

Lupus-ähnliche Hautreaktion unter Infliximab^o 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^o- Therapie zwingen.

Kasuistik 1

Wir berichten über ein Mädchen persischer Abstammung, das mit 12 Jahren (2008) eine autoimmune 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^o**: Leberwerte normal, ANA-Abfall, SMA passager negativ, Hypertrichiose stark rückläufig.

Nach der 3. Remicade[®]-Gabe entwickelte sie im Gesicht eine flächige symmetrische dunkelbraun-lila Hyperpigmetierung, ein juckendes-schuppendes Erythem, eine folliculäre Hyperkeratose der Wangen
- Advantan[®]: 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 syndrome¹ (ATIL)**: hohe ANA + symmetrisches lupoides Exanthem + Anti-ds(ss)-DNA +/- Serositis u.a. sowie Fotosensibilität.

Dies wurde sowohl unter Etanercept^o als auch Infliximab^o und Adalimumab^o bzw. anderen Therapie-Antikörpern beobachtet². Ein Therapieabbruch führt per definitionem zur restitutio³.

Die Abgrenzung der ATIL zum „drug induced lupus“ (DIL) oder zur fototoxischen Dermatoe (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 (Grading³), fokal zirrhotischer Umbau (Staging⁴)
MRCP: Kaliberschwankungen und Entzündung der kleinen GG

Dermatologie KKH Wilhelmstift

- UV-Provokation** Lichttreppe: UVB normal, UVA Erythem-dosis erniedrigt (20 J/cm²). Photoprovokation (3x 40 J/cm²)
- Hautbiopsie** aus UV-Provokationsareal: keine Kollagenose, minimales entzündliches Rundzellinfiltrat, Teleangiektasien.
- Resultat: zentrozafial lokalisierte **fotoaggravierte** oder –toxische **Dermatoe**, mit Remicade[®] (zeitlich) assoziiert.
- Therapie: konsequenter Lichtschutz (LSF 50, Sonnenhut)



Table 1. Pathogenetic Association of Systemic Lupus Erythematosus¹

Antigen specificity	Prevalence	Major Clinical Effects	Source of Evidence
Anti-dsDNA antibody	20-30%	Renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-Sm antibody	6-9%	Neurologic disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-RNP antibody	30-40%	Skin disease, lung disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-U1RNP antibody	15-20%	Neurologic disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-SSA antibody	30-50%	Neurologic disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-SSB antibody	20-30%	Neurologic disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-PCNA antibody	20-30%	Neurologic disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰
Anti-AMA antibody	40-50%	Neurologic disease, renal disease	Waldman et al., ² Ginzler et al., ³ Hochberg et al., ⁴ Jansen et al., ⁵ Khamis-Majumdar et al., ⁶ Tan et al., ⁷ Tan et al., ⁸ Tan et al., ⁹ Tan et al., ¹⁰

? 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?³

- 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-Therapie² oder eine spezifische Comedikation.

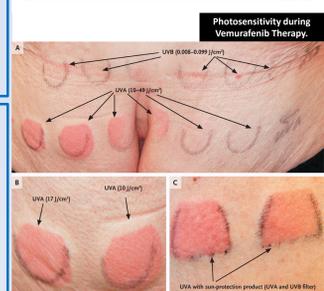
Die Anti-TNF fotoaggravierte oder –toxische Dermatoe ist:

- 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[®] im Rahmen der autoimmunen Hepatitis für eine Fortsetzung entschieden. Ich hatte aber Humira[®] bereits thematisiert – nach der Literatur keine Alternative.

Table 2. Types and Characteristics of Chronic Photosensitivity¹

Type	Prevalence	Affected Persons	Prevalence	Management
Chronic actinic dermatitis	Rare	Men	Age >60 yr	Sun avoidance; desensitization with phototherapy or immunosuppressive agents
Actinic prurigo	Rare	Male and female	Age any age	Sun avoidance; desensitization with phototherapy or immunosuppressive agents
Polymorphous light eruption	Rare	Female	Age any age	Sun avoidance; desensitization with phototherapy or immunosuppressive agents
Systemic lupus erythematosus	Rare	Male and female	Age any age	Sun avoidance; desensitization with phototherapy or immunosuppressive agents



Dr. Thomas Schneider¹ ¹Praxis **gastroambulanz** Hamburg www.doctorschneider.de (Literatur)
PD Dr. Hagen Ott² ²Abt. pädiatrische Dermatologie und Allergologie Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg

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