

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Kanz**

**Morbus Behçet:  
Langzeitprognose nach Therapie mit  
Interferon alfa-2a**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Antje Corinna Möhle  
aus Freudenstadt**

**2010**

**Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth**

**1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Kötter**

**2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Zierhut**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Die Erkrankung Morbus Behçet	5
1.2. Epidemiologie	5
1.3. Pathogenese	6
1.4. Extraokuläre Manifestationen	10
1.5. Augenbeteiligung bei Morbus Behçet	15
1.6. Diagnosestellung	19
1.7. Therapie der Augenbeteiligung	21
1.7.1. Kortikosteroide	22
1.7.2. Immunsuppressiva	23
1.8. Biologika als neue Therapieoption	25
1.8.1. TNF alfa-Antagonisten	25
1.8.2. Interferon alfa	26
1.9. Prognose	28
1.10. Zielsetzung der Arbeit	28
2. Material und Methode	29
2.1. Stichprobe	29
2.2. Durchführung der Therapie mit Interferon alfa	30
2.3. Retrospektive Datenerhebung und –auswertung	30
2.3.1. Ansprechrate und Remission	31
2.3.2. Häufigkeit und Dauer der rezidiv-freien Intervalle	31
2.3.3. Langfristige Visusentwicklung	32
2.3.4. Krankheitsaktivität	32
2.4. Statistische Auswertung	33

3. Ergebnisse	33
3.1. Patientencharakteristik	33
3.2. Patientenbehandlung	36
3.3. Entwicklung der Sehschärfe	40
3.4. Rezidiv-freie Intervalle	46
3.5. Entwicklung des BD-Scores	48
3.6. Nebenwirkungen von Interferon alfa-2a	49
4. Diskussion	50
4.1. Repräsentativität der untersuchten Patientenpopulation	50
4.2. Visusprognose mit bisherigen Behandlungsmöglichkeiten	50
4.2.1. Verbesserung der Visusprognose durch neue Therapieansätze	52
4.2.1.1. Interferon-alfa	52
4.2.1.2. TNF-alfa-Antagonisten	53
4.3. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der bisher publizier- ten Studien zur Therapie des okulären Morbus Behçet	55
4.4. Nebenwirkungen	59
4.5. TNF alfa-Antagonisten oder Interferon alfa-2a?	60
4.6. Schlussfolgerung	61
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Danksagung	75
8. Lebenslauf	76

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Erkrankung Morbus Behçet

Beim Morbus Behçet handelt es sich um eine systemische leukozytoklastische Vaskulitis [90; 88]. Im Unterschied zu anderen systemischen Vaskulitiden können hier sowohl das venöse als auch das arterielle Gefäßsystem betroffen sein [62].

Die Erkrankung ist nach Prof. Hulusi Behçet benannt, einem türkischen Dermatologen, der als erster die Kombination aus Augenentzündung, Hautveränderungen und oralen sowie genitalen Aphthen als eigenständiges Krankheitsbild auffasste und 1937 in der Deutschen Dermatologischen Wochenschrift beschrieb [11]. Behçet ging von einer Virusinfektion als Ursache aus. Das Krankheitsbild wurde allerdings schon viel früher in Teilen, ohne als eigenständige Krankheit aufgefasst zu werden, in der Literatur beschrieben. Die erste Beschreibung der Krankheitssymptome erfolgte bereits 460-377 vor Christus von Hippokrates [28]. Im Jahr 1931 beschrieb der griechische Ophthalmologe Benediktos Adamantiades Symptome der Erkrankung [2]. Hierauf beziehen sich auch viele griechische Ärzte, die die Erkrankung als „Morbus Adamantiades-Behçet“ bezeichnen.

## 1.2. Epidemiologie

Die Erkrankung ist in Deutschland relativ selten (geschätzte Prävalenz 0,6 Fälle/100 000 Einwohner) [123]. Am häufigsten kommt der Morbus Behçet in Ländern entlang der früheren „Seidenstraße“ vor (Abbildung 1), vor allem in Mittelmeerländern wie der Türkei und Griechenland (Prävalenz 6/100 000 bis 370/100 000 in einigen Gegenden der Türkei) sowie in arabischen Ländern und in Japan (Prävalenz 6-17/100 000) [123]. Der Morbus Behçet ist hauptsächlich eine Erkrankung des jungen Erwachsenen. Der Altersgipfel liegt für alle Bevölkerungsgruppen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr [123]. Während bei den deutschen Patienten beide Geschlechter gleich häufig von der

Erkrankung betroffen sind, überwiegt in der türkischen Bevölkerung das männliche Geschlecht in einem Verhältnis von 3:1 [123]. Familiäre Häufungen kommen vor, sind jedoch nicht die Regel [54].



Abb. 1 Seidenstraße [26]

### 1.3. Pathogenese

Es besteht eine deutliche Assoziation zu dem Histokompatibilitätsantigen (HLA) B51. Dieses Antigen ist bei 50-80% der Patienten nachweisbar, bei Gesunden wurde es mit einer Häufigkeit von nur 6% bei Deutschen und 16% bei Türken festgestellt. Die regionale Häufigkeitsverteilung des Morbus Behçet (Abbildung 2) entspricht im Wesentlichen derjenigen von HLA-B51 (Abbildung 3) [111]. So kann angenommen werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Verbreitung von HLA-B51 und dem Risiko für Morbus Behçet besteht und HLA-B51 an der Pathogenese des Morbus Behçet mitbeteiligt ist.

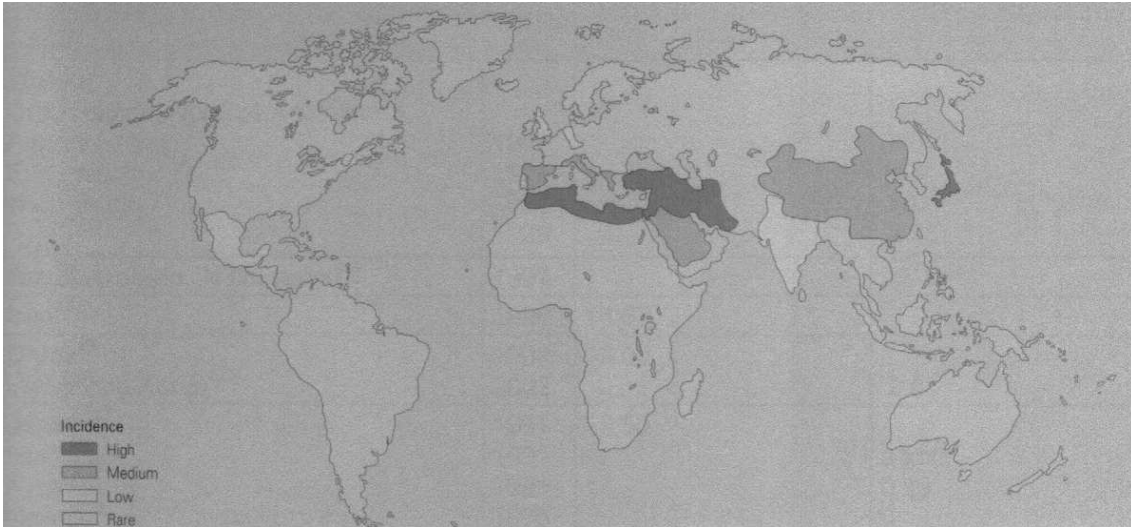


Abb. 2 Regionale Häufigkeitsverteilung des Morbus Behçet [118]

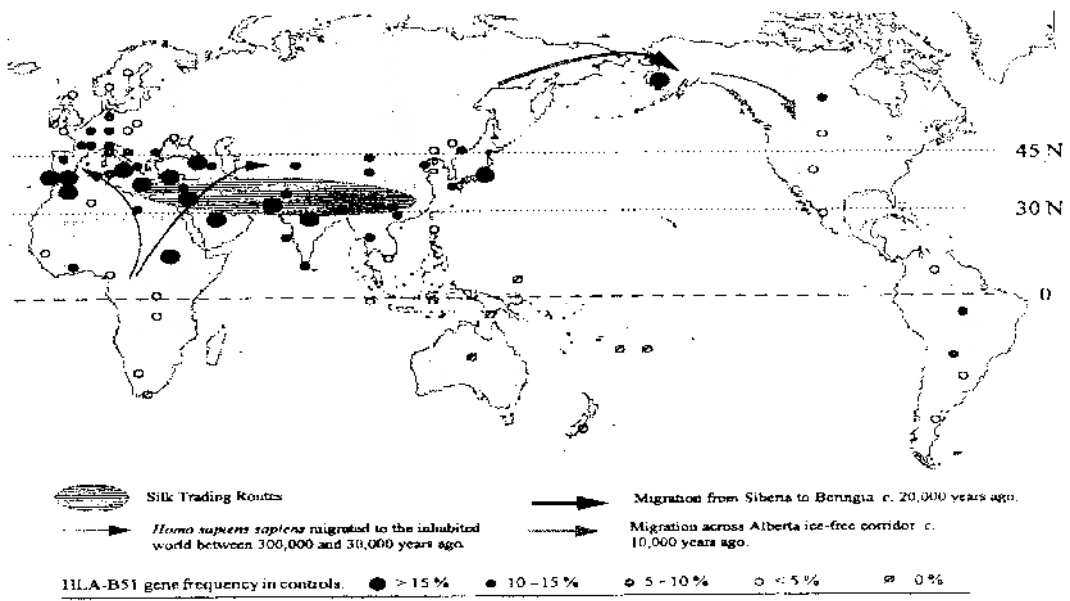


Abb.3 Regionale Häufigkeitsverteilung von HLA-B\*51 [111]

Das Vorhandensein von HLA-B51 scheint allerdings keine Aussage über die Schwere der Erkrankung oder über das Auftreten bestimmter Symptome zu machen. Lediglich eine höhere Schubfrequenz scheint mit dem Vorhandensein dieses Antigens assoziiert zu sein [98; 122].

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis heute ungeklärt. Neben genetischen Faktoren (Assoziation mit HLA-B51) werden virale (Herpesviren, Retroviren) und bakterielle Infektionen (vor allem Streptokokken) als Auslöser diskutiert [37; 38; 105]. Darüber hinaus besteht eine generelle Aktivierung des Immunsystems, die sich mit Hilfe des sogenannten Pathergie-Phänomens, welches unter 1.4. genauer beschrieben wird, klinisch zeigen lässt. So werden verschiedene immunologische Veränderungen bei Patienten mit Morbus Behçet beobachtet, wie zum Beispiel die Überaktivität der neutrophilen Granulozyten [116]. Außerdem liegt ein erhöhter Spiegel von Interleukin 8 vor, was zur Verstärkung der Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten führt [4]. Auch lässt sich eine Vermehrung von  $\gamma\delta$ -Rezeptor-positiven T-Lymphozyten feststellen [68]. Die verstärkte Aktivität der neutrophilen Granulozyten scheint genetisch determiniert zu sein [92], die anderen Veränderungen werden auch bei viralen und bakteriellen Infektionen beobachtet. Abbildung 4 zeigt heutige hypothetische Vorstellungen zur Pathogenese des Morbus Behçet.



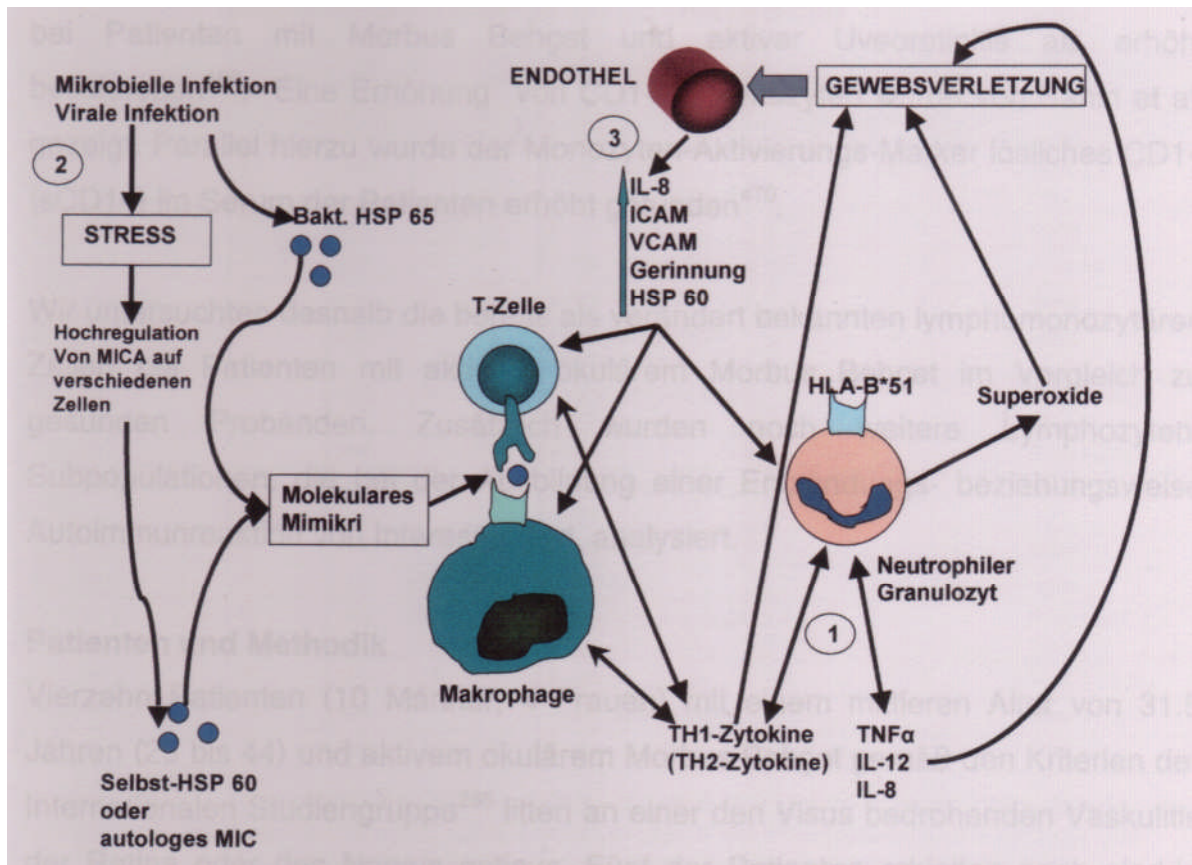


Abb. 4 Hypothese zur Pathogenese des Morbus Behçet [62]

- 1) Genetische Veranlagung, unter anderem HLA-B51, führt zu genereller Hyperaktivität des Immunsystems (TH1-Antwort, Granulozyten).
- 2) Bakterielle oder virale Infektion stimuliert die Expression von HSP 60 (Selbst) und MICA auf verschiedenen Zellen (unter anderem Endothel), Hochregulation von Adhäsionsmolekülen, Gerinnungsaktivierung, Stimulation von T-Zellen (vor allem  $\gamma\delta$ - und NK-Zellen), weitere Steigerung der Zytokinproduktion und schließlich
- 3) Gewebschaden (Vaskulitis). Zusätzlich könnte es zum molekularen Mimikri über HLA-B51 kommen. Parallel werden die B-Zellen polyklonal stimuliert (hier der Vereinfachung halber nicht dargestellt) und produzieren vermehrt Antikörper (zum Beispiel gegen HSP)

#### 1.4. Extraokuläre Manifestationen

Da es sich beim Morbus Behçet um eine systemische Vaskulitis handelt, können prinzipiell alle Organsysteme des Körpers betroffen sein. Allerdings lassen sich häufige von weniger häufigen Organmanifestationen unterscheiden.

Hauptmerkmal der Erkrankung ist die orale Aphthose, von der 90 bis 100% der Patienten betroffen sind (Abbildung 5) [9; 123; 124]. Die Ulzera können äußerst schmerzhaft sein und treten an für die habituelle Aphthose ungewöhnlichen Lokalisationen auf, wie zum Beispiel sublingual, am harten und weichen Gaumen, im Epipharynx, Pharynx und Larynx. Die rezidivierend auftretenden Aphthen heilen nur langsam innerhalb von durchschnittlich 14 Tagen, teilweise mit Narbenbildung, ab und können bis zu 1cm Größe erlangen [72; 113]. Histopathologisch handelt es sich um eine leukozytoklastische Vaskulitis mit einer intraepidermalen Blasenbildung, die durch nekrotisierende Keratinozyten und Akantholyse verursacht wird [62].



Abb. 5 Orale Aphthe

Ähnliche Veränderungen kommen in 64 bis 88% der Fälle im inneren und äußeren Genitalbereich vor [46; 91]. Tiefere Ulzerationen sind häufig schmerzhaft, oberflächliche Läsionen hingegen, wie sie häufig bei Frauen im Bereich von Cervix oder Vagina auftreten, bleiben oft symptomlos [62].

Bei 50 bis 80% der Patienten finden sich Hautveränderungen. Am häufigsten sind Papulopusteln, akne-ähnliche Veränderungen, die aber an für Akne untypischen Stellen (außerhalb von Gesicht, Brust und Rücken) und in einem für Akne untypischen Alter (außerhalb der Pubertät) auftreten (Abbildung 6).



Abb. 6 Papulopustel

Als weitere Hautveränderungen beim Morbus Behçet sind zu nennen: Erythema nodosa, Pyodermien, Ulzerationen, nekrotisierende Veränderungen, ein Sweet Syndrom (=akute febrile neutrophile Dermatose; plötzlich einsetzende Erkrankung mit Fieber und multiplen roten Knötchen und Plaques im Gesicht und an den Extremitäten) und oberflächliche Thrombophlebitiden [7; 67]. Selten sind polymorphe Erytheme oder ein Pyoderma gangränosum [45; 89]. Histologisch handelt es sich bei allen Hautveränderungen um eine

leukozytoklastische Vaskulitis, eine perivaskuläre Infiltration aus neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten [7; 8; 16; 20].

Das sogenannte Pathergie-Phänomen, welches sich als Auslösung einer krankheitsspezifischen Läsion durch einen unspezifischen Stimulus definiert, tritt bei ungefähr 30% aller Patienten auf. Nach einem intrakutanen Nadelstich mit einer sterilen 21G-Nadel entsteht nach 24 bis 48 Stunden eine sterile Papulopustel [16; 25]. Auch nach anderen Haut- oder Schleimhautreizungen kann es bei Patienten mit positivem Pathergie-Phänomen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. am Zahnfleisch nach einer Zahnbehandlung) kommen, da bei diesen Patienten die Schwelle für die Aktivierung neutrophiler Granulozyten vermindert ist [62].

Arthritiden kommen in 30 bis 50% der Fälle vor. Es handelt sich dabei meist um eine asymmetrische Oligoarthritis, bei der häufig die peripheren Gelenke betroffen sind. Nur etwa ein Prozent der Arthritiden bei Morbus Behçet verursacht Erosionen [48; 74; 112]. Sakroilitiden und Enthesitiden kommen ebenfalls vor. Im Gelenkpunktat finden sich überwiegend Granulozyten. Histologisch sind in der Synovialmembran Granulationsgewebe und perivaskulär lymphomonozytäre Infiltrate nachweisbar [31; 112].

Vaskuläre Manifestationen werden mit einer Häufigkeit von 25 bis 30% angegeben [50]. Am häufigsten sind oberflächliche, migratorische Thrombophlebitiden, gefolgt von venösen Thrombosen. Aneurysmata der arteriellen Gefäße mit Verschlüssen und Blutungen kommen ebenfalls vor. Venöse Thrombosen sind mit 88% dabei häufiger als arterielle Komplikationen [50; 66]. Bei den venösen Manifestationen handelt es sich häufig um Verschlüsse der Vena cava superior oder inferior, sowie der Femoralvenen, Hirnvenen, Venen der oberen Extremitäten und der Lebervenen mit dem Budd-Chiari-Syndrom [41; 50]. Lungenembolien kommen in 10 bis 15% der Fälle vor [114]. Der arterielle Gefäßbefall liegt bei 7 bis 34% [65]. Bei den arteriellen Gefäßmanifestationen handelt es sich um Okklusionen, isolierte Aneurysmata oder eine Kombination aus beiden [66]. Am häufigsten sind sie in den Arterien

der unteren Extremitäten lokalisiert. Histopathologisch handelt es sich bei den venösen und arteriellen Gefäßläsionen meistens um unspezifische Veränderungen mit lymphozytären perivaskulären Infiltraten, Zerstörung der Lamina Elastica, Degeneration der Media und eine Vaskulitis kleiner Gefäße (Vasa vasorum) [17; 65; 83; 97].

Neurologische Manifestationen treten bei 10 bis 30% der Patienten mit Morbus Behçet auf [59]. Am häufigsten ist das „Hirnstammsyndrom“, bei dem es zu Hirnnervenlähmungen oder einer Bulbär-Paralyse kommen kann [62], gefolgt von einer sterilen Meningoenzephalitis mit den typischen klinischen Zeichen wie Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Para- oder Tetraparese. Desweiteren finden sich Hirninfarkte mit Pyramidenbahnzeichen oder extrapyramidalen Zeichen sowie Sinusvenenthrombosen mit Hirndruckzeichen, Papillenödem und Optikusatrophie [62; 93]. Die ZNS-Beteiligung kann sich bei Morbus Behçet auch als Verwirrtheitszustand äußern [62]. Selten liegen audiovestibuläre Läsionen vor [54]. Der Nachweis einer Beteiligung des ZNS erfolgt kernspintomographisch und angiographisch. Die Läsionen sind meist im Hirnstamm, in der Pons und im Mittelhirn lokalisiert [29]. Im Liquor finden sich überwiegend neutrophile Granulozyten oder Lymphozyten sowie eine Proteinerhöhung [76; 96]. Histologisch handelt es sich um diffuse, meningoenzephalitische Entzündungen mit lymphozytären Infiltraten um Venolen und Kapillaren. In der weißen und grauen Substanz finden sich kleine demyelinisierende, nekrotische und vernarbte Foci [65; 82].

Pulmonale Manifestationen treten bei 5 bis 10% der Patienten auf und wurden bisher nur im Zusammenhang mit anderen Krankheitsmanifestationen beobachtet. Das Hauptsymptom sind Hämoptysen [54]. Histopathologisch liegt eine Vaskulitis mit multiplen Aneurysmata vor. Selten werden Ulzerationen der Tracheobronchialschleimhaut und Parenchymveränderungen wie Pneumonitis und Fibrosen gefunden [70].

Gastrointestinale Beteiligungen sind mit 1% selten [54]. Es handelt sich hierbei um eine aphthöse Colitis, deren Läsionen sich oft weder klinisch noch histologisch vom Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa unterscheiden lassen. Die meist sehr tiefen Ulzerationen treten lokalisiert oder diffus auf. Perforationen sind nicht selten [48]. Histologisch handelt es sich um eine leukozytoklastische Vaskulitis der tieferliegenden Mucosaschichten mit lymphozytären, histiozytären und granulozytären perivaskulären Infiltraten, sowie Kryptenabszessen [69; 104].

Eine weitere, sehr seltene Krankheitsmanifestation ist die Myositis, die bisher mit sechs Fällen, vor allem bei Kindern, beschrieben wurde. Histologisch zeigen sich interstitielle und perivaskuläre entzündliche Infiltrate und die Degeneration von Muskelfasern [71].

Eine renale Beteiligung wird mit einer Häufigkeit von unter 1% angegeben [62]. Klinisch ist sie fast immer asymptomatisch. In Einzelfällen sind eine Proteinurie, Hämaturie oder ein nephrotisches Syndrom nachweisbar. Die Entwicklung einer Niereninsuffizienz ist jedoch extrem selten [27; 40]. Manifestationen an der Harnblase mit Ulzerationen, Hämaturie und retrovesikalen oder retrovaginalem Fisteln sind möglich [18].

Eine Nebenhodenentzündung (Epididymitis) ist relativ selten, wird jedoch in Einzelfällen als Krankheitsmanifestation beschrieben [97].

Sehr selten ist auch eine kardiale Beteiligung [97]. Die häufigsten Manifestationen sind die Perikarditis sowie die koronare Vaskulitis mit Verschlüssen oder Aneurysmata. Die Symptome entsprechen meist denen einer koronaren Herzkrankheit [79]. Myokarditiden, die sekundär zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen können, sind beschrieben [62].

Die Prognose des Morbus Behçet wird durch die Organmanifestationen bestimmt. Quoad vitam ist die Prognose gut, das heißt, die Patienten haben

eine normale Lebenserwartung [86]. In Einzelfällen sind allerdings schwere Verläufe mit Todesfolge beschrieben worden. Die Prognose wird vor allem durch zerebrale und arterielle Manifestationen ungünstig beeinflusst. Der Verlauf der Erkrankung scheint insgesamt bei Frauen günstiger zu sein als bei Männern [117].

### 1.5. Augenbeteiligung bei Morbus Behçet

Eine Augenbeteiligung tritt bei 60 bis 80% der Patienten mit Morbus Behçet auf und zählt somit zu den häufigen Manifestationen [22]. In 60% der Fälle sind beide Augen betroffen; der Verlauf ist chronisch rezidivierend und progressiv. Alle Abschnitte des Auges können involviert sein. Zumeist wird es sich um eine sogenannte Uveitis handeln.

Der Begriff „Uveitis“ bezeichnet intraokuläre Entzündungen, bei denen eine oder mehrere Strukturen der Uvea (Gefäßhaut) – hierzu zählen Iris (Regenbogenhaut), Corpus ciliare (Ziliarkörper) und Choroidea (Aderhaut) – involviert sind. Gebräuchlich ist die Einteilung der Uveitiden nach anatomischer Lokalisation in anteriore Uveitis (Iritis, Iridozyklitis), intermediäre Uveitis, posteriore Uveitis (Chorioretinitis, Retinochoroiditis) und Panuveitis (Entzündung aller Augenabschnitte) (Abbildung 7 A-D)

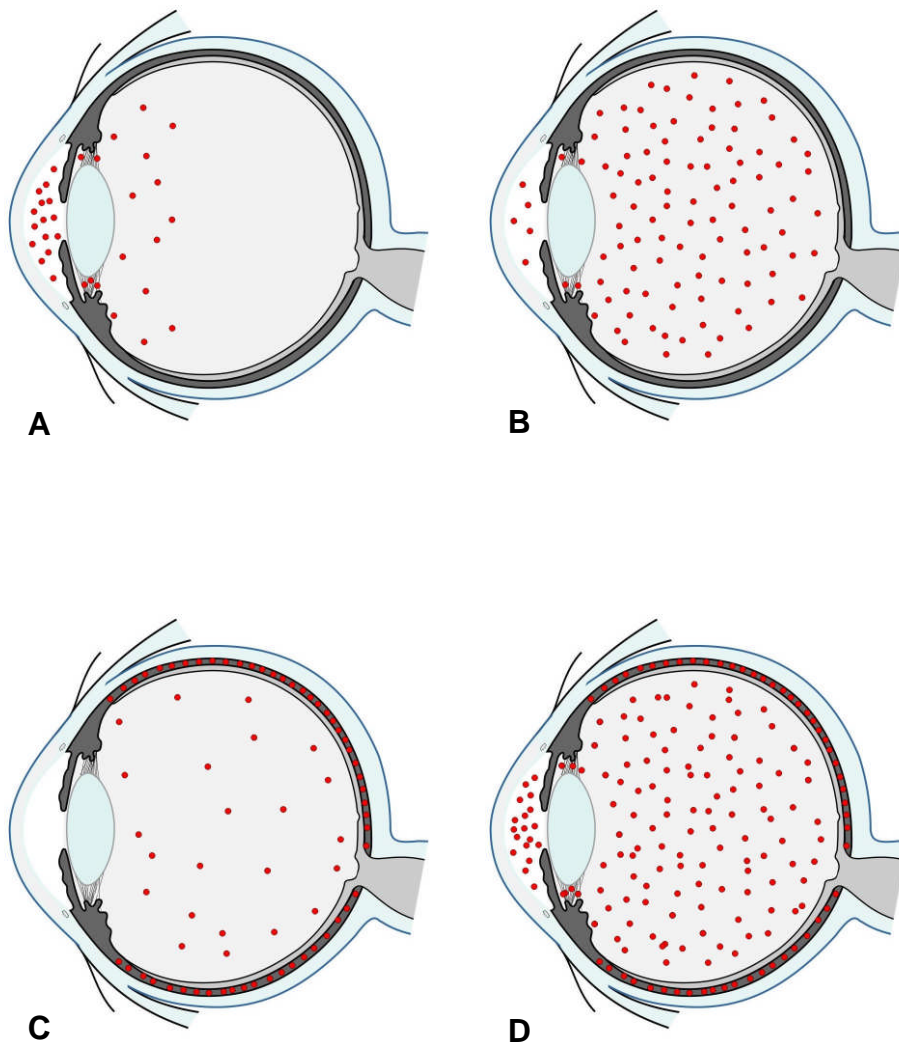


Abbildung 7

Grafische Darstellung der verschiedenen Uveitisformen. Die roten Punkte sollen Entzündungszellen symbolisieren und markieren somit den anatomischen Schwerpunkt der Entzündung. A = Uveitis anterior; B = Uveitis intermedia; C = Uveitis posterior; D = Panuveitis.



Eine isolierte anteriore Uveitis kann bei Morbus Behçet vorkommen, ist jedoch selten. In 10 bis 35% tritt dabei ein Hypopyon auf, eine Ansammlung neutrophiler Granulozyten in der vorderen Augenkammer [87]. Bei den häufigsten und schwersten Augenmanifestationen handelt es sich um die posteriore Uveitis (Abb. 8) und um die Panuveitis, häufig in Kombination mit einer typischen okklusiven retinalen Vaskulitis (Abb. 9). Klinisch finden sich neben einer teilweise kräftigen Infiltration des Glaskörpers vor allem entzündliche Infiltrate, Gefäßeinscheidungen und Blutungen am Augenhintergrund. Entzündliche Verschlüsse von Venen und Arterien führen zur retinalen Minderdurchblutung. Infolge dieser Ischämie kann es zu Neovaskularisationen am Augenhintergrund bzw. am Sehnervenkopf mit daraus resultierenden Komplikationen wie Glaskörperblutung, Netzhautablösung oder Sekundärglaukom kommen [62; 87]. Seltenerer okuläre Manifestationen sind Hornhautulzerationen sowie noduläre Entzündungen der Lederhaut (Skleritiden oder Episkleritiden) [19; 32; 103]. Histologisch handelt es sich um eine okklusive, nichtgranulomatöse Vaskulitis und Perivaskulitis im Bereich der Uvea und Retina, mit einer überwiegend lymphozytären perivaskulären Infiltration, intraluminaler Thrombusbildung oder einer entzündlichen Infiltration der Gefäßwand. Sowohl Arterien als auch Venen können betroffen sein. In späteren Stadien finden sich lymphozytäre Infiltrate auch im Hornhautstroma, Ziliarkörper, Glaskörper, um den Nervus opticus und in der Aderhaut [30; 33; 77; 80].



Abb. 8 Uveitis posterior mit entzündlichen Infiltraten der Netzhaut

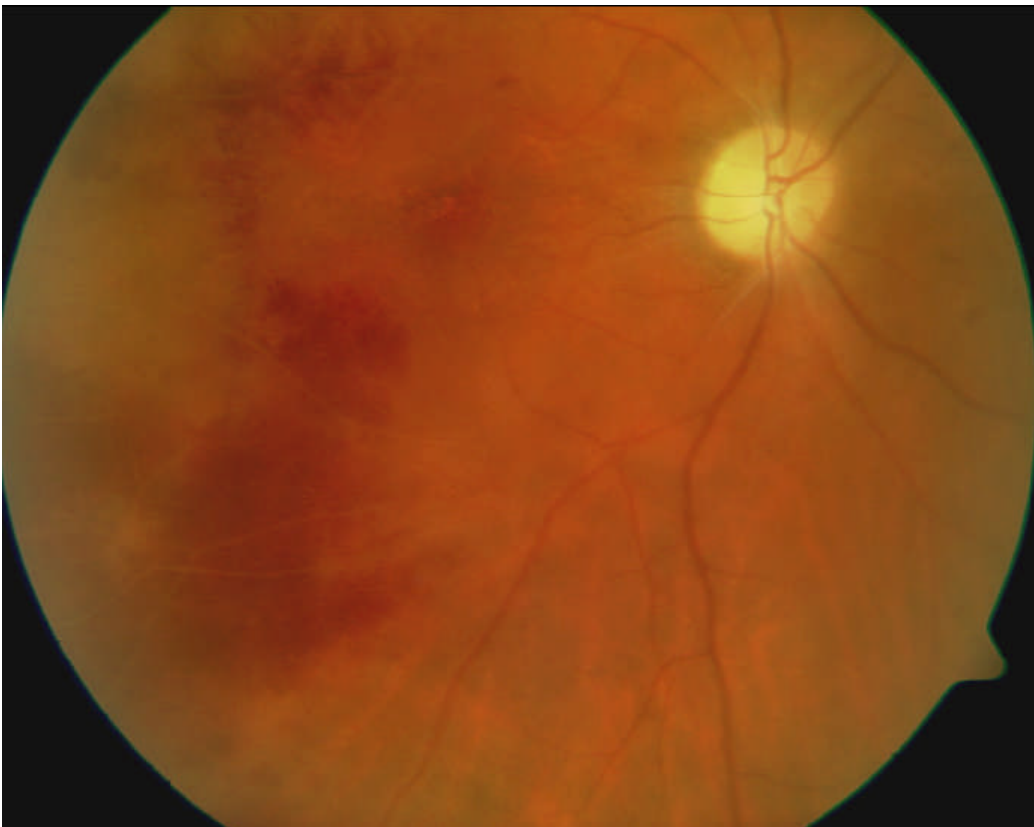


Abb. 9 Okklusive retinale Vaskulitis mit retinalen Einblutungen

## 1.6. Diagnosestellung

Um die Diagnose „Morbus Behçet „ zu stellen, werden häufig die Kriterien der „International Study Group for Behçet´s disease“ (ISG) von 1990 (Tab. 1) angewendet. Hierbei handelt es sich jedoch um Klassifikationskriterien, die in erster Linie sicherstellen sollen, dass nur geeignete und vergleichbare Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden [43]. Zur Diagnosestellung im klinischen Alltag sind sie jedoch nur bedingt geeignet, da gerade im Frühstadium der Erkrankung oder in Ländern, die nicht zu den Epidemiegebieten des Morbus Behçet gehören (zum Beispiel Westeuropa, USA), häufig „inkomplette“ Krankheitsbilder auftreten. So finden noch ältere Kataloge mit Diagnosekriterien Anwendung, z.B. diejenigen von O'Duffy und Dilsen oder im asiatischen Raum die Japanischen Kriterien, die durch Haupt- und Nebenkriterien zwischen kompletter und inkompletter Erkrankung zu unterscheiden versuchen (Tab. 2) [24; 43; 78].

Tab. 1 Diagnosekriterien der ISG

Rekurrierende orale Aphthose	Kleine oder große aphthöse oder herpetiforme Ulzerationen, beobachtet von Arzt oder Patient, die mindestens dreimal in einer 12 monatigen Periode wiederkehren
Plus 2 der folgenden:	
Rekurrierende genitale Läsionen	Aphthöse Ulzerationen oder Vernarbungen, beobachtet von Arzt oder Patient
Augenläsionen	Uveitis anterior, Uveitis posterior oder Zellen im Glaskörper bei der Spaltlampen-Untersuchung, oder retinale Vaskulitis, beobachtet von einem Ophthalmologen
Hautläsionen	Erythema nodosum, beobachtet durch Arzt oder Patient, Pseudofollikulitis, oder papulopustulöse Läsionen oder akneiforme Knötchen bei postadoleszenten Patienten ohne Steroidtherapie
Positiver Pathergie-Test	Intrakutaner Nadelstich mit einer 20 G Kanüle am Unterarm (Innenseite) abgelesen durch einen Arzt nach 24 - 48 Stunden

Tab. 2 Diagnosekriterien von Dilsen, Mason und Barnes, O'Duffy und Japan

Dilsen- Kriterien	Mason und Barnes Kriterien	O'Duffy-Kriterien	Japan-Kriterien
Positiver Pathergie-Test (spezifisch)			
<b>HAUPTKRITERIEN</b>	<b>HAUPTKRITERIEN (MAJOR)</b>	<b>HAUPTSYMPTOME (MAJOR)</b>	<b>HAUPTKRITERIEN (MAJOR)</b>
Rezidivierende orale Ulzerationen	Orale Ulzerationen	Aphthöse Stomatitis	Rekurrierende orale Ulzera
Genitale Ulzerationen	Genitale Ulzerationen	Genitale Ulzera	Hautläsionen
Auge (anterior oder posterior)	Augenläsionen Uveitis + Hypopyon Cornealulzeration Retrobulbärneuritis	Uveitis Dermale Vaskulitis	Uveitis oder Retinitis Genitale Ulzera
Haut (Erythema nodosum oder andere Manifestation)	Hautläsionen Pusteln Ulzerationen Erythema nodosum Erythema multiforme	Arthritis	
Thrombophlebitis (oberflächlich oder tief)			
<b>NEBENKRITERIEN</b>	<b>NEBENKRITERIEN (MINOR)</b>	<b>NEBENSYMPTOME (MINOR)</b>	<b>NEBENKRITERIEN (MINOR)</b>
<b>Klinisch:</b>			
Periphere Arthritis Neuropsychiatrisch Gastrointestinal Pleuropulmonal Arteriell Orchiepididymitis	Gastrointestinale Läsionen Thrombophlebitis Kardiovaskuläre Läsionen ZNS Läsionen Familienanamnese	Zentrales Nervensystem Colitis Phlebitis	Arthritis Gastrointestinale Symptome Epididymitis
<b>Andere:</b>		Arteriitis der großen Gefäße	Vaskuläre Symptome Neuropsychiatrische Symptome
Anamnestisch: Hauthypersensibilität Positive Familienanamnese			

Fortsetzung Tab. 2

DIAGNOSE	DIAGNOSE	DIAGNOSE	TYPEN
<b>Definitiv:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathergie (+), 1 Haupt- oder Nebenkriterium</li> <li>• Pathergie (+)(-), 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium</li> <li>• 3 Haupt- oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien</li> </ul> <b>Inkomplett:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathergie (+/-), 1 Haupt- oder 1 Nebenkriterium</li> </ul>	3 Hauptkriterien oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien	Orale oder genitale Ulzera  <b>PLUS</b>  2 andere Major Symptome	<b>Komplett:</b> 4 Major Kriterien  <b>Inkomplett:</b> 3 Major Kriterien <i>oder</i> Uveitis plus 1 Major Kriterium  <b>Suspekt:</b> 2 Major Kriterien  <b>Möglich:</b> 1 Major Kriterium

### 1.7. Therapie der Augenbeteiligung

Aufgrund der unklaren Ätiologie der Erkrankung sowie des heterogenen Auftretens von Symptomen bei verschiedenen Individuen als auch innerhalb unterschiedlicher ethnischer Gruppen wird die Behandlung des Morbus Behçet häufig zur Herausforderung. Das Fehlen eines standardisierten Behandlungskonzeptes kommt erschwerend hinzu. Erst kürzlich wurden durch die European League Against Rheumatism (EULAR) erstmals Empfehlungen zur Behandlung des Morbus Behçet erarbeitet und veröffentlicht [39].

Es erfordert zumeist ein interdisziplinäres Vorgehen, da fast alle Organe von der Erkrankung betroffen sein können.

Die Augenbeteiligung, und hier vor allem bei Beteiligung des hinteren Augenabschnitts, stellt eine der für die Patienten bedrohlichsten Manifestationen des Morbus Behçet dar. Mamo berichtete vor 30 Jahren, dass ohne Behandlung fast alle Patienten durchschnittlich 3,4 Jahren nach Einsetzen der Augensymptomatik erblinden [73]. Dies mag ein Grund dafür sein, dass eine Uveitis im Rahmen eines Morbus Behçet normalerweise früher und aggressiver als andere Uveitis-Formen therapiert wird. Die Entwicklung und der Einsatz moderner Immunsuppressiva wie z. B. Cyclosporin A stellen hier zweifellos einen wichtigen Fortschritt dar. Dennoch haben verschiedene

Studien während der letzten Jahre gezeigt, dass trotz des frühen und aggressiven Einsatzes von konventionellen Immunsuppressiva, wie Cyclosporin A oder Colchicin bei bis zu 74% der betroffenen Patienten nach fünf- bis zehnjährigem Krankheitsverlauf ein Verlust einer brauchbaren zentralen Sehschärfe resultiert [12; 121]. Daher sollte heutzutage das Hauptziel der Behandlung des okulären Morbus Behçet sein, die langfristige Visusprognose zu verbessern. Dies wird nur zu erreichen sein, wenn häufige Rezidive der intraokulären Entzündung verhindert und insbesondere die okklusive retinale Vaskulitis mit ihren Komplikationen (retinale Neovaskularisation) beherrscht werden können.

Hier nun ein Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Behçet:

#### 1.7.1. Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide sind in der Therapie des Morbus Behçet noch immer weit verbreitet. Bei fast allen Manifestationen werden sie primär eingesetzt. Normalerweise werden sie oral mit einer Anfangsdosierung von 1-2 mg/kg/Tag verabreicht. Nach allmählicher Reduktion wird normalerweise eine Erhaltungsdosis von maximal 10 mg täglich angestrebt. In Einzelfällen wurde bei sehr schwerer posteriorer Uveitis die Wirksamkeit einer ersten hochdosierten intravenösen Steroidgabe vor Beginn der oralen Steroidtherapie beschrieben [106]. Einige Autoren berichten von der Wirksamkeit intravitreal verabreichter Kortikosteroide zur Vorbeugung wiederkehrender Uveitiden sowie zur Behandlung zystoider Makulaödeme bei Patienten mit okulärem Morbus Behçet [47; 85]. Bedenkt man jedoch die häufigen Nebenwirkungen dieser Therapieoption (Katarakt, Sekundärglaukom), so ist diese Methode keine angemessene Langzeitbehandlung.

Wegen ihrer antientzündlichen Wirkung und ihres schnellen Wirkbeginns sind Steroide bei akuter Uveitis oft unverzichtbar. Als Monotherapie sind Kortikosteroide zur langandauernden Behandlung jedoch nicht geeignet, da die hohen Dosen, die zur Aufrechterhaltung einer stabilen Remission der Augenbeteiligung erforderlich sind, zu inakzeptablen Nebenwirkungen führen

würden [61]. In den meisten Fällen ist somit ein steroidsparendes Immunsuppressivum erforderlich.

### 1.7.2. Immunsuppressiva

Cyclosporin A ist das bei okulärem Morbus Behçet am häufigsten verwendete Immunsuppressivum, unter anderem auch deshalb, da es in einigen Ländern das einzig zugelassene Immunsuppressivum für die Behandlung der Uveitis ist. Bei einer Dosierung von 3-5 mg/kg/Tag (teilweise in Kombination mit niedrig dosierten Kortikosteroiden) erwies es sich als schnell wirksames und effektives Medikament sowohl bei der Behandlung der akuten Uveitis als auch bei der Reduktion der Rezidivraten des okulären Morbus Behçet [75; 101].

Der Einsatz von Cyclosporin A wird jedoch oft durch Nebenwirkungen, wie Bluthochdruck und Nephrotoxizität (teilweise bei Dosen über 5 mg/kg/Tag) sowie Rezidive nach Absetzen des Medikaments (Rebound Phänomen) eingeschränkt [61]. Außerdem beschreiben verschiedene Autoren ein gehäuftes Auftreten von neurologischen Manifestationen des Morbus Behçet unter Cyclosporin A-Therapie, verglichen mit Patienten unter anderer Medikation. Bisher ist nicht geklärt, ob Cyclosporin A weniger wirksam bei der Vorbeugung neurologischer Manifestationen ist, oder ob es sogar deren Entwicklung fördert. Verschiedene Hypothesen beschreiben mögliche neurotoxische Effekte des Cyclosporin A [49; 52; 57].

Ein anderes häufig verwendetes Immunsuppressivum stellt Azathioprin dar. 1990 wurde in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an Patienten mit okulärem Morbus Behçet gezeigt, dass Azathioprin (bei einer Dosis von 2,5 mg/kg/Tag) sehr wirksam gegen intraokuläre Entzündungen ist, die Sehschärfe erhält und das Auftreten oder Voranschreiten der Augenerkrankung verhindert. Auch wird ein positiver Einfluss von Azathioprin auf das Auftreten von oralen und genitalen Aphthen, sowie der Arthritis beschrieben [119]. Hamuryudan et al. führten diese Studie weiter. Sie kamen zu dem Ergebnis, je früher mit der Azathioprin-Behandlung begonnen wird, desto besser ist die Langzeitprognose der Augenbeteiligung [35]. Heutzutage hat sich Azathioprin aufgrund guter

Wirksamkeit bei okulären und anderen Manifestationen des Morbus Behçet und vergleichsweise wenigen Nebenwirkungen als eine geeignete Alternative zum Cyclosporin A entwickelt [23].

Die Wirksamkeit von Colchicin bei Morbus Behçet scheint nicht nur innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen, sondern auch innerhalb beider Geschlechter zu variieren (geringere Effektivität bei Männern im Vergleich zu Frauen). Mit Ausnahme von Japan, wo über die Wirksamkeit bei verschiedenen Manifestationen berichtet wurde, scheint Colchicin nur bei mukokutanen und artikulären Manifestationen hilfreich zu sein, jedoch nicht bei schweren Manifestationen wie der Augenbeteiligung [10; 120].

Auch Mycophenolat Mofetil (MMF), ein recht neues Immunsuppressivum, hat sich gut bei der Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen sowie bei verschiedenen Formen nicht-infektiöser Uveitis etabliert. Bei der Behandlung des Morbus Behçet spielt es bislang jedoch nur eine sehr geringe Rolle. Grund hierfür mag die prospektive „Proof-of-Principle“ Studie von 2001 sein, die die Wirksamkeit von MMF bei Hautmanifestationen des Morbus Behçet beobachtete, die jedoch aufgrund von Behandlungsmisserfolgen abgebrochen werden musste [3]. Bisher gibt es noch keine Daten, die die Ineffektivität von MMF speziell für die Augenbeteiligung bei Morbus Behçet belegen. 2006 wurden die vorläufigen Daten einer offenen Studie von 8 Patienten veröffentlicht, die von der Effektivität und Sicherheit von Mycophenolat Natrium, einer verbesserten Zubereitung der Mycophenolsäure zur Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen, bei mukokutanem Morbus Behçet berichten [51].

Cyclophosphamid und Chlorambucil werden aufgrund ihrer potentiellen Nebenwirkungen heute nur noch bei sehr schweren und lebensbedrohlichen Manifestationen wie ZNS-Beteiligung, arteriellen Aneurysmata oder gastrointestinalen Manifestationen eingesetzt [84].



Thalidomid kann im Einzelfall zur Behandlung aphthöser Ulcerationen und Hautläsionen sowie in außergewöhnlichen Fällen bei wiederkehrenden lebensbedrohlichen Symptomen eingesetzt werden [36].

## 1.8. Biologika als neue Therapieoption

Die sogenannten Biologika, überwiegend monoklonale Antikörper oder lösliche Rezeptoren, welche gegen Entzündungsmediatoren gerichtet sind, aber auch Zytokine, stellen vielversprechende neuartige Medikamente zur Immunmodulation dar. Immer mehr Hinweise sprechen dafür, dass diese biologischen Medikamente bezüglich ihrer anti-entzündlichen Wirksamkeit den konventionellen Immunsuppressiva überlegen sind. Leider sind diese neuen Arzneimittel sehr teuer und deshalb in Ländern mit geringem Wirtschaftsstatus nicht allgemein erhältlich.

Zur Behandlung des Morbus Behçet, vor allem bei schwerer Augenbeteiligung, finden zwei verschiedene Gruppen von Biologika Anwendung: Interferon alfa und TNF alfa –Antagonisten.

### 1.8.1. TNF alfa-Antagonisten

Tumornekrosefaktor (TNF) alfa, ein entzündungsförderndes Zytokin, das von TH1-Lymphozyten und Makrophagen produziert wird, spielt bei Entzündungsvorgängen eine entscheidende Rolle. Obwohl die TNF alfa-Antagonisten ursprünglich für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen entwickelt wurden, finden sie zwischenzeitlich auch bei anderen schweren Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem Morbus Behçet Verwendung.

Verschiedene offene Studien und interventionelle Fallserien berichten von Infliximab, einem chimären monoklonalen Antikörper, der gegen TNF alfa gerichtet ist, und dessen Wirksamkeit bei Patienten mit okulärem Morbus Behçet. 2001 waren Sfikakis et al. die ersten, die die Wirksamkeit von Infliximab bei 5 Patienten mit okulärem Morbus Behçet beschrieben [95]. Drei Jahre später demonstrierte dieselbe Gruppe den raschen anti-entzündlichen Wirkungseintritt einer einzigen Infliximab-Infusion in einer Dosierung von 5

mg/kg Körpergewicht bei 25 Patienten mit wiederkehrendem okulärem Morbus Behçet [94]. 2005 fanden Tugal-Tutkun et al. heraus, dass während der Behandlung mit Infliximab die Anzahl der Uveitisrezidive sank und sich die Sehschärfe besserte. In ihrer Studie beobachteten sie 13 männliche Patienten mit Morbus Behçet, die in den Wochen 0, 2, 6 und 14 Infliximab verabreicht bekamen. Nachbeobachtet wurde bis zur Woche 54. Der positive Effekt hielt bei den 13 untersuchten Patienten nicht bis Woche 54 an. Somit scheint Infliximab eine dauerhafte Verabreichung zu erfordern, um die antientzündliche Wirkung aufrechtzuerhalten [109].

Adalimumab ist der erste vollständig humane monoklonale Antikörper gegen TNF alfa. Bisher existieren jedoch lediglich zwei Berichte über die Behandlung des okulären Morbus Behçet mit Adalimumab. Mushtag et al. zeigten 2007, dass die Remission, die bei 3 Patienten durch Infliximab erreicht wurde, durch den Wechsel zu Adalimumab aufrechterhalten werden konnte [81]. van Laar et al. berichteten kürzlich über 6 Morbus Behçet Patienten mit wiederkehrenden systemischen Erkrankungen, 2 von ihnen mit Augenbeteiligung, die erfolgreich mit Adalimumab behandelt worden waren [110].

#### 1.8.2. Interferon alfa-2a

Interferon alfa ist ein Zytokin, das zusammen mit Interferon beta zu den sogenannten Typ 1-Interferonen gehört. Es kann von allen Körperzellen nach viraler Infektion gebildet werden und besitzt antivirale, antiproliferative, antiangiogenetische und immunregulatorische Wirkung. Heutzutage gibt es zwei verschiedene humane rekombinante Alfa-Interferone (Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b) die sich im klinischen Einsatz befinden und die zur Behandlung der chronisch viralen Hepatitis, bei myeloproliferativen Syndromen sowie bei verschiedenen soliden Tumoren und Lymphomen zugelassen sind. Erstmals wurde Alfa-Interferon 1986 von Tsambaos und seinen Mitarbeitern aufgrund seiner antiviralen und antiproliferativen Wirkung bei der Behandlung des Morbus Behçet angewendet [107]. Seit Mitte der 1980er Jahre gibt es eine Vielzahl offener Studien und Fallberichte, die die Wirksamkeit des Interferons bei schwerer Augenmanifestation demonstrieren. In Tübingen hatte 1993 ein

Patient mit therapierefraktärem okulärem Morbus Behçet unter einer dreifach-immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon, Azathioprin und Cyclosporin A ein disseminiertes Kaposi-Sarkom entwickelt, woraufhin dieser zunächst mit hochdosiertem Interferon alfa-2b, später mit Interferon alfa-2a behandelt wurde. Sowohl das Kaposi-Sarkom als auch überraschend der okuläre Morbus Behçet des Patienten konnten in Remission gebracht werden [53]. Daraufhin wurde eine offene prospektive klinische Pilotstudie eingeleitet, um die Effektivität von Interferon alfa-2a bei schwerem okulärem Morbus Behçet zu untersuchen [99]. Später folgte eine offene nicht-randomisierte prospektive Studie, bei der 50 Patienten mit Morbus Behçet mit visusbedrohender, therapierefraktärer aktiver Panuveitis und/oder retinaler Vaskulitis mit Interferon alfa-2a behandelt wurden. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit Hilfe des „Uveitis Scoring System“ von Ben Ezra et al. erfasst. 92% der Patienten sprachen auf die Behandlung an und erreichten eine vollständige Remission der Augenerkrankung innerhalb von durchschnittlich 4 Wochen. Der mittlere posteriore Uveitis Score der betroffenen Augen fiel um 46% pro Woche und der mittlere Visus verbesserte sich von 0,56 zu Beginn der Interferontherapie auf 0,84 in der 4. Woche. Ein zystoides Makulaödem verschwand in allen betroffenen Augen. Nach Beendigung der Interferonbehandlung blieben 40% der Patienten für eine mittlere Zeit von 29,5 Monaten in Remission [61].

Zwischenzeitlich konnten verschiedene offene Studien zeigen, dass es unter Interferon zu einem raschen Wirkungseintritt, zu hohen Ansprech- und Remissionsraten von mehr als 90%, zu einem deutlichen Visusanstieg sowie zu einer niedrigeren Rezidivhäufigkeit kommt. Auch wurden die Reperfusion bereits okkludierter retinaler Gefäße sowie die Rückbildung retinaler Neovaskularisationen unter Interferon beobachtet. Interferon alfa-2a scheint somit den konventionellen Immunsuppressiva deutlich überlegen zu sein [56; 61; 99; 100].

2004 untersuchten Kötter et al. die Wirkung von Interferon alfa-2a nicht nur auf die Augenbeteiligung, sondern auch auf extraokuläre Manifestationen bei 50 Behçet Patienten. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 36,4 Monaten konnte Interferon bei 17 Patienten abgesetzt werden, welche durchschnittlich

29,5 Monate rückfallfrei blieben. Die Sehschärfe stieg bis zur 24. Woche von 0,56 auf 0,84. In der ersten Woche fiel der Behçet's Disease Activity-Score um 1,2 Punkte. Dieser Effekt ist von der Interferon Dosis abhängig, wobei der BD-Score pro Mio Einheit Interferon um 0,21 Punkte fiel. Bis zur 24. Woche fiel der BD-Score von 5,8 auf 3,3 und bis zur 52. Woche weiter auf 2,8. Während sich die extraokulären Manifestationen wie genitale Ulcera, Arthritis und Hautläsionen unter Interferontherapie verbesserten, sprachen nur 36% der oralen Aphthen auf die Behandlung an [58].

## 1.9. Prognose

Die Augenbeteiligung entscheidet erheblich über die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Behçet. Bei Affektion des hinteren Augenabschnittes gilt die langfristige Visusprognose als relativ schlecht [77]. Unbehandelt erblinden die Patienten durchschnittlich 3,4 Jahre nach dem Auftreten der ersten okulären Symptome [73].

Obwohl Yazici et al. und Hamuryudan et al. in ihren Studien einen positiven Einfluss von Azathioprin auf die langfristige Visusprognose gezeigt haben [35; 119], gibt es zahlreiche Arbeiten, wie in Kapitel 1.7. bereits beschrieben, die zeigen, dass die Visusprognose trotz des Einsatzes moderner Immunsuppressiva wie Cyclosporin A oder Colchicin oftmals unbefriedigend ist. Bei bis zu 74% der Patienten mit Augenbeteiligung resultiert nach 5- bis 10-jähriger Krankheitsdauer ein Visus von 0,1 oder schlechter [12; 86]. Die Suche nach neuen Therapiekonzepten ist also dringend erforderlich.

## 1.10. Zielsetzung der Arbeit

Die Effektivität und mutmaßliche Überlegenheit von Interferon im Vergleich zu konventionellen Immunsuppressiva bei der Therapie des akuten okulären Morbus Behçet wurde bereits in Kap. 1.8.2 beschrieben. Das Hauptziel der Behandlung des okulären Morbus Behçet stellt heutzutage die Verbesserung der Visusprognose, das heißt, der langfristige Erhalt des Sehvermögens, dar.

Rezidive der intraokulären Entzündung und besonders die okklusive retinale Vaskulitis mit ihren Komplikationen (retinale Neovaskularisation) müssen effektiv verhindert werden. Ob auch dies mit Interferon alfa gelingt, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Zielsetzung dieser retrospektiven Studie ist es daher, bei Patienten mit schwerem okulären Morbus Behçet, die mit Interferon alfa-2a therapiert und über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren beobachtet wurden, die Häufigkeit und Dauer rezidiv-freier Intervalle, insbesondere nach Beendigung einer Interferon-Therapie, zu analysieren. Darüber hinaus sollen Informationen zur langfristigen Visusprognose bei mit Interferon alfa behandelten Patienten gewonnen werden. Da verschiedene immunmodulierende Substanzen unterschiedlich gut auf verschiedene Organmanifestationen des Morbus Behçet wirken, soll in dieser Studie zusätzlich die Effektivität von Interferon alfa-2a in Bezug auf die extraokulären Manifestationen untersucht werden.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Stichprobe**

Einschlusskriterien für die Studie waren das Vorhandensein eines kompletten Morbus Behçet entsprechend den Klassifikationskriterien der ISG sowie das Vorliegen einer aktiven Panuveitis und/oder retinalen Vaskulitis in mindestens einem Auge mit therapieresistentem Verlauf. Letzteres bedeutet, dass trotz ausreichend langer und ausdosierter Gabe wenigstens eines konventionellen Immunsuppressivums und/oder der Therapie mit systemischem Prednisolon ein visusbedrohendes Rezidiv der Uveitis bzw. Vaskulitis aufgetreten war. Darüber hinaus musste die Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Interferontherapie mindestens zwei Jahre betragen.

## 2.2. Durchführung der Therapie mit Interferon alfa

Die Patienten erhielten Interferon alfa-2a (Roferon-A<sup>®</sup>, Hoffmann-LaRoche AG, D-79630 Grenzach-Wyhlen) in einer initialen Dosierung von 6 Mio. IE täglich zur subkutanen Injektion für mindestens zwei Wochen (lediglich Patient Nr. 1 erhielt wegen eines unter dreifacher Immunsuppression aufgetretenen Kaposi-Sarkoms zunächst Interferon alfa-2b in einer Initialdosis von 18 Mio. IE täglich [53]). Anschließend wurde das Interferon über mehrere Monate schrittweise in seiner Dosis reduziert (4,5 Mio IE täglich, 3 Mio. IE täglich, 3 Mio. IE jeden 2. Tag, 3 Mio. IE 3x/Woche, 3 Mio. IE 2x/Woche) und dann, wenn möglich, abgesetzt.

Um die anfangs auftretenden typischen grippeartigen Symptome zu mildern, erhielten die Patienten zu Beginn der Interferontherapie zusätzlich Paracetamol 500 mg 3x täglich per os.

Um eine möglich Antagonisierung der Interferonwirkung auszuschließen, wurde eine bestehende Immunsuppression am Tag vor Beginn der Interferontherapie abgesetzt. Systemische Steroide wurden so rasch wie möglich auf maximal 10 mg Prednisolon/Tag reduziert.

## 2.3. Retrospektive Datenerhebung und -auswertung

Die Krankenakten der Patienten wurden im Juni/Juli 2008 ausgewertet.

Neben den Patientendaten (Alter, Geschlecht, Nationalität) wurde auch das Vorliegen des Histokompatibilitätsantigens HLA-B51 erfasst.

Von insgesamt 1611 Visiten wurden die Daten für den Fernvisus jedes Auges ausgewertet. Zur statistischen Analyse erfolgte eine Umrechnung der Dezimalwerte in logMAR mit einer Skala von -0,1 bis 3,0 (Tabelle 3).

Tab. 3 Umrechnung des Visus von Dezimal- in logMAR-Werte

Verwendete Abkürzungen:

Dez: Dezimale, HBW: Handbewegungen, LP: Lichtscheinprojektion

logMAR	Dez.Visus
-0,2	1,6
-0,1	1,25
0	1,0
0,1	0,8
0,2	0,63
0,3	0,5
0,4	0,4
0,5	0,32
0,6	0,25
0,7	0,2
0,8	0,16
0,9	0,125
1	0,1
1,1	0,08
1,2	0,06
1,3	0,05
1,4	0,04
1,5	0,031
1,6	0,025
1,7	0,02
1,8	HBW in 20cm
2,3	Intakte LP
2,6	defekte LP
3	Amaurosis

### 2.3.1. Ansprechrate und Remission

Das Ansprechen und die Remission der intraokulären Entzündung wurden mit Hilfe des Uveitis Scoring Systems von Ben Ezra et al. eingeschätzt [12]. Ein Ansprechen wurde definiert als eine Abnahme des Scores um 50% vom Anfangswert. Um eine Remission handelt es sich, wenn ein Score von Null erreicht wird.

### 2.3.2. Häufigkeit und Dauer der rezidiv-freien Intervalle

Für die Auswertung der Häufigkeit und Dauer der rezidiv-freien Intervalle nach Interferonbehandlung wurde die Zeit vom Absetzen des Interferons bis zum

Auftreten eines Uveitis-Rezidivs, definiert als Erfordernis einer erneuten Therapie (= Zeitspanne vom Ende der vorherigen bis zum Beginn der nächsten Interferonbehandlung) ermittelt.

### 2.3.3. Langfristige Visusentwicklung

Um die langfristige Visusentwicklung auszuwerten, wurde die Sehschärfe am Ende des Beobachtungszeitraums (= Mittelwert des Visus während der letzten 3 Visiten eines Patienten) mit der Sehschärfe in Remission der Augenbeteiligung (= mittlerer Visus der Visiten in der Zeit vom 0,25 bis 0,75 Jahre nach Beginn der Interferon alfa-2a Behandlung) verglichen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Augen bezüglich Nachbeobachtungszeit in drei Gruppen ähnlicher Größe unterteilt (Nachbeobachtungszeit < 5 Jahre; 5 bis 6,5 Jahre; > 6,5 Jahre). Zusätzlich wurden rechte und linke Augen getrennt ausgewertet.

Entsprechend den Empfehlungen der „Standardization of Uveitis Nomenclature“ (SUN) Arbeitsgruppe wurde eine Verschlechterung der Sehschärfe während der Nachbeobachtungszeit als Zunahme um mindestens 0.3 logMAR (= Verschlechterung um mindestens 3 Zeilen), eine Verbesserung des Visus während der Nachbeobachtungszeit als Abnahme um mindestens 0.3 logMAR (= Verbesserung um mindestens 3 Zeilen) definiert [44].

### 2.3.4. Krankheitsaktivität

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde der Behçet's Disease Activity Score (BDCAF) erfasst und quantifiziert (<http://www.behcet.ws/pdf/BehcetsDiseaseActivityForm.pdf>). Erfasst wurden orale und genitale Aphthen, gastrointestinale Beteiligungen, Hautmanifestationen, Arthritis oder Arthralgie, Kopfschmerzen sowie intrakranielle Gefäßerkrankungen. Die Patientenwahrnehmung zum Krankheitsverlauf sowie die Einschätzung des Krankheitsverlaufs durch den Kliniker wurden auf einer Skala von 1 bis 7 erfasst. Ausgelassen wurden in unserer Bewertung die Werte der Augenbeteiligung, da diese gesondert und detaillierter mit dem Uveitis Scoring System erfasst wurden. Im Unterschied



zum eigentlichen BDCAF mit okulärer Beteiligung, errechnet sich somit in dieser Arbeit ein Gesamt-Score mit einem Maximalwert von 24.

## 2.4. Statistische Auswertung

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Dauer der Interferon-Therapiezyklen als auch um die Dauer der rezidiv-freien Intervalle nach Beendigung der Interferon-Therapie zu beschreiben.

Der BDCAF ist eine ordinale Variable, welche mit dem Median zusammengefasst werden sollte. Da (a) die Menge der möglichen Ausprägungen nicht zu klein ist, (b) der Quantil-Quantil-Plot der Lognormalverteilung eine hinreichende Übereinstimmung anzeigte, (c) die Messungen nicht regelmäßig zu bestimmten Zeiten durchgeführt werden konnten und (d) die relative Veränderung berichtet werden sollte, wurden geometrische Mittelwerte und Verhältnisse von geometrischen Mittelwerten angegeben. Die angegebenen 95%-Konfidenzintervalle (KI) setzen die Normalverteilung der Logarithmen ebenso voraus wie die Variationskoeffizienten (Standardabweichung in Prozent des Erwartungswerts).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 53 aufeinanderfolgende Patienten mit 96 betroffenen Augen (47 rechte und 49 linke Augen) analysiert, d.h. bei 10 Patienten war nur ein Auge betroffen. Einundvierzig Patienten (77,4 %) waren männlich, 12 waren weiblich (22,6%). Vierundzwanzig Patienten (45,3 %) waren türkischer, 18 Patienten (34,0%) deutscher sowie 11 Patienten (20,8%) anderer Abstammung Einundvierzig Patienten (77,4%) waren HLA-B51-positiv. Das Alter zu Beginn

der Interferontherapie lag zwischen 21,0 und 58,8 Jahren, mit einem Median von 31,1 Jahren (unteres Quartil (Q1) 27,0 Jahre; oberes Quartil (Q3) 38,1 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit aller 53 Patienten betrug zwischen 2,0 und 12,6 Jahren mit einem Median von 6,0 Jahren (Q1 3,8 Jahre; Q3 7,2 Jahre). Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit lag bei 5,8 Jahren.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und über die jeweilige Vortherapie. Es wird für jeden Patienten individuell Geschlecht, Abstammung, Status bezüglich HLA-B51, Alter zu Beginn der Interferontherapie sowie die Länge des Beobachtungszeitraums gezeigt.

Tab. 4

Charakteristika der Patienten und jeweilige Vortherapie

Verwendete Abkürzungen:

m: männlich, w: weiblich, T: Türkisch, D: Deutsch, A: andere Nationalität, pos: positiv, neg: negativ, Ster: Steroide, CsA: Cyclosporin A, Aza: Azathioprin, Col: Colchizin, IFN  $\gamma$ : Interferon  $\gamma$ , MTX: Methotrexat, MMF: Mycophenolate Mofetil; Chl: Chlorambucil

Patienten Nr.	Geschlecht	Abstammung	HLA-B51	Vorausgegangene Therapie	Alter bei Beginn der IFN-Therapie (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	m	T	pos.	Ster, CsA, Aza	29,3	12,6
2	w	A	pos.	Ster, CsA	31,7	10,5
3	m	A	pos.	Ster, Col, IFN $\gamma$	38,4	5,2
4	m	D	neg.	Ster, Aza	22,6	11,8
5	w	T	neg.	Ster	27,2	8,8
6	m	D	pos.	Ster, CsA	31,4	8,2
7	m	D	neg.	Ster, MTX	43,6	6,4
8	w	A	neg.	Ster, Aza	40,0	7,4
9	m	T	pos.	Ster, MTX	37,2	10,7
10	m	A	neg.	Ster, CsA	28,1	6,1
11	m	D	pos.	Ster	26,3	7,1
12	w	D	pos.	Ster	43,8	8,5
13	w	T	pos.	Ster	36,2	10,1
14	w	D	pos.	Ster, CsA	29,1	6,3
15	m	T	pos.	Ster, MMF	22,5	6,0
16	m	A	pos.	Ster, CsA	21,0	4,9
17	m	T	pos.	Ster, Aza, CsA	44,2	8,5

Fortsetzung Tab. 4

18	m	T	pos.	Ster, CsA	27,3	8,1
19	m	T	neg.	Ster	23,8	7,8
20	m	T	pos.	Ster, Aza	22,3	5,1
21	m	T	pos.	Ster, CsA, MTX	25,2	7,8
22	m	T	pos.	Ster	58,8	6,8
23	w	T	pos.	Ster, Aza, CsA	34,8	6,2
24	w	D	pos.	Ster, CsA	22,1	2,2
25	m	A	pos.	Ster	42,5	2,1
26	m	T	pos.	Ster	27,1	4,6
27	m	T	pos.	Ster, CsA, Chl	40,0	7,1
28	m	T	pos.	Ster	21,8	6,8
29	m	T	neg.	Ster, Col	23,3	4,8
30	m	T	neg.	Ster, Aza	27,3	5,9
31	m	A	pos.	Ster	22,8	6,6
32	m	T	pos.	Ster, CsA	33,9	3,3
33	m	D	pos.	Ster	29,9	6,4
34	m	T	pos.	Ster, CsA, MTX	37,9	6,4
35	m	D	pos.	Ster	34,9	6,4
36	m	A	pos.	Ster	29,9	6,1
37	m	D	pos.	Ster, CsA	29,6	2,2
38	m	T	pos.	Ster	27,3	3,2
39	m	D	neg.	Ster, CsA	29,4	5,9
40	m	A	pos.	Ster, CsA	26,8	2,0
41	m	D	pos.	Ster, CsA	37,7	5,4
42	m	T	neg.	Ster	53,2	4,8
43	m	T	pos.	Ster, CsA, Aza	31,1	5,3
44	w	D	pos.	Ster	55,7	5,2
45	w	D	pos.	Ster	38,2	4,5
46	w	D	pos.	Ster, CsA	24,7	2,6
47	m	T	pos.	Ster, MTX	35,4	4,3
48	w	D	pos.	Ster	31,9	3,4
49	m	A	neg.	Ster, CsA	37,8	2,1
50	m	D	pos.	Ster	32,4	2,9
51	m	D	neg.	Ster, Aza	39,0	2,4
52	m	A	pos.	Ster, CsA	50,3	2,4
53	m	T	pos.	Ster, CsA	29,0	2,1

Tabelle 5 und Tabelle 6 verdeutlichen die Geschlechterverteilung in Bezug auf das HLA-B51-Gen sowie auf die Abstammung.

Tab. 5 Verteilung von Geschlecht und HLA-B51

HLA-B51	männlich	weiblich	gesamt
negativ	10	2	12
positiv	31	10	41
gesamt	41	12	53

Tab. 6 Verteilung von Geschlecht und Abstammung

Nationalität	männlich	weiblich	gesamt
türkisch	21	3	24
deutsch	11	7	18
andere	9	2	11
gesamt	41	12	53

An extraokulären Manifestationen traten bei allen 53 Patienten (100%) orale Aphthen auf, an Hautläsionen litten 43 Patienten (81,1%), genitale Ulzerationen traten bei 30 Patienten (56,6%) auf, eine Arthritis manifestierte sich bei 19 Patienten (35,8%), 5 Patienten (9,4%) wiesen eine Epididymitis auf, zu Thrombosen oder Thrombophlebitiden kam es bei 4 Patienten (7,5%), 3 Patienten (5,7%) zeigten eine ZNS-Beteiligung. Bei 5 Patienten (9,4%) fiel der Pathergietest positiv aus.

### 3.2. Patientenbehandlung

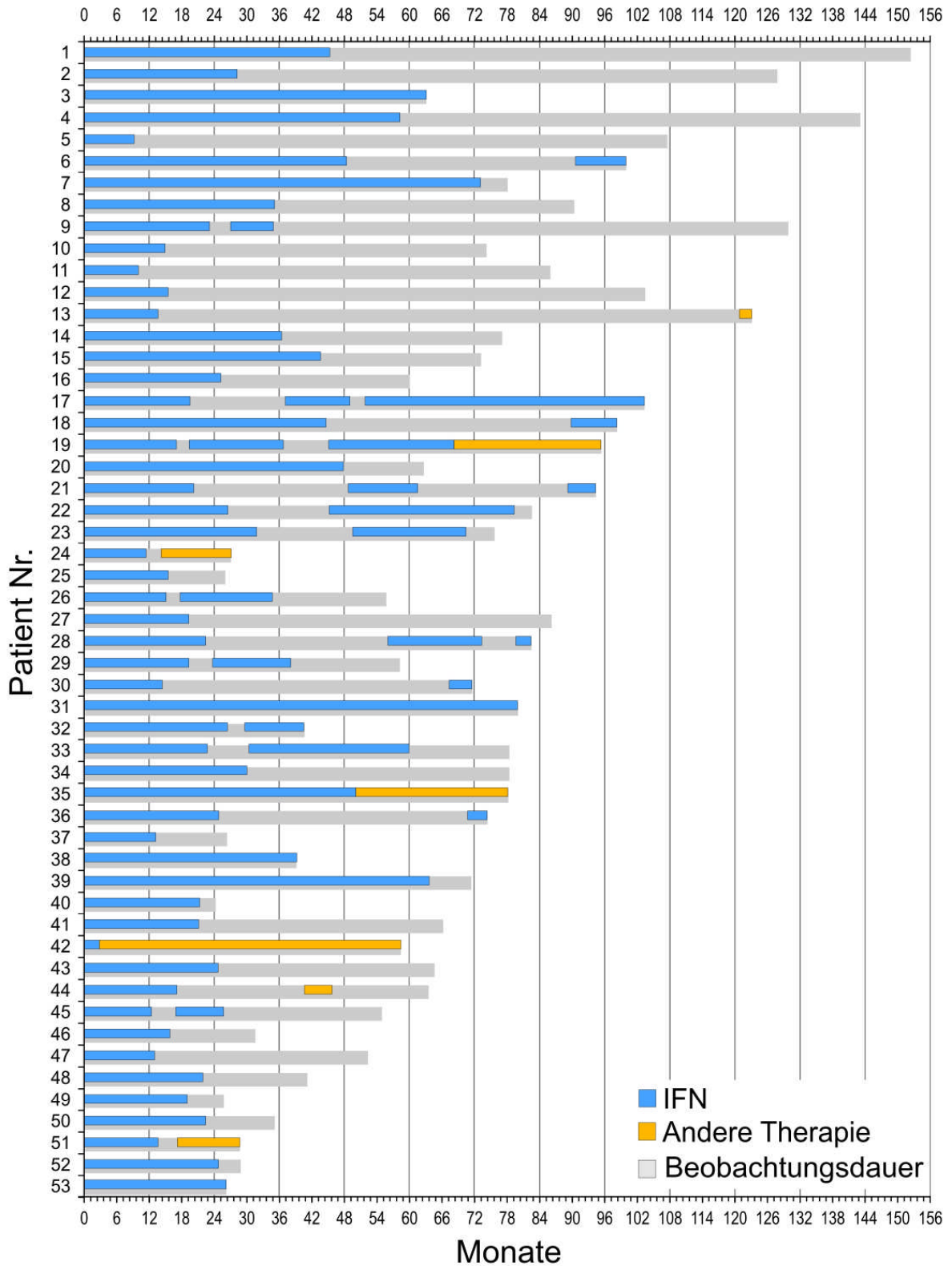
Bei 52 Patienten (98,1%) sprach die Augenmanifestation auf die Therapie mit Interferon alfa an. Nur ein Patient (Nr. 42) musste nach 3 Monaten wegen Ineffektivität von Interferon alfa auf Azathioprin umgestellt werden. Patient Nr. 35 wurde nach 50-monatiger Interferontherapie wegen starker Nebenwirkungen

(Aggressionen, Depressionen) auf Azathioprin umgestellt. Bei 4 Patienten (Nr. 3, 31, 38 und 53) konnte Interferon alfa-2a wegen Rezidiven nicht abgesetzt werden, folglich lief die erste Behandlung noch am Ende der Nachbeobachtungszeit. Bei 47 Patienten (88,7%) jedoch konnte Interferon alfa-2a in kompletter Remission der Augenbeteiligung abgesetzt werden. Von diesen 47 Patienten benötigten 20 (42,6%) eine zweite Behandlung. Diese bestand bei 17 Patienten erneut aus Interferon alfa-2a, 3 Patienten bekamen ein anderes Immunsuppressivum. Bei 8 dieser Patienten lief die Behandlung noch am Ende der Nachbeobachtungszeit. Nur 4 Patienten erhielten eine dritte Behandlung, die bei allen bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums anhielt.

Die Abfolge von Interferon-Therapiezyklen sowie rezidiv-freien Intervallen ist in Abb. 10 für jeden Patienten aufgetragen.

Abb. 10

Abfolge von Interferon-Therapiezyklen und rezidiv-freien Intervallen der 53 Patienten in der Reihenfolge ihres Behandlungsbeginns



Die Dauer der Interferontherapie wird im Median mit 22,4 Monaten (Q1: 15,5 Monate; Q3: 36,4 Monate; 9,2 bis 79,9 Monate) für den ersten Behandlungszyklus (Abb. 11) sowie mit 17,0 Monaten (Q1 12,8 Monate; Q3 20,9 Monate; 3,6 bis 34,1 Monate) für den zweiten Behandlungszyklus (Abb. 12), falls erforderlich, geschätzt.

Abb. 11 Kaplan-Meier-Kurve: Wahrscheinlichkeit, noch immer Interferon alfa-2a zu erhalten, für den ersten Behandlungszyklus. Die Abbildung enthält punktweise 95%-Konfidenzintervalle, sowie die Verweildauerkurve bei Log-Normalverteilungsannahme.

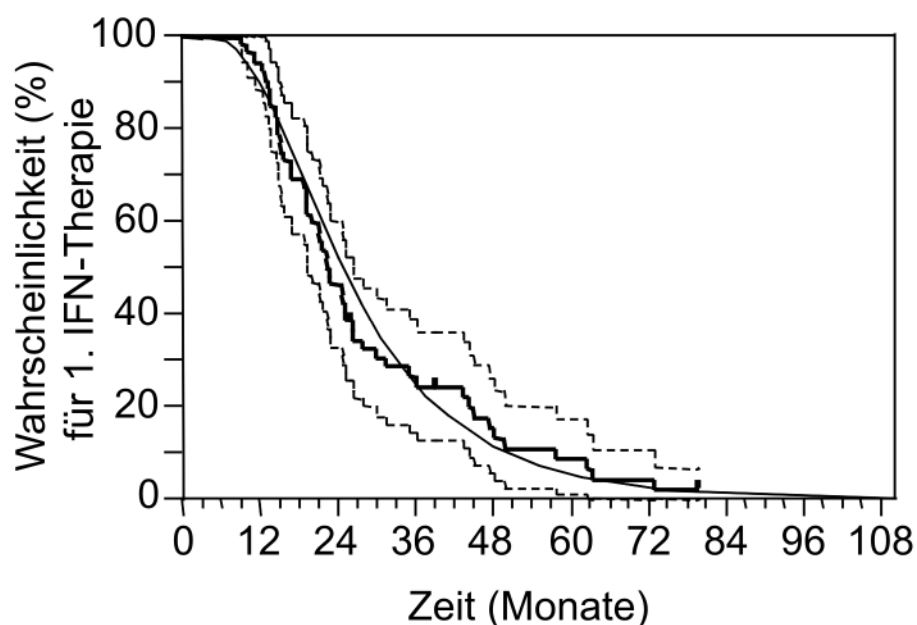
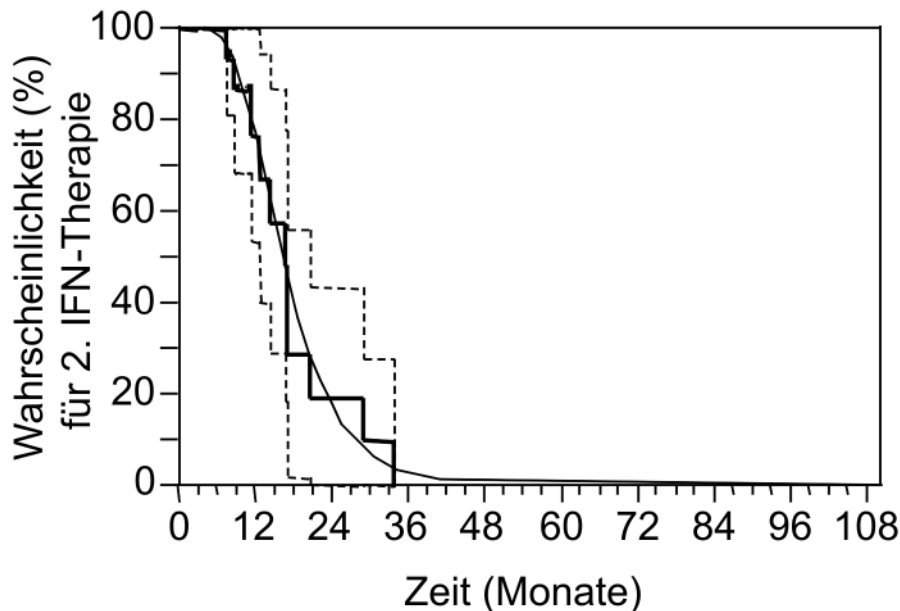


Abb. 12 Kaplan-Meier-Kurve: Wahrscheinlichkeit, noch immer Interferon alfa-2a zu erhalten, für den zweiten Behandlungszyklus. Die Abbildung enthält punktweise 95%-Konfidenzintervalle sowie die Verweildauerkurve bei Log-Normalverteilungsannahme



### 3.3. Entwicklung der Sehschärfe

Tabelle 7 stellt für jedes der untersuchten 96 Augen die Visusentwicklung dar. Aufgeführt werden die Visuswerte vor Beginn der Interferon-Therapie, der mittlere Visus im Zeitraum 0,25 – 0,75 Jahre nach Beginn der Interferontherapie, der mittlere Visus der letzten drei Visiten sowie die Differenz der mittleren Visuswerte. Der mittlere Visus lag zu Beginn der Interferon alfa-2a Behandlung bei 0,30 logMAR, in Remission fiel der Wert auf 0,09 logMAR und betrug 0,07 logMAR am Ende des Nachbeobachtungszeitraus.

Vor Therapiebeginn, das heißt zum Zeitpunkt der ersten Visite, lag der Visus der rechten Augen in logMAR zwischen -0,1 und 2,6 (Median: 0,4; Q1: 0,1; Q3: 1,0), bei den linken Augen zwischen 0,0 und 1,6 (Median: 0,2; Q1: 0,1; Q3: 0,75). Der Mittelwert der Monate 4 bis 9 nach Therapiebeginn lag für die rechten Augen zwischen -0,1 und 1,9 (Median: 0,15; Q1: -0,05; Q3: 0,5) und für



die linken Augen zwischen -0,1 und 1,6 (Median: 0,07; Q1: -0,03; Q3: 0,36). Am Ende der Nachbeobachtungszeit (Mittelwert der letzten drei Visiten) reichte der Visus der rechten Augen von -0,1 bis 1,6 (Median: 0,07; Q1: 0,0; Q3: 0,7) und bei den linken Augen von -0,1 bis 1,5 (Median: 0,03; Q1: -0,03; Q3: 0,22). Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Visusentwicklung aller rechten und linken Augen. Der mittlere Visus der Monate 4 bis 9 nach Therapiebeginn betrug für die rechten Augen 0,31 logMAR und für die linken Augen 0,21 logMAR. Der mittlere Visus der letzten drei Visiten stieg bei den rechten Augen um 0,05 auf 0,36 logMAR, bei den linken Augen fiel der Wert um 0,01 auf 0,20 logMAR.

Zusammenfassend zeigten während der Nachbeobachtungszeit 91 Augen (94,8%) eine Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe. Bei lediglich 5 Augen (5,2%) kam es hingegen zu einer Visusverschlechterung (Abb. 13). Tabelle 9 fasst Anzahl und Prozentsatz der rechten und linken Augen mit verschlechtertem und stabilem bzw. gebessertem Visus in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit zusammen. Ein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der verschlechterten Augen und der Dauer des Follow-up konnte nicht festgestellt werden.

In Tabelle 7 ist die Visusverschlechterung um  $\geq 0,3$  logMAR durch eine rote Schrift der Differenz der mittleren Visuswerte ( $D=C-B$ ) hervorgehoben.

Ein Visus von 0,1 (= 1,0 logMAR) oder schlechter lag bei 25 Augen (26,0%) zu Beginn der Interferon Therapie vor, zum Baseline-Zeitpunkt waren es 8 Augen (8,3%) und am Ende des Follow-up waren es 12 Augen (12,5%).

Tab. 7

Augencharakteristik: Visusentwicklung der untersuchten Augen

R: rechts; L: links

in rot: Verschlechterung um  $\geq 0,3$  logMAR

Patienten Nr.	Auge	A Visus vor Beginn der IFN- Therapie (logMAR)	B mittlerer Visus 0,25 - 0,75 Jahre (logMAR)	C mittlerer Visus der letzten 3 Visiten (logMAR)	D = C - B Differenz der Visus- mittelwerte (logMAR)
1	R	1,0	0,75	0,93	0,18
	L	1,6	1,38	1,50	0,12
2	R	0,1	-0,07	-0,10	-0,03
3	L	1,0	0,10	0,03	-0,07
4	R	0,7	-0,06	-0,03	0,03
	L	0,1	-0,03	-0,03	0,00
5	R	0,0	-0,09	-0,03	0,06
	L	0,1	-0,07	-0,03	0,04
6	R	0,7	0,40	0,70	0,30
	L	0,0	0,00	0,00	0,00
7	R	1,3	0,72	1,13	0,41
	L	0,0	-0,10	-0,01	0,09
8	R	1,4	0,14	0,10	-0,04
9	R	0,8	0,24	0,30	0,06
	L	0,3	0,20	0,17	-0,03
10	R	0,1	0,03	0,07	0,04
	L	0,1	0,05	-0,03	-0,08
11	L	0,0	0,05	0,00	-0,05
12	R	0,1	0,00	0,03	0,03
	L	0,2	0,08	0,10	0,02
13	R	0,2	0,03	0,20	0,17
	L	0,4	0,07	0,13	0,06
14	R	0,0	-0,10	0,03	0,13
	L	0,3	-0,05	0,03	0,08
15	R	0,0	-0,04	-0,10	-0,06
	L	0,6	0,50	0,37	-0,13
16	R	0,3	-0,08	0,00	0,08
	L	0,2	-0,05	0,00	0,05
17	R	1,0	0,35	0,33	-0,02
	L	1,3	0,68	0,67	-0,01
18	R	0,8	0,12	0,00	-0,12
	L	1,5	0,82	1,23	0,41
19	R	0,0	-0,10	-0,03	0,07
	L	0,1	-0,10	-0,07	0,03
20	L	0,2	-0,03	-0,03	0,00
21	R	0,2	0,03	0,07	0,04
	L	0,4	0,13	0,13	0,00
22	R	0,4	0,25	0,27	0,02
	L	1,0	0,15	0,33	0,18
23	R	1,8	0,35	0,50	0,15
	L	0,2	0,20	0,13	-0,07

Patienten Nr.	Auge	A Visus vor Beginn der IFN- Therapie (logMAR)	B mittlerer Visus 0,25 - 0,75 Jahre (logMAR)	C mittlerer Visus der letzten 3 Visiten (logMAR)	D = C - B Differenz der Visus- mittelwerte (logMAR)
24	R	0,2	-0,06	0,00	0,06
	L	0,1	-0,06	-0,10	-0,04
25	R	2,6	1,90	1,60	-0,30
	L	0,3	-0,10	-0,10	0,00
26	R	-0,1	-0,10	-0,07	0,03
	L	0,4	-0,03	-0,07	-0,04
27	L	0,1	0,07	0,00	-0,07
28	R	-0,1	-0,10	-0,10	0,00
	L	0,1	-0,10	-0,10	0,00
29	R	1,6	1,15	1,40	0,25
30	R	0,2	0,15	0,20	0,05
	L	0,2	0,18	0,17	-0,01
31	R	0,7	0,33	0,47	0,14
	L	1,0	0,38	0,20	-0,18
32	R	1,2	0,80	1,00	0,20
	L	0,8	0,35	0,23	-0,12
33	R	1,3	0,85	0,97	0,12
	L	0,7	0,45	0,67	0,22
34	R	-0,1	0,00	-0,07	-0,07
	L	0,0	0,00	-0,03	-0,03
35	R	1,0	0,48	0,23	-0,25
	L	0,3	-0,08	-0,03	0,05
36	R	1,2	0,50	0,63	0,13
	L	1,0	0,40	0,10	-0,30
37	R	0,1	0,15	0,07	-0,08
	L	0,1	0,05	-0,07	-0,12
38	R	1,8	1,45	1,60	0,15
	L	1,0	0,70	0,27	-0,43
39	R	1,3	1,15	1,30	0,15
	L	0,0	0,05	0,00	-0,05
40	R	0,0	-0,05	0,00	0,05
	L	1,5	1,30	1,43	0,13
41	R	0,4	0,10	0,07	-0,03
	L	0,9	0,70	0,73	0,03
42	R	1,0	0,70	0,03	-0,67
	L	0,0	0,00	0,03	0,03
43	R	0,7	0,40	1,20	0,80
	L	0,2	0,10	0,03	-0,07
44	R	0,1	0,20	0,23	0,03
	L	0,3	0,37	0,43	0,06
45	R	0,0	-0,07	0,00	0,07
	L	0,2	0,00	0,00	0,00
46	L	0,3	-0,10	0,00	0,10
47	R	0,0	0,00	0,03	0,03
	L	0,0	0,03	0,13	0,10
48	R	0,3	0,15	0,03	-0,12
	L	0,1	0,00	-0,03	-0,03

Patienten Nr.	Auge	A Visus vor Beginn der IFN- Therapie (logMAR)	B mittlerer Visus 0,25 - 0,75 Jahre (logMAR)	C mittlerer Visus der letzten 3 Visiten (logMAR)	D = C - B Differenz der Visus- mittelwerte (logMAR)
49	L	1,6	1,60	1,30	-0,30
50	R	1,8	1,15	0,83	-0,32
51	R	0,0	-0,10	-0,03	0,07
	L	0,0	-0,10	0,00	0,10
52	R	0,7	0,63	1,00	0,37
	L	0,5	0,07	0,00	-0,07
53	R	0,4	0,05	0,03	-0,02
	L	0,1	0,10	0,10	0,00

Tab. 8

Vergleich der mittleren Visuswerte für das rechte und linke Auge, sowie die Differenz der mittleren Visuswerte insgesamt und für die Follow-up Untergruppen

RA: rechtes Auge; LA: linkes Auge

	RA (logMAR)	LA (logMAR)
mittlerer Visus (0,25 - 0,75 Jahre)	0,31	0,21
mittlerer Visus der letzten 3 Visiten	0,36	0,20
Differenz der Visusmittelwerte (gesamt)	0,05	-0,01
bei Nachbeobachtungsdauer < 5 Jahren	-0,01	-0,04
bei Nachbeobachtungsdauer zwischen 5 und 6,5 Jahren	0,12	-0,02
bei Nachbeobachtungsdauer > 6,5 Jahren	0,06	0,03

Tab. 9

Anzahl der Augen mit verschlechtertem und stabilem bzw. gebessertem Visus in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit

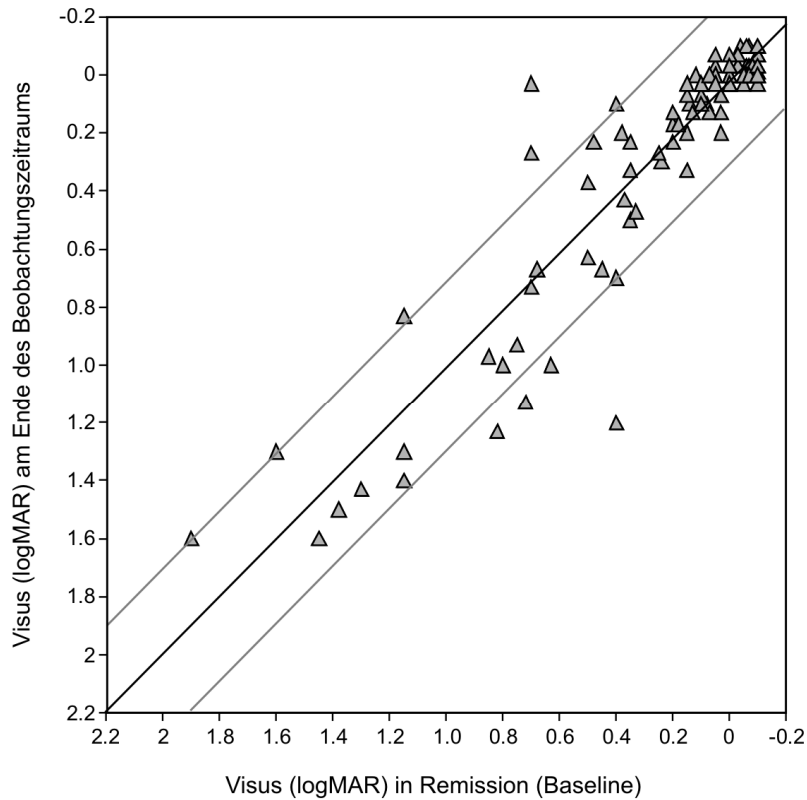
RA: rechtes Auge; LA: linkes Auge

<b>Follow-up (Jahre)</b>	<b>Anzahl rechter Augen mit stabilem oder gebessertem Visus</b>	<b>Anzahl rechter Augen mit Visusverschlechterung</b>
< 5 Jahre	16	1
5 - 6,5 Jahre	12	2
> 6,5 Jahre	15	1
gesamt	43 (91,5%)	4 (8,5%)

<b>Follow-up (Jahre)</b>	<b>Anzahl linker Augen mit stabilem oder gebessertem Visus</b>	<b>Anzahl linker Augen mit Visusverschlechterung</b>
< 5 Jahre	17	0
5 - 6,5 Jahre	16	0
> 6,5 Jahre	15	1
gesamt	48 (98,0%)	1 (2,0%)

Abb. 13

Vergleich des Visus der 96 Augen in Remission der Uveitis und am Ende der Nachbeobachtungszeit. Die dünnen Linien begrenzen den Bereich  $\pm 0,3$  logMAR, innerhalb dessen der Visus als stabil definiert ist.



### 3.4. Rezidiv-freie Intervalle

Abbildung 12 bietet für jeden Patienten eine Übersicht über die rezidivfreien Intervalle innerhalb der Nachbeobachtungszeit, also die Zeitabschnitte in denen keine Therapie erfolgte.

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 14 beschreibt die Zeit bis zum Rezidiv nach Beendigung des ersten Interferon-Therapiezyklus. So wird geschätzt, dass sich 18,7 Monate nach Beendigung der ersten Interferon Behandlungseinheit 75% der Patienten in Remission der Augenbeteiligung befinden, nach 45,9 Monaten sind dies noch 50% der Patienten und nach 107,2 Monaten immerhin noch 25% der Patienten. Die Zeit bis zum Rezidiv nach Beendigung einer zweiten Interferon-Behandlung, falls erforderlich, wird durch die Kaplan-Meier-Kurve in

Abb. 15 geschätzt. Hier wird angenommen, dass sich nach 8,4 Monaten 75% der Patienten in okulärer Remission befinden, nach 27,7 Monaten trifft dies noch auf 50% der Patienten zu.

Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve: Wahrscheinlichkeit, nach Ende des ersten Interferon-Therapiezyklus rezidiv-frei zu sein. Die Abbildung enthält punktweise 95%-Konfidenzintervalle sowie die Verweildauerkurve bei Log-Normalverteilungsannahme

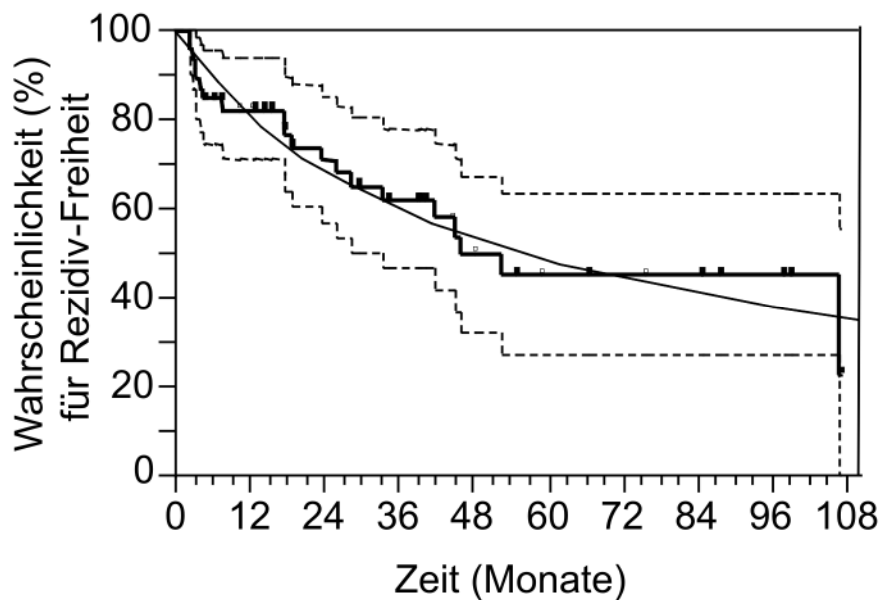
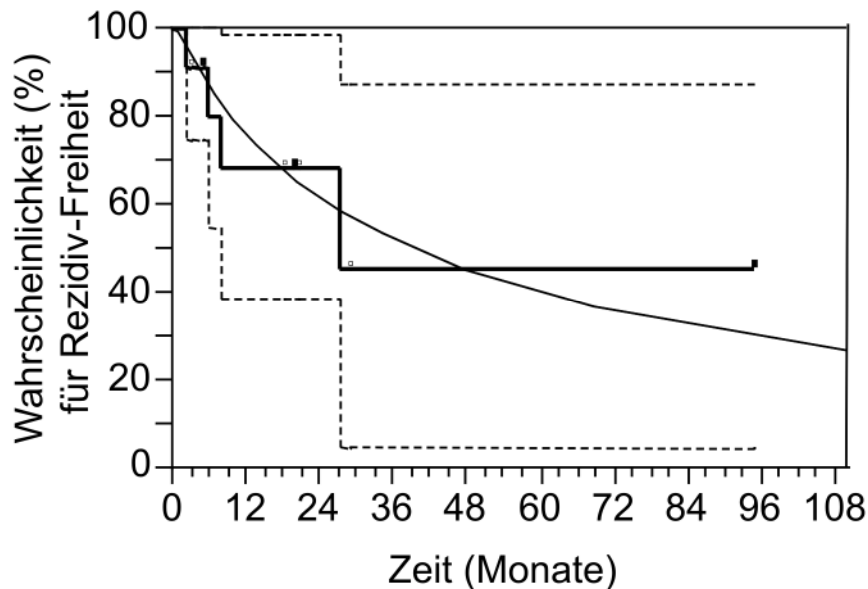


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve: Wahrscheinlichkeit, nach Ende des zweiten Interferon-Therapiezyklus rezidiv-frei zu sein. Die Abbildung enthält punktweise 95%-Konfidenzintervalle sowie die Verweildauerkurve bei Log-Normalverteilungsannahme.



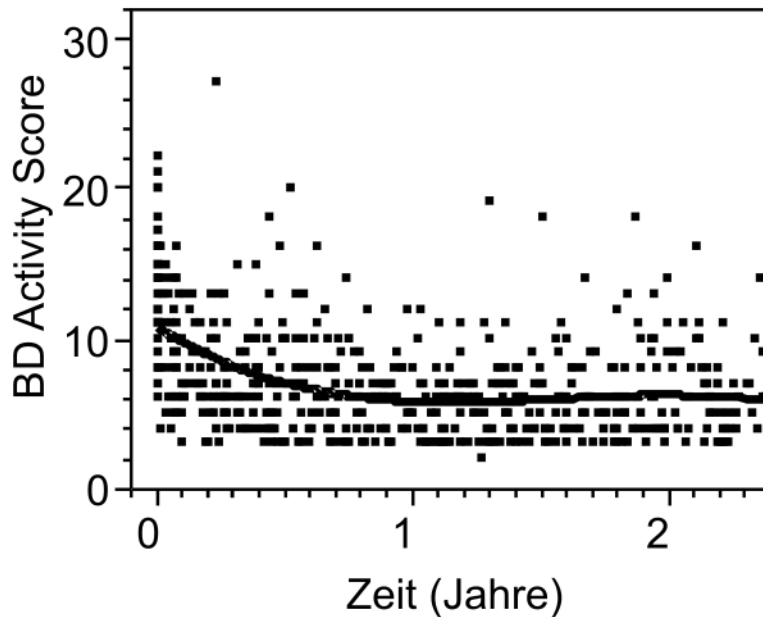
### 3.5. Entwicklung des Behçet's Disease Activity Scores

Das geometrische Mittel des BDCAF fiel von 11 (4 bis 21) im ersten Monat auf 5 (3-12) nach einem Jahr  $\pm$  ein Monat (Abb. 16).

Der BDCAF fiel um 30% (Variationskoeffizient 40%, 95%-Konfidenzintervall 22-37%) vom geometrischen Mittel der ersten drei Monate, 9,5, auf das geometrische Mittel der Monate 4 bis 9, 6,8. Er fiel um weitere 16% (95%-Konfidenzintervall 8-24%, Variationskoeffizient 36%) auf das geometrische Mittel der Monate 10 bis 24, 5,7.



Abb. 16: Verlauf des mittleren BD-Scores (Regressionsanalyse)



### 3.6 Nebenwirkungen von Interferon alfa-2a

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Interferon alfa-2a traten in folgender Häufigkeit auf: grippeartige Symptome bei 53 Patienten (100%), eine milde Leukopenie ( $> 2000/\text{ul}$ ) bei 53 Patienten (100%), Fibromyalgie bei 5 Patienten (9,4%), Depression bei 4 Patienten (7,5%), Haarausfall bei 4 Patienten (7,5%), Thrombozytopenie ( $> 100.000/\text{ul}$ ) bei 3 Patienten (5,7%), Kopfschmerzen bei 2 Patienten (3,8%), Anstieg der Leberwerte ( $< 2$ -fach oberer Normbereich) bei 2 Patienten (3,8%), Gewichtsabnahme bei 2 Patienten (3,8%), Aggressivität bei 2 Patienten (3,8%), Psychose bei 2 Patienten (3,8%), Thyroiditis bei 2 Patienten (3,8%), Fieber bei 2 Patienten (3,8%), Psoriasis bei einem Patient (1,9%), Müdigkeit bei einem Patienten (1,9%), Appetitlosigkeit bei einem Patienten (1,9%), Übelkeit bei einem Patienten (1,9%), Myalgien und Arthralgien bei einem Patienten (1,9%). IFN wurde bei 4 Patienten wegen Nebenwirkungen in

Remission abgesetzt, eine Ersatztherapie war in diesen Fällen nicht erforderlich (Absetzen in 3 Fällen wegen Depressionen, in einem Fall wegen Arthralgien und Myalgien). Bei einem Patienten wurde IFN wegen Aggressivität abgesetzt und durch Azathioprin ersetzt. Insgesamt wurde bei 5 Patienten (9,4%) das IFN wegen Nebenwirkungen abgesetzt.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Repräsentativität der untersuchten Patientenpopulation**

Angesichts der Seltenheit des M. Behçet in Deutschland, aber auch im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien, handelt es sich bei 53 eingeschlossenen Patienten um eine sehr große Stichprobe.

Das mittlere Alter der 53 Patienten bei Beginn der IFN-Therapie liegt bei 33 Jahren und ist somit repräsentativ für Patienten mit Morbus Behçet [23]. Auch bezüglich Abstammung (türkisch 45,3%, deutsch 34%), Geschlechterverteilung (77,4% männlich, 22,6% weiblich) und HLA-B51-Positivität (77,4%) ist die vorliegende Stichprobe im Einklang mit den für das Krankheitsbild bekannten epidemiologischen Daten [23].

### **4.2. Visusprognose mit bisherigen Behandlungsmöglichkeiten**

Beim Morbus Behçet handelt es sich zwar um eine multisystemische Erkrankung, doch vor allem die okuläre Beteiligung stellt, aufgrund der bislang äußerst schlechten Visusprognose, für viele Patienten die bedrohlichste Manifestation dar. Der Hauptgrund für den Visusverlust liegt in immer wiederkehrenden Entzündungen, welche im Rahmen der okklusiven Vaskulitis zur Ischämie von Netzhaut und Sehnerv und somit langfristig zur Erblindung führen [77]. Zweifellos bedeutete die Einführung moderner Immunsuppressiva

eine Verbesserung der Visusprognose bei MB. So werteten Hamuryudan und Mitarbeiter in einer retrospektiven Studie erneut die Daten von Patienten aus, welche zuvor in einer doppelt verblindeten, plazebo-kontrollierten Studie mit Azathioprin über eine mittlere Dauer von 94 Monaten teilgenommen hatten. Es konnte nun gezeigt werden, dass eine frühzeitig begonnene Behandlung mit Azathioprin einen positiven Effekt auf die langfristige Visusprognose bei MB hat. Die Häufigkeit einer Erblindung am Ende der Studie betrug 40% unter den Patienten, welche ursprünglich auf Plazebo randomisiert worden waren, im Vergleich zu 13% bei den Patienten, welche Azathioprin erhalten hatten [Hamuryudan 1997]. Andererseits gibt es Berichte darüber, dass trotz des Einsatzes von Immunsuppressiva bei einem nicht geringen Anteil der Patienten ein Verlust der zentralen Sehschärfe nach mehrjährigem Krankheitsverlauf eintritt. So berichten Pivetti Pezzi et al. 1985 über 51 Patienten, die mit Steroiden und/oder Chlorambucil therapiert wurden. Vier Jahre nach Auftreten der ersten Augensymptome wiesen 45% der Augen eine Sehschärfe von 0,1 oder weniger auf. Nach 10 Jahren war dies sogar in 50% der Augen der Fall [86].

Zwischen 1975 und 1985 behandelten Ben Ezra und Cohen 70 Patienten mit systemischen Steroiden sowie Chlorambucil, Colchizin oder Azathioprin. Unabhängig vom Therapieregime wiesen 74% der Augen nach 6 bis 10 Jahren eine Sehschärfe von 0,1 oder weniger auf (bei 30% keine Lichtscheinwahrnehmung, bei 26% Wahrnehmung von Handbewegungen bzw. Fingerzählen) [12].

1995 berichten Zierhut et al. über 12 Patienten, von denen nach 5 Jahren 73% der Augen einen Visus von 0,1 oder weniger erreichten [121].

Günstiger scheint die langfristige Visuentwicklung bei Anwendung von Cyclosporin A zu sein, wobei hier teilweise Dosen von mehr als 3 mg/kg Körpergewicht zum Einsatz kamen, welche aufgrund des steigenden Risikos einer nephrotoxischen Wirkung als kritisch einzustufen sind. Whitcup et al. beschrieben 19 Patienten (37 Augen), die entweder mit Cyclosporin A (mittlere tägliche CSA Dosis 8,6 mg/kg) allein oder in Kombination mit Steroiden (mittlere tägliche CSA Dosis 6,2 mg/kg) therapiert wurden. Während einer

durchschnittlichen Beobachtungszeit von 51 Monaten kam es bei 24,3% der Augen zu einem Visusabfall von mehr als 2 Zeilen [115]. Süllü et al. berichten 1998 über 12 Patienten (22 Augen), die mit Cyclosporin A (Anfangsdosis 5 mg/kg) in Kombination mit Steroiden behandelt wurden. Während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von lediglich 20 Monaten (12 bis 36 Monate) erreichten 36,4% der Augen eine Visussteigerung. Bei 54,4% der Augen blieb der Visus stabil, bei 9,1% der Augen verschlechterte sich die Sehschärfe [101].

#### 4.2.1. Verbesserung der Visusprognose durch neue Therapieansätze

Sogenannte Biologika, in der Regel monoklonale Antikörper oder Zytokine, stellen neuartige hochwirksame Therapieoptionen in der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen dar. In der Behandlung des M. Behcet haben sich zwischenzeitlich insbesondere das Zytokin Interferon alfa sowie Infliximab, ein monoklonaler Antikörper gegen TNF alfa, etabliert.

##### 4.2.1.1. Interferon-alfa

Seit 1986, als Tsambaos et al. zum ersten Mal über die erfolgreiche Behandlung vorwiegend mukokutaner Läsionen bei drei Patienten berichtete [107], wurden zahlreiche Fallberichte, Fallserien sowie kleine offene Studien publiziert, welche eine exzellente Effektivität von Interferon alfa in der Behandlung des MB und hier insbesondere bei akuten Episoden einer schweren Uveitis belegen.

Aus einem Literaturreview von Kötter et al. geht hervor, dass zwischen 1986 und 2002 insgesamt 338 Behçet-Patienten mit Interferon alfa behandelt wurden, davon 182 wegen einer akuten Augenbeteiligung. Eine vollständige oder teilweise Remission der okulären Symptomatik trat bei 94% der Patienten innerhalb von 2-4 Wochen ein. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 15 Monaten zeigten 56% der Patienten eine langfristige Remission nach Beendigung der IFN-Therapie [58].

Eine prospektive offene Studie von Kötter et al. schloss 50 Behçet Patienten mit aktiver visusbedrohender, therapierefraktärer Panuveitis und/oder retinaler Vaskulitis ein, welche daraufhin mit Interferon alfa-2a therapiert wurden. Die Wirksamkeit dieser Behandlung wurde mit Hilfe des „Uveitis Scoring System“ von Ben Ezra et al. erfasst. Bei 92% der Patienten sprach die Behandlung an. Sie erreichten vollständige Remission der Augenbeteiligung innerhalb von durchschnittlich 4 Wochen. Der mittlere posteriore Uveitis Score der betroffenen Augen fiel um 46% pro Woche, die mittlere Sehschärfe verbesserte sich von 0,56 zu Beginn der Interferontherapie auf 0,84 in der 4. Woche. Ein zystoides Makulaödem verschwand in allen betroffenen Augen. Nach Einstellung der Interferon-Therapie blieben 40% der Patienten für eine mittlere Zeit von 29,5 Monaten in Remission (mittleres Follow up 36,4 Monate) [61].

2003 untersuchten Krause et al. 24 Patienten mit okulärem Morbus Behçet, die mit Interferon alfa-2a therapiert wurden, über eine mittlere Beobachtungszeit von 18 Monaten (6 bis 36 Monate). Bei allen Patienten ging die akute Augenaktivität innerhalb der ersten Woche zurück. Bei 4 Patienten konnte Interferon in vollständiger Remission für ein Jahr abgesetzt werden [64].

Eine retrospektive Studie von Tugal-Tutkun beschreibt 44 Patienten mit therapieresistenter Augenbeteiligung. Bei 91% sprach Interferon teilweise oder vollständig an. Die Sehschärfe verbesserte sich deutlich, was bei 95% der Patienten während der Nachbeobachtungszeit aufrechterhalten werden konnte [108].

Die retrospektive Studie von Bodaghi et al. befasst sich mit 45 Patienten mit schweren rezidivierenden Uveitiden, die mit Interferon alfa-2a behandelt wurden. Bei 23 dieser Patienten trat die Uveitis im Zusammenhang mit einem Morbus Behçet auf. Die Uveitis konnte bei 82,6% der Patienten mit Morbus Behçet und bei 59% der Patienten mit anderer Genese unter Kontrolle gebracht werden. Bei 10 von 19 auf Interferon ansprechenden Behçet-Patienten konnte Interferon nach einer mittleren Behandlungsdauer von 36,6 Monaten abgesetzt werden. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,5 Monaten nach Beendigung der Interferon-Therapie blieben 6 Patienten rezidivfrei [14].

In einer retrospektiven Studie untersuchten Krause et al. die Langzeitwirkung von Interferon alfa bei 45 Patienten mit okulärem Morbus Behçet während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,67 Jahren (0,3 bis 22,3 Jahren). Bei gleichzeitiger Gabe von niedrig dosiertem Prednisolon, wurde Interferon alfa-2a den Patienten mit einer mittleren Dauer von 30 Monaten (1,1 bis 101 Monate) verabreicht. Bei 9 Patienten (20%) konnte nach einer mittleren Behandlungszeit von 33 Monaten (8 bis 67 Monaten) Interferon abgesetzt werden. Diese Patienten blieben anschließend für im Mittel 37 Monate (2 bis 113 Monate) in Remission. Die Sehschärfe blieb bei 91% der betroffenen Augen stabil oder verbesserte sich [63].

Gueudry et al. berichten in einer weiteren retrospektiven Untersuchung über 32 Patienten, welche mit Interferon alfa wegen eines okulären MB behandelt wurden und die im Mittel 66,4 Monate (16,1-129,2 Monate) nachbeobachtet wurden. Achtundzwanzig Patienten (87,5%) sprachen auf die Therapie an. Bei 19 dieser 28 Patienten (68%) konnte Interferon nach einer mittleren Zeit von 32 Monaten abgesetzt werden. Dreizehn Patienten (68%) blieben anschließend durchschnittlich 43 Monate (11 bis 84 Monate) rezidivfrei. Zwei Jahre nach Beginn der Interferon-Therapie war der Visus bei 87,5% der Augen stabil oder hatte sich gebessert [34].

#### 4.2.1.2 TNF-alfa-Antagonisten

Eine alternative Behandlungsmöglichkeit des Morbus Behçet stellt die Therapie mit dem TNF alfa-Antagonisten Infliximab dar. Bei Infliximab handelt es sich ebenfalls um ein sog. Biologikum, einen monoklonalen Antikörper, der gegen das proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-alfa gerichtet ist. Die Wirkung von Infliximab setzt sehr rasch ein [94]. Durch Infliximab lässt sich die Anzahl der Uveitis-Rezidive senken und die Sehschärfe bessert sich, wie eine Studie von Tugal-Tutkun et al zeigen konnte [109]. Allerdings kamen die Autoren auch zu dem Ergebnis, dass Infliximab eine dauerhafte Verabreichung erfordert, um seine Wirkung aufrechtzuerhalten. Auch Abu El-Asrar et al. berichteten 2005 über die Effektivität von Infliximab bei wiederkehrenden Uveitiden im Zusammenhang mit Morbus Behçet. Um eine Langzeitremission

aufrecht zu erhalten, ist es jedoch nicht möglich die Behandlung mit Infliximab zu beenden [1].

#### 4.3. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der bisher publizierten Studien zur Therapie des okulären Morbus Behcet

Wie bereits geschildert wurde, liegen heutzutage zahlreiche Daten zur hervorragenden Wirksamkeit von Interferon alfa bei okulärem Morbus Behcet vor. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, dies zu konkretisieren und besser zu definieren, indem die Häufigkeit und Dauer rezidiv-freier Intervalle, speziell nach Beendigung einer Interferon-Therapie, untersucht wird. Darüber hinaus soll auch die langfristige Visusprognose bei Patienten, welche mit Interferon alfa behandelt wurden, untersucht werden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, bei der die Krankenakten von 53 Patienten mit MB, welche wegen einer visusbedrohenden Uveitis mit Interferon alfa behandelt worden waren, ausgewertet wurden. Höchstwahrscheinlich handelt es sich hierbei um die bislang größte Fallserie, die bezüglich der Langzeit-Effekte von Interferon alfa untersucht wurde. Mit durchschnittlich 6,0 Jahren ist die Nachbeobachtungszeit dieser Serie vergleichbar mit denen in den Arbeiten von Krause et al. Aus dem Jahr 2008 (durchschnittlich 6,67 Jahre) sowie Gueudry et al., ebenfalls aus 2008, (durchschnittlich 66,4 Monate). Basierend auf den SUN-Empfehlungen für die Analyse der Visusentwicklung zeigten 94,8% der erkrankten Augen in der vorliegenden Studie eine Stabilisierung oder Verbesserung der zentralen Sehschärfe, wenn man die Visuswerte am Ende der Nachbeobachtungszeit mit denen bei Baseline vergleicht. Dieses Ergebnis ist ähnlich zu den von Krause et al. (91%) und Gueudry et al. (87,5%) berichteten Zahlen.

Um Fehler in der Analyse auszuschließen, welche von vorübergehenden zufälligen Visusschwankungen herrühren könnten, wurden in der vorliegenden

Arbeit jeweils Mittelwerte der bei verschiedenen Visiten erhobenen Sehschärfe gebildet. Als „Baseline“ wurde die Sehschärfe definiert, welche erhoben wurde, nachdem mit Interferon alfa eine komplette Remission der intraokularen Entzündung erzielt worden war, berechnet als der mittlere Visus aus den Visiten in der Zeit 0,25 bis 0,75 Jahre nach Beginn der Interferontherapie. Entsprechend wurde zum Ende der Nachbeobachtungszeit der Visus der letzten drei Visiten gemittelt. Leider sieht man in der Literatur immer wieder, dass als Baseline der initiale Visuswert bei Beginn einer Therapie Verwendung findet. Dies erscheint jedoch nicht korrekt, da insbesondere Biologika wie Interferon alfa gerade während eines akuten Uveitis-Schubes begonnen werden, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Visus vorübergehend reversibel vermindert ist. Durch ein solches Vorgehen, würde die Visusentwicklung zu positiv eingeschätzt.

Naturgemäß weisen Patienten in retrospektiven Studien häufig unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten auf, hier 2,0 bis 12,6 Jahre. Um einen dadurch bedingten Einfluss auf den Anteil der Augen mit stabilem bzw. gebessertem oder aber verschlechtertem Visus auszuschließen (spontan könnte man ja annehmen, dass Patienten mit einer längeren Nachbeobachtungszeit ein viel höheres Risiko haben, dass sich die Sehschärfe im Laufe der Zeit verschlechtert, als solche Patienten mit nur kurzer Nachbeobachtung), wurden die Patienten in Subgruppen bezüglich der Länge ihrer Nachbeobachtung analysiert. Eine Korrelation der langfristigen Visusentwicklung zur Länge der Nachbeobachtung konnte hierdurch eindeutig ausgeschlossen werden.

In der Literatur wird häufig analysiert, wie viele Patienten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine brauchbare Sehschärfe eingebüßt haben (siehe Kapitel 4.2). Als noch brauchbare Sehschärfe gilt in der Literatur 0,1 (=1,0 logMAR). Mit dieser Sehschärfe ist ein Lesen ohne Hilfsmittel jedoch nicht mehr möglich. Sie liegt mit 6 Zeilen deutlich unter dem Lesevisus von ca. 0,3-0,4. In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektiv fand sich am Ende der Nachbeobachtungszeit ein Visus von 0,1 (1,0 logMAR) oder schlechter bei 12 Augen (12,5%). Aufgrund einer bereits vorbestehenden irreversiblen retinalen Schädigung hatten 7 dieser 12 Augen schon bei Baseline einen Visus von 0,1



oder schlechter. Bei 3 Augen hatte sich während des Follow-up eine Katarakt (Grauer Star) entwickelt, welche bislang nicht operiert worden war. Bei lediglich 2 Augen kann die Abnahme des Visus auf 0,1 oder schlechter am Ende des Follow-up auf die Erkrankung selbst zurückgeführt werden. Hier musste aufgrund eines Rezidivs der Uveitis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erneut Interferon verabreicht werden.

In der vorliegenden Serie sprachen 98,1% der Patienten auf die Therapie mit Interferon alfa an, wohingegen dies bei Gueudry et al. bei nur 87,5% der Patienten der Fall war. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit, bei 88,7% der auf Interferon alfa ansprechenden Patienten dieses Medikament nach einer Behandlungseinheit in Remission abgesetzt werden, verglichen mit 68% bei Gueudry et al. sowie 20% bei Krause et al. Mit einem Median von 22,4 Monaten war bei den Tübinger Patienten der erste Interferon-Zyklus sogar noch kürzer als bei Krause et al. (mittlere Dauer 33 Monate) und Gueudry et al. (mittlere Dauer 32 Monate). Der Median der rezidivfreien Intervalle nach Ende des ersten Interferon-Zyklus wurde bei den Tübinger Patienten auf 45,9 Monate geschätzt, im Vergleich zu den Mittelwerten von 37 Monaten und 43 Monaten in den Studien von Krause et al. und Gueudry et al. Die größere Ansprechrate und die höhere Rate an Patienten in der vorliegenden Studie, bei denen Interferon trotz einer kürzeren Behandlungsdauer abgesetzt werden konnte, kann mit unterschiedlichen Behandlungsregimen zusammenhängen. Während Krause et al. und Gueudry et al. eine initiale Interferon-Dosis von 3-6 Mio IE dreimal pro Woche verwendeten, erhielten die Patienten hier initial 3-6 Mio IE jeden Tag. Zudem wurden in Tübingen die systemischen Steroide so schnell wie möglich auf 10 mg Prednisolon pro Tag reduziert, wohingegen Krause et al. und Gueudry et al. in den ersten Wochen der Interferonbehandlung gleichzeitig höhere Dosen an Kortikosteroiden verwendeten. 2004 führten Kötter et al. einen Literaturreview bezüglich der Interferontherapie bei Morbus Behçet durch. Hierbei zeigte sich, dass eine langanhaltende Remission der Augenentzündung eher mit einer hohen initialen Interferondosis als mit einer langen Behandlungsdauer assoziiert ist [58]. Außerdem wird vermutet, dass hohe Steroiddosen die Wirkung von Interferon alfa antagonisieren könnten [23].

Im Gegensatz zu Gueudry et al., welche in ihrer Studie die Rezidivfrequenz auch während der Interferon-Behandlung analysierten, lag der Focus hier ausschließlich auf der Häufigkeit der Rezidive nach Beendigung einer Interferon-Behandlung, da die Beurteilung der Langzeitprognose nach Interferon-Therapie Ziel der vorliegenden Arbeit war. Hier ist lediglich die Beobachtung der Remissionsdauer nach Therapie-Ende interessant.

Von den 47 Patienten in der aktuellen Untersuchung, bei denen Interferon alfa-2a in Remission der Augenbeteiligung abgesetzt werden konnte, benötigten 20 Patienten (42,6%) aufgrund eines Rezidivs in mindestens einem Auge einen zweiten Behandlungszyklus. Siebzehn Patienten erhielten dabei erneut Interferon. Mit einem Median von 17,0 Monaten war dieser zweite Behandlungszyklus deutlich kürzer als der erste. Von diesen 17 Patienten konnte bei 11 Patienten (64,7%) erneut Interferon in Remission abgesetzt werden. Es folgte eine zweite rezidivfreie Periode mit einem Median von 27,7 Monaten. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, erneut eine Interferonbehandlung zu beginnen, sollte es nach Beendigung eines ersten Behandlungszyklus zu einem Rezidiv kommen, da eine Chance über 50% besteht, auch diesen zweiten Behandlungszyklus erneut in Remission absetzen zu können als auch anschließend wieder mehr als zwei Jahre in Remission zu bleiben. Nach aktuellem Kenntnisstand handelt es sich hier um die erste Arbeit, welche die Rezidiv-Freiheit nicht nur nach Beendigung eines sondern auch nach Beendigung eines weiteren Therapiezyklus mit Interferon untersucht.

Bei vereinzelt Patienten war es nicht möglich, Interferon ganz abzusetzen; jedoch gelang es, durch Beibehaltung einer Erhaltungsdosis eine Remission der Uveitis aufrecht zu erhalten. Am Ende ihrer Nachbeobachtungszeit waren 4 Patienten (7,5%) noch immer auf ihrem ersten Interferon-Zyklus, zwei von ihnen für mehr als 5 Jahre (Interferon alfa Dosis 3 Mio IE 2-3x/Woche). Gueudry et al. berichten in ihrer Arbeit ebenfalls über 6 Patienten, die über 5 Jahre ununterbrochen mit Interferon behandelt wurden. Diese Fälle belegen, dass es möglich ist, Patienten mit Morbus Behçet über einen sehr langen Zeitraum hinweg durchgehend mit Interferon alfa zu behandeln, wenn dies die einzige Möglichkeit darstellt, eine Remission aufrecht zu erhalten und die Therapie gut

vertragen wird. Hierzu ist jedoch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen und Rheumatologen unerlässlich.

Die extraokulären Manifestationen, die durch den BDCAF erfasst werden, verbesserten sich ebenfalls, verschwanden jedoch nicht vollständig, was sich im BD-Score ausdrückt, der während der Nachbeobachtungszeit zwar deutlich abnahm, jedoch zu keiner Zeit den Wert „Null“ erreichte. Das heißt, im Gegensatz zur Augenbeteiligung, konnte eine vollständige Remission der extraokulären Manifestationen mit Interferon alfa nicht erzielt werden. Dies dürfte in erster Linie an den persistierenden Aphthen liegen, deren Auftreten durch Interferon alfa nur in wenigen Fällen verhindert werden kann [60]. Auch werden häufig Hautmanifestationen (hauptsächlich Papulopusteln) im Rahmen der Dosisreduktion von Interferon beschrieben. Eine Arthritis hingegen kam unter Interferontherapie bei allen 19 Patienten (35,8%) in Remission.

#### 4.4. Nebenwirkungen

Effektive Medikamente ohne Nebenwirkungen gibt es höchstwahrscheinlich nicht. Diese unerwünschten Wirkungen sollten jedoch nicht, oder nur in seltenen Fällen dazu führen, dass die Therapie abgebrochen werden muss. Nebenwirkungen traten bei den Patienten dieser Studie häufig auf, diese zeigten sich jedoch zumeist dosisabhängig und von nur leichtem Schweregrad. Die hier beobachteten Nebenwirkungen stimmen zudem überein mit den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben für Interferon alfa-2a bei der Behandlung des Morbus Behçet sowie bei hämatologischen und infektiösen Erkrankungen [58].

Lediglich 5 (9,4%) der Tübinger Patienten beendeten die Interferon-Therapie vorzeitig wegen Nebenwirkungen (3 wegen Depressionen, 1 aufgrund von Myalgien und Arthralgien und 1 wegen Aggressionen). Vier von ihnen befanden sich jedoch zum Zeitpunkt des Absetzens in Remission der Augenbeteiligung und benötigten somit keine weitere Therapie. Lediglich ein Patient musste anschließend Azathioprin gegeben werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Interferon alfa muss bedacht werden, dass sich einige Erkrankungen, wie z.B. Depression, Psoriasis, Epilepsie oder Sarkoidose, unter dieser Behandlung verschlechtern können. Diese Erkrankungen stellen daher Kontraindikationen dar, die vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden müssen.

#### 4.5. TNF alfa-Antagonisten oder Interferon alfa-2a?

Wie bereits weiter oben dargelegt wurde, haben sich sowohl Interferon alfa als auch Infliximab als wirkungsvolle Behandlungsmethoden bei Morbus Behçet erwiesen. Infliximab weist zweifelsohne einen raschen Wirkungsbeginn auf. Aber auch Interferon kann nach eigener Erfahrung bei adäquat hoher Anfangsdosierung (3-6 Mio IU/Tag) eine rasche Verbesserung innerhalb der ersten Tage erzielen [unpublizierte Daten] und eignet sich somit ebenfalls als „Rescue“-Therapie bei schweren Verläufen mit akuter Erblindungsgefahr.

Wie hier gezeigt wurde, kann Interferon alfa bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten in Remission abgesetzt werden, ohne dass erneute Rezidive auftreten. Für Infliximab hingegen ist dies nur in Einzelfällen beschrieben. In fast allen Studien kommt es durchschnittlich 8-12 Wochen nach Absetzen von Infliximab zum Rezidiv.

Darüber hinaus weist Infliximab im Vergleich zu Interferon alfa ein größeres Risiko auf, eine Bildung von Autoantikörpern zu induzieren. Rheumatologische als auch ophthalmologische Untersuchungen haben ergeben, dass 6 bis 12 Monate nach Behandlung mit Infliximab eine große Anzahl der Patienten antinukleäre Antikörper (bis zu 75%) und anti-dsDNA Antikörper (bis zu 71%) entwickelt haben, glücklicherweise in den allermeisten Fällen ohne Ausbildung einer klinisch manifesten Kollagenose [5; 21; 102]. Bei der Therapie mit Interferon wird das Auftreten von Autoantikörpern, vornehmlich gegen Schilddrüsengewebe, mit weniger als 1% angegeben. Desweiteren kann Infliximab als chimärer Antikörper nach Verabreichung allergische Reaktionen hervorrufen, die das sofortige Absetzen des Medikaments notwendig machen.

Biologika sind allgemein sehr teure Medikamente. Da Infliximab nur in vereinzelten Fällen wieder abgesetzt werden kann, ist eine Behandlung mit diesem Antikörper langfristig erheblich teurer als eine Therapie mit Interferon alfa.

#### 4.6. Schlussfolgerung

Insgesamt kann festgestellt werden, dass Interferon alfa zu einer Verbesserung der langfristigen Prognose bei Patienten mit schwerem okulärem Morbus Behçet führt, wie dies bislang für kein anderes Medikament gezeigt werden konnte. Dies ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Fähigkeit von Interferon alfa zurückzuführen, bei einem hohen Prozentsatz an Patienten lang anhaltende Remissionen zu induzieren, die selbst nach Absetzen des Interferons andauern. Solche behandlungsfreien Langzeitremissionen kommen bei konventionellen Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin oder Azathioprin, welche bislang die Standardtherapie bei der Behandlung des okulären Morbus Behçet mit posteriorer Uveitis oder retinaler Vaskulitis darstellten, praktisch nicht vor. Auch für TNF-Antagonisten ist dies nur in Einzelfällen beschrieben. Somit scheint Interferon alfa die derzeit einzige Therapieoption für den okulären Morbus Behçet zu sein, die therapiefreie Langzeitremissionen bei einem hohen Prozentsatz an Patienten ermöglicht.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Hintergrund

Beim Morbus Behçet handelt es sich um eine Multisystemerkrankung mit dem histologischen Korrelat einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Neben oralen und genitalen Aphthen, Hauteffloreszenzen und einer Oligoarthritis stehen Uveitiden im Vordergrund. Trotz immunsuppressiver Therapie ist die Visusprognose äußerst schlecht. Bei bis zu 74% der Patienten mit Augenbeteiligung resultiert nach 5 bis 10 Jahren ein Visus von 0,1 oder schlechter. Ein neuer Ansatz bei okulärem Morbus Behçet ist die Therapie mit Interferon alfa. Zielsetzung dieser Studie war es, die langfristige Visusentwicklung sowie Anzahl und Dauer der rezidiv-freien Intervalle bei Patienten mit schwerem okulärem Morbus Behçet, welche mit Interferon alfa-2a therapiert wurden, zu untersuchen.

### 5.2. Methoden

Es wurden 96 Augen von 53 Patienten mit Morbus Behçet mit aktiver, unter Immunsuppression therapierefraktärer Panuveitis und/oder retinaler Vaskulitis untersucht. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 2,0 und 12,6 Jahren. Die Dauer des ersten bzw. gegebenenfalls zweiten Behandlungszyklus mit Interferon sowie die Häufigkeit und Dauer der rezidiv-freien Zeit nach Absetzen von Interferon wurden erfasst. Außerdem wurde die Sehschärfe am Ende des Beobachtungszeitraums mit der Sehschärfe bei Remission der Augenbeteiligung verglichen.

### 5.3. Ergebnisse

Bei 52 Patienten (98,1%) sprach die Augenmanifestation auf die Therapie mit Interferon alfa an. Nur ein Patient (Nr. 42) wechselte nach 3 Monaten von Interferon zu Azathioprin aufgrund mangelnder Wirksamkeit von Interferon alfa-

2a. Bei 47 Patienten (88,7%) konnte Interferon alfa-2a in vollständiger Remission der okulären Symptomatik abgesetzt werden.

Mit der Kaplan-Meier-Methode konnte geschätzt werden, dass sich auch 45,9 Monate nach Beendigung der Interferonbehandlung noch 50% der Patienten in Remission befinden. Zwanzig der Patienten benötigten aufgrund eines Rezidivs eine weitere Behandlungseinheit. Nach Absetzen der zweiten Interferon Behandlung befanden sich nach 27,7 Monaten wiederum noch 50% der Patienten in Remission.

Während des mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 6,0 Jahren zeigte sich bei 91 Augen (94,8%) eine Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe. Nur bei 5 der 96 Augen (5,2%) kam es zu einem Visusabfall um mindestens 3 Zeilen.

Der BD-Score als Aktivitätsmarker der nicht-okulären Manifestationen verbessert sich zwar innerhalb eines Jahres deutlich, erreicht aber nie den Wert „Null“. Im Folgenden bleibt der BD-Score dann nahezu konstant.

#### 5.4. Schlussfolgerung

Verglichen mit herkömmlichen Immunsuppressiva scheint Interferon alfa therapiefreie Langzeitremission zu ermöglichen und hierdurch erheblich besser einen langfristigen Visusverlust bei schwerem okulärem Morbus Behçet verhindern zu können.

Auch bei extraokulären Manifestationen ist Interferon alfa wirksam. Eine vollständige Remission tritt jedoch nicht ein, was vermutlich an den persistierenden Aphthen liegt, die jedoch gut mit Lokalthérapeutika oder Colchicin beherrscht werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Abu El-Asrar, A.M., Abboud, E.B., Aldibhi, H., Al-Arfaj, A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Int. Ophthalmol.* 2005; 26: 83–92
- 2 Adamantiades B. Sur un cas d'iritis a hypopion récidivant. *Ann Ocul (Paris)* 1931; 168:271-278
- 3 Adler, Y.D., Mansmann, U., Zouboulis, C.C. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades- Behçet's disease. *Dermatology* 2001; 203: 322–324
- 4 Al-Aalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, Al-Janadi M, Elramahi K, Bahabri S, Siddiqui S. Enhanced Interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 904-907
- 5 Allanore, Y., Sellam, J., Batteux, F., Job Desclandre, C., Weill, B., Kahan, A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22: 756–758
- 6 Atmaca LS, Idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74:403-6
- 7 Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:540-5
- 8 Bang D, Honma T, Saito T, Nakagawa S, Ueki H, Lee S. Ultrastructure of vascular changes in cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta Derm Venereol* 1988; 68:33-40
- 9 Bang D. Clinical spectrum of Behçet's disease. *J Dermatol* 2001; 28:610-3
- 10 Bang, D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei. Med. J.* 1997; 38: 401-410
- 11 Behçet H. über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschrift* 1937; 105:1152-1157
- 12 Ben Ezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:589-592



- 13 Bhakta BB, Brennen P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's Disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:728-33
- 14 Bodaghi, B., Gendron, G., Wechsler, B., Terrada, C., Cassoux, N., Le Thi Huong, D., Lemaitre, C., Fardeau, C., LeHoang, P., Piette, J.C. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sightthreatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 335–339
- 15 Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol* 2002; 71:565-81
- 16 Braun-Falco O, Luderschmidt C, Wolff HH. The sterile Behçet pustule: a typical skin manifestation of the Behçet syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108:820-5
- 17 Bruneval P. Pathology of large vessel vasculitides. *Rev Med Interne* 1999; 20:875-87
- 18 Cetinel B, Akpınar H, Tufek I, Uygun N, Solok V, Yazici H. Bladder involvement in Behçet's syndrome. *J Urol* 1999; 161:52-6
- 19 Chang HK, Cho EH. A case of nodular scleritis in association with Behçet's disease. *Korean J Intern Med* 2001; 16:47-9
- 20 Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad dermatol* 1997; 36:689-96
- 21 De Rycke, L., Baeten, D., Kruithof, E., Van den Bosch, F., Veys, E.M., De Keyser, F. Infliximab but not etanercept, induces IgM antidouble-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2192–2201
- 22 Deuter C, Kötter I, Günaydin I, Zierhut m, Stübiger N. Augenbeteiligung bei Morbus Behçet: Erste 5-Jahres-Ergebnisse zur Visusentwicklung nach Therapie mit Interferon alfa-2. *Ophthalmologe* 2004; 101:129-134
- 23 Deuter C, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zierhut M. Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog. Ret. Eye Res.* 2008; 27: 111-136
- 24 Dilsen M, Konice M, Aral O. Our diagnostic criteria of Behçet's disease – an overview. *J Roy Soc Med* 1986; 103:177-180

- 25 Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:823-5
- 26 Drège J-P. *Marco Polo et la Route de la Soie*: Gallimard, 1992:122-123
- 27 El Ramahi KM, Al-Dalaan A, Al-Shaikh A, Al-Meshari K, Akhtar M. Renal involvement in Behçet's disease: Review of 9 cases. *J Rheumatol* 1998; 25:2254-2260
- 28 Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956; 40:335-357
- 29 Frederico F, Damiani MG, De Blasi R, De Mari M, Lamberti P, Lattanzo P, Carella A. Neuro- Behçet. Clinical features and MRI correlates. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14:61-67
- 30 George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:157-62
- 31 Gibson T, Laurent R, Highton J, Wilton M, Dyson M, Millis R. Synovial histopathology of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:376-81
- 32 Glavici M, Glavici G. Marginal keratitis in Behçet's disease. *Ophthalmologia* 1997; 41:224-7
- 33 Green WR, Bon Sool K. Behçet's disease. A report of the ocular histopathology of one case. *Surv Ophthalmol* 1967; 12:324-32
- 34 Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P, Piette JC, Bodaghi B. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alfa-2a therapy in severe Uveitis associated with Behçet's disease. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(6): 837-44
- 35 Hamuryudan V., Özyazgan Y., Hizli N., Mat C., Yurdakul S., Tüzün Y., Senocak M., Yazici H. Azathioprin in Behçet's Syndrome. Effects on Long-Term Prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:769-774
- 36 Hamuryudan V., Mat C., Saip S., Ozyazgan Y., Siva A., Yurdakul S., Zwingenberger K., Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med*. 1998; 128: 443-450
- 37 Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin. Exp. Immunol*. 1990; 79: 28-34

- 38 Hamzaoui K, Kahan A, Ayed K, Hamza M. Cytotoxic T cells against herpes simplex virus in Behçet's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1990; 81: 390-395
- 39 Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
- 40 Hemmen T, Perez-Canto A, Dihstler A, Offermann G, Braun J. IgA nephropathy in a patient with Behçet's syndrome – case report and review of literature. *Br J Rheumatol* 1997; 36:696-699
- 41 Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:S48-50
- 42 International Study Group for Behçet's disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080
- 43 International Study Group for Behçet's disease: Evaluation of diagnostic criteria in Behçet's disease: toward internationally agreed criteria. In O'Duffy JD, Kokmen E (eds): *Behçet's Disease, basic and clinical aspects.* Marcel Dekker inc., New York, Basel, Hong Kong 1991; 11-39
- 44 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
- 45 Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple International centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:968-76
- 46 Jorizzo JL. Behçet's disease. *Neurol Clin* 1987; 5:427-40
- 47 Karacorlu, M., Mudun, B., Ozdemir, H., Karacorlu, S.A., Burumcek, E. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behçet's disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138: 289–291
- 48 Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Unemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease. Review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis. Colon Rect.* 1993, 24:103-106
- 49 Kato, Y., Numaga, J., Kato, S., Kaburaki, T., Kawashima, H., Fujino, Y. Central nervous system symptoms in a population of Behçet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 29: 335–336

- 50 Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:402-10
- 51 Köse O, Simsek I, Dinc A, Pay S, Kurumlu Z. Mycophenolate sodium is effective in the treatment of resistant mucocutaneous Behçet's disease (preliminary report). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24: 35
- 52 Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106:586-9
- 53 Kötter I, Aepinus C, Graepler F et al. HHV8 associated Kaposi's sarcoma during triple immunosuppressive treatment with cyclosporin A, azathioprine, and prednisolone for ocular Behçet's Disease and complete remission of both disorders with interferon alpha. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:83-86
- 54 Kötter I, Dürk H, Saal J G, Eckstein A, Zierhur M, Fierlbeck G. Morbus Behçet: Epidemiologie, Verlauf, therapeutische Optionen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996; 121: 382-388
- 55 Kötter I, Dürk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Zierhut M. Therapy of Behçet's Disease. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5:92-97
- 56 Kötter I, Eckstein AK, Stübiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alfa-2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:488-494
- 57 Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications – results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 482-486
- 58 Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of Interferon alfa in Behçet's disease: Review of Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33: 320-335
- 59 Kötter I, Stübiger N. aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie des Morbus Behçet. *Akt. Rheumatol.* 1999; 24:51-57
- 60 Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T et al. Differential Efficacy of Human Recombinant Interferon alfa-2a on ocular and extraocular Manifestations of Behçet's disease: Results of an Open 4-Center Trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(5): 311-319

- 61 Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423-31
- 62 Kötter I. Zur Epidemiologie, Immungenetik, Pathogenese und Therapie des Morbus Behçet. 2003
- 63 Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis C, Foerster MH. Longterm visual prognosis of Patients with ocular Adamantiade's- Behçet's disease treated with Interferon alfa-2a. *J Rheumatol* 2008; 35:896-903
- 64 Krause, L., Turnbull, J.R., Torun, N., Pleyer, U., Zouboulis, C.C., Förster, M.H. Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades- Behçet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 528: 511–519
- 65 Lakhapanal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16:790-5
- 66 Le Thi Huong Du, Fain O, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, Kieffer E, Godeau P. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995; 22:2103-2113
- 67 Lee E S, Bang D, Lee S. Dermatologic Manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38: 380-389
- 68 Lehner T, Lavery E, Smith R, Van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infection and Immunity* 1991; 59: 1434-1441
- 69 Leonard N, Palazzo J, Jameson J, Denman AM, Talbot IC, Price AB. Behçet's colitis has distinctive pathological features. *Int J Surg Pathol* 1998; 6:1-4
- 70 Lie JT. Cardiac and pulmonary manifestations of Behçet's syndrome. *Path Res Pract* 1988; 183:347-352
- 71 Lingenfelser T, Dürk H, Stevens A, Grossman T, Knorr M, Saal JG. Generalized myositis in Behçet's disease. Treatment with Cyclosporine. *Ann intern Med* 1992; 116:651-653
- 72 Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31:767-70
- 73 Mamo JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970; 84:451-452

- 74 Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1969; 28:95-103
- 75 Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Doublemasked trial of cyclosporine versus colchicines and long-term open study of cyclosporine in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1:1093-6
- 76 McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:548-54
- 77 Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. Presented by saiichi mishima, MD Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77:225-79
- 78 Mizushima Y. Revised diagnostic criteria for Behçet's disease in 1987. *Ryumachi* 1988; 28:66-70
- 79 Morelli S, Perrone C, Ferrante L, Sgreccia A, Priori R, Voci P, Accorinti M, Pivetti-Pezzi P, Valesini G. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology* 1997; 88:513-517
- 80 Mullaney J, Collum LM. Ocular vasculitis in Behçet's disease. A pathological and immunohistochemical study. *Int Ophthalmol* 1985; 7:183-91
- 81 Mushtaq, B., Saeed, T., Situnayake, R.D., Murray, P.I. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007; 21: 824–825
- 82 Nishimura M, Satoh K, Suga M, Oda M. Cerebral angio- and neuro-Behçet's syndrome: neuroradiological and pathological study of one case. *J Neurol Sci* 1991; 106:19-24
- 83 O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:423-31
- 84 O'Duffy, J.D., Robertson, D.M., Goldstein, N.P. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am. J. Med.* 1984; 76: 75–84
- 85 Ohguro, N., Yamanaka, E., Otori, Y., Saishin, Y., Tano, Y. Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behçet's disease that is resistant to conventional therapy: one-year results. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141: 218–220

- 86 Pivetti-Pezzi P, Gasparri V, De Liso P, Catarinelli G. Prognosis in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol* 1985; 17:20-25
- 87 Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol* 2001; 46:1-18
- 88 Rizzi R, Bruno S, Dammacco R. Behçet's disease: an immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27:225-32
- 89 Rustin MH, Gilkes JJ, Robinson TW. Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's disease: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:941-4
- 90 Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284-91.
- 91 Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987; 5:769-78
- 92 Sensi A, Gavioli R, Spisani S, Balboni A, Melchiorri L, Menicucci A, Palombo G, Traniello S, Baricordi O R. HLA B51 antigen associated with neutrophil-hyperreactivity. *Disease Markers* 1991; 9: 327-331
- 93 Serdarogul P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol.* 1998; 245:197-205
- 94 Sfikakis, P.P., Kaklamanis, P.H., Elezoglou, A., Katsilambros, N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades- Behçet's disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 404–406
- 95 Sfikakis, P.P., Theodossiadis, P.G., Katsiari, C.G., Kaklamanis, P., Markomichelakis, N.N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295–296
- 96 Sharief MK, Hentges R, Thomas E. Significance of CSF immunoglobins in monitoring neurologic disease activity in Behçet's disease. *Neurology* 1991; 41:1398-401
- 97 Shimizu T, Ehrlich G, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Sem Arthr Rheum* 1979; 8:223-260
- 98 Soylu M, Ersöz R, Erken E. The association between HLA B5 and ocular involvement in Behçet's disease in southern Turkey. *Acta Ophthalmol.* 1992; 70: 786-789

- 99 Stübiger N, Kötter I, Deuter C, Zierhut M. Morbus Behçet: Uveitis-Therapie mit Interferon alfa-2a – prospektive klinische (Pilot-) Studie an 33 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218:768-773
- 100 Stübiger N, Kötter I, Zierhut M. Complete regression of retinal neovascularisation after therapy with interferon alfa in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1437-1438
- 101 Süllü Y, Öge I, Erkan D, Aritürk N, Mohajeri F. Cyclosporin A therapy in severe uveitis of Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:96-99
- 102 Suhler, E.B., Smith, J.R., Wertheim, M.S., Lauer, A.K., Kurz, D.E., Pickard, T.D., Rosenbaum, J.T. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis. Preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 903–912
- 103 Tarasova LN, Kudriashova Iu I. Clinical picture of pure corneal ulcers of different localizations. *Vestn oftalmol* 1999; 115:29-31
- 104 Thach BT, Cummings NA. Behçet's syndrome with "aphthous colitis". *Arch Intern Med* 1976; 136:705-9
- 105 The Behçet's Disease Research Committee of Japan: Skin hypersensitivity to streptococcal antigens in Behçet's disease – a multicenter study. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 506-511
- 106 Toker E, Kazokoglu H, Acar N. High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:521-3
- 107 Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behçet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986; 278:335-6
- 108 Tugal-Tutkun, I., Güney-Tefekli, E., Urgancioglu, M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet's uveitis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244: 1692–1695
- 109 Tugal-Tutkun, I., Mudun, A., Urgancioglu, M., Kamali, S., Kasapoglu, E., Inanc, M., Gu" I, A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2478–2484
- 110 van Laar, J.A.M., Missotten, T., van Daele, P.L.A., Jamnitski, A., Baarsma, G.S., van Hagen, P.M. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 565–566



- 111 Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's Disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54:213-20
- 112 Vernon-Roberts B, Barnes CG, Revell PA. Synovial pathology in Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1978, 37:139-145
- 113 Verpillieux MP, Bastuji-Garin S, Revuz J. Comparative analysis of severe aphthosis and Behçet's disease: 104 cases. *Dermatology* 1999; 198:247-51
- 114 Wechsler B, Du LT, Kieffer E. Cardiovascular manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999, 150:542-54
- 115 Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:39-45
- 116 Yamashita N. Hyperreactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behçet's disease. *Intern. Rev. Immunol.* 1997; 14: 11-19
- 117 Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı S, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdarogul S, Ersanli M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 783-789
- 118 Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology. Vol. Two.* London: Mosby, 1998:26.1
- 119 Yazici, H., Pazarli, H., Barnes, C.G., Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Silman A., et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 281–285
- 120 Yurdakul, S., Mat, C., Tuzun, Y., Ozyazgan, Y., Hamuryudan, V., Uysal, O., Senocak, M., Yazici, H. A double-blind trial of colchicines in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2686–2692
- 121 Zierhut M, Saal J G, Pleyer U, Kötter I, Dürk I, Fierlbeck G. Behçet's disease. Epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients. *Germ. J. Ophthalmol.* 1995; 4: 246-251
- 122 Zouboulis C, Büttner P, Djawari D, Kirch W, Keitel W, Garbe K, von Keyserlingk-Eberius H-J, Orfanos C E. HLA-Muster bei Morbus Adamantades-Behçet in Deutschland. *Hautarzt* 1993; 44: 81-85

- 123 Zouboulis C, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl P K, Ochsendorf F R, keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick H P M, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos C E. Epidemiological features of adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Medical Journal* 1997; 6: 411-422
- 124 Zouboulis C. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150:488-98

## 7. Danksagung

Frau Prof. Dr. Ina Kötter danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Christoph Deuter danke ich für die hilfsbereite Unterstützung bei dieser Dissertation. Er stand mir für meine Fragen immer geduldig zur Verfügung. Ich danke ihm für konstruktive Hinweise und Verbesserungsvorschläge.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. Reinhard Vonthein für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

## 8. Lebenslauf

Name:	Antje Möhle	
Geburtsdatum:	22. August 1982	
Geburtsort:	Freudenstadt	
Eltern:	Dr. Dieter Möhle, Studiendirektor Ingrid Möhle, Pharmazeutisch-Technische-Assistentin	
Schulbildung:	1989 - 1993	Besuch der Lemberggrundschule in Nagold
	1993 - 2002	Besuch des Otto-Hahn-Gymnasiums in Nagold
	21. 06. 2002	Abitur
Auslandsaufenthalte:	1998	Schüleraustausch mit Longwy/ Frankreich
	2000	Schüleraustausch mit Arizona/ USA
Studium:	WS 02/03 – WS 04/05	Vorklinischer Studienabschnitt der Universität Tübingen in Zahnmedizin
	23. 09. 03	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	23. 03. 05	Zahnärztliche Vorprüfung
	SS 05 – WS 07/08	Klinischer Studienabschnitt der Universität Tübingen in Zahnmedizin
	28. 05. 08	Zahnärztliche Prüfung
	02. 06.08	Approbation als Zahnärztin
Promotion:	seit Mai 2008	Arbeit an der Dissertation
Arbeitsverhältnis	seit Dezember 2008	Arbeit als Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Pastor in Beilstein