

# Behçet- und Cogan-Syndrom

Die Vaskulitiden variabler Gefäße

## Behçet's and Cogan's Syndromes

The Variable Vessel Vasculitides

### Autor

Ina Kötter<sup>1, 2</sup>

### Institute

- 1 Department of Internal Medicine III, Division of Rheumatology and Inflammatory Rheumatic Diseases, University Hospital Hamburg Eppendorf, Germany
- 2 Rheumatology and Immunology, Klinikum Bad Bramstedt GmbH, Bad Bramstedt, Germany

### Schlüsselwörter

Behçet, Cogan, Pathogenese, Diagnose, Therapie

### Key words

Behçet, Cogan, pathogenesis, diagnosis, treatment

online publiziert 02.11.2022

### Bibliografie

Akt Rheumatol 2023; 48: 43–49

DOI 10.1055/a-1927-0406

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Ina Kötter  
University Hospital Hamburg Eppendorf  
Center of Internal Medicine  
Nephrology and Rheumatology  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
Germany  
Tel.: 040741054368, Fax: 040741046695  
i.koetter@uke.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Behçet- und das Cogan-Syndrom bilden zusammen die Gruppe der Vaskulitiden der variablen Gefäße nach der Chapel-Hill Nomenklatur. Sie können Arterien und Venen jeder Größe betreffen. Wie die Bezeichnung „Syndrom“ bei beiden Krankheitsbildern bereits widerspiegelt, können beide individuell sehr unterschiedliche Symptome bieten. Beide zählen formal zu den seltenen Erkrankungen, wobei das Cogan-Syndrom mit der Beschreibung von lediglich einigen hundert Fällen weltweit deutlich seltener als das Behçet-Syndrom ist. Für letzteres gibt es Diagnose- und Klassifikationskriterien, und auch europäische (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) Therapieempfehlungen. Symptomatologie, Diagnostik und Therapie, aber auch einige Überlegungen zur Pathogenese dieser beiden Vaskulitiden werden im Folgenden beleuchtet.

### ABSTRACT

Behçet's syndrome and Cogan's syndrome constitute the group of variable vessel vasculitides in the Chapel-Hill Nomenclature. They involve arteries and veins of all sizes. As reflected in the name "syndrome", both diseases can manifest with different individual symptoms. Both formally are rare diseases, but the Cogan syndrome is much rarer than Behçet's. For the latter, there are diagnosis and classification criteria as well as European (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) treatment recommendations. The symptomatology, diagnostic measures and treatment as well as some considerations about pathogenesis will be discussed in this article.

## Einleitung

Das Behçet-Syndrom (BS) ist benannt nach dem türkischen Dermatologen Hulusi Behçet, der den Symptomenkomplex aus oralen Aphthen, Hauteffloreszenzen und Uveitis erstmals als eigene Entität auffasste und beschrieb [1]. In der internationalen Literatur wird

auch oft vom Morbus Adamantiades-Behçet gesprochen, da der griechische Ophthalmologe Benediktos Adamantiades bereits vor H. Behçet im Jahr 1930 einen Fall mit dem Krankheitsbild beschrieb [2]. In der Chapel Hill Nomenklatur für Vaskulitiden wird das Behçet-Syndrom als Vaskulitis variabler Gefäße klassifiziert [3], da diese

Systemerkrankung sowohl Arterien, als auch Venen aller Kaliber betreffen kann. Das Cogan-Syndrom (CS) ist die zweite Erkrankung, die dieser Gruppe zugerechnet wird. Es ist benannt nach dem amerikanischen Ophthalmologen David G. Cogan, der 1949 vier Fälle einer „nichtsypilitischen interstitiellen Keratitis mit vestibuloauditorischen Symptomen“ beschrieb [4, 5].

## Epidemiologie

Die Prävalenz des *Behçet-Syndroms* in Deutschland wird in der deutschstämmigen Bevölkerung mit ca. 0,8/100.000 angegeben, in der türkischstämmigen Bevölkerung in Deutschland mit ca. 45/100.000 [6, 7]. In der Türkei selber gibt es Regionen, in denen die Häufigkeit bei bis zu 420 Fällen/100.000 Einwohner liegt. Am häufigsten ist es in Ländern entlang der früheren Seidenstraße, also im Mittelmeerraum, Asien und Nordafrika. Das Geschlechterverhältnis liegt in Deutschland bei 1:1, in anderen Ländern bei 3:1 (Männer/Frauen). Das Alter bei Erstmanifestation liegt bei durchschnittlich 25–30 Jahren. Generell kann man sagen, dass der Verlauf am schwersten ist, wenn die Erkrankung sich früh bei jungen Männern manifestiert.

Für das *Cogan-Syndrom* sind bis heute bis ca. 380 Fälle beschrieben. Angaben zur Prävalenz und Geschlechterverteilung liegen nicht vor. Die Erstmanifestation liegt meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Interessant ist, dass unter den bisher beschriebenen ca. 350 Fällen 30 mit einer Überlappung zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) waren [8, 9].

## Pathogenese

Es wird postuliert, dass das *Behçet-Syndrom* eine Zwischenstellung zwischen den klassischen mit HLA-Klasse II Antigenen assoziierten Autoimmunerkrankungen mit Autoantikörpern (Rheumatoide Arthritis/Rheumafaktor, Kollagenosen/Antinukleäre Antikörper (ANA)) und den monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen mit Aktivierung des angeborenen Immunsystems und des Inflammasoms (bekanntestes Beispiel ist das Familiäre Mittelmeerfieber) einnimmt [10]. Es gibt eine enge Verwandtschaft zu anderen HLA-Klasse-I assoziierten Erkrankungen wie der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, den Spondyloarthritis, und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die wesentliche genetische Assoziation besteht mit dem HLA-Klasse-I Antigen HLA-B51, das bei ca. 70 % der Patienten in den „Seidenstraßen-Ländern“ nachgewiesen werden kann (dort tragen aber auch 18–25 % der gesunden Bevölkerung dieses Merkmal), sowie bei ca. 40 % der Patienten in Deutschland und Westeuropa (hier wird dieses Antigen bei ca. 7–9 % der gesunden Bevölkerung gefunden). Es gibt noch weitere genetische Assoziationen, wie zum Beispiel eine Häufung des HLA-Klasse I Antigens A26, im Gen, das für ERAP1, eine Endopeptidase, welche die Peptide auf die passende Größe für die Präsentation als Antigen im HLA-Molekül zurechtscheidet, eine Mutation im IL-12/23 Rezeptoren, oder im Gen, das für IL-10 codiert [11].

Neben der Genetik spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle, hier wurden vor allem diverse bakterielle Antigene als potentielle Aktivoren des angeborenen Immunsystems und Trigger der Erkrankung identifiziert. Auch Veränderungen des Mikrobioms werden als Auslöser bei entsprechender genetischer Grundlage diskutiert [12]. Eine aktuelle Hypothese zur Pathogenese der Erkrankung sieht das BS als „MHC-I-O-pathie“, also eine Verursachung durch

Besonderheiten des assoziierten HLA-Klasse-I Moleküls [13]. Derartige Besonderheiten wie Fehlfaltungen des Moleküls sind vor allem für das mit den Spondyloarthritis assoziierte HLA-B27 bereits beschrieben [14]. Die Pathogenese des BS ist also multifaktoriell und es besteht eine starke Assoziation mit HLA-Klasse-I Antigenen.

Für die *Pathogenese des Cogan-Syndroms* gibt es deutlich weniger Hypothesen. Histologisch findet sich eine Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. Serologisch finden sich häufig Antikörper gegen Antigene aus dem Innenohr, Hitzeschock-Protein 70 (HSP 70) oder auch das „Cogan-Peptid“ (CD148/Connexin 26 Homolog), sowie selten p-ANCA. Am ehesten handelt es sich hier jedoch um sogenannte „Bystander Effekte“ [15–17].

## Klinische Manifestationen, Diagnostik

Beim *Behçet-Syndrom* können prinzipiell fast alle Organe in Mitleidschaft gezogen werden, dies geschieht jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit und bezieht sich fast immer auf eine Inflammation arterieller oder venöser Gefäße. Am häufigsten sind die rezidivierenden oralen Aphthen, die in ca. 90–95 % der Patienten bei der Erstdiagnose vorhanden sind. Genitale Aphthen finden sich in unserer Patientenkollektive in 30 % (Literatur: circa 60–80 %). Am zweithäufigsten sind die Hauteffloreszenzen in 50 % (47–94 %), meist sterile Papulopusteln/Pseudofollikulitiden, seltener multiple rez. Erythema nodosum, gefolgt von einer Oligoarthritis meist der unteren Extremität in 50 % (44–69 %) der Fälle. Ähnlich häufig ist mit 45 % (44–79 %) die Augenbeteiligung, meist eine Panuveitis mit okklusiver retinaler Vaskulitis. In einer Minderheit der Patienten beschränkt sich die okuläre Entzündung auf den vorderen Augenabschnitt im Sinne einer isolierten Uveitis anterior. Im Falle der retinalen Vaskulitis droht ein irreversibler Visusverlust, so dass eine rasche und effektive Therapie erforderlich ist.

Bei den vaskulären Manifestationen handelt es sich meist um venöse Thrombosen oder Thrombophlebitiden der Extremitätenvenen (27 % vaskuläre Manifestationen im Verlauf der Erkrankung). Gefürchtet ist die Bildung intracardialer Thromben. Eine thrombophile Diathese im eigentlichen Sinne liegt den Thrombosen meist nicht zugrunde, wenn zusätzlich zum Beispiel eine Faktor V Leiden Mutation vorhanden ist, erhöht das allerdings das die eigentlich durch die Inflammation bedingte Thromboseneigung erheblich. Arterielle Manifestationen (meist Aneurysmen von Extremitätenarterien unter dem Bild einer Claudicatio oder im Falle der Pulmonalarterien auch mit Hämoptysen, sowie auch Aneurysmen der Coronararterien kommen vor) sind jedoch zum Glück eher selten (20 % der vaskulären Manifestationen). Die pulmonalarteriellen Aneurysmen sind allerdings potenziell lebensbedrohlich. Eine gastrointestinale Beteiligung mit Ileitis terminalis und aphthöser Colitis ist mit ca. 5 % (3–30 %) selten und klinisch sowie histologisch meist nicht von einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zu unterscheiden. Das zentrale Nervensystem ist in 10 % (3–30 %) der Fälle betroffen. Meist kommt es zu einer Hirnstammenzephalitis mit charakteristischer Klinik und MRT, es gibt jedoch auch pseudotumoröse Inflammationen im Großhirn, die letztlich ohne Biopsie nicht von einem Malignom/Lymphom zu unterscheiden sind, und eine Meningoenzephalitis mit massiver Erhöhung neutrophiler Granulozyten im Liquor, was die Differenzialdiagnose zu bakteriellen Meningitiden erschwert. Die vorgenannten ZNS Manifestationen werden auch als pa-

renchymatöse ZNS Beteiligung bezeichnet, während die Sinusvenenthrombosen (ca. 20 %) als vaskuläre ZNS-Manifestationen klassifiziert werden. Im Liquor können bei der parenchymatösen ZNS Beteiligung auch oligoklonale Banden gefunden werden, was die Differenzialdiagnose zur Multiplen Sklerose (MS) erschwert. Seltener ist eine Beteiligung des peripheren Nervensystems mit ca. 3,9 % aller Neuro-Behçet-Fälle [18–20]. Meist handelt es sich um eine Polyneuropathie.

Weitere seltene Organmanifestationen sind eine Epididymitis (4–31 %) und audiovestibuläre Symptome. Relativ pathognomonisch ist das Vorhandensein des Pathergie-Phänomens. Hierbei handelt es sich um das Auftreten einer Papulopustel nach intrakutanem Nadelstich, oftmals beobachten die Patienten auch das Auftreten Papulopusteln nach Hautverletzungen oder Blutentnahmen. Der Pathergie-Test, der Versuch der Provokation einer solchen Papulopustel durch einen intracutanen Einstich mit einer 25 G Kanüle an der Unterarminnenseite- die Ablesung erfolgt nach 24 bis 48 Stunden- ist bei ca. 15 % (15–30 %) der Patienten positiv. Ein Pathergie-Phänomen wird allerdings auch bei entzündlichen Darmerkrankungen und der chronisch-myeloischen Leukämie hin und wieder beobachtet.

Es werden unterschiedliche Phänotypen des Behçet-Syndroms beschrieben, so ist die Augenbeteiligung mit der parenchymatösen ZNS Beteiligung sowie mit dem männlichen Geschlecht und HLA-B51 assoziiert, und die vaskulären Manifestationen miteinander, d. h. die häufigeren venösen mit den selteneren arteriellen [21, 22]. Es kommen auch isoliert mucocutane Verläufe vor, die wiederum oft mit den Arthritiden assoziiert sind.

Seit 1990 gibt es Klassifikationskriterien für das Behçet-Syndrom [23] (► **Tab. 1**), die als *conditio sine qua non* das Vorhandensein rezidivierender oraler Aphthen fordern, und zwei zusätzliche typische Manifestationen, um so die Vergleichbarkeit der Patienten in klinischen Studien zu gewährleisten. Die Sensitivität dieser Kriterien liegt allerdings nur bei 85 %, die Spezifität bei 96 %.

Im Jahr 2014 wurden neue Diagnosekriterien für das BS publiziert, die ein Punktesystem verwenden, und die für das BS spezifischsten Symptome zu einer Punktesumme addieren [24]. Es wurde ein Grenzwert von 4 Punkten festgelegt, ab dem das BS wahrscheinlich bzw. sicher ist. Diese Diagnosekriterien sind deutlich sensibler zur Erfassung von auch frühen („inkompletten“) BS Fällen, allerdings auf Kosten der Spezifität (Sensitivität 95 %, Spezifität 90 %) (► **Tab. 2**). So könnte man zum Beispiel einen Patienten mit Ileitis terminalis, Uveitis anterior und Erythema nodosum sowie

Oligoarthritis mit diesen Kriterien auch als sicheres Behçet-Syndrom diagnostizieren.

Letztlich muss die Diagnose klinisch durch mit der Erkrankung vertraute Mediziner (Rheumatologen, Dermatologen, Ophthalmologen, Neurologen) gestellt werden, es gibt keine Laborparameter, die die Diagnosefindung unterstützen. Insbesondere ist HLA-B51 *nicht* für die Diagnosestellung geeignet, es hat lediglich prognostische Bedeutung.

Eine Vorstellung beim Ophthalmologen sollte einmalig bei Erst-diagnose und im Verlauf ggf. bei Visusstörungen oder anderen auf eine Augenbeteiligung hindeutenden Symptomen erfolgen. Weiterführende Bildgebung und invasivere Diagnostik sollten nur gezielt durchgeführt werden. Eine MRT Angiografie des ZNS und eine Liquorpunktion sind bei neurologischen Symptomen sinnvoll. Ein CT Thorax/PET CT ist bei B- Symptomatik, Fieber oder erhöhten serologischen Entzündungszeichen zum Ausschluss einer Großgefäßvaskulitis und vor allem auch pulmonalarterieller Aneurysmata wichtig. Eine Koloskopie empfiehlt sich bei abdominalen Schmerzen oder gastrointestinaler Blutung, aber auch bei Patienten mit lediglich mukokutanen und artikulären Symptomen zum Ausschluss einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) als Ursache.

Beim *Cogan-Syndrom* bestehen Systemische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Leistungsknick, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie, Arthralgien, Myalgien bei ca. 50 %, meist verursacht durch eine Vaskulitis der großen und mittelgroßen Gefäße [17]. Am Auge kommt neben der interstitiellen Keratitis auch eine Episkleritis, Skleritis, Chorioiditis, Panuveitis und retinale Vaskulitis vor. Audiovestibulär kommt es zu einem zumeist zunächst einseitigen Hörverlust, Schwindel, Tinnitus, Übelkeit, Ataxie oder Oszillopsie. Eine Innenohrschwerhörigkeit kommt bei 30–50 % der Patienten vor. Vaskuläre Symptome/Manifestationen sind eine Aortitis, Aneurysmen der Aorta oder anderer großer Arterien, eine koronare Angiitis, mesenteriale Vaskulitis oder Thrombose, sowie eine Glomerulonephritis.

Neurologische Symptome äußern sich im Bereich des ZNS als Ischämie (Apoplex) bei ZNS Vaskulitis, Sinusvenenthrombose, intrakranielle Aneurysmen, Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Hirnstammdysfunktion, Opticusneuropathie, oder auch Myelitis transversa. Das ZNS war in einer größeren Kohorte in 51 % der Fälle betroffen [25].

► **Tab. 1** Klassifikationskriterien des BS von 1990.

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

► **Tab. 2** Diagnosekriterien des BS von 2014.**a**

Symptom	Punkte
Augenläsionen	2
Genitale Aphthen	2
Orale Aphthen	2
Hautläsionen	1
Neurologische Manifestationen	1
Vaskuläre Manifestationen	1
Pathergie	1 (optional, Extra Punkt möglich)

**b Verteilung der Scores für die Diagnosekriterien des BS bei Patienten und Kontrollen. Ab 4 Punkten kann die Diagnose gestellt werden.**

Score	Prozent Fälle	Prozent Kontrollen	Plausibilität des Behçet	Einfache Klassifikation
< 1	< 1	11	Fast sicher kein Behçet	Kein Behçet
2	1	72	Behçet sehr unwahrscheinlich	
3	4	9	Behçet möglich, aber unwahrscheinlich	Behçet
4	14	5	Wahrscheinlicher Behçet	
5	32	3	Sehr wahrscheinlich Behçet	
≥ 6	48	< 1	Fast sicher Behçet	

► **Tab. 3** Typisches und atypisches Cogan Syndrom.

TYPISCHES CS	ATYPISCHES CS
Interstitielle Keratitis	Anderweitige Augenentzündungen (z. B. Uveitis, Skleritis)
Audiovestibuläre Symptome	Progredienter Hörverlust
Intervall zwischen den beiden og. < 2 Jahre	Intervall dazwischen > 2 Jahre
	Systemische Manifestationen

Bei Beteiligung des peripheren Nervensystems handelt es sich um Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex, Hirnnerven-Neuropathie, Diplopie, oder auch eine Myopathie. Das periphere NS war in einer größeren Kohorte in 49 % betroffen. Wichtig ist, dass in ca. 10 % der Fälle eine Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen besteht [8, 9].

Essenziell ist hier die ophthalmologische Diagnostik und genaue Klassifikation der okulären Manifestation, sowie die HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Audiogramm, auch als Ausgangsbefund/Verlaufskontrolle. Wichtig ist zudem ein MRT des Kopfes mit Kontrastmittel mit der Frage nach ZNS Vaskulitis, aber auch entzündlichen Veränderungen im Innenohr [26].

Man unterscheidet ein typisches von einem atypischen Cogan Syndrom (CS) (► **Tab. 3**).

Ein MRT Aorta/CT Thorax und Abdomen zu Ausschluss einer Großgefäßbeteiligung sollten insbesondere bei systemischen Symptomen erfolgen.

Bei Symptomatik, die auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems hindeutet, empfiehlt sich eine neurologische Vorstellung mit elektrophysiologischer Diagnostik.

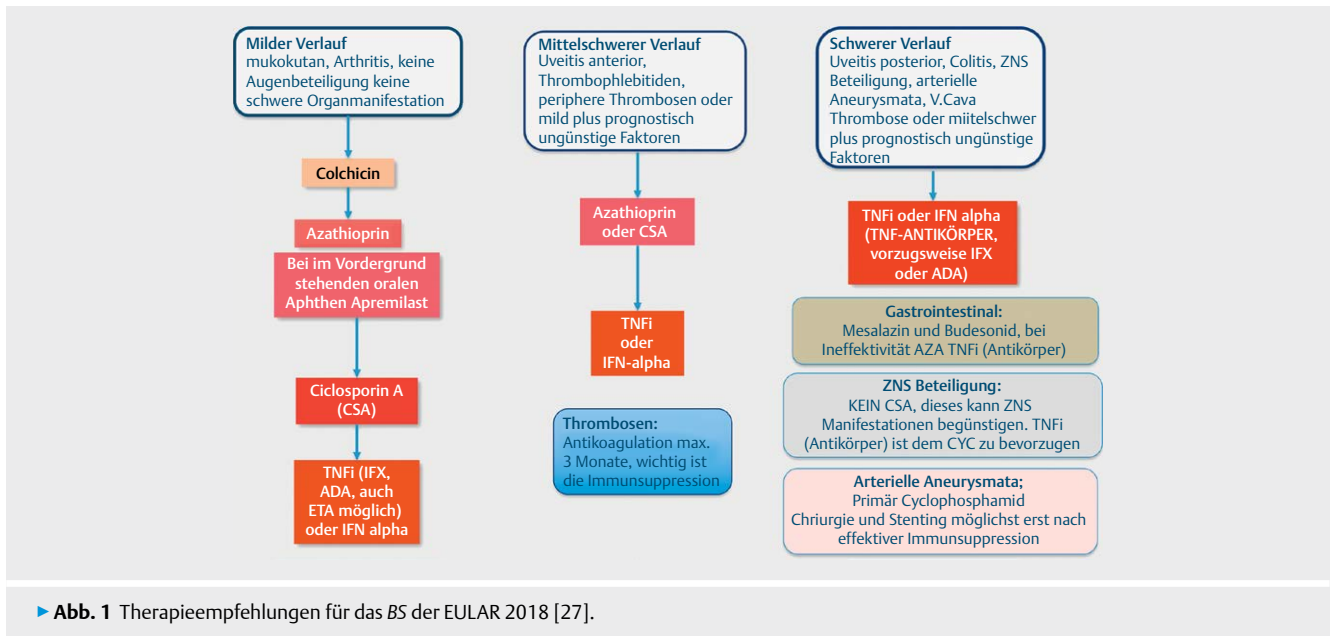
## Therapie

Die EULAR hat 2018 eine aktualisierte Version der Therapieempfehlungen für das BS herausgegeben [27] (► **Abb. 1**).

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Organmanifestationen und prognostischen Faktoren. So ist die Prognose insbesondere dann ungünstig, wenn junge Männer erkranken ( $\leq 24$  Jahre), die Krankheitslast ist am Anfang der Erkrankung höher, als im späteren Verlauf, und häufige Rezidive verschlechtern die Prognose erheblich (insbesondere bei Augenbeteiligung, ZNS-Beteiligung und vaskulären Manifestationen) [28].

Wie bei vielen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dienen Glukokortikosteroide bei BS der Remissionsinduktion, werden aber nach Möglichkeit rasch durch andere Immunsuppressiva ersetzt und im Verlauf ausgeschlichen.

Bei dem in unseren Breiten relativ häufigen mucocutanen Phänotyp (mit oder ohne Arthritis) wird Colchicin in einer Dosierung von  $2 \times 0,5$  mg bis  $2 \times 1$  mg tgl. eingesetzt, es handelt sich hier um eine langfristige Dauertherapie, die im Idealfall eine Remission aufrechterhält. Bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit kommen Azathioprin (2 mg/kg KG) oder alternativ Ciclosporin A (3 mg/kg KG) zum Einsatz. Bei letzterem ist zu beachten, dass es keinesfalls bei Patienten gegeben werden sollte, die eine ZNS-Beteiligung haben oder hatten, da es diese aus noch unbekannten Gründen begünstigt. Seit 2021 ist Apremilast in einer Dosierung von  $2 \times 30$  mg oral einschleichend aufgrund einer großen randomisierten internationalen und multizentrischen Studie zur Behandlung der oralen Aph-



then zugelassen [29] und dürfte nun noch vor Azathioprin zum Einsatz kommen. Für die Wirksamkeit von Apremilast bei Arthritis und cutanen Symptomen gibt es allerdings im Gegensatz zu Colchicin und Azathioprin bislang keine belastbaren Daten. Ultima ratio ist hier der Einsatz von TNF-alpha Antagonisten wie Etanercept, Infliximab oder Adalimumab.

Der vaskuläre Phänotyp wird mit Azathioprin oder Ciclosporin A behandelt, bei Ineffektivität kommt auch hier ein TNF-alpha-Antikörper zum Einsatz. Bei pulmonalarteriellen Aneurysmen wird zur Remissionsinduktion Cyclophosphamid in Form einer i. v. Stoßtherapie nach dem NIH-Schema empfohlen (750 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen, 6–12x). Wichtig ist hier, dass eine langfristige Antikoagulation bei venösen Thrombosen nicht empfohlen wird, da Rezidive ausschließlich durch die effektive Immunsuppression, nicht aber durch eine formal adäquate Antikoagulation verhindert werden, und bei parallel vorliegenden arteriellen Manifestationen oder retinaler Vaskulitis bzw. ZNS Vaskulitis auch Blutungskomplikationen zu befürchten sind.

Bei der Augenbeteiligung muss man zwischen der reinen anterioren Uveitis und der Pan- bzw. posterioren Uveitis mit retinaler Vaskulitis unterscheiden. Die erstere ist nicht unmittelbar visusbedrohend und wird primär neben Lokaltherapeutika (steroidhaltige Augentropfen) mit Azathioprin oder Ciclosporin A behandelt. Bei visusbedrohenden Manifestationen einer posterioren Uveitis wird primär ein TNF-alpha-Antikörper eingesetzt. Hier ist seit wenigen Jahren Adalimumab zugelassen [30] und wird zukünftig dem noch in den EULAR Empfehlungen aufgrund des größeren Erfahrungsschatzes vorrangig erwähnten Infliximab gegenüber zu bevorzugen sein. Alternativ kann Interferon-alpha eingesetzt werden, zum Beispiel bei Ineffektivität der TNF-Antagonisten oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Bei ZNS Beteiligung werden primär hochdosierte Glukokortikosteroide (GC) eingesetzt, dem Remissionserhalt dient Azathioprin (AZA) oder Methotrexat (MTX). Bei Ineffektivität kommt der TNF-

alpha Antikörper Infliximab zum Einsatz, in einer relativ hohen Dosierung von 5 bis max. 10 mg/kg KG alle 4 Wochen i. v. Im Verlauf versucht man über die subkutane Gabe eines TNF Antikörpers auf ein anderes Immunsuppressivum wie MTX oder AZA umzustellen.

Die gastrointestinale Beteiligung wird ähnlich wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen behandelt, primär mit GC und Mesalazin, bei Ineffektivität mit Azathioprin und als ultima ratio mit TNF-alpha Antikörpern, vorzugsweise Infliximab oder Adalimumab.

Epididymitiden sprechen meist gut auf die gleiche Therapie an, wie die mucocutanen Manifestationen, und die audiovestibulären Manifestationen und die des peripheren Nervensystems werden wie eine ZNS Beteiligung behandelt.

In therapierefraktären Fällen wird in letzter Zeit erfolgreich Tocilizumab eingesetzt, hier fehlen jedoch noch prospektive Studien [31].

Zu beachten ist, dass formal alle empfohlenen Therapien für das BS nicht zugelassen sind, mit Ausnahme von Apremilast für die oralen Aphthen und Adalimumab für die schwere Uveitis posterior.

Die Therapie des *Cogan-Syndroms* ist aufgrund seiner Seltenheit viel weniger gut standardisiert. Es gibt keine Therapiestudien, die größte Fallübersicht auch mit Bezug auf die Therapie und deren Ansprechen stammt aus dem Jahre 2017 von der französischen Vaskulitis-Studiengruppe [8]. Wie bei vielen akuten, die Organfunktion bedrohenden Vaskulitiden wird zunächst hochdosiert und intravenös mit Glukokortikosteroiden (250 bis 1000 mg tgl. für 3 Tage) behandelt. Zur Remissionsinduktion sind entweder Cyclophosphamid nach dem NIH Schema (intravenös 15 mg/kg KG alle 4 Wochen bzw. 750 mg/m<sup>2</sup>) oder hochdosiert Infliximab (mindestens 5 mg/kg KG alle 4 Wochen i. v.) geeignet. Die Daten der französischen Vaskulitis-Studiengruppe legen nahe, dass Infliximab hier dem Cyclophosphamid bezüglich des Erhaltes der audiovestibulären Funktion überlegen ist. Die Dauer der Remissionsinduktion hängt vom klinischen Ansprechen ab. Die Glukokortikosteroide werden reduziert und möglichst im Verlauf ganz ausgeschlichen.



Der Remissionserhalt erfolgt für mindestens 12 Monate mit Azathioprin oder Methotrexat, bei Unverträglichkeiten kommen alternativ auch Mycophenolat oder Leflunomid in Frage. Bei Therapie-refraktärität auf die vorgenannten kommt alternativ zur Remissionsinduktion auch Tocilizumab in Frage, für das es einige positive Fallberichte und Fallserien gibt [32, 33]. Bei schwangeren Patientinnen wurde auch Certolizumab pegol erfolgreich eingesetzt [34]. Leider kommt es in vielen Fällen (20 % bis 70 %, je nach Art der remissionsinduzierenden Therapie in der Französischen Vaskulitis-Studiengruppe) trotz der Therapie zu einem Hörverlust, der dann mit einem Cochlear Implant zumindest partiell ausgeglichen werden kann [35, 36].

## Zusammenfassung

Das Behçet- und das Cogan-Syndrom als Vertreter der Vaskulitiden variabler Gefäße bieten einen vielfältigen Symptomenkomplex, beiden ist gemeinsam, dass sie vor allem auch eine Augenbeteiligung und eine Beteiligung großer Gefäße (arteriell und venös) verursachen können, und auch eine Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems. Während beim Behçet-Syndrom Haut- und Schleimhautsymptome fast pathognomonisch sind, gibt es diese beim Cogan-Syndrom nicht. Beide Erkrankungen sind selten, was die korrekte Diagnosestellung zusätzlich erschwert. Für das Behçet-Syndrom gibt es eindeutige Klassifikations- und Diagnosekriterien, sowie auch EULAR-Therapieempfehlungen, was den Umgang mit dem Krankheitsbild deutlich erleichtert, auch wenn viele der empfohlenen Therapien formal nicht für diese Indikation zugelassen sind. Beim Cogan-Syndrom sind die eingesetzten Medikamente sehr ähnlich. Letztlich ist es bei beiden Erkrankungen sinnvoll, die Patienten auch an interdisziplinäre Zentren mit einer entsprechenden Spezialisierung anzubinden, auch um über das Einbringen der Patienten in Register und Klinische Studien zu einer besseren Klassifikation und Therapieempfehlungen beizutragen.

## Interessenkonflikt

Vortragshonorare, Reisekosten: Abbvie, Amgen, Boehringer, GSK, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Sobi

## Literatur

- [1] Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wschr* 1937; 105: 1152–1157
- [2] Adamantiades B. A case of relapsing iritis with hypopion (in Greek). *Archia Iatrikis Etairas* (Proceedings of the Medical Society of Athens) 1930. doi:586-539
- [3] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 603–606
- [4] Norton EW, Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms; a long-term follow-up. *AMA Arch Ophthalmol* 1959; 61: 695–697

- [5] Cogan DG. Nonsyphilitic interstitial keratitis with vestibuloauditory symptoms; report of four additional cases. *Arch Ophthalmol* 1949; 42: 42–49
- [6] Mahr A, Maldini C. [Epidemiology of Behçet's disease]. *Rev Med Interne* 2014; 35: 81–89
- [7] Altenburg A, Mahr A, Maldini C et al. [Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades-Behçet disease in Germany : Current data]. *Ophthalmologie* 2012; 109: 531–541
- [8] Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 1219–1223
- [9] Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL et al. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 483–488
- [10] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: e297
- [11] Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune Regulatory Genes Are Major Genetic Factors to Behçet Disease: Systematic Review. *The open rheumatology journal* 2018; 12: 70–85
- [12] Tong B, Liu X, Xiao J et al. Immunopathogenesis of Behçet's Disease. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 665
- [13] McGonagle D, Aydin SZ, Gul A et al. Reply to: Behçet's disease: an MHC-I-opathy? *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: 6
- [14] Gul A, Ohno S. HLA-B \* 51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20: 37–43
- [15] Bhandari GS, Duggal L, Jain N et al. Cogan syndrome: An autoimmune eye and ear disease with systemic manifestations. *Natl Med J India* 2019; 32: 349–351
- [16] Kamakura T, Lee DJ, Herrmann BS et al. Histopathology of the Human Inner Ear in the Cogan Syndrome with Cochlear Implantation. *Audiol Neurotol* 2017; 22: 116–123
- [17] Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome – pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 351–354
- [18] Kotter I. Behçet's syndrome: Current diagnostics and treatment. *Z Rheumatol* 2020; 79: 873–882
- [19] Kotter I, Lotscher F. Behçet's Syndrome Apart From the Triple Symptom Complex: Vascular, Neurologic, Gastrointestinal, and Musculoskeletal Manifestations. A Mini Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 639758
- [20] Yazici H, Seyahi E, Hatemi G et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 107–119
- [21] Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14: 677–689
- [22] Zou J, Luo JF, Shen Y et al. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 45
- [23] [Anonym] Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–1080
- [24] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's D The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338–347
- [25] Antonios N, Silliman S. Cogan syndrome: an analysis of reported neurological manifestations. *Neurologist* 2012; 18: 55–63
- [26] Casselman JW, Majoor MH, Albers FW. MR of the inner ear in patients with Cogan syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 131–138

- [27] Hatemi G, Christensen R, Bang D et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 808–818
- [28] Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60–76
- [29] Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 1918–1928
- [30] Merrill PT, Vitale A, Zierhut M et al. Efficacy of Adalimumab in Non-Infectious Uveitis Across Different Etiologies: A Post Hoc Analysis of the VISUAL I and VISUAL II Trials. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;. doi: 10.1080/09273948.2020.1757123: 1–7
- [31] Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behcet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 1005–1014
- [32] Padoan R, Cazzador D, Pendolino AL et al. Cogan's syndrome: new therapeutic approaches in the biological era. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 781–788
- [33] Kougkas N, Bertias G, Stratoudaki R et al. Successful treatment of Cogan's syndrome with tocilizumab. *Scand J Rheumatol* 2021; 50: 330–331
- [34] Venhoff N, Thiel J, Schramm MA et al. Case Report: Effective and Safe Treatment With Certolizumab Pegol in Pregnant Patients With Cogan's Syndrome: A Report of Three Pregnancies in Two Patients. *Front Immunol* 2020; 11: 616992
- [35] Bovo R, Ciorba A, Trevisi P et al. Cochlear implant in Cogan syndrome. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 494–497
- [36] D'Aguanno V, Ralli M, de Vincentiis M et al. Optimal management of Cogan's syndrome: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2018; 11: 1–11