

# Nové trendy v liečbe Morbus Behçet

## New Treatment Modalities in Behçet's Disease

Rajcigelová, T., Péc, J.

Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Morbus Behçet (MB) je multiorgánové ochorenie, ktoré bolo v minulosti charakterizované vysokou mortalitou. V súčasnej dobe nových poznatkov o etiopatogenéze ochorenia sa rozširujú aj možnosti liečby. Včasná diagnostika, interdisciplinárna spolupráca spolu s cieľovou terapiou, zameranou na potlačenie zápalovej odpovede, môže zvrátiť ireverzibilné poškodenie orgánov a výrazne skvalitniť život pacientov. Autori prezentujú prehľadový článok so zameraním na terapiu orálnych ulcerácií, ktoré sú najčastejšími prvými prejavmi ochorenia.

**Kľúčové slová:** Morbus Behçet, liečba, apremilast

### Abstract

Morbus Behçet (MB) is multiorgan disease, which was previously characterised by high mortality. Recently, with increasing knowledge about etiopathogenesis of the disease, new therapeutic modalities have appeared. Early diagnosis with an interdisciplinary approach and target treatment focused on the suppression inflammatory response can prevent irreversible organ damage and increase the quality of life. In this review, the authors present new possibilities of the treatment focused on the treatment of oral ulcerations, which are the first sign of the disease in the most of the cases.

**Key words:** Morbus Behçet, treatment, apremilast

### Úvod

MB je celosvetovo rozšírené ochorenie s najvyššou prevalenciou v regiónoch pozdĺž „hodvábnej cesty“, ktorá v minulosti spájala stredomorie s východnou Áziou. Najvyššia prevalencia sa popisuje najmä v Turecku a Iráne, v centrálnej Európe patrí skôr k zriedkavým ochoreniam [1, 2].

Toto ochorenie patrí medzi chronické systémové vaskulitídy s multiorgánovým postihnutím. Medzi prvé symptómy patria chronické, mimoriadne bolestivé rekurentné aftózne orálne či genitálne ulcerácie, ktoré môžu dlhodobo predchádzať orgánovému poškodeniu. Preto je kľúčová ich rýchla diagnostika, zahájenie adekvátnej terapie a svedomitý sledovanie pacienta. Okrem spomínaných mukokutánných prejavov môžu byť prítomné papulopustulózne lézie, pseudofolikulitída, prejavy podobné erythema nodosum a postihnutie iných orgánov: očí (predná, zadná uveitída, retinálna vaskulitída, zápal sklovca, hypopyon, sekundárna katarakta), kĺbov (asymetrická oligoartritída), ciev (aneurizmy, arteriálne oklúzie, venózne trombózy, varixy, hemoptýza), gastrointestinálneho traktu (aftózne ulcerácie, ktoré sa môžu vyskytnúť v priebehu celého traktu, najčastejšie sa vyskytujúce v oblasti terminálneho ilea), srdca (myokarditída, endokarditída, koronárna arteritída a vaskulitída, ochorenia chlopni), či nervového systému (meningoencefalitída, trombóza durálneho sínusu, aseptická meningitída, benigna intrakraniálna hypertenzia, ochrnutie

kraniálnych nervov, pyramídové a extrapyramídové lézie) [2, 3].

Diagnóza MB je stanovená na základe klinických prejavov, neexistujú žiadne laboratórne testy, ktoré by diagnózu potvrdili, či vyvrátili. V klinickej praxi sa najčastejšie využívajú kritéria z roku 1990 (*International Study Group (ISG)*) [4]. V roku 2006 *International Criteria for Behçet's Disease* obohatili tieto kritéria o vaskulárne prejavy a za účelom zvýšiť senzitivitu, jednotlivé prejavy obodovali [5]. Finálnu úpravu predstavil medzinárodný tím z 27 krajín v roku 2014 [6]. Diagnostické kritéria sú zhrnuté v tabuľke č.1.

Na pozadí ochorenia zohráva kľúčovú úlohu systémová vaskulitída na autoimunitnom podklade u geneticky predisponovaných pacientov. Etiopatogenéza jej vzniku nie je doposiaľ dostatočne objasnená, avšak z epidemiologických štúdií vyplýva, že za jej vznikom stojí kombinácia genetických a environmentálnych faktorov, podľa ktorých bakteriálne alebo vírusové agensy u nositeľov HLA-B51/HLA-B5 prispievajú k dysregulácii imunitnej odpovede a následným zápalovým zmenám ciev [7]. Zvýšenú náchylnosť k MB môže spôsobiť aj génový polymorfizmus génov kódujúcich cytokíny a adhézne molekuly (aminopeptidázu 1 endoplazmatického retikula (ERAP1), receptora IL-23, IL-23R/IL-12RB2, IL-10 a intracelulárnych transkripčných faktorov – STAT proteínov (*Signal Transducer and Activator of Transcription proteins*) [8, 9].

Tabuľka 1 • Kritéria pre stanovenie diagnózy Morbus Behçet

	ICBD	ISG		Body	
		Prejavy	Popis	ICBD	RICBD
		Rekurentné orálne ulcerácie	Aftózne, herpetiformné ulcerácie opakujúce sa minimálne 3x do roka	1	2
Genitálne ulcerácie	Aftózneulcerácie, jazvenie	2	2		
Očné	Predná, zadná uveitída, retinálna vaskulitída	2	2		
Kožné	Erytemanodozum, papulárne, papulopustulózne lézie, akneiformné nodozity	1	1		
Test patergie	pozitívny	1	1		
Cievne	Povrchová flebitída, HVT, arteriálna trombóza, aneurysma	1	1		
Neurologické	Meningoencefalitída, trombóza durálneho sínusu, meningitída		1		

**Vysvetlivky:** ISG - International Study Group - pre diagnózu sú potrebné orálne ulcerácie a aspoň 2 z ďalších prejavov. ICBD - International Criteria for Behçet's Disease - pre stanovenie diagnózy sú potrebné  $\geq 3$  body. RICBD - Revision of the International Criteria for Behçet's Disease - pre stanovenie diagnózy sú potrebné  $\geq 4$  body.

K prepuknutiu ochorenia môžu prispievať zmeny v orálnej, či slinnej mikrobiálnej fluóre. Podobnosť heat shock proteínov HSV1 a niektorých kmeňov streptokokov, najmä *S. sanguinis* s humánnymi heat shock proteínmi môžu navodiť skříženú imunitnú odpoveď [10, 11]. Z vírusových agensov sa v literatúre spomínajú aj vírus hepatitídy C, parvovírus, parvovírus B19, cytomegalovírus, a Epstein-Barré vírus. Z bakteriálnej riše sú to najmä už spomínané streptokoky – *S. sanguinis*, *S. oralis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *S. salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma fermentans*, *Helicobacter pylori* a *Borrelia burgdorferi* [12]. V dôsledku spomínaných stimulov dochádza k tvorbe zápalu prostredníctvom vrodeného imunitného systému, ktorý je následne udržiavaný získanými imunitnými odpoveďami. Epistatické interakcie medzi variantmi HLA-B51 a ERAP1 narúšajú homeostázu T-buniek. Dochádza k aktivácii dráh Th1 a Th17 a supresii Treg buniek. To vedie k aktivácii neutrofilov a intenzívnej infiltrácii neutrofilov do postihnutých orgánov v počiatočnom štádiu zápalu [13].

### Terapia

Vzhľadom na nepredvídateľný priebeh a heterogenitu ochorenia je liečba MB pomerne náročná, zameraná na skľudnenie akútneho prejavu a oddialenie, prípadne prevenciu relapsov. Liečba nie je uniformná, ale odvíja sa od celkového stavu pacienta, orgánového postihnutia, frekvencie a závažnosti relapsov.

Pri skorých a miernejších mukokutánných prejavoch môže byť postačujúca lokálna terapia s lokálnym anestetikom v kombinácii s antiseptikom (0,1 - 0,2 % roztok chlorhexidinu). Masť s 0,1 % triamcinolon acetátom 3-krát denne zmiernuje bolestivosť orálnych ulcerácií a napomáha hojeniu. Podobné benefity majú aj lokálne antibiotiká,

v závislosti od dostupnosti, najmä tetracyklín alebo minocyklín vo forme ústnej vody, ktoré môžu zmierniť bolestivosť orálnych ulcerácií a uľahčiť hojenie. Benefit v celkovej liečbe môže navodiť aj pentoxyfilín 1000 mg/deň, ktorý zlepšuje mikrocirkulárny prietok krvi a tkanivovú perfúziu, čím prispieva k hojeniu [12, 14]. Pri prejavoch v DÚ treba zamedziť aj mechanickému podráždeniu vplyvom potravy ako sú napríklad páľivé potraviny, ovocné šťavy, citrusy, orechy či alkoholické a sýtené nápoje [2].

V systémovej terapii sú kľúčové kortikosteroidy ako základ protizápalovej liečby v kombinácii s inými imunosupresívnymi liečivami - cyklofosamid, azatioprin, sulfasalazin, kolchicín, metotrexát či cyklosporín [2]. Účinnosť a dávkovanie systémových imunosupresív je zhrnutá v tabuľke č. 2.

Klinické a patofyziologické podobnosti medzi MB a psoriázou spolu s odhalením dôležitej úlohy TNF- $\alpha$  v imunopatogenéze ochorenia otvorili nové možnosti liečby, predovšetkým prostredníctvom anti TNF- $\alpha$  preparátov – adalimumab, etanercept, infliximab. Taktiež apremilast - špecifický inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE), ktorý sa využíva v liečbe psoriázy, sa na základe recenzií štúdií javí ako nové, účinné liečivo pre pacientov s MB s prejavmi v dutine ústnej, u ktorých zlyhala štandardná terapia [15].

PDE4 katalyzuje rozpad 3', 5' cyklického adenosin monofosfátu (cAMP), ktorého funkcia ako sekundárneho posla vedie k regulácii rôznych bunkových signálnych dráh. Degradácia cAMP závislá od PDE4 zvyšuje produkciu prozápalových mediátorov a potláča tie protizápalové. Keďže je PDE4 exprimovaná rôznymi typmi imunokompetentných buniek, inhibitory PDE4 môžu modulovať aj vrodený a získaný imunitný systém. Inhibícia PDE4 potláča funkciu Th1 a Th17 a potláča produkciu prozápalových cytokínov M1 makrofágov, na druhej strane podporuje tvorbu protizápalových cytokínov M2 makrofágov a podporuje regulačnú funkciu IL10 B-lymfocytov [16].

Tabuľka 2 • Zoznam imunosupresív používaných pri terapii Morbus Behçet

Liečivo	Dávka	Účinnosť
Prednizón	40 – 60 mg / deň	Mukokutánne prejavy (GU, OU, PPL, EN), povrchová tromboflebitída, akútna uveitída, neurologické, vaskulárne, GIT a kardiálne prejavy
Kolchicín	1 – 2 mg / deň	Mukokutánne prejavy (GU, OU, PPL), artralgia, artritída
Azatioprín	2,5 mg / kg / deň	Mukokutánne prejavy (GU, OU), artritída, uveitída, neurologické a vaskulárne prejavy, závažné GIT prejavy
Cyklofosfamid	2 mg / kg / deň	Očné prejavy, závažné vaskulárne postihnutie, neurologické a kardiálne prejavy
Metotrexát	7,5 – 20 mg / týždeň	Mukokutánne prejavy, neurologické prejavy
Cyklosporin	5 mg / kg / deň	Mukokutánne prejavy (OU, GU, PPL, EN), artritída, očné a neurologické prejavy
Talidomid	100 – 300 mg / deň	Mukokutánne prejavy (OU, GU, PPL), GIT prejavy

**Vysvetlivky:** GU - genitálne ulcerácie, OU - orálne ulcerácie, EN - erythema nodosum, GIT- gastrointestinálny trakt, PP - papulopustulózne lézie

Inhibítory PDE4 boli efektívne využité v terapii rôznych zápalových ochorení ako astma, chronická obštrukčná choroba pľúc, psoriáza, psoriatická artritída, atopická dermatitída, zápalové ochorenia čriev, reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus a neurozápaly [15].

Vzhľadom na úzke terapeutické okno preparátov s inhibítormi PDE4, ktoré vedie k ich limitácii v dávkovaní a možným nežiaducim účinkom (najmä nauzea a vracanie), sa viaceré štúdie zamerali na efektívnosť a bezpečnosť p.o. inhibítora PDE4 – apremilastu - u pacientov s MB.

Vo fáze tri klinických štúdií, multicentrická, randomizovaná, dvojitozaslepená, placebom kontrolovaná RELIEF štúdia [17] zhodnotila celkovo 207 pacientov s aktívnymi orálnymi ulceráciami aj napriek aspoň jednej predchádzajúcej liečbe, vynímajúc biologickú liečbu. Štúdia hodnotila účinnosť, tolerabilitu a bezpečnosť apremilastu po dobu 64 týždňov. V začiatkových 12 týždňoch boli pacienti rozdelení do skupín, v jednej boli pacienti liečení apremilastom 30 mg 2-krát denne p.o. a v druhej skupine bolo podávané placebo. Následne v rozšírenej fáze, po dobu ďalších 52 týždňov, všetci pacienti dostávali apremilast 30 mg 2-krát denne p.o. Po ukončení 64. týždňa liečby nasledovalo 4-týždňové sledovanie. V priebehu štúdie nebol hodnotený len počet orálnych ulcerácií, kompletná alebo čiastočná terapeutická odpoveď, ale aj pacientom hodnotená aktivita ochorenia a subjektívne ťažkosti ako bolestivosť a celkový dopad na kvalitu života.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou pre počet orálnych ulcerácií, odrážajúca ich počet v čase a ktorá zodpovedá ich relapsujúcemu priebehu. Táto bola v 12. týždni signifikantne nižšia v skupine liečenej apremilastom než v kontrolnej. Účinnosť apremilastu bola zaznamenaná už v priebehu 1. týždňa liečby, bez známok recidívy v priebehu celých 64 týždňov. V skupine primárne liečenej placebom a následne apremilastom bolo zlepšenie

porovnateľné a taktiež efekt pretrval až do 64 týždňa. Priamoúmerne s redukciovou orálnych ulcerácií klesala aj bolestivosť. Väčšina pacientov dosiahla kompletnú alebo čiastočnú remisiu ochorenia už v prvých 12-tich týždňoch, na rozdiel od kontrolnej skupiny. V poslednom týždni štúdie dosiahlo kompletnú remisiu 53,3 % a 76,0 % čiastočnú remisiu. Podobné výsledky boli zaznamenané aj v skupine primárne liečenej placebom a následne apremilastom. Kompletnú odpoveď dosiahlo 64,2 % a 83,6 % parciálnu odpoveď v 64. týždni. Dosiadnutú terapeutickú úspešnosť reflektovalo aj zlepšenie kvality života a hodnotenie celkovej aktivity ochorenia.

Počas dlhodobého užívania apremilastu neboli preukázané žiadne nové nežiaduce účinky. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky v oboch skupinách, v takmer v identickom zastúpení, patrila diareja, nauzea, bolesti hlavy či vírusové a bakteriálne infekty horných dýchacích ciest. Závažné nežiaduce účinky boli popísané v 9,1 % prípadov, všetky sa vyskytli po 12. týždni užívania apremilastu. V skupine začínajúcej s placebom sa zaznamenalo zhoršenie MB prejavujúce sa opuchom ľavej hornej končatiny v dôsledku ischemickej myozitídy spôsobenej trombózou malej svalovej artérie, rakovina endometria, herpes zoster, infekčná kolitída, vaginálna striktúra a vestibulárna neuritída a v skupine liečenej od začiatku apremilastom bola popísaná apendicitída, arteriálna trombóza, rakovina prsníka, bronchitída, dislokácia kĺbov, tuberkulóza lymfatických uzlín, migréna, myozitída, akútna pankreatitída, dopravná nehoda a zlomenina tíbie. Z vyššie popísaných nežiaducich účinkov, bola rakovina endometria, herpes zoster a tuberkulóza lymfatických uzlín vyhodnotená ako priamy následok liečby apremilastom.

Efektívnosť apremilastu potvrdzuje aj postupné zhoršovanie a recidíva orálnych ulcerácií, a teda aj opätovná bolestivosť a zhoršenie kvality života v priebehu 4 týždňov

po vysadení apremilastu. Známkou dobrej tolerancie liečiva bol aj počet pacientov, ktorí ukončili štúdiu už v úvodnej 12-týždňovej fáze. Kým v skupine liečenej apremilastom, celkovo 8 pacientov zo 104 nepokračovalo ďalej v liečbe, v skupine liečenej placebom ukončilo štúdiu až 20 pacientov zo 103. Celkovo 82 pacientov liečených apremilastom a 72 pacientov liečených spočiatku placebom a následne apremilastom dokončilo 64. týždeň štúdie. Najčastejším dôvodom predčasného ukončenia liečby bolo odstúpenie pacienta a vedľajšie účinky.

## Záver

Orálne ulcerácie bývajú väčšinou prvým prejavom MB, a teda ich diagnostika a liečba je kľúčová. Vymiznutie bolestivých ulcerácií výrazne zlepšuje kvalitu života a zároveň skoré podchytenie a liečba ochorenia minimalizuje možné orgánové postihnutie. Apremilast predstavuje novú možnosť liečby, ktorá sa javí byť nie len účinná, ale aj dostatočne bezpečná aj pri dlhšej dobe užívania. Jedným z benefitov je aj p.o. užívanie, ktoré je pre pacienta veľakrát prijateľnejšie ako parenterálna liečba.

## Literatúra

1. Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, et al. Prevalence of Behçet's disease in Iran: a WHO-ILAR COPCORD stage I study. *APLAR J Rheumatol.* 2007;10:239-243.
2. Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A, Jurowski P, et al. Morbus Behçet – a rare disease in Central Europe. *Arch Med Sci.* 2015; 11(6):1189-1196.
3. Goldsmith et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, Eighth edition, 2012 The McGraw- Hill Companies USA, Volume 2 ISBN 978-0-07-166906-1.
4. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697):1078-1080.
5. Davatchi F. Diagnosis/Classification criteria for Behçet disease. *Pathol Res Int.* 2012;2012: ID 607921.
6. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. 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 Derm Venereol.* 2014;28:338-347.
7. Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(10):1287-1296.
8. Hughes T, Coit P, Adler A, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet.* 2013;45:319-324.
9. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:703-706.
10. Coit P, Mumcu G, Ture-Ozdemir F, et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. *Clin Immunol.* 2016;169:28-35.
11. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):21-32.
12. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, et al. Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012: ID 595380.
13. Bozca BC, Et Alpsoy E. Experimental Therapeutic Solutions for Behçet's Disease. *Journal of Experimental Pharmacology.* 2021; 2021(13):127-145.
14. Hatemi G, Yurttas B, Kutlubay Z, et al. Pentoxifylline Gel for Oral Ulcers in Patients with Behçet's Syndrome [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(suppl.10.)
15. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Modern Rheumatology,* 2020;30 (2):219-224.
16. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1048.
17. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trials. *Clinical and experimental Rheumatology.* 2021; 39 (suppl. 132):80-87.