2a behandelt wurden nachfolgend für den Zeitraum von 7 bis 58 Monaten (im Mittel 29,5 Monate) trotz beendeter Interferon-Gabe keine erneute Aktivität am Auge aufwiesen. Eine im Anschluss

durchgeführte doppelt verblindete Studie bei der Interferon a2a gegen Ciclosporin A geprüft wurde und einen Switchen in den jeweilig anderen Studienarm bei Nichtansprechen erlaubt war, musste jedoch aufgrund einer unzureichenden Rekrutierung nach 37 Einschlüssen vorzeitig beendet werden. (Kötter et al. EULAR Abstract [AB0545], Ann Rheum Dis 2016; 75 (Suppl2): 1091). Während 7 Patienten in den Interferon a2a-Arm wechselten, gab es umgekehrt nur einen Wechsel ($p = 0030$), was tendenziell auf eine Überlegenheit von Interferon hinwies. Albayrak et al. konnten Anfang 2019 durch die an 27 MB-Patienten, die offen mit Interferon a2a aufgrund einer Uveitis behandelt wurden, gewonnenen Daten zeigen, dass die Effekte der Interferon-Gabe wahrscheinlich dadurch zu erklären sind, dass es zu einer Wiederherstellung einer vormals

► **Tab. 3** European League Against Rheumatism recommendations for the management of Behçet's syndrome 2018.

1. Mukokutane Beteiligung	OA und GA sollten topisch mit GC behandelt werden. Colchizin empfiehlt sich zur Prävention insbesondere wenn zusätzlich ein EN besteht. Papulopustulose oder Acne-like Läsionen können topisch oder mit Akne-Medikamenten behandelt werden. Ulzera cruris sollten nach dermatologischer Massgabe behandelt werden. Azathioprin, Thalidomid, IFNa, TNFa-Antagonisten und Apremilast können in Einzelfällen erwogen werden
2. Augenbeteiligung	Das Management eines Patienten mit Augenbeteiligung erfordert eine enge Kooperation mit dem Ophthalmologen. Die Erreichung und der Erhalt der Remission sind absolut vordergründig. Jeder Patient mit MB und entzündlicher Augenbeteiligung der hinteren Augenabschnitte sollte ein Therapieregime bestehend aus Azathioprin, Ciclosporin A, IFNa, oder monoklonalen TNFa-Antagonisten erhalten. Systemische GC sollten nur in Kombination mit Azathioprin oder anderen Immunsuppressiva gegeben werden. Patienten mit einer initialen oder rekurrenden Episode einer das Augenlicht bedrohenden Uveitis sollten mit hochdosierten GC, Infliximab oder IFNa behandelt werden. Intravitreale GC Injektionen können bei Patienten mit unilateraler Exazerbation durchgeführt werden.
3. Isolierte anteriore Uveitis	Systemisch Immunsuppressiva können erwogen werden bei denjenigen Patienten mit ernster Prognose (junges Alter, männliches Geschlecht, früher Krankheitsbeginn).
4. Akute tiefe Venenthrombose	Empfohlen werden GC und Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Ciclosporin A.
5. Refraktäre Venenthrombosen	Monoklonale TNFa-Antagonisten können in Betracht gezogen werden. Antikoagulantien können hinzugefügt werden, sofern das Blutungsrisiko niedrig ist und coexistente pulmonal-arterielle Aneurysmata ausgeschlossen sind.
6. Arterielle Manifestationen	Für das Management pulmonal-arterieller Aneurysmen werden hochdosierte GC und Cyclophosphamid empfohlen. Monoklonale TNFa-Antagonisten sollten in refraktären Fällen erwogen werden. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko sollte die Embolisation dem offen-chirurgischen Eingriff vorgezogen werden. Sowohl für aortale als auch periphere arterielle Aneurysmen ist eine medikamentöse Behandlung mit Cyclophosphamid und GC dem operativen Eingriff voranzustellen. Allerdings sollte die OP bzw. die Embolisation nicht verzögert werden, sofern der Patient symptomatisch ist.
7. Gastrointestinale Beteiligung	Die gastrointestinale Beteiligung bei Behçet Syndrom sollte mittels Endoskopie oder Bildgebung bestätigt werden. Ulzerationen bedingt durch die Einnahme von NSAR, entzündliche Darmerkrankungen und eine intestinale Tuberkulose sollte ausgeschlossen sein
8. Refraktäre bzw. schwere gastrointestinale Beteiligung	Eine notfallmässige chirurgische Konsultation ist nötig in Fällen einer Perforation, starker Hämatochezie und Obstruktion. GC sollten bei akuten Schüben in Erwägung gezogen werden zusammen mit DMARDs wie 5-ASA oder Azathioprin. Für schwere und/oder refraktäre Patienten können TNFa-Antagonisten und/oder Thalidomid in Erwägung gezogen werden.
9. Nervensystem	Akute Schübe einer parenchymatösen Beteiligung sollten mit hochdosierten GC behandelt werden gefolgt von langsamen Ausschleichen in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin. Ciclosporin A sollte vermieden werden. Monoklonale TNFa-Antagonisten sollten first-line bei schweren Krankheitsverläufen gegeben werden bzw. in refraktären Fällen. Die erste Episode einer cerebral venösen Thrombose sollte mit hochdosierten GC behandelt werden gefolgt von einem langsamen Ausschleichen der Kortikosteroide. Antikoagulantien können für einen begrenzten Zeitraum gegeben werden. Die Patienten sollte bezüglich vaskulärer Erkrankungen an extrakraniellen Manifestationen gescreent werden.
10. Gelenkbeteiligung	Colchizin sollte die initiale Wahl zur Behandlung einer akuten Gelenkbeteiligung darstellen. Akute monartikuläre Arthritiden können durch eine intraartikuläre Instillation von GC behandelt werden. Azathioprin, IFNa oder TNFa-Antagonisten sollten in Betracht kommen in rekurrenden oder chronischen Krankheitsverläufen.

OA: orale Aphthen; GA: genitale Aphthen; GC: Glucokortikoide; EN: Erythema nodosum; IFNa: Interferon-alpha; TNFa: Tumor-Nekrose-Faktor-alpha; NSAR: Nicht steroidale Antirheumatika; DMARDs: Disease modifying drugs; 5-ASA: 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin).

gestörten Funktion von regulatorischen T-Zellen (Tregs) kommt einhergehend mit einer Suppression von Th17-Zellen und einer reduzierten Expression von Toll-like-Rezeptoren (TLRs) auf CD4⁺-T-Zellen und Monozyten [78].

IL-1-Antagonisten

Mit dem zunehmendem Aufkommen der Theorie der partiellen Zugehörigkeit des BS zu den Autoinflammationserkrankungen verwunderte es nicht, dass 2015 erste Studien mit bereits für andere Entitäten zugelassenen IL-1-Antagonisten publiziert wurden. Eine italienische Multizenter Studie untersuchte retrospektiv die Langzeitaffinität von 30 Patienten zu „ihrem“ IL-1-Antagonisten [79]. Ausgewertet wurden 27 Patienten die zunächst auf Anakinra eingestellt wurden und 3 Patienten, die primär Canakinumab erhielten. Im Ergebnis zeigte sich, dass 67,8% aller Patienten auch nach 24 Monaten einem der beiden IL-1-Antagonisten „treu“ blieben, woraus geschlossen wurde, dass die gute Compliance Ausdruck der Effektivität sein müsse.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte I. Tugal-Tutkun, die einen weiteren IL-1-Antagonisten (Gevokizumab) prospektiv, jedoch in open label-Form an 21 Patienten mit BS-Uveitis untersuchte. Als primärer Endpunkt wurde die Sicherheit nach 2 Gaben (30 oder 60 mg i. v.) gewählt. Es zeigte sich offenbar ein schnelles Ansprechen (bei 14 von 17 Patienten, innerhalb einer Woche). Bei denjenigen, die ansprachen wurde in einem zweiten Ansatz die Zeit bis zum Relapse bestimmt. Zum Tag 336 waren noch 4 Patienten mit anhaltendem Ansprechen zu verzeichnen.

Kritisch anzumerken ist zum einen, dass es sich in beiden Studien nicht um kontrollierte, randomisierte, doppelt verblindete Studien handelte, zum anderen aber auch die wichtige Tatsache, dass die IL-1-Antagonisierung on top betrieben wurde und die Patienten zum Teil mehrfach konventionelle DMARDs zusätzlich einnahmen.

Phosphodiesterase-4-Antagonisten (Synonym PDE-4-Inhibitoren)

Bei Apremilast handelt es sich um ein oral aufgenommenes small molecule, welches intrazellulär spezifisch die Phosphodiesterase-4 hemmt und damit hauptsächlich bei immunologisch bedeutsamen Zellen zu erhöhten Spiegeln von zyklischem Adenosinmonophosphat- (cAMP) führt. Hierdurch kommt es zu einem Abfall proinflammatorischer Zytokine. Im Rahmen einer randomisierten, placebo-kontrollierten zweiarmigen Phase II Studie wurde bezüglich des primären Outcomes (Anzahl oraler Aphthen in Woche 12) ein klares Ansprechen gegenüber Placebo gesehen (Abfall der mittleren Anzahl oraler Aphthen auf 0.5 versus 2.1 in der Placebo-Gruppe) [80]. Die Ergebnisse einer weltweiten Phase III-Studie wurden teilweise schon veröffentlicht und zeigen ein ähnlich gutes Ansprechen. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass es zu einer Zulassung kommen wird.

Eular Empfehlungen 2018

Die EULAR-Empfehlungen von 2008 wurden letztes Jahr aktualisiert und im April 2018 publiziert [5]. Es wurden auch diesmal (analog zur Ausgabe von 2008) 10 Empfehlungen (recommendations)

ausgesprochen in Anlehnung an die 10 wichtigsten Organe, die von der Krankheit betroffen sein können. Die wichtigsten wurden nachfolgend tabellarisch zusammengestellt (► Tab. 3).

Therapiealgorithmus in Anlehnung an die 2018 aktualisierten EULAR-Empfehlungen

Je nach Schweregrad der Krankheitsmanifestationen (mild – mittel – schwer) werden Therapieempfehlungen ausgesprochen.

Als milde Manifestation wird allgemein die Manifestation an Haut, Schleimhaut und an den Gelenken angesehen. Primär empfohlen wird hier der Einsatz von Colchizin (trotz seines off-label-Charakters), topischen Glukokortikoiden (lokal oder intraartikulär) und systemischen Glukokortikoiden in niedriger Dosierung. [81–83] Apremilast scheint hier ebenfalls gut wirksam zu sein, eine Zulassung für diese Substanz wird erwartet [80].

Als mittlere Manifestation werden die anteriore Uveitis, die milde posteriore Uveitis, die milde Großgefäßvasculitis (Venenthrombosen, Thrombophlebitiden, Arteriitis kleiner und mittlerer Gefäße), die milde gastrointestinale Beteiligung und die chronisch-rezidivierende Arthritis angesehen. Primär empfohlen werden hier die klassischen Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin A und Methotrexat mit und ohne systemische Glukokortikoide. [56, 80, 84–87] und zumindest zeitweise topisch wirksame Glukokortikoide bei der anterioren Uveitis.

Als schwere Manifestation werden die retinale Vasculitis, die ZNS-Beteiligung, die schwere arterielle Beteiligung (inklusive Hughes Stovin Syndrom) und die schwere gastrointestinale Beteiligung angesehen. Primär empfohlen werden hier Cyclophosphamid (mit und ohne Glukokortikoide), TNFa-Antagonisten (mit und ohne Glukokortikoide) und Interferon-alfa (allenfalls mit niedrig-dosierten Glukokortikoiden) [72–75, 77, 87–88].

Für refraktäre Fälle aller 3 Schweregrade werden prinzipiell wiederum TNFa-Antagonisten (inklusive Wechsel der Substanz und ggf. in Kombination mit Azathioprin) und Interferon-alfa empfohlen [89–91].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Das Behçet-Syndrom ist eine in unseren Breitengraden selten vorkommende Erkrankung mit außerordentlich vielen, teils lebens- und visusbedrohlichen Manifestationen, die der Rheumatologe zumindest im Ansatz kennen sollte.
- Die Betreuung komplexer Fälle erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten der jeweiligen Fachgebiete.
- Die Pathogenese der Erkrankung ist in weiten Teilen noch unverständlich. Eine Mittelstellung zwischen einer autoimmunologischen und einer Autoinflammationserkrankung wird derzeit postuliert.
- Alte und neue Wirkprinzipien kommen zum Tragen, weitere Therapieoptionen werden aber weiterhin benötigt.

Interessenkonflikt

Th. Xenitidis:

1) Abbvie: Vortagstätigkeit, Unterstützung bezügl. Kongressteilnahme

2) Celgene: Unterstützung bezügl. Kongressteilnahme

J. C. Henes:

1) Celgene: Unterstützung bezügl. Kongressteilnahme

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–192
- [2] Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 691–692
- [3] Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S2–S5
- [4] Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 275–280
- [5] Hatemi G, Christensen R, Bang D et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 808–818
- [6] Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411–422
- [7] Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42: 803–806
- [8] Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820–822
- [9] Adeeb F, Stack AG, Fraser AD. New insights into Behcet's disease in Ireland: the Midwest cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 33–39
- [10] Lin YH, Tai TY, Pu CY et al. Epidemiology of Behcet's Disease in Taiwan: A Population-Based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2018; 25: 323–329
- [11] Zhang Z, He F, Shi Y. Behcet's disease seen in China: analysis of 334 cases. *Rheumatol Int* 2013; 33: 645–648
- [12] Giza M, Koftori D, Chen L et al. Is Behcet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B * 51 in the pathogenesis of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2018; 191: 11–18
- [13] de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1287–1296
- [14] Verity DH, Marr JE, Ohno S et al. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213–220
- [15] Gul A, Inanc M, Ocal L et al. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622–625
- [16] Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI et al. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8867–8872
- [17] Kirino Y, Bertisias G, Ishigatsubo Y et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B * 51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 202–207
- [18] Coit P, Mumcu G, Ture-Ozdemir F et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behcet's disease. *Clin Immunol* 2016; 169: 28–35
- [19] Shimizu J, Takai K, Fujiwara N et al. Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon-gamma in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2012; 168: 68–74
- [20] Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I et al. Expression of Th-17 and RORgammat mRNA in Behcet's Disease. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR227–CR234
- [21] Chi W, Zhou S, Yang P et al. CD4(+) T cells from behcet patients produce high levels of IL-17. *Eye Sci* 2011; 26: 65–69
- [22] Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M et al. Behcet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 2016; 7: 4
- [23] Wallace GR. HLA-B * 51 the primary risk in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8706–8707
- [24] Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N et al. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 434–438
- [25] Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721–725
- [26] Davatchi F, Shahram F, Shams H et al. Gender influence on ocular manifestations and their outcome in Behcet's Disease. A long-term follow-up of up to 20 years. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 541–547
- [27] Alpsoy E, Donmez L, Onder M et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 901–906
- [28] Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther* 2010; 23: 281–290
- [29] Bang D, Yoon KH, Chung HG et al. Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428–436
- [30] Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793–809
- [31] Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 783–789
- [32] [Anonym]. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–1080
- [33] Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum – like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 379–390
- [34] Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 19
- [35] Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 1–11
- [36] Requena L, Yus ES. Panniculitis Part I Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 163–183. quiz 184–166
- [37] Tuzun Y, Yazici H, Pazarli H et al. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behcet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 77–79
- [38] Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423–427
- [39] Bonfioli AA, Orefice F. Behcet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005; 20: 199–206
- [40] Deuter CM, Kotter I, Wallace GR et al. Behcet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 111–136
- [41] Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D et al. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1579–1582

- [42] Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373–380
- [43] Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I et al. Ocular involvement in Behcet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a. *Ophthalmologie* 2004; 101: 129–134
- [44] Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B et al. Ocular manifestations of Behcet's disease. *Rev Med Interne* 2010; 31: 545–550
- [45] Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284–1291
- [46] Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 505–515
- [47] Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S et al. Skeletal manifestations in Behcet's disease. A report of 79 cases. *Rev Med Interne* 2008; 29: 277–282
- [48] Siva A, Kantarci OH, Saip S et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248: 95–103
- [49] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122: (Pt 11) 2171–2182
- [50] Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347–357
- [51] Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system – value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 207–213
- [52] Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behcet disease. *Neurologist* 2007; 13: 225–230
- [53] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis* 2010; 13: 367–373
- [54] Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402–410
- [55] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 24–31
- [56] Ahn JK, Lee YS, Jeon CH et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 201–205
- [57] Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1899
- [58] Hamuryudan V, Er T, Seyahi E et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004; 117: 867–870
- [59] Seyahi E, Melikoglu M, Akman C et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 35–48
- [60] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C et al. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823–833
- [61] Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S et al. A study of comparison between the nationwide epidemiological survey in 1991 and previous surveys on behcet's disease in Japan. *Environ Health Prev Med* 1999; 4: 130–134
- [62] Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201–207
- [63] Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behcet's disease: a review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3801–3812
- [64] Vaiopoulos AG, Sfikakis PP, Kanakis MA et al. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease: advances in evaluation and management. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S140–S148
- [65] Lee CR, Kim WH, Cho YS et al. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 243–249
- [66] Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518–1532
- [67] Moon CM, Cheon JH, Shin JK et al. Prediction of free bowel perforation in patients with intestinal Behcet's disease using clinical and colonoscopic findings. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2904–2911
- [68] Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 317–337
- [69] Alizadeh F, Khorrami MH, Izadpanahi MH et al. Bladder involvement in Behcet's disease. *Urol J* 2012; 9: 347–350
- [70] Kanakis MA, Vaiopoulos AG, Vaiopoulos GA et al. Epididymo-Orchitis in Behcet's Disease: A Review of the Wide Spectrum of the Disease. *Acta Med Iran* 2017; 55: 482–485
- [71] International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338–347
- [72] Sfikakis PP, Theodossiadi PG, Katsiari CG et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295–296
- [73] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 1183–1192
- [74] Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S et al. Pulmonary artery involvement in Behcet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 369–373
- [75] Tanida S, Inoue N, Kobayashi K et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 940–948 e943
- [76] Stadler R, Bratzke B, Baumann I. Behcet disease and exogenous interferon. A successful treatment study using recombinant alpha-A-IFN. *Hautarzt* 1987; 38: 97–100
- [77] Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423–431
- [78] Albayrak O, Oray M, Can F et al. Effect of Interferon alfa-2a Treatment on Adaptive and Innate Immune Systems in Patients With Behcet Disease Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 52–63
- [79] Emmi G, Talarico R, Lopalco G et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1281–1286
- [80] Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R et al. Apremilast for Behcet's syndrome – a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med* 2015; 372: 1510–1518
- [81] Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399–402
- [82] Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686–2692
- [83] Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 542–549
- [84] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281–285
- [85] BenEzra D, Cohen E, Chajek T et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc* 1988; 20: 136–143

- [86] Masuda K, Nakajima A, Urayama A et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093–1096
- [87] Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G et al. Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behcet's Syndrome: A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3348
- [88] Sobaci G, Erdem U, Durukan AH et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010; 117: 1430–1435
- [89] Sfikakis PP, Arida A, Panopoulos S et al. Brief Report: Drug-Free Long-Term Remission in Severe Behcet's Disease Following Withdrawal of Successful Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2380–2385
- [90] Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e258
- [91] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 335–339