

Akne-Triade als paradoxe Reaktion auf Therapie mit dem IL-6-Inhibitor Tocilizumab

Acne Triade as Paradoxical Reaction Towards IL-6 Inhibitor Tocilizumab Therapy

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, P. Rühmer², S. Pöttsch², L. Kowalzik¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0653-9380> |

Akt Dermatol 2018; 44: 561–564

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Als Akne-Triade bezeichnet man eine Kombination aus Acne conglobata und intertriginöser Akne axillär (sog. Hidradenitis suppurativa) und inguinal/genitoanal. Eine Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens und/oder Steißbeinfisteln (Akne-Tetrade) können hinzutreten. Es handelt sich dabei um eine schwere, chronisch-rezidivierende, furunkuloide und hochentzündliche Form der Akne mit Haut und Subkutis betreffender abszedierender, fistelnder und vernarbender Entzündung, ausgehend von der Haarbalg-Talgdrüsen-Einheit. Das Biologikum Tocilizumab (Handelsnamen

RoActemra®) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und der schwersten Form des kindlichen Rheumas, der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA; Syn. Morbus Still). Interleukin-6 ist ein Zytokin, das im menschlichen Körper Entzündungsreaktionen moduliert. Hier beschreiben wir den Fall eines 17-jährigen Patienten, der unter der Therapie mit Tocilizumab die schwerste Form einer Akne-Triade als paradoxe Reaktion entwickelte.

ABSTRACT

The term acne triade refers to a combination of acne conglobata, axillar and inguinal/genitoanal intertriginous acne (hidradenitis suppurativa). Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens and/or sacral fistulation may occur additionally (acne tetrad). This contains a highly inflammatory, chronic-recurrent, furunculoid form of acne involving the skin and subcutis with abscesses, fistulation and scarring evolving from hair-follicle inflammation. The biological Tocilizumab (trade name RoActemra®) is a humanized monoclonal antibody to the interleukin-6 (IL-6)-receptor for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and the most severe form of childhood rheumatism, systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA; Syn. Still's disease). Interleukin-6 is a cytokine that modulates inflammatory reactions in the human body. Here we describe the case of a 17-year-old patient who developed under treatment with tocilizumab severe form of acne triad as a paradoxical reaction under this therapy.

Einleitung

Patienten, die aufgrund chronisch-entzündlicher Erkrankungen Biologika erhalten, können in manchen Fällen unter paradoxen, unerwarteten kutanen Reaktionen leiden.

Als Akne-Triade bezeichnet man eine Kombination aus Acne conglobata und intertriginöser Akne (iA) axillär und inguinal/genitoanal. Eine Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens und/oder Steißbeinfisteln (Akne-Tetrade) können hinzutreten. Die intertriginöse Akne, auch bekannt als Acne inversa oder Hidradenitis suppurativa, ist eine chronische Hauterkrankung, die durch die Entwicklung von Abszessen, Fisteln und Narben,

vorzugsweise in den intertriginösen Arealen, axillär und/oder inguinal sowie anogenital perianal gekennzeichnet ist. Es wird angenommen, dass der Defekt in den Haarfollikel-epithelzellen liegt und die Beteiligung der apokrinen Drüsen sekundär sei [3]. Assoziationen mit Morbus Crohn sind beschrieben, ebenso mit Rheumafaktor-negativen Polyarthritiden, Hypertonie und Pyoderma gangraenosum [5]. Begünstigende Faktoren für die Entstehung dieser Hauterkrankung stellen Rauchen, Schwitzen, Adipositas, scheuernde Kleidung, regelmäßiges Ausrasieren der Körperhaare und epilierende Externa dar. Bei der Acne conglobata handelt es sich um die schwerste hochentzündliche Form der Akne im Gesicht und am oberen Stamm mit Ausbil-

derung von Komedonen, Fistelkomedonen, zahlreichen entzündlichen Papeln und Pusteln, Zystenbildung und Vernarbungen [26].

Die juvenile chronische Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Gelenke des rheumatischen Formenkreises im Kindesalter unbekannter Ätiologie. Eine kausale Therapie steht aufgrund der unbekannteren Ätiologie dieser Erkrankung nicht zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Anwendung von nicht steroidalen Antirheumatika, Glukokortikoiden, Methotrexat, sonstigen Basistherapeutika, Immunsuppressiva und Biologika. Als Biologika werden TNF-Inhibitoren (Adalimumab und Etanercept), Interleukin-1-Inhibitoren und IL-6-Rezeptorantikörper (Tocilizumab) angewendet [27]. Berichte über iA und Acne conglobata bei Patienten unter Therapie mit Biologika sind selten. Die Verzögerung zwischen dem Beginn der Biologika-Therapie und der Diagnosestellung der Hauterkrankung kann bis 7,2 Jahre dauern [11, 16] und daher kann iA als paradoxe Reaktion auf die medikamentöse Therapie oft unerkannt bleiben [16].

Wir berichten über einen 17-jährigen Patienten, der seit seinem 2. Lebensjahr an Gelenkschmerzen leidet. Unter der Diagnose juvenile chronische Arthritis wurden diverse Therapien durchgeführt, wobei der Patient erst eine ausgeprägte Akne-Triade unter der Gabe von IL-6-Rezeptor-Antikörpern (Tocilizumab) entwickelte.

Kasuistik

Anamnese

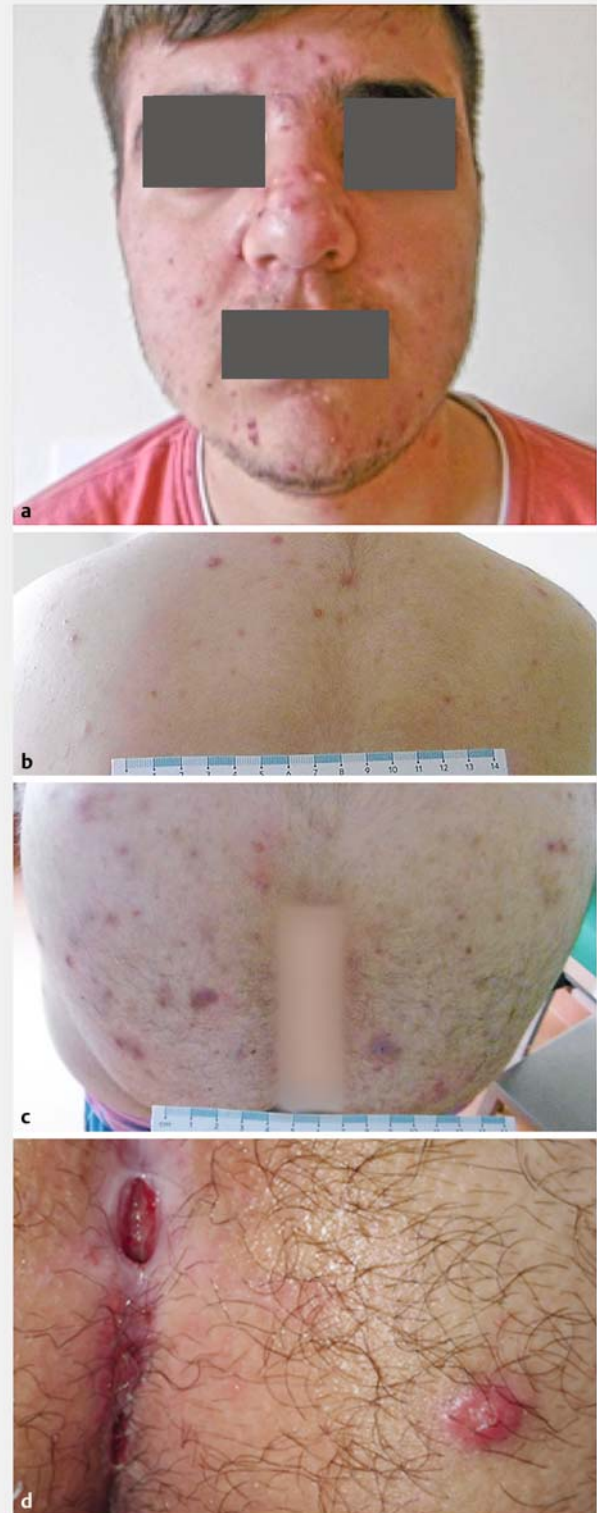
Wir berichten über einen 17-jährigen Patienten, der seit dem Alter von 2 Jahren an juveniler chronischer Arthritis mit polyartikulärem Verlauf leidet. Der Patient hat einen BMI von 26,5 kg/m², ist adipös, kommt ursprünglich aus Syrien und lebt seit mehr als 2 Jahren in Deutschland. Der Patient wurde initial mit Ibuprofen 600 mg 2× tgl., mit Prednisolon 5 mg tgl. über 6 Monate, danach für 10 Monate mit 2,5 mg tgl., und zusätzlich mit Methotrexat 20 mg s. c. einmal pro Woche bis vor 2 Monaten behandelt. Aufgrund nicht ausreichenden Ansprechens auf diese Therapie erfolgte die Einstellung des Patienten auf Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor). Zwei Monate nach Therapieumstellung auf Tocilizumab entwickelte der Patient ausgeprägte Abszesse und Fisteln inguinal bds. sowie große, entzündliche, schmerzhafte Knoten und Papeln am Gesicht. Die Eigen- und Familienanamnese bez. Hauterkrankungen waren bis dahin unauffällig.

Dermatologischer Befund

Im Gesicht zeigen sich große, gerötete, z. T. schmerzhafte Papeln und Pusteln und vereinzelt kleine, derbe Knoten. Am Rücken, gluteal inguinal, weiterhin disseminierte Papeln und kleine Abszesse. Zusätzlich zeigt sich bei der klinischen Untersuchung ein Sinus pilonidalis (Steißbeinfistel) (► **Abb. 1**).

Therapie und Verlauf

Nach ausführlichen Gesprächen sowohl mit dem Patienten als auch mit seinen Eltern wurde eine Umstellung der Therapie auf Adalimumab besprochen, um hiermit zusätzlich auch die



► **Abb. 1** Erythematöse Papeln, entzündliche Noduli und Komedonen sowie Sinus pilonidalis bei einem 17-jährigen Patienten ca. 2 Monate nach Therapiebeginn mit Tocilizumab.



► **Abb. 2** Ca. 3 Monate nach Therapieumstellung auf Adalimumab sowie lokaler Anwendung von Azelainsäure (Skinoren®)-Gel zeigt sich eine deutliche Besserung des Hautzustandes.

akneiformen Hautveränderungen günstig zu beeinflussen. Die ersten zwei Adalimumab-Gaben von 40 mg s.c. wurden gut toleriert. Zusätzlich erfolgte die topische Therapie im Gesicht mit Azelainsäure (Skinoren®)-Gel 2 × tgl. für 12 Wochen. Ca. 3 Monate nach Therapiebeginn mit Adalimumab zeigte sich insgesamt eine Besserung des Hautbefundes (► **Abb. 2**). Der Sinus pilonidalis wurde operativ versorgt.

Diskussion

Interleukin-6 (IL-6) ist ein Zytokin mit redundanten und pleiotropen Aktivitäten, das zur Abwehr von Infektionen und Gewebeverletzungen beiträgt, indem es die Akute-Phase-Reaktion induziert und Immunantworten und Hämatopoese aktiviert. Eine übermäßige oder kontinuierliche IL-6-Produktion spielt jedoch eine pathogene Rolle bei einer akuten, schweren, lebensbedrohlichen Komplikation, dem sog. Zytokinsturm, und bei verschiedenen chronischen autoimmunen entzündlichen Erkrankungen. Tocilizumab (Handelsnamen RoActemra) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der schwersten Form des kindlichen Rheumas, der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA; Syn. Morbus Still). IL-6 ist ein Zytokin, das bei der rheumatoiden Arthritis vermehrt produziert wird [18]. Das Medikament zeigt aber auch teilweise gute Ergebnisse bei der Therapie verschiedener dermatologischer Erkrankungen wie Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Behçet, systemischem Lupus erythematoses, progressiver systemischer Sklerose, rezidivierender Polychondritis und Vaskulitis [6]. Auf der anderen Seite ist der IL-6-Spiegel auch bei Patienten mit iA erhöht [25].

Unter paradoxer Arzneimittelreaktion versteht man ein Ereignis, das dem Ergebnis entgegensteht, welches vom angewendeten Medikament erwartet wird [17]. Grundsätzlich werden 3 Typen paradoxer Reaktionen unterschieden: Paradoxe Reaktionen während der Krankheit, für die das Medikament ausdrücklich indiziert ist, paradoxe Reaktionen bezogen auf

eine Erkrankung, für die das Medikament auch indiziert ist, wengleich das Medikament eigentlich aufgrund einer anderen Indikation gegeben wird, und paradoxe Reaktionen, die in Bezug auf die Pharmakologie des Medikaments paradox sind, es aber nicht wegen einer der üblichen Indikationen gegeben wurde.

In unserem Fall beschreiben wir eine paradoxe Reaktion unter der Therapie einer Erkrankung, für die Tocilizumab indiziert ist. Solche paradoxen Reaktionen wurden bei Patienten unter TNF- α -Inhibitoren umfassend untersucht und unter Tocilizumab existieren nur wenige Berichte [24].

Unseres Wissens nach wurde das Auftreten einer Akne-Triade unter der Therapie mit Tocilizumab noch nicht, das Auftreten einer iA nur einmal [4] beschrieben. Eine paradoxe Reaktion wurde unter Tocilizumab bei insgesamt 23 weiteren Patienten beschrieben, darunter 1 Fall mit Autoimmunnephritis, Verschlechterung eines bekannten Morbus Behçet und Sialadenitis, 1 Fall mit Sarkoidose, 7 Fälle mit Psoriasis, 4 Fälle mit Uveitis, 1 Fall akuter Keratitis, 1 Fall mit Ausbildung oraler Aphten und 6 Patienten mit Vaskulitis [2, 7 – 10, 12, 14, 18, 22, 23].

Akne ist eine sehr häufige, chronisch-entzündliche, polyätiologische Erkrankung der Talgdrüsenfollikel, die in den westlichen Industrienationen bei einem Großteil der Bevölkerung in der Pubertät auftritt. Akne entsteht aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener pathogenetischer Faktoren [1]. Viele Entzündungsmediatoren und Zytokine spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Acne vulgaris. In den entzündlichen Läsionen von Akne wird Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) überexprimiert [21].

TNF- α ist einer der am meisten untersuchten pro-inflammatorischen Mediatoren und gilt als zentraler Regulator der Entzündung. TNF- α -Antagonisten können bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen wirksam sein. Die Hemmung von TNF- α hat sich als eine wirksame Therapie für Patienten mit rheumatoider Arthritis und anderen Formen von entzündlichen Erkrankungen erwiesen, einschließlich Psoriasis, psoriatischer Arthritis und ankylosierender Spondylitis sowie entzündlicher Darmerkrankung. Zusätzlich werden positive therapeutische Effekte, v. a. von dem TNF- α -Antagonisten Adalimumab, in der Behandlung von Acne inversa und Acne conglobata beschrieben [28]. Die iA gilt als besondere Form der Akne, typischerweise des Erwachsenenalters, mit Befall von Arealen, die reich an apokrinen Schweißdrüsen und Terminalhaaren sind (inverses Befallmuster). Das Management dieser Erkrankung stellt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Kontinuierliche wöchentliche Dosierung mit dem TNF- α -Antagonisten Adalimumab 40 mg hat sich aber als sinnvolle Behandlungsoption für die Langzeitkontrolle von mittelschwerer bis schwerer iA erwiesen [29]. Andererseits wurden bereits mindestens 12 Fälle des Auftretens von iA als paradoxe Reaktion unter Therapie anderer Indikationen mit Adalimumab und mindestens 10 weitere unter den TNF- α -Antagonisten Infliximab oder Etanercept beobachtet [4]. Insofern war es erfreulich, aber vorher nicht sicher, dass in unserem Fall der Wechsel des Biologikums auf eines mit anderem Wirkmechanismus, bezogen auf die Therapie der Grundkrankheit und der iA, erfolgreich sein würde.

In unserem Fall liegen für das Auftreten von Acne conglobata und iA auch andere Risikofaktoren wie Patientenalter, Adipositi-

tas, vermehrtes Schwitzen und Rasieren der Körperhaare sowie vorangegangene längere systemische Glukokortikoidtherapie vor. Aufgrund des Auftretens nach Therapiebeginn mit Tocilizumab und der Besserung der Symptomatik nach Absetzen halten wir aber einen kausalen Zusammenhang des Auftretens der Akne-Triade mit dem verordneten Medikament Tocilizumab für wahrscheinlich.

Die Interpretation der Daten über paradoxe Reaktionen ist schwierig, da es sich bei den betroffenen Patienten im Vergleich zu der Anzahl von Patienten, die keine paradoxe Reaktion entwickeln, um eine deutlich geringere Anzahl handelt.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um mögliche Zusammenhänge zwischen Wirkung und paradoxer Wirkung der Therapie mit Tocilizumab zu bestätigen. Die spezifischen zugrunde liegenden Mechanismen dieser Nebenwirkung sind unklar. Aufgrund der geringen Inzidenz dieser paradoxen Reaktionen ist es nicht möglich, generell gültige Handlungsempfehlungen zu geben. Eine Fortsetzung der Therapie bleibt im Einzelfall möglich, sollte jedoch nach der Schwere der paradoxen Reaktion und den zu Verfügung stehenden Behandlungsalternativen, im vorliegenden Fall u. a. TNF- α -Antagonisten, beurteilt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2003; 42: 925–927
- [2] Cantarini L, Lopalco G, Vitale A et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1141–1144
- [3] Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 779–793
- [4] Favre C, Villani AP, Aubin F et al., French Society of Dermatology and Club Rheumatism and Inflammation. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1153–1159
- [5] Kamal N, Cohen BL, Buche S. Features of patients with Crohn's disease and hidradenitis suppurativa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 71–79
- [6] Koryürek ÖM, Kalkan GA. New alternative therapy in dermatology: tocilizumab. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35: 145–152
- [7] Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 222–229
- [8] Nutz A, Pernet C, Combe B et al. Sarcoidosis induced by tocilizumab: a paradoxical event? *J Rheumatol* 2013; 40: 1773–1774
- [9] Palmou-Fontana N, Sánchez Gavino JA, McGonagle D et al. Tocilizumab-induced psoriasiform rash in rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2014; 228: 311–313
- [10] Papo M, Bielefeld P, Vallet H et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 75–79
- [11] Pellegrino M, Taddeucci P, Peccianti C et al. Etanercept induced hidradenitis suppurativa. *G Ital Dermatol Venereol* 2011; 146: 503–504
- [12] Piga M, Chessa E, Ibba V et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 873–879
- [13] Sakaue S, Sumitomo S, Kubo K et al. Tocilizumab-induced leucocytoclastic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1529–1530
- [14] Samimi M, Lauferon F, Hüttenberger B et al. Persistent aphthous mouth ulcers associated with tocilizumab: two cases. *Ann Dermatol Venereol* 2013; 140: 120–124
- [15] Saunte DM, Boer J, Stratigos A et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1546–1549
- [16] Savasan S, El-Baba M. First episode of axillary acne inversa in a teenager on infliximab therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: e2–e3
- [17] Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf* 2012; 35: 173–189
- [18] Sparsa L, Afif N, Bularca S et al. Paradoxical cutaneous reactions associated with tocilizumab therapy. *Rev Med Interne* 2014; 35: 613–616
- [19] Tadimitsu K, Sujin K, Toshio T. IL-6: A New Era for the Treatment of Autoimmune Inflammatory Diseases. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, Hrsg. *Innovative Medicine*. Tokyo: Springer Innovative Medicine; 2015: 131–147
- [20] Terreaux W, Masson C, Eschard JP et al. Incidence of paradoxical reactions in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis: Data from the French registry REGATE. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 53–57
- [21] Toyoda M, Norohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 2003; 206: 17–23
- [22] Wendling D, Dernis E, Prati C et al. Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol* 2011; 38: 2284
- [23] Wendling D, Letho-Gyselink H, Guillot X et al. Psoriasis onset with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 657
- [24] Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF-agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 159–169
- [25] Xu H, Xiao X, He Y et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34: 82–84
- [26] Yiu ZZ, Madan V, Griffiths CE. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 383–386
- [27] Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998–1006
- [28] Zouboulis CC. Adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1015–1026
- [29] Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2018. pii: S0190-9622(18)30836-3. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.040 [E-pub ahead of print]