// SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Adalimumab bei einem Patienten mit Morbus Crohn //

U. KÖBERLE

T. STAMMSCHULTE

(AkdÄ)

W. MOHL

(Gemeinschaftspraxis – Endoskopiezentrum DR. W. MOHL M.A., DR. B. JÜNGLING GBR, Saarbrücken)

H.-H. PETER

(AkdÄ)

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

U. GUNDERT-REMY

(AkdÄ)

HINTERGRUND: MORBUS CROHN

Morbus Crohn (MC) zählt neben Colitis ulcerosa (CU) zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Häufig liegt ein schubförmiger Verlauf vor. Leitsymptome des MC (im Schub) sind anhaltende Diarrhö, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Der Erkrankung liegt eine komplexe immunologische Störung zugrunde, die durch genetische und Umweltfaktoren beeinflusst wird. MC kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen – vom Mund bis zur Analregion. Als häufige Komplikation können Fisteln auftreten.[1] Extraintestinale Manifestationen, z. B. an Gelenken, Knochen, Haut oder Augen, sind möglich.[1, 2] Die Inzidenz von MC ist in Europa in den letzten Jahrzehnten angestiegen: Sie lag in den 1960-er Jahren bei 1,0 / 100.000 Personenjahren und 2010 bei 6,3 / 100.000 Personenjahren.[3]

Ziel der medikamentösen Behandlung ist zunächst die Remissionsinduktion. Hierzu stehen bei allenfalls mäßig ausgeprägtem lokal ileozoekalem Befall Budesonid, bei einzelnen mild ausgeprägten Fällen mit Kolonbeteiligung Mesalazin oder Sulfasalazin zur Verfügung. Ansonsten erfolgt eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden. Bei kompliziertem (insbesondere steroidabhängigem) Verlauf ist eine remissionserhaltende Behandlung indiziert, in erster Linie mit den Thiopurinen Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Alternativ kann bei Unverträglichkeit Methotrexat verabreicht werden. Bei unzureichendem Erfolg, intolerablen Nebenwirkungen, schlechter Prognose, fistulierendem oder bereits initial steroidrefraktärem Verlauf können die TNF-Inhibitoren Infliximab oder Adalimumab, alternativ der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab oder der Interleukin-12 / 23-Antikörper Ustekinumab, eingesetzt werden.[1, 4–6]

Der AkdÄ wurde der Fall eines 26-jährigen Patienten berichtet, der seit seinem 14. Lebensjahr an Morbus Crohn mit ausgedehntem Befall fast des gesamten Magen-Darm-Traktes erkrankt war. Eine paraenteropathische Manifestation war bislang nicht bekannt. Er war vorbehandelt mit Mesalazin, Budesonid, Prednisolon sowie Azathioprin. Nachdem Letzteres wegen einer toxischen Hepatitis abgesetzt worden war, erfolgte die Umstellung auf Adalimumab (40 mg / zwei Wochen). Bei nur partieller Remission hierunter wurde die Dosis nach einigen Monaten auf 40 mg / Woche erhöht. Dies führte zu kompletter, anhaltender Remission. Etwa ein Jahr später entwickelte der Patient unter dieser Therapie eine ausgedehnte palmoplantare pustulöse Psoriasis mit begleitenden axialen und peripheren skelettalen Schmerzen, die primär als Psoriasisarthritis diagnostiziert wurden.

Adalimumab wurde daraufhin abgesetzt und eine Behandlung mit Vedolizumab und Glukokortikoiden initiiert. Da hierunter die skelettalen Beschwerden weiter zunahmen und mit hochdosierten Glukokortikoiden behandelt werden mussten, erfolgte eine weiterführende rheumatologische, orthopädische und neurochirurgische Diagnostik. Diese zeigte zusammenfassend multifokale Entzündungsherde in der Hals- und Brustwirbelsäule (teilweise mit Deckplatteneinbrüchen) sowie eine Spondylodiszitis und Spondylitis im Bereich der Lendenwirbelsäule. Tuberkulose und andere Infekte von Lunge oder Wirbelsäule konnten radiologisch, histologisch und mikrobiologisch am Wirbelkörperpunktat sowie immunologisch (Quantiferon-Test) ausgeschlossen werden. Hinweise auf ein medikamentenassoziiertes, lupusartiges Syndrom lagen nicht vor (ANA und ssDNA-AK negativ). Ein Test auf HLA B27 war negativ. Es wurde die Diagnose eines SAPHO-Syndroms gestellt und ein Zusammenhang mit Adalimumab vermutet. Eine gleichzeitig festgestellte Osteoporose wurde mit Calcium, Vitamin D3 und Pamidronat behandelt. Die immunmodulatorische Therapie wurde auf Ustekinumab 90 mg alle acht Wochen subkutan umgestellt. Darunter besserten sich die skelettalen Symptome deutlich, wenn auch nicht komplett. Während der mehrmonatigen Nachbeobachtung blieb der MC in Remission.

Kasten: Fallbeschreibung

ADALIMUMAB

Adalimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der spezifisch an TNF bindet und dessen biologische Funktion neutralisiert. Es beeinflusst durch TNF gesteuerte Reaktionen wie zum Beispiel Konzentrationsänderungen von Adhäsionsmolekülen, die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind.[7, 8] Adalimumab wird angewandt zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn, der auf eine adäquate Vorbehandlung mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen hat oder bei Unverträglichkeit/Kontraindikation gegen diese Behandlungen. Ferner wird es in unterschiedlichen anderen Indikationen wie rheumatoide Arthritis, CU, Psoriasis und Psoriasisarthritis eingesetzt.[7]

SAPHO-SYNDROM

Das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Arthritis, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die Haut, Gelenke und Knochen betrifft und zu hohem Leidensdruck bei Betroffenen führt. Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt.[9–11] Skelettale Beschwerden äußern sich meist als starke Schmerzen an der vorderen Brustwand, gefolgt von Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Hautveränderungen treten am häufigsten in Form der palmoplantaren Pustulose auf. Aber auch schwere Akne, pustulöse Psoriasis, Psoriasis vulgaris oder Hidradenitis suppurativa sind möglich.[9, 11, 12] Die klinischen Symptome weisen eine hohe Variabilität auf: Hautsymptome gehen häufig den skelettalen Beschwerden voraus,[11] können sich aber auch gleichzeitig oder später manifestieren.[9] Der Verlauf ist variabel und kann monophasisch, aber auch schubförmig-remittierend oder chronisch sein.[9] Häufig wird die Diagnose erst mit Verzögerung gestellt.[10]

Das SAPHO-Syndrom ist mit einer geschätzten Häufigkeit von bis zu 0,04 Prozent selten und kann in jedem Alter auftreten. Überwiegend sind aber Kinder sowie Erwachsene jüngeren bis mittleren Alters betroffen.[9] Das SAPHO-Syndrom und das damit verwandte Syndrom der chronisch rekurrierenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis) wurde seit den 1990-er Jahren in Fallberichten und Fallserien in Assoziation mit entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben.[13–20] Patienten mit MC sind häufiger betroffen als Patienten mit CU, Frauen überwiegen gegenüber Männern. Meist geht das SAPHO-Syndrom der Darmerkrankung voraus, in etwa einem Drittel der Fälle wird jedoch zuerst die Diagnose der entzündlichen Darmerkrankung gestellt, bevor im Mittel nach 8,5 Jahren (Range 3–20) das SAPHO-Syndrom festgestellt wird.[19]

Basierend auf Fallberichten und Fallserien erfolgt die (zumeist Off-Label-) Behandlung des SAPHO-Syndroms primär symptomatisch mit nicht steroidalen Antiphlogistika, wodurch jedoch häufig keine ausreichende Besserung erzielt werden kann. Die intraartikuläre oder systemische Behandlung mit Glukokortikoiden ist mit Nebenwirkungen behaftet, Rezidive nach Absetzen sind häufig. Zur Behandlung skelettaler Symptome werden Bisphosphonate (insbesondere Pamidronat) angewendet. Ferner werden verschiedene rheumatologische Basistherapeutika (u. a. Methotrexat, Sulfasalazin) eingesetzt, die unterschiedliche Resultate erzielen.[9, 11, 12, 21]

Fallberichte weisen auf eine Wirksamkeit der TNF-Inhibitoren Infliximab[11, 22], Adalimumab[11, 23] und Etanercept[24] hin. Dramatische Besserungen bereits nach der ersten Anwendung werden im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren beschrieben.[9] In Fallberichten wird auch eine Wirksamkeit von Interleukin-1-, -17- und Interleukin-12/23-Inhibitoren berichtet.[11, 21, 25]

PSORIASIS UND SAPHO-SYNDROM IM ZUSAMMENHANG MIT TNF-INHIBITOREN

Neues Auftreten oder eine Verschlechterung einer bestehenden Psoriasis werden in den Fachinformationen aller in Deutschland verfügbaren TNF-Inhibitoren als häufige (≥ 1 / 100 bis < 1 / 10)[7, 26] oder gelegentliche (≥ 1 / 1.000 bis < 1 / 100)[27–29] Nebenwirkung genannt. Dabei kann es sich um pustulöse Formen wie die palmoplantare pustulöse Psoriasis handeln.[7, 26–29] Das SAPHO-Syndrom beziehungsweise dessen weitere einzelne Symptome (Synovitis, Arthritis, Hyperostose, Osteitis) werden in keiner der genannten Fachinformationen als Nebenwirkung genannt.

In der Literatur werden Psoriasis / psoriasiforme Hautläsionen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren bei rheumatologischen Patienten[30–32] und auch bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben.[2, 33–36] Überwiegend sind Frauen und Patienten mit MC betroffen.[35, 37] Für Patienten mit MC wird die Häufigkeit einer TNF-assoziierten Psoriasis auf drei Prozent geschätzt.[34] Meist entfaltet sich die Psoriasis innerhalb der ersten Behandlungsmonate,[2, 33, 34, 36, 37] überwiegend als Plaque-Psoriasis oder als palmoplantare pustulöse Psoriasis.[37] Exazerbationen einer vorbestehenden Psoriasis, aber auch ein Neuauftreten von Psoriasis ohne persönliche oder familiäre Anamnese sind möglich.[2, 34] Häufig sind die Hautsymptome mild und die TNF-Inhibitoren können bei zusätzlicher dermatologischer Behandlung fortgeführt werden.[35]

Zum SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren liegen publizierte Fallberichte zu Infliximab[38] und Adalimumab[39] vor. Zudem gibt es weitere Berichte in der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (www.adrreports.eu/de/index.html; Stand: 05.09.2017).

Sowohl das Auftreten einer Psoriasis als auch eines SAPHO-Syndroms im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren erscheint paradox: Einige TNF-Inhibitoren gelten als wirksam in der Behandlung der Psoriasis / Psoriasisarthritis[34] beziehungsweise besitzen eine entsprechende Zulassung.[7, 26–29] Auch in der Behandlung des SAPHO-Syndroms gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit von TNF-Inhibitoren.[9] Andere paradoxe entzündliche Erkrankungen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren wurden beschrieben.[40]

DISKUSSION

Das paradoxe Aufflammen einer Psoriasis unter TNF-Inhibitoren wie im dargestellten Fall ist in der Literatur bekannt[2, 11, 22, 30–36] und in den Fachinformationen[7, 26–29] beschrieben. Die Umstellung auf Vedolizumab kann in einem solchen Fall eine sinnvolle Option sein, da laut Fachinformation hierunter Psoriasis als Nebenwirkung nicht bekannt ist.[41] In einer Fallserie von drei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren Hautreaktionen (einschließlich Psoriasis) entwickelt hatten, besserten sich diese Nebenwirkungen nach Umstellung auf Vedolizumab.[42] Allerdings liegt auch ein Fallbericht von Psoriasis im Zusammenhang mit Vedolizumab vor.[43]

Im obigen Fallbeispiel lässt sich nicht eindeutig klären, ob das Auftreten der Psoriasis und des nachfolgenden SAPHO-Syndroms im Sinne einer extraintestinalen Manifestation des MC oder als Nebenwirkung von Adalimumab einzuschätzen ist. Beides kann in Assoziation mit MC auftreten.[19, 44, 45] Psoriasis ist jedoch auch eine bekannte Nebenwirkung von TNF-Inhibitoren[7, 26–29] und auch für das SAPHO-Syndrom gibt es Hinweise auf TNF-Inhibitoren als Auslöser.[38, 39] Denkbar ist, dass im Fallbeispiel Adalimumab das Aufflammen der Psoriasis als erstes Symptom eines SAPHO-Syndroms getriggert hat,[7, 11] das durch Adalimumab zeitweilig unterdrückt wurde[9, 11] und sich nach dessen Absetzen voll manifestieren konnte.

REFERENZEN

1. Wehkamp J et al.: Inflammatory Bowel Disease. Dtsch Arztebl Int. 2016;113: 72-82

2. Barthel C et al.: Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. Digestion. 2014;89:209-215

3. Burisch J et al.: The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50:942-951

4. Gomollon F et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11: 3-25

5. Feagan BG et al.: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016;375:1946-1960

6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation „Stelara® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2017

7. AbbVie Ltd: Fachinformation „Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen". Stand: April 2017

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biologische DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika"). Dtsch Arztebl. 2010;107: Beilage „Wirkstoff aktuell" 7/2010

9. Nguyen et al.: The SAPHO syndrome. Seminars in arthritis and rheumatism 2012;42:254-265

10. Witt M et al.: Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;43: 745-750

11. Firinu D et al.: SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. Curr Rheumatol Rep. 2016;18:35

12. Li C et al.: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1023-1030

FAZIT

Der dargestellte Fall sowie weitere Berichte aus der Literatur weisen darauf hin, dass bei einer Behandlung des Morbus Crohn mit TNF-Inhibitoren wie Adalimumab ein SAPHO-Syndrom auftreten kann. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Der dargestellte Fall verdeutlicht aber, dass eine Behandlung von immunologischen Erkrankungen mit Arzneimitteln, die ihrerseits das Immunsystem beeinflussen, komplex ist und eine weitere, teils unvorhersehbare, Dysbalance des Immunsystems nach sich ziehen kann. Bei entsprechendem Verdacht sollte rasch eine spezifische Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren sollten der AkdÄ gemeldet werden.

13. Kahn MF et al.: Chronic enterocolopathies and SAPHO syndrome. 8 cases. Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires. 1992;59:91-94

14. Bognar M et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. Am J Med Sci. 1998;315:133-135

15. Dharancy S et al.: The synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome, a rare extra-digestive manifestation of Crohn's disease. Presentation of 1 case and review of the literature. Gastroenterologie clinique et biologique. 1998;22:240-243

16. Bazrafshan A et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. Journal of pediatric surgery. 2000;35:1520-1522

17. Schilling F et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: entheropathic CRMO. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2003;62:527-538

18. Siau K et al.: SAPHO syndrome in an adult with ulcerative colitis responsive to intravenous pamidronate: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2010;30:1085-1088

19. Naves JE et al.: A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. Dig Dis Sci. 2013;58:2138-2147

20. van Ommen C et al.: A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with crohn's disease. Acta gastro-enterologica Belgica. 2015;78:240-243

21. Abourazzak FE et al.: Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome: Which place? European journal of rheumatology. 2014;1:125-128

22. Massara A et al.: In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. Rheumatology (Oxford). 2006;45: 30-733

23. Castellvi I et al.: Successful treatment of SAPHO syndrome with adalimumab: a case report. Clin Rheumatol. 2010;29:1205-1207

24. Zhang L, Gao Z: Etanercept in the treatment of refractory SAPHO syndrome. American journal of clinical and experimental immunology. 2016;5:62-66

25. Wendling D et al.: IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. Joint Bone Spine. 2017 May 19; pii: S1297-319X(17)30107-0

26. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2016

27. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Enbrel® 50 mg Fertigspritze". Stand: April 2016

28. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Simponi® 100 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/ Fertigspritze". Stand: Februar 2017

29. UCB Pharma GmbH: Fachinformation „Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Januar 2017

30. Lee HH et al.: Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Br J Dermatol. 2007;156:486-491

31. Wollina U et al.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Am J Clin Dermatol. 2008;9:1-14

32. Exarchou SA et al.: Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. Scandinavian journal of rheumatology. 2009;38:328-331

33. Cullen G et al.: Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;34:1318-1327

34. Moran GW et al.: Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;38:1002-1024

35. Afzali A et al.: The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. J Crohns Colitis. 2014;8:480-488

36. George LA et al.: Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2015;60: 3424-3430

37. Brown G et al.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. J Am Acad Dermatol. 2017;76:334-341

38. Van Den Eynde et al.: Crohn's disease and the SAPHO syndrome during treatment with infliximab: a case report and review of literature. Gastroenterologie clinique et biologique. 2007;31:607-610

39. Amano H et al.: Paradoxical SAPHO syndrome observed during anti-TNFalpha therapy for Crohn's disease. Biologics : targets & therapy. 2017;11:65-69

40. Havmose M et al.: Development of paradoxical inflammatory disorders during treatment of psoriasis with TNF inhibitors: a review of published cases. Int J Dermatol. 2017 Jul 24; doi: 10.1111/ijd.13691

41. Takeda GmbH: Fachinformation „Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2015

42. Pijls PA et al.: Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2016;48:1391-1393

43. Sody E et al.: Psoriasis Induced by Vedolizumab. Inflammatory bowel diseases. 2017;23:E9-e11

44. Egeberg A et al.: Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. Br J Dermatol. 2016;175:487-492

45. Kim M et al.: Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. 2017;76:40-48