

# Lupus-ähnliche Hautreaktion unter Infliximab<sup>o</sup> autoimmun oder **fototoxisch?** T.Schneider, H.Ott

Anti-TNF alfa gewinnt sowohl als Fusionsprotein als in der Rheumatologie als auch monoklonaler Antikörper bei vielen Autoimmunerkrankungen an Bedeutung. Gerade bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann Anti-TNF alfa alternativlos sein. Hautreaktionen können den Behandlungserfolg in Frage stellen und zum Beenden z.B. einer Infliximab<sup>o</sup>- Therapie zwingen.

## Kasuistik 1

Wir berichten über ein Mädchen persischer Abstammung, das mit 12 Jahren (2008) eine autoimmun Hepatitis Typ 1 mit Überlappung zur PSC entwickelte.

|                 | GPT    | gGT    | ANA      | SMA      | pANCA   |
|-----------------|--------|--------|----------|----------|---------|
| Manifestation   | 1237   | 95     | 2560     | 1280     | 640     |
| Verlauf vor IFX | 54-352 | 29-131 | 320-1280 | 320-1280 | >10.000 |
| Verl.unter IFX  | <26    | <14    | 320-640  | 80-160   | 10.000  |

Tante - Neoplasie mit Lebermetastasen. Großmutter - Verdacht auf Cholangio-Ca.

## Kasuistik 2

Das Mädchen entwickelte unter Pred einen Cushing mit Hypertrichiose; deshalb: Pred-Ausbau, Budesonid-Einbau. Darunter: ALATx3↑, pANCA↑≥10.000, GSx5 ↑ Pred-ReEinbau - erneut . Cushing mit Hypertrichiose MRCP **PSC** - Pred+URSO - ALATx2-x6↑, gGTx2↑. Anstieg der Auto-Antikörper (pANCA) Seit 4/2011 **Infliximab<sup>o</sup>**: Leberwerte normal, ANA-Abfall, SMA passager negativ, Hypertrichiose stark rückläufig.

Nach der 3. Remicade<sup>®</sup>-Gabe entwickelte sie im Gesicht eine flächige symmetrische dunkelbraun-lila Hyperpigmetierung, ein juckendes-schuppendes Erythem, eine folliculäre Hyperkeratose der Wangen  
- Advantan<sup>®</sup>: war kurativ, UV-Licht schmerzte .  
- auch Hände, Unterarme u.a. lichtexponierte Stellen.  
→ Was tun ??

## ? autoimmun oder phototoxisch

Die Induktion von Autoimmunität ist bei allen Anti-TNF-Substanzen gleichermaßen vorhanden und führt zum **anti-TNFα induced lupus syndrome<sup>1</sup> (ATIL)**: hohe ANA + symmetrisches lupoides Exanthem + Anti-ds(ss)-DNA +/- Serositis u.a. sowie Fotosensibilität.

Dies wurde sowohl unter Etanercept<sup>o</sup> als auch Infliximab<sup>o</sup> und Adalimumab<sup>o</sup> bzw. anderen Therapie-Antikörpern beobachtet<sup>2</sup>. Ein Therapieabbruch führt per definitionem zur restitutio<sup>3</sup>.

Die Abgrenzung der ATIL zum „drug induced lupus“ (DIL) oder zur fototoxischen Dermatose (FTD) erfolgt anhand der ACR-Kriterien, Co-Medikation und +/- steigender ANA.

Bei ANA positiven Erkrankungen wie **AutoImmuner Hepatitis** ist die Abgrenzung schwierig und nahezu unmöglich.

## Diagnostik

### hepatologisch

LBP: mHAI 6/18, mittelgradig aktiv (Grading<sup>3</sup>), fokal zirrhotischer Umbau (Staging<sup>4</sup>)  
MRCP: Kaliberschwankungen und Entzündung der kleinen GG

### Dermatologie KKH Wilhelmstift

- UV-Provokation** Lichttreppe: UVB normal, UVA Erythem-dosis erniedrigt (20 J/cm<sup>2</sup>). Photoprovokation (3x 40 J/cm<sup>2</sup>)
- Hautbiopsie** aus UV-Provokationsareal: keine Kollagenose, minimales entzündliches Rundzellinfiltrat, Teleangiektasien.
- Resultat: zentrozafial lokalisierte **fotoaggravierte** oder -toxische **Dermatose**, mit Remicade<sup>®</sup> (zeitlich) assoziiert.
- Therapie: konsequenter Lichtschutz (LSF 50, Sonnenhut)



Table 1. Pathogenetic Association of Systemic Lupus Erythematosus<sup>1</sup>

| Antigen specificity  | Prevalence | Major Clinical Effects  | Source of Evidence  |
|----------------------|------------|---|---|
| Anti-dsDNA antibody  | 20-30      | Renal disease   | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-Sm antibody     | 6-9        | Renal disease   | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-U1-RNP antibody | 30-40      | Renal disease, Raynaud's phenomenon, sicca syndrome, telangiectases | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-SSA antibody    | 30-50      | Sicca syndrome, Raynaud's phenomenon, telangiectases                | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-SSB antibody    | 30-50      | Sicca syndrome, Raynaud's phenomenon, telangiectases                | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-Ro antibody     | 30-50      | Sicca syndrome, Raynaud's phenomenon, telangiectases                | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-La antibody     | 30-50      | Sicca syndrome, Raynaud's phenomenon, telangiectases                | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |
| Anti-Jo-1 antibody   | 20         | Interstitial lung disease   | Wulfen et al., <sup>2</sup> Ginzler et al., <sup>3</sup> Hochberg et al., <sup>4</sup> Jorgensen et al., <sup>5</sup> Koo et al., <sup>6</sup> Masi et al., <sup>7</sup> Petri et al., <sup>8</sup> Rasmussen et al., <sup>9</sup> Srinivasan et al., <sup>10</sup> Tan et al., <sup>11</sup> Tzioufas et al., <sup>12</sup> Vlachoyiannopoulos et al., <sup>13</sup> Zuckerman et al., <sup>14</sup> |

## ? Therapieabbruch oder Lichtschutz

Nebenwirkungen durch IFX werden nach dem Schweregrad I-V und praktisch in Infusionsreaktionen, Ereignisse die zur stationären Aufnahme und ~ zum Tode führen eingeteilt.

In praxi ereignen sich moderate einzustufende Erkrankungen durch IFX, die das Leben erheblich beeinflussen. Die Frage ist: - Therapie unterbrechen oder fortsetzen?<sup>3</sup>

- was ist, wenn es keine realistische Therapiealternative gibt?
- Versuche einer praktischen Annäherung - Abbruchkriterien:
  - alternative Auto-Antikörper (Anti-Cardiolipin, LC, ENA etc)
  - Photoprovokation+Biopsie (lymphoplasmazelluläres Infiltrat)
  - klinische Kriterien: weitere systemische Manifestationen (ACR-Kriterien, digitale Knötchen, Nieren-/Raynaud-Klinik)

## Fazit

Ein Anti-TNF – induziertes „lupus-like syndrome“ (= ATIL) mit systemischer Manifestation erfordert eine Unterbrechung der Anti-TNF-Therapie<sup>2</sup> oder eine spezifische Comedikation.

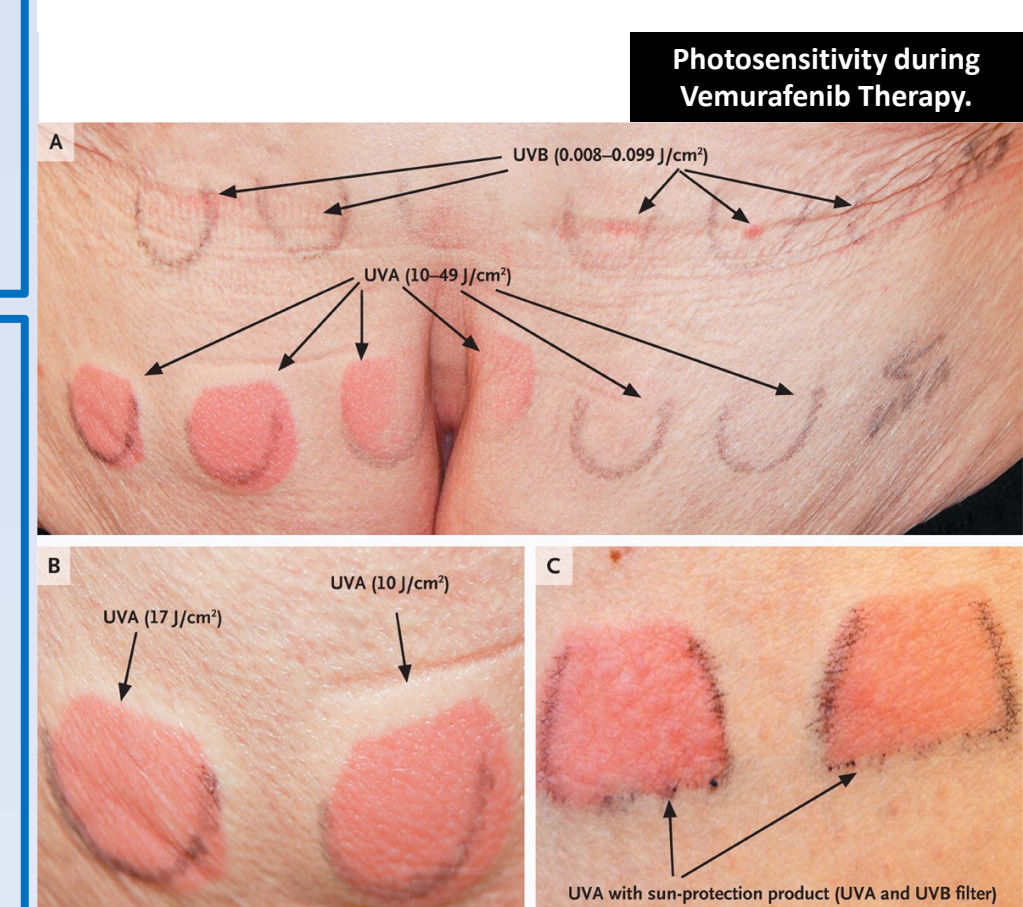
Die Anti-TNF fotoaggravierte oder -toxische Dermatose ist:

- eine wichtige Differenzialdiagnose (= rein kutanes ATIL) und erfordert ausschließlich einen effektiven Lichtschutz.
- die Anti-TNF\_alfa – Therapie kann weitergeführt werden.
- In die Diagnostik ist eine Photoprovokation mit alters- und hautadaptieren Bestrahlungsdosen und Hautbiopsie wichtig.

Wir haben uns wegen der exzellenten Wirkung von Remicade<sup>®</sup> im Rahmen der autoimmunen Hepatitis für eine Fortsetzung entschieden. Ich hatte aber Humira<sup>®</sup> bereits thematisiert – nach der Literatur keine Alternative.

Table 2. Types and Characteristics of Chronic Photosensitivity<sup>1</sup>

| Type                         | Prevalence | Affected Persons          | Predisposition  | Management   |
|------------------------------|------------|---------------------------|---|--|
| Chronic actinic dermatitis   | Rare       | Men                       | Age   | Sun avoidance, desensitization with phototherapy or immunosuppressive agents |
| Actinic prurigo              | Rare       | Children and young adults | Exposure to sunlight, especially in summer months           | Sun avoidance, desensitization with phototherapy                             |
| Polymorphous light eruption  | Rare       | Women                     | Exposure to sunlight, especially in spring and early summer | Sun avoidance, desensitization with phototherapy                             |
| Severe actinic dermatitis    | Rare       | Men                       | Exposure to sunlight, especially in summer months           | Sun avoidance, desensitization with phototherapy                             |
| Systemic lupus erythematosus | Rare       | Men and women             | Exposure to sunlight, especially in summer months           | Sun avoidance, desensitization with phototherapy                             |



Dr. Thomas Schneider<sup>1</sup> <sup>1</sup>Praxis **gastroambulanz** Hamburg [www.doctorschneider.de](http://www.doctorschneider.de) (Literatur)  
PD Dr. Hagen Ott<sup>2</sup> <sup>2</sup>Abt. pädiatrische Dermatologie und Allergologie Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg

Literatur: <sup>1</sup>Debrandt ClinRheumatol2003, <sup>2</sup>WilliamsEL Rheumatol2009, <sup>3</sup>DeBrandt ArthResTher2005, <sup>4</sup>RahierJF ClinGastroHepa2010, <sup>5</sup>KerbleskijF GUT2009