

# Paradoxe Krankheitsreaktionen von Biologika bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen

Igor Kremenevski, Oliver Sander, Michael Sticherling, Martin Raithel

Maltesser  
Waldkrankenhaus  
St. Marien Erlangen,  
Gastroenterologie,  
Interventionelle  
Endoskopie,  
Hämatologie,  
Diabetes- und  
Stoffwechselerkrankungen,  
Erlangen:  
Igor Kremenevski,  
Prof. Dr. med. Martin  
Raithel

Poliklinik und  
Funktionsbereich  
für Rheumatologie &  
Hiller-Forschungs-  
zentrum  
Rheumatologie,  
Universitätsklinikum,  
Heinrich-Heine  
Universität Düsseldorf:  
PD Dr. med.  
Oliver Sander

Hautklinik  
Universität Erlangen,  
Psoriasiszentrum  
Erlangen,  
Deutsches Zentrum  
Immuntherapie,  
Erlangen:  
Prof. Dr. med.  
Michael Sticherling

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Biologika mit auf das Immunsystem einwirkenden Substanzen werden in zunehmendem Maße bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen eingesetzt. Ihr Einsatz kann erwartete Nebenwirkungen, aber auch nicht erwartete, paradoxe Krankheitsreaktionen (PR) induzieren. Als paradox wird die Wirkung eines Arzneimittels bezeichnet, wenn eine prinzipiell therapeutisch wirksame Substanz das Gegenteil des beabsichtigten Effekts auslöst mit Neuauftreten/Exazerbation von nichtinfektiosen entzündlichen Haut- und anderen Organveränderungen.

**Methode:** Die seit 1997 beschriebenen paradoxen Krankheitsreaktionen wurden anhand der verfügbaren Literatur zu den wichtigsten chronisch entzündlichen Systemerkrankungen nach einer selektiven Literaturrecherche in PubMed und Google Scholar ausgewertet.

**Ergebnisse:** Paradoxe Krankheitsreaktionen sind in vielen Studien und Registern bisher nicht wahrgenommen worden. Die Häufigkeit einer paradoxen Reaktion beträgt bei Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis unter Anti-Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Therapie 19/1 000 Patientenjahre gegenüber 11/1 000 Patientenjahre unter konventioneller Therapie; die Häufigkeit für eine Psoriasis als paradoxe Krankheitsreaktion liegt für Patienten mit verschiedenen Erkrankungen bei 1,04–3,68/1 000 versus 1,45/1 000 Patientenjahre in der Kontrollgruppe. Tendenziell kommen paradoxe Reaktionen bei Anti-TNF-alpha-Therapien häufiger vor als zum Beispiel bei der Gabe von Ustekinumab, Vedolizumab und anderen Wirkstoffen. Es ist unklar, ob die unterschiedliche Häufigkeit der PR mit der länger bestehenden Zulassung einiger Medikamente, ihrer unterschiedlichen Immunogenität oder eventuell auf die unterschiedlichen Zielstrukturen zurückzuführen ist.

**Schlussfolgerung:** Das Auftreten von paradoxen Krankheitsreaktionen unter Biologikatherapie stellt ein interdisziplinäres Problem dar, das von infektiösen, neoplastischen und anderen autoimmunologischen Erkrankungen abgegrenzt werden muss. Die Therapiemöglichkeiten bei paradoxen Krankheitsreaktionen bestehen in Lokaltherapie, symptomatischer Therapie, Prednisolonegabe, Absetzen oder Umsetzen des Biologikums, wobei manche Patienten auch auf eine andere Biologikagruppe mit paradoxen Reaktionen reagieren.

## Zitierweise

Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, Raithel M: Paradoxical reactions to biologics in chronic inflammatory systemic diseases. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: ■■-■■■. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0067

Die Therapien der rheumatoiden Arthritis (RA), Spondyloarthritis (SPA), chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED), der Psoriasis (PSO) und anderer chronisch entzündlicher Systemer-

krankungen wurden mit dem Einsatz von Biologika erheblich verbessert. Biologika sind gentechnologisch hergestellte höhermolekulare Proteine, die körpereigenen Stoffen ähneln. Hierzu gehören die monoklonalen Anti-Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Antikörper, pegylierte Fab-Fragmente von Antikörpern (Certolizumab), TNF-Rezeptor-Fc-Fragment-Fusionsproteine (Etanercept), Zytokinantagonisten (zum Beispiel Interleukin (IL)-12/23-Antagonist Ustekinumab), Rezeptor- und Integrinantikörper (zum Beispiel Vedolizumab) sowie direkt gegen Zellen gerichtete Therapien (1–3). Als parenteral verabreichte (Glyko-)Proteine können sie folgende Reaktionen auslösen (4–6):

cme plus +

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der XX. XX. 2023.

Die Teilnahme ist möglich unter [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de)

## Definition und Charakteristika von paradoxen Krankheitsreaktionen (PR)

- Paradoxe Krankheitsreaktionen (PR) sind definiert als Exazerbation beziehungsweise Neuauftreten von nichtinfektiösen entzündlichen Haut- und anderen Organveränderungen bei Einsatz einer prinzipiell therapeutisch wirksamen Substanz.
  - PR sind nicht auf Biologika begrenzt und können auch im Zusammenhang mit anderen Medikamentengruppen auftreten.
  - PR werden bei Biologika zunehmend beschrieben, besonders seit Einführung der Anti-TNF-alpha-Therapien, beruhen aber nicht auf einem Klasseffekt der TNF-alpha-Inhibitoren, da sie auch bei anderen Biologika möglich sind.
  - Ein Kennzeichen der PR ist die oft gute Wirksamkeit im entzündeten Gewebe, während in nicht entzündeten anderen Organgebieten bestimmte Störungen der Immunregulation auftreten.
- Paradoxe Reaktionen können
  - unter kontrollierter Grunderkrankung auftreten,
  - auch nach Absetzen der Biologika auftreten (im Gegensatz zu sonstigen pharmakologischen, allergischen oder nichtallergischen Nebenwirkungen), aber auch
  - assoziiert mit der Grunderkrankung oder als deren Komplikation auftreten, zum Beispiel als spontane oder induzierte Änderung des Krankheitsphänotyps
- Paradoxe Reaktionen zeigen eine andere Kinetik (mehrere Tage – Wochen) als
  - allergische Reaktionen vom Typ I-IV und
  - nichtallergische Reaktionen (Intoleranzreaktionen)
- Bei Biologikatherapie sind vor Diagnosestellung einer paradoxen Reaktion unter anderem abzugrenzen:
  - extraintestinale Symptomatik oder geändertes Bild der Grunderkrankung
  - Induktion von Autoimmunphänomenen (Biologika-induzierte Autoimmunität, zum Beispiel Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses) oder von Anti-Biologikum-Antikörpern (ADA)
  - Immunkomplexbildung aus ADA und Biologikum (Allergie Typ III)
  - Aktivierung okkulten Infektionen; Differenzialdiagnose von Neuinfektionen bei bekanntem Risiko durch Immunsuppression
  - Malignomentwicklung (zum Beispiel Lymphom)

Paradoxe Krankheitsreaktionen sind unerwartete immunologische Unverträglichkeitsreaktionen unter oder nach Therapie mit biotechnologisch hergestellten Substanzen (Biologika) (4, 8, 13, 15, 25, 28, 29, 40, e5–e9)

- nichtimmunologische, dosisabhängige pharmakologische und immunsuppressive Nebenwirkungen (NW)
- allergische und nichtallergische Überempfindlichkeitsreaktionen
- unerwartete paradoxe Krankheitsreaktionen (PR).

Während die nichtimmunologischen, dosisabhängigen und immunsuppressiven NW der Biologika fachübergreifend aus vielen Registern bekannt sind (1–3, 7–9, e1–e4), gelten PR als seltene individuelle immunologische Krankheitsreaktionen (1–3, 10).

## Definition von paradoxen Krankheitsreaktionen und klinische Problematik

Als paradox wird die Wirkung eines für eine spezielle Indikation zugelassenen Arzneimittels bezeichnet, wenn bei Einsatz dieser therapeutisch wirksamen Substanz das Gegenteil des beabsichtigten Effekts eintritt, das Neuauftreten einer nichtinfektiösen Inflammation oder die Exazerbation einer prädisponierten Erkrankung (10–13, e1–e3, e7–e9). Kriterien für PR sind dann erfüllt, wenn keine Infektion beziehungsweise Aktivierung einer okkulten Infektion, keine Biologika-induzierte Autoimmunreaktion und keine maligne Entartung vorliegen und die neuauftretene Krankheitsmanifestation nicht durch die Zunahme der Krankheitsaktivität der Grunderkrankung bedingt ist (10–14, e2, e5, e6).

Seit circa 1997 wurden die PR besonders unter Anti-TNF-alpha-Therapien bekannt (1–3, 10–13, e2, e3, e7). Heute weitet sich das Spektrum auf viele andere Biologikagruppen aus und muss fortlaufend ergänzt werden (13, e7, e10–e23). Das klinische Hauptproblem von PR ist es, solche Reaktionen zu erkennen, denn nicht selten stellt sich die Patientin oder der Patient einer anderen Fachdisziplin vor als der, die das Biologikum verordnete (12, 14–21). Bei der Diagnose an PR zu denken, erfordert eine genaue Medikamenten- und Familienanamnese (Prädisposition).

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Suchbegriff „paradoxical reaction to biologicals“ in PubMed und Google Scholar bis Mai 2021 darzustellen und PR von anderen Nebenwirkungen zu differenzieren. Aufgefallen ist, dass PR selbst in größeren Registern aufgrund ihrer Seltenheit nicht als wesentliches Problem wahrgenommen wurden (1–3, 7, 10, e1–e3, e5–e8). Das ist auch ein möglicher Grund für die selbst bei umfassender Auswertung fehlenden Hinweise auf PR in den Zulassungsstudien (zum Beispiel in der Nutzenanalyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]) (7, e1–e3) und in den Fachinformationen.

## Ergebnisse

PR gelten als aberrante immunologisch erklärbare Krankheitsreaktionen. Sie können an variablen Organen auftreten mit wenigen gehäuften Manifestationen (zum Beispiel psoriasiforme Hautreaktionen, Arthralgien oder Arthritiden) und vielen anderen selteneren Manifestationen (zum Beispiel granulomatöse Haut- und Lungenveränderungen, Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum). PR unter Biologikatherapie zeigen eine andere Kinetik als die typischen pharmakologischen Nebenwirkungen. Sie treten nach einer mittleren Latenz von 6–12 Therapiemonaten auf, wobei Einzelfälle von PSO bereits nach 4 Tagen berichtet wurden (1–3, 10, e1, e5). Ihr Auftreten ist schwer vorherzusagen, da Biomarker mit hoher Aussagekraft sowie phänotypische und klinische Charakteristika fehlen.

Für PR ist in der Mehrzahl typisch, dass sich an dem Organsystem mit Entzündungsmanifestation, für das die Therapieindikation besteht, meist eine gute therapeutische Wirksamkeit zeigt. Im Kontrast dazu wird an

TABELLE 1

**Übersicht häufiger paradoxer Krankheitsreaktionen (PR) bei der Therapie chronisch entzündlicher Systemerkrankungen mit Biologika**

| Substanz                | Kohorte | induzierte PR        | biologikatherapiertes Kollektiv:<br>Häufigkeit der Krankheitsmanifestation pro 1000 Patientenjahre | konventionell behandeltes Kollektiv:<br>Häufigkeit der Krankheitsmanifestation pro 1000 Patientenjahre | Literatur     |
|-------------------------|---------|----------------------|--|--|---------------|
| <b>TNF-Inhibitoren</b>  |         |                      |  |  |               |
| IFX, ADAL, ETN          | AS      | mehrere PR           | 19   | 11   | (e51)         |
| ADAL = ETN >> IFX       | AS      | Enterocolitis        | 23/22/2  | 13   | (28, e64)     |
| ETN >> ADAL, IFX        | JIA     | Enterocolitis        | 3,62   | –  | (33, 38, e58) |
| ADAL >> IFX >> ETN      | RA      | Psoriasis            | 1,04–3,0   | 0  | (16, 17)      |
|                         | RA      | Psoriasis            | 2,31   | –  | (e52)         |
|                         | CED     | Psoriasis            | 3,68   | 1,45   | (20)          |
|                         | CED     | Arthralgie/Arthritis | 20,5   | –  | (19)          |
| <b>Andere Biologika</b> |         |                      |  |  |               |
| Tocilizumab             | RA      | mehrere PR           | 2,62   | –  | (e59)         |
| Anti-IL12/IL23          | CED     | Arthralgie/Arthritis | 9–193  | –  | (e72)         |
| Anti-IL17               | PSA, AS | Enterocolitis        | 2,4  | –  | (13, e65)     |
| Anti-IL17               | AS      | Enterocolitis        | 2,0–8,0  | –  | (13, e70)     |
| Rituximab               | RA      | Psoriasis            | 1,82   | –  | (28, e57)     |
| Vedolizumab             | CED     | Arthralgie/Arthritis | 115,6  | –  | (e77)         |
|                         |         | Psoriasis            | 47,6   | –  |               |

Die Häufigkeit bestimmter therapieinduzierter PR ist nur aus wenigen Studien darstellbar. Sie hängt unter anderem von geografischen, genetischen und patientenbezogenen Faktoren, der Häufigkeit des eingesetzten Biologikums und der Grunderkrankung beziehungsweise dem Beobachtungszeitraum ab. Das Auftreten von Arthralgien/Arthritis nach Ustekinumab und Vedolizumab ist zwar beschrieben worden, wurde aber bislang nicht einheitlich als PR eingestuft (e63, e72–e77). Enterocolitis beinhaltet Formen, die dem Morbus Crohn (Ileitis, Ileocolitis etc.) beziehungsweise der Colitis ulcerosa (Colitis, Proktitis) ähnlich sind (13, 21, 28, 32, e23–e25, e27, e28). ADAL, Adalimumab; AS, ankylosierende Spondylitis; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankungen; ETN, Etanercept; IFX, Infliximab; IL, Interleukin; JIA, juvenile idiopathische Arthritis; PSA, Psoriasisarthritis; RA, rheumatoide Arthritis; TNF, Tumornekrosefaktor; >>, qualitativ häufiger als...

anderen, nicht betroffenen Organsystemen aufgrund einer immunpathologischen Reaktion eine neue Krankheits-symptomatik induziert beziehungsweise eine angelegte Krankheitsprädisposition exazerbiert (1, 3, 10–14, 21–28). Äußerst selten werden auch Exazerbationen und Änderungen des Krankheitsphänotyps am betroffenen Organsystem beschrieben (20, 21, 28, e2, e5, e6, e23–e25).

Die in der Literatur gefundenen und nach eigenen Erfahrungen charakteristischen Eigenschaften der PR sind im *Kasten* aufgeführt. PR sind kein Klasseneffekt der Anti-TNF-alpha-Therapien, denn sie treten auch im Zusammenhang mit anderen Biologika auf (zum Beispiel IL-17-Antagonisten, Ustekinumab, Tocilizumab etcetera) (7, 10, 13, 21, 22, 26–29, e26).

### Häufigkeiten paradoxer Krankheitsreaktionen auf Biologika

Die Häufigkeiten hängen vom jeweils betrachteten Patientenkollektiv, dem eingesetzten Biologikum, der Behandlungs-, Studien- beziehungsweise Beobachtungsdauer, begleitender Immunsuppression und der Frage, ob die Krankheitsreaktion überhaupt als PR erkannt wird, ab (3, 10–19, e5–e7, e10). Anhand der Literaturdaten finden sich unter Anti-TNF-Biologika zum Beispiel unterschiedliche Raten, wie häufig eine PSO bei

RA oder bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auftritt oder eine Uveitis und Enterocolitis bei rheumatologischen Erkrankungen inklusive der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) (16, 17, 20, e51–e54, e60–e64). Die Frage, ob eine PR überhaupt und in einem bestimmten Patientenkollektiv bevorzugt auftritt und in welcher Form beziehungsweise Häufigkeit hängt vom Biologikum ab, aber auch von patientenspezifischen Faktoren (*Tabelle 1*; 10–19, e23–25, e60–64). Bisher gibt es noch keine umfassenden systematischen Erhebungen zu allen Indikationen und Biologikagruppen (13, 21, e19–25). Die Auswertung der Häufigkeiten wird im Wesentlichen dadurch limitiert, dass für Anti-TNF-Medikamente längere Verordnungszeiträume, zahlreichere Indikationen und damit höhere Verschreibungszahlen vorliegen als für neuere Biologika (zum Beispiel Ustekinumab, Vedolizumab) (21, 26, e27, e69, e43, e72–e77). Dies könnte aktuell dazu führen, dass PR bei später zugelassenen Biologika unterschätzt werden, und ist bei der Interpretation der *Tabelle 1* zu berücksichtigen.

Dass PR existieren, wird durch die Auswertung von konventionell behandelten Kontrollkollektiven bestätigt, in denen entweder keine oder nur sehr wenige PR festgestellt wurden (16, 17, 20, e51, e60–e64).

In den Fachinformationen über TNF-Inhibitoren werden zum Beispiel Infusionsreaktionen als sehr häufig

TABELLE 2

**Semiquantitatives Spektrum paradoxer Krankheitsreaktionen (PR) bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen infolge Biologikatherapie**

|   | Etanercept        | Infliximab | Adalimumab | Certolizumab<br>Golimumab | Ustekinumab | Secukinumab<br>Ixekinumab<br>Brodalumab | Rituximab | Tocilizumab       |
|---|-------------------|------------|------------|---------------------------|-------------|---|-----------|-------------------|
| Alopezie  | ++                | ++         | ++         | +                         | -           | -                                       | -         | -                 |
| Arthritis <sup>*1</sup> & Arthralgien                           | +++               | +++        | +++        | -                         | ++          | -                                       | -         | -                 |
| Akne inversa/Hidradenitis suppurativa <sup>*2</sup>             | +                 | +          | ++         | -                         | +           | -                                       | (+)       | -                 |
| chronische Darmentzündung <sup>*3</sup>                         | ++                | +          | +          | (+)                       | -           | ++                                      | -         | -                 |
| Ekzeme, kutane Vaskulitis                                       | ++                | ++         | +          | (+)                       | -           | (+)                                     | -         | (+)               |
| Lichen ruber, planopilaris & ähnliche Formen                    | -                 | -          | +          | -                         | -           | -                                       | +         | -                 |
| lupusähnliches Syndrom  | +                 | +++        | ++         | -                         | -           | (+)                                     | (+)       | (+)               |
| Myositis  | +                 | -          | -          | -                         | -           | -                                       | -         | -                 |
| neurologische Manifestationen                                   | +                 | -          | -          | -                         | -           | -                                       | -         | -                 |
| psoriasiforme Hautreaktionen                                    | +++               | +++        | +++        | ++                        | ++          | ++                                      | +         | (+)               |
| Sarkoidose und ähnliche granulomatöse Organ- und Hautreaktionen | +++               | ++         | ++         | +                         | -           | -                                       | +         | (+)               |
| Uveitis   | ++                | +          | +          | -                         | -           | -                                       | -         | (+)               |
| seltene Reaktionen <sup>*4</sup>                                | (+) <sup>*5</sup> | (+)        | (+)        | (+)                       | (+)         | (+)                                     | (+)       | (+) <sup>*6</sup> |

Dargestellt sind die in der Literatur gefundenen paradoxen Reaktionen mit Einordnung der Häufigkeiten anhand der publizierten Patientenberichte. Da für die einzelnen Biologika unterschiedlich lange Verordnungszeiten, variable Indikationsgebiete und eine unterschiedliche Verbreitung besteht, sind die Häufigkeiten nicht absolut vergleichbar. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da eine kontinuierliche Ergänzung aufgrund des zunehmend breiteren Therapieangebots an Biologika notwendig ist (3, 13, 32, 33, 36, 40, e11, e16, e19, e36, e40–50, e56–e57, e63, e69–e77). Außer Arthralgien/Arthritis und psoriasisähnlichen Hauterkrankungen sind beim Vedolizumab bislang keine PR als solches beschrieben worden (35, e27, e45, e63, e76–e77).

+++ , > 100 Patienten; ++ , > 10 Patienten, + , 3–10 Patienten; (+) , 1–2 beschriebene Patienten

<sup>\*1</sup> inklusive juvenile idiopathische Arthritis (JIA),

<sup>\*2</sup> Akne inversa/Hidradenitis suppurativa, <sup>\*3</sup> chronische Darmentzündungen (Colitis und/oder Ileitis) (32, 33, e23–e25).

<sup>\*4</sup> Zu beachten sind weitere „seltene paradoxen Reaktionen“, die u. a. <sup>\*5</sup> Asthma bronchiale nach Etanercept,

<sup>\*6</sup> kutane Sarkoidose nach Tocilizumab oder Exazerbation einer atopischen Dermatitis durch Ustekinumab und Etanercept, bullöse Dermatosen, Granuloma annulare, Osteonekrose, Synovitis Akne pustulosa Osteitis (SAPHO), Sweet-Syndrom, Pyoderma gangraenosum nach Certolizumab und nach Golimumab, thrombotische thrombozytopenische Purpura, Vitiligo etc. beschreiben (13, 14, 21, 22, 31, 37–40, e2, e6, e11, e16, e22, e28–e31, e36, e40–e50, e56–e57, e63, e69).

fig (> 1 : 10 bei Infliximab) beschrieben, PSO-Läsionen, Hautausschlag, Urtikaria, Alopezie und Ekzeme etc. als häufig (1 : 10–1 : 100), wobei PR nicht explizit genannt werden und nicht zwischen paradox und allergisch differenziert wird (e12–e16).

Das bislang bekannte Spektrum von wichtigen PR ist in *Tabelle 2* aufgeführt. Neben den typischen berichteten PR wie PSO, Arthralgien oder Arthritiden sind viele seltene Einzelformen beschrieben (3, 12–14, 16, 21–23, e1–e3, e11, e16–e25).

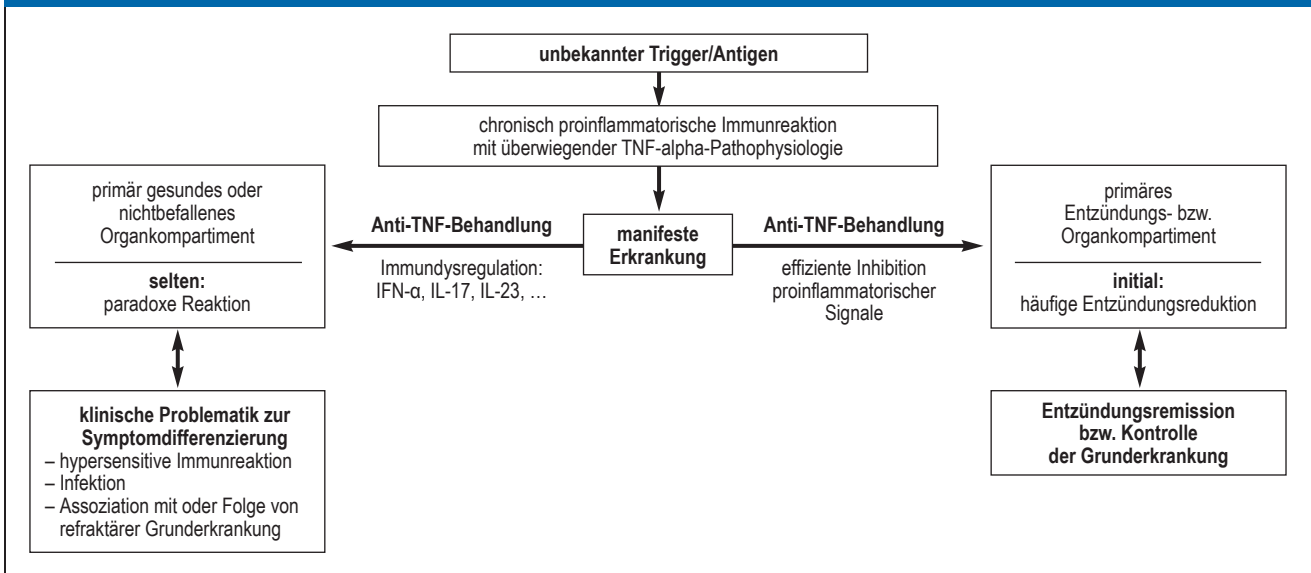
### Immunpathogenese und Differenzialdiagnose paradoxer Krankheitsreaktionen bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen

Die vermutete PR muss von einer infektiösen Komplikation, einer Änderung des Krankheitsphänotyps und extraintestinalen Manifestationen abgegrenzt werden (zum Beispiel von einer Augenentzündung bei CED). Die PR kann sich auch als richtungsweisende Verschlechterung der Grunderkrankung, Änderung des Krankheitsbilds (zum Beispiel Wechsel einer Plaque-PSO zu einer pustulösen PSO), Neuauftreten einer anderen Erkrankung oder

als Rezidiv äußern (7, 10–21). Systemische Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Haut- und Augenläsionen sowie eine Hepatosplenomegalie neben sarkoidoseähnlichen Lungen- und Hautveränderungen sollten zunächst an eine Infektion, Tuberkulose oder eine Lymphomentwicklung denken lassen. Daher müssen sie unter Biologikatherapie ausgeschlossen werden (7, 10, 14, 16, 20–23), damit die oben genannten Kriterien für eine PR erfüllt sind (*Kasten*; 7, 10, 14, 16–23).

Neu aufgetretene Krankheitssymptome müssen von einer Verschlechterung der Grunderkrankung (Krankheitsaktivitätsüberprüfung) oder einem Wirkverlust des Biologikums abgegrenzt werden. Ein sekundärer Wirkverlust des Biologikums kann zum Beispiel auftreten, wenn das Biologikum bei intestinaler Proteinexsudation ausgeschieden wird oder Antikörper (so genannte Anti-Biologikum-Antikörper [ADA]) gebildet werden (1, 11, 18). Bei unklarem Krankheitsbild können die therapeutischen Spiegel des verwendeten Biologikums beziehungsweise bei einigen Substanzen auch ADA bestimmt werden, um einen Wirksubstanzerlust oder eine reduzierte Wirkung infolge von Antikörperbildung zu erkennen (1,

GRAFIK



**Immunpathogenetisches Erklärungsmodell zur Veranschaulichung der Entstehung von paradoxen Krankheitsreaktionen anhand von TNF-inhibierenden Biologika**  
 Das Auftreten einer paradoxen Reaktion in einem primär nicht von der entzündlichen Systemerkrankung befallenen Organkompartiment kann durch verschiedene Mechanismen (Dysregulation der T-Zellen, Antigen- beziehungsweise Autoantigenpräsentation, Bildung von Interferon-alpha, Zytokinungleichgewicht etc.) erklärt werden (3, 7, 12, 13, 21, 27, 28, e2, e5, e21). Die dadurch neu induzierte oder exazerbierte Krankheitssymptomatik erfordert oft eine umfangreiche interdisziplinäre Differenzialdiagnostik (Kasten). IL, Interleukin; IFN, Interferon; TNF, Tumornekrosefaktor

11, 17–21, 24, 25). Bei PR liegen die Plasmaspiegel der Biologika in der Regel im Normbereich.

Problematisch ist dabei, dass PR unter Biologika beim individuellen Patienten variabel und nicht vorhersehbar auftreten. Selbst nachdem ein Biologikum abgesetzt oder auf ein Biologikum einer anderen Klasse umgesetzt worden ist, können erneute PR bei genetisch prädisponierten Patienten auftreten (10, 16, 17, e2, e4, e8, e11, e16). In der Literatur werden sogar doppelte und dreifache PR bei einzelnen Patienten beschrieben (16, 17, 19–21).

Ein Modell für die Mehrzahl der PR unter TNF-Inhibitoren wird in der Grafik dargestellt. Ein Biologikum erreicht nicht nur das entzündete Organkompartiment und entfaltet dort seine antiinflammatorische Wirkung, sondern erreicht auch gesundes Gewebe, wo es an Zielproteine wie TNF-alpha bindet, die Zytokinbalance verändert (zum Beispiel das Verhältnis von Interferon zu TNF-alpha), dendritische Zellen aktiviert und so die PR erzeugen kann (1–3, 11, 16, 21, 23–26). Dass PSO-Läsionen unter Biologika häufig auftreten, ist darauf zurückzuführen, dass die Anti-TNF-alpha-Wirkung an den dendritischen Zellen der Haut die Interferon-alpha-Bildung enthemmt und dadurch eine Mehrproduktion von IL-23 auslöst. Diese bewirkt schließlich die Hyperproliferation des Hautepithels, indem sie einerseits über Th17-Zellen Neutrophilen aktiviert und andererseits an Keratinozyten die IL-22-Wirkung verstärkt (3, 17, 20, 25–27, e2, e5, e6). Ähnliche Immunmechanismen sind auch für PR in anderen Organgebieten beschrieben und ganz selten am entzündeten Organsystem selbst (Progredienz der Grunderkrankung beziehungsweise primäres Wirkversagen) (12–15, 20–29, 32; e6, e18, e23, e24).

Die Plastizität der PR spricht für verschiedenartige aberrante Immunwege. Je nach verwendetem Biologikum können unterschiedliche Immunphänomene auftreten. Dies bedeutet, dass einerseits PR auf zum Beispiel Anti-TNF-alpha-Antagonisten (Arthritis, PSO) durch Ustekinumab behandelt werden können, während andererseits durch Ustekinumab induzierte PR (beispielsweise ebenfalls Arthritis oder PSO) mit TNF-alpha-Antagonisten therapierbar sind (19, 21, 26–29, e25).

**Diskussion und Handlungsempfehlungen**

**Paradoxe Krankheitsreaktionen in der Dermatologie**

Viele seltene PR manifestieren sich bei verschiedenen Biologika häufig auf der Haut (Tabelle 2) (3, 11–13, 16, 21, e2, e5–e7, e19, e20, e50–e57, e77).

Relativ häufig tritt eine pustulöse PSO bei Gabe von TNF-Inhibitoren zur Behandlung von Plaque-PSO auf. Dabei können sich die Plaques entweder vollständig in eine pustulöse PSO umwandeln (generalisiert oder lokalisiert) oder die Pusteln treten begleitend auf (PSO cum pustulatione) (3, 12, 21, 26, e19, e20), was üblicherweise im Spontanverlauf nicht passiert. Auch die richtungsweisende Exazerbation einer Plaque-PSO bis hin zum Auftreten einer PSO-Arthritis unter Biologika gilt prinzipiell als PR.

Psoriasiforme, also PSO-ähnliche, ekzematöse Hautveränderungen finden sich relativ häufig in der Rheumatologie unter TNF-, aber auch IL-6-Inhibitoren (2, 3, 15, 16, e63, e67). Besonders evident treten psoriasiforme Hautveränderungen unter Anti-TNF-Behandlung bei CED mit 3,6/1 000 auf – versus 1,4/1 000 Patientenjahren bei konventioneller Behandlung, wobei Pa-



tienten mit Morbus Crohn häufiger betroffen sind (*Tabelle 1*; 10–12, 17–21, e2, e5, e21, e71). Obwohl nicht in allen Literaturstellen von PR berichtet wird, wurden in einzelnen Studien bei 3–16 % aller behandelten zuvor hautgesunden Patienten mit CED PSO-ähnliche Hautveränderungen mit klinisch-histologisch klassischen PSO-Manifestationen induziert (17–21, 28, e61, e63, e66, e71).

Ob bei Auftreten von psoriasiformen Hautveränderungen unter TNF-Inhibitoren zu IL-17- oder IL-12/23-Inhibitoren gewechselt werden sollte, ist bislang nicht systematisch untersucht, wurde aber kasuistisch für den Fall von psoriasiformen Veränderungen in Zusammenhang mit einem Wechsel zu Ustekinumab beschrieben (12, 26–29). Ustekinumab konnte bei Patienten mit CED mit Anti-TNF-induzierter PSO sehr effektiv eingesetzt werden (27). Andererseits sind ebenfalls unter IL-17-Inhibitoren und Ustekinumab zur Behandlung von PSO, PSO-Arthritis und SPA PR in Form von Enterocolitiden beschrieben worden (13, 21, 26–31).

Auch bei anderen seltenen dermatologischen Symptomen (zum Beispiel Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, Hidradenitis suppurativa) unter Biologikatherapie finden sich Berichte, die die typischen Charakteristika einer PR aufweisen (*Kasten, Tabelle 2*; 21, 29–34, e6, e23, e54).

#### **Paradoxe Krankheitsreaktionen in der Gastroenterologie**

Neben den PSO-ähnlichen Hautveränderungen und Arthritiden sowie Arthralgien treten bei CED in seltenerer Frequenz auch unter anderem Uveitis, Skleritis, Sarkoidose sowie Pyoderma gangraenosum als PR auf (*Tabelle 1, Tabelle 2*). Sie müssen von extraintestinalen Manifestationen und anderen Ursachen differenziert werden.

Eine schwere Form der PR stellt die Manifestation einer Enterocolitis unter Biologika dar. Diese ist den CED sehr ähnlich, wenngleich nicht identisch. Sie stellt eine weitere Form der Medikamenten-induzierten Darmentzündung dar (13, 21, 26–29, 31–32). Im amerikanischen FDA-Register zu Rheuma und JIA sind mindestens 158 Fälle von neu induzierter Enterocolitis gemeldet worden, die meisten unter Etanercept (82 %); einige neuerdings auch unter IL-17A-Inhibitoren (13, 21, 32, 33, 38, e18, e22, e23, e25, e58, e60, e65, e70). Prinzipiell trifft es auch auf CED zu, dass anstatt einer Therapie-induzierten Remission ein neuer Schub ausgelöst werden kann (26, 29, 31–34, e22–e25). Bei der Mehrzahl dieser Darmentzündungen kann der Schub jedoch durch Absetzen oder Umsetzen auf einen anderen Anti-TNF-Antikörper beziehungsweise auf Ustekinumab oder Vedolizumab zusätzlich zur konventionellen Therapie von CED erfolgreich behandelt werden (13, 27–29, 34–36, e22–e27).

#### **Paradoxe Krankheitsreaktionen in der Rheumatologie**

Biologika werden vor allem bei schweren Verläufen verordnet, bei der RA in Kombination mit Methotrexat, bei der SPA fast ausschließlich als Monotherapie (2, 7, 16, 36–38, e1, e8, e28–e37).

PR werden in allen Indikationen und für fast alle Biologikaklassen in ihrer ganzen Bandbreite beschrieben (*Tabelle 2*) (1–3, 10–12, 16, 28, 36, e28–e30). Angesichts der langen Verfügbarkeit aufgrund der frühen Marktzulassung liegen für Etanercept, Infliximab und Adalimumab umfassendere Daten zu PR bei RA, SPA und PSO-Arthritis sowie zu den gewählten Therapien vor (16, 36–38, e1, e8, e28–e37). Generell sind unter TNF-Inhibitoren für die seropositive RA andere Immunphänomene als für Spondyloarthritiden zu beobachten. Letztere zeigen mehr Übereinstimmungen mit CED und PSO und gehäuftes Auftreten von Uveitiden, CED und PSO selbst, während bei RA deutlich häufiger humorale Immunreaktionen wie Autoantikörperbildung, lupusartige Erkrankungen oder Vaskulitiden vorkommen (37–40, e29–e37).

Die bei RA unter TNF-Inhibitoren beobachteten Autoimmunphänomene bilden sich häufig zurück, nachdem die Therapie abgesetzt worden ist (2, 16, 22, 36–39, e1, e8, e33, e34). Therapeutisch bietet sich Rituximab insbesondere bei humoraler Immunreaktion an, aber auch Tocilizumab, Anakinra oder ein Januskinase-Inhibitor (39–40). Eine begleitende Methotrexattherapie reduziert möglicherweise PR unter Biologika (19). Ein bekanntes Risiko für Autoimmunphänomene sollte bei der Wahl des Biologikums bereits berücksichtigt werden. Zum Beispiel sollten Etanercept und TNF-Antikörper nach bereits stattgehabter Uveitis bei familiär gehäufte Multipler Sklerose nicht gewählt werden (36–39, e35–e40).

#### **Therapiemöglichkeiten bei paradoxen Krankheitsreaktionen**

Unter Berücksichtigung von Grunderkrankung, Art, Schwere und Ausmaß der PR und der therapeutischen Alternativen ist eine Therapieerweiterung beziehungsweise -umstellung angezeigt.

Bei lebens- oder organbedrohenden Reaktionen wie einer lupusähnlichen Glomerulonephritis oder einer Enzephalitis muss die Biologikatherapie beendet und eine Steroidtherapie mit 1–2 mg/kg begonnen werden. Hierauf sprechen die meisten Patienten gut an, sodass auf eine stärkere Immunsuppression (zum Beispiel mit Cyclophosphamid) verzichtet werden kann (2, 10–13, 21–24, 26–30, e1, e10, e16–e18, e28–e30). Bei vitalen PR sollte der Patient wenn möglich nicht reexponiert oder auf einen Wirkstoff der gleichen Klasse umgesetzt werden (beispielsweise durch einen Wechsel von Infliximab auf Adalimumab) (2, 10–12, 21–24, 29). Bei milden und moderaten Formen kann dies jedoch durchaus versucht werden (16–19, 21, 40, e1, e10, e23–e26).

Bei schwerwiegenden PR sollte das Biologikum aus gelassen (bei Grunderkrankung in Remission) oder die Therapie auf eine andere Substanzklasse umgestellt werden (bei aktiver Grunderkrankung), zum Beispiel im Falle einer SPA-Behandlung von einem TNF-Inhibitor auf einen IL-17-Inhibitor (3, 19–21, 26, 28).

Bei leichten bis mäßigen PR unter TNF-Antagonisten kann oft erfolgreich behandelt werden, indem diese abgesetzt oder umgestellt werden auf einen anderen TNF-

Inhibitor, Ustekinumab oder IL-17A-Antagonisten (1–3, 21–23, 26, 29, e16, e18, e20, e23). Auf einen anderen TNF-Inhibitor umzusetzen, birgt je nach Krankheitsbild ein gewisses Rezidivrisiko (zum Beispiel 50–60 % bei PSO) (10, 13, 15–17, 21, 28, e18, e53, e57, e64).

Leichte PR (blande PSO, Arthritis) können häufig ausreichend symptomatisch kontrolliert werden (Externa, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), Gelenkinjektionen), bei pustulöser PSO auch mithilfe von Retinoiden oder durch Hinzunahme von Methotrexat. Das Biologikum kann dann beibehalten werden (2, 17–19, 21, 40).

Patienten, die auf Biologika paradox reagieren, sollten bei entsprechender Indikation mit konventionellen Substanzen (zum Beispiel Steroiden) oder mit Therapieprinzipien, die keine PR induzieren (Januskinase-Inhibitoren), behandelt werden (10–12, 13, 21, 29, 35, 40, e1, e2, e24).

## Schlussfolgerungen

PR sollten in Biologikaregistern explizit erfasst werden. Wir raten, mögliche PR als unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden, auch um eine bessere Grundlage dafür zu schaffen, die Häufigkeiten in der realen Versorgungssituation abzuschätzen.

Zudem sollten von den betroffenen Patienten Proben in einer Biobank asserviert werden, um durch Clusteranalysen mögliche genetische Dispositionsmuster zu erkennen und zukünftig individualisierte Therapieangebote machen zu können, um PR zu vermeiden (18, 25, 36, e35, e65, e68).

### Interessenkonflikt

PD Dr. Sander wurde honoriert für Beratungstätigkeit von Swedish Orphan Biovitrium GmbH und EUSA Pharma. Er erhielt Vortragshonorare von Abbvie, Janssen Cilag und EUSA Pharma. Für Gutachterstätigkeit mit inhaltlichem Bezug zum Thema wurde er honoriert von Hogan Lovells International LLP.

Prof. Sticherling erhielt Forschungsunterstützung von Novartis Pharma. Er wurde für Vorträge honoriert von Abbvie, Amgen, Boehringer, Celgene, Janssen Cilag, Pfizer, Novartis, Leo, Sanofi und UCB. Kongressgebühren und Reisekosten wurden für ihn übernommen von Abbvie, Janssen Cilag, Novartis und UCB. Er ist Mitglied im Advisory Board von Abbvie, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen Cilag, Leo, Lilly, Pfizer, Novartis, Sanofi und UCB. Darüber hinaus ist er Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Psoriasisbundes.

Prof. Raithel bekam Vortragshonorare von Janssen Cilag und der Falk Foundation.

Herr Kremenevski erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 1. 7. 2021, revidierte Fassung angenommen: 24. 11. 2021

### Literatur

1. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P: Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–59.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–99.
3. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JM: TNF inhibitor-induced psoriasis: proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2019; 4: 70–80.
4. Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, et al.: Release of tumour necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1989; 47: 606–8.
5. Khan DA: Hypersensitivity and immunologic reactions to biologicals: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 115–20.
6. Gülsen A, Wedi B, Jappe U: Hypersensitivity reactions to biologicals (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int* 2020; 29: 97–125.
7. Richter B, Sander O, Zink A, et al.: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis IQWiG-Berichte – Nr. 180 A10–01 1.0 28.06.2013.
8. Gülsen A, Wedi B, Jappe U: Hypersensitivity reactions to biologicals (part II): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int* 2020; 29: 139–54.
9. Pichler WJ: Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912–20.
10. Decock A, Van Assche G, Vermeire S, Wuyts W, Ferrante M: Sarcoidosis-like lesions: another paradoxical reaction to anti-TNF therapy? *J Crohns Colitis* 2017; 11: 378–83.
11. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al.: Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 43–52.
12. Puxeddu I, Caltran E, Rocchi V, Del Corso I, Tavoni A, Migliorini P: Hypersensitivity reactions during treatment with biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 129–32.
13. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, et al.: Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1132–8.
14. Preidl RH, Ebker T, Raithel M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann P: Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of bisphosphonate and adalimumab therapy: a case report. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 6.
15. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R: Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013; 9: 53–61.
16. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al.: Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 209–15.
17. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al.: Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1048–55.
18. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF: The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827–36.
19. Thiebaut H, Boyard-Lasselini P, Guignant C, et al.: Paradoxical articular manifestations in patients with IBD treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 876–81.
20. Bae JM, Lee HH, Lee BI, et al.: Incidence of psoriasiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 196–205.
21. Puig L: Paradoxical reactions: Anti-TNF alpha agents, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab and others. *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 49–63.
22. Durel CA, Feuer E, Pialat JB, Berthoux E, Chapurlat RD, Confavreux CB: Etanercept may induce neurosarcoidosis in a patient treated for rheumatoid arthritis. *BMC Neurol* 2013; 13: 212.
23. Miyagi R, Ideguchi H, Soga T, et al.: Development of pulmonary and cardiac sarcoidosis during etanercept therapy. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 810–2.
24. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D'Haens GR: Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1128–34.
25. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al.: Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015; 29: 241–58.
26. Matsumoto S, Mashima H: Efficacy of ustekinumab against IFX-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biologics* 2018; 12: 69–73.

27. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, et al.: Anti-TNF antibody-induced psoriasis-like skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567–77.
28. Toussiroit E, Aubin F: Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  blocking agents and other biological agents given for chronic immune mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016; 2: e000239.
29. Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C: Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriasis arthritis: a case report and review. *Dermatology* 2012; 225: 14–7.
30. Benzaquen M, Flachaire B, Rouby F, Berbis P, Guis S: Paradoxical pustular psoriasis induced by ustekinumab in a patient with Crohn's disease-associated spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2018; 38: 1297–9.
31. Faivre C, Villani AP, Aubin F, et al.: Hidradenitis suppurativa (HS): an unrecognized paradoxical effect of biological agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1153–9.
32. Hutchings D, Miller JA, Voltaggio L: Paradoxical gastrointestinal reactions in patients taking tumor necrosis factor inhibitors: a rare event that broadens the histologic spectrum of medication associated injury. *Hum Pathol* 2019; 85: 202–9.
33. Krishnan A, Stobaugh DJ, Deepak P: Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 661–8.
34. Gawdzik A, Ponikowska M, Jankowska-Konsur A, Woźniak Z, Maj J, Szepletowski JC: Paradoxical skin reaction to certolizumab, an overlap of pyoderma gangrenosum and psoriasis in a young woman treated for ankylosing spondylitis: case report with literature review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10: 869–79.
35. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, et al.: Vedolizumab use after failure of TNF- $\alpha$  antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 140.
36. Kearsley-Fleet L, Závada J, Hetland ML, et al.: The EULAR Study Group for Registers and Observational Drug Studies: comparability of the patient case mix in the European biologic disease modifying anti-rheumatic drug registers. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1074–9.
37. Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance: Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1864–71.
38. Pastore S, Naviglio S, Canuto A, et al.: Serious adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha agents in pediatric-onset inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis in a real-life setting. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 165–71.
39. Saint Marcoux B, De Bandt M, CRI (Club Rhumatismes et Inflammation): Vasculitides induced by TNF $\alpha$  antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710–3.
40. Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al.: Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: results from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 331–9.

#### Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Raithe  
Igor Kremenevski  
Malteser Waldkrankenhaus St. Marien  
Gastroenterologie, Interventionelle Endoskopie, Hämato-Onkologie,  
Diabetes- und Stoffwechselerkrankungen  
Rathsberger Straße 57  
91054 Erlangen  
martin.raithel@waldkrankenhaus.de

#### Zitierweise

Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, Raithe M: Paradoxical reactions to biologicals in chronic inflammatory systemic diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: ■■■–■■■.  
DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0067

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

#### Zusatzmaterial

eLiteratur, eMethodenteil, eTabellen, eGrafiken, eKasten:  
[www.aerzteblatt.de/m2022.0067](http://www.aerzteblatt.de/m2022.0067) oder über QR-Code



# Paradoxe Krankheitsreaktionen von Biologika bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen

Igor Kremenevski, Oliver Sander, Michael Sticherling, Martin Raitchel

Dtsch Arztebl Int 2022; 119: ■■■■■. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0067

## eLiteratur

- e1. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, et al.: 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57 (Suppl 7) : vii5–vii10.
- e2. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, et al.: Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1255–71.
- e3. de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, et al.: Adverse events in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving long-term biological agents in a real-life setting. *Front Pharmacol* 2019; 10: 965.
- e4. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al.: Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657–61.
- e5. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M: Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 15–9.
- e6. Kutluk Ö, Enginar AU, Balci N, Bütün B, Kacar C: Skin reactions developing after anti-tumor necrosis factor treatment: a paradoxical side effect. *Arch Rheumatol* 2019; 34: 100–4.
- e7. González-López MA, Martínez-Taboada VM, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Val-Bernal JF: New-onset psoriasis following treatment with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1146–8.
- e8. Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, et al.: Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2019; 2: e1913102.
- e9. Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, et al.: Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ* 2018; 360: k342.
- e10. Galvão VR, Castells MC: Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 175–85.
- e11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ – Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab. *Dtsch Arztebl* 2019; 116: A-1919.
- e12. Fachinformation „AMGEVITA<sup>®</sup> (Adalimumab) 20mg/40mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: [www.fachkreise.amgen.de/download/ads/f/1/1181/amgevita-fachinformation.pdf](http://www.fachkreise.amgen.de/download/ads/f/1/1181/amgevita-fachinformation.pdf) (Stand Februar 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e13. Fachinformation „REMICADE<sup>®</sup> (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: [www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/remicade.pdf](http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/remicade.pdf) (Stand October 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e14. Fachinformation „Simponi<sup>®</sup> (Golimumab) 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze: [www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/simponi\\_injektor\\_spritze\\_50mg.pdf](http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/simponi_injektor_spritze_50mg.pdf) (Stand October 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e15. Fachinformation „Cimzia<sup>®</sup> (Certolizumab Pegol) 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: [www.fachinfo.de/pdf/012884](http://www.fachinfo.de/pdf/012884) (Stand October 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e16. Torres T, Vilaça S, Velho G, Selores M: Etanercept-induced asthma in a psoriatic patient resolving with transition to Ustekinumab. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 696–7.
- e17. McDonnell MJ, Rutherford RM, O'Regan A: Sarcoidosis complicating treatment with adalimumab for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 1140–1.
- e18. Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, et al.: Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 457–63.
- e19. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S: Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44: 72–3.
- e20. Nakao M, Asano Y, Kamata M, Yoshizaki A, Sato S: Successful treatment of palmoplantar pustular psoriasis with brodalumab. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 538–9.
- e21. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R: Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 517–24.
- e22. Ishiui Y, Umezawa Y, Asahina A, et al.: Exacerbation of atopic dermatitis symptoms by ustekinumab in psoriatic patients with elevated serum immunoglobulin E levels: report of two cases. *J Dermatol* 2018; 45: 732–4.
- e23. Cleynen I, Vermeire S: Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 496–503.
- e24. Zeitz J, Enderlin S, Biedermann L, et al.: New onset, aggravation and recurrence of Crohn's disease upon treatment with three different tumor necrosis factor inhibitors. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 106–12.
- e25. Wang J, Bhatia A, Krugliak Cleveland N, et al.: Rapid onset of inflammatory bowel disease after receiving secukinumab infusion. *ACG Case Rep J* 2018; 5: e56.
- e26. Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F, et al.: Interstitial nephritis secondary to vedolizumab treatment in Crohn's disease and safe rechallenge using steroids: a case report. *Am J Kidney Dis* 2017; 71: 142–5.
- e27. Fachinformation „ENTYVIO<sup>®</sup> (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: [www.fachinfo.de/suche/fi/020200](http://www.fachinfo.de/suche/fi/020200) (Stand October 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e28. Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, et al.: Harmful effects and potential benefits of anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  on the liver. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2199.
- e29. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M: BIOGEAS study group: monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 165–72.
- e30. Piga M, Chessa E, Ibbá 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: 873–9.
- e31. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al.: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563–6.
- e32. Garcovich S, De Simone C, Genovese G, Berti E, Cugno M, Marzano AV: Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders. *Front Pharmacol* 2019; 10: 282.
- e33. Aghdashi MA, Khadir M, Dinparasti-Saleh R: Antinuclear antibodies and lupus-like manifestations in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients at 4 months' follow-up after treatment with infliximab and etanercept. *Curr Rheumatol Rev* 2020; 16: 61–6.
- e34. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, et al.: Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 504–8.
- e35. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Meyboom RH, Straus SM, Leufkens HG, Egberts TC: Mapping the safety profile of biologics: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf* 2010; 33: 865–78.
- e36. Kumar N, Abboud H: Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *Mult Scler* 2019; 25: 1079–85.

- e37. Gäwert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A: How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 152–60.
- e38. Sim DW, Park KH, Park HJ, et al.: Clinical characteristics of adverse events associated with therapeutic monoclonal antibodies in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1279–86.
- e39. de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, et al.: Adverse events in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving long-term biological agents in a real-life setting. *Front Pharmacol* 2019; 10: 965.
- e40. Fachinformation „Enbrel® (Etanercept) 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze: www.pfizer.de/sites/default/files/FI-9967.pdf (Stand September 2020, last accessed on 8 April 2021).
- e41. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G: Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced dermatological complications in a large cohort of inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 746–54.
- e42. Tuchinda P, Bremmer M, Gaspari AA: A case series of refractory cutaneous sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012; 2: 11.
- e43. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group: Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242–52.
- e44. Papp KA, Gordon KB, Langley RG, et al.: Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol* 2018; 179: 320–8.
- e45. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al.: The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839–51.
- e46. Bae JM, Kim M, Lee HH, et al.: Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 768–74.
- e47. Del Giorno R, Iodice A, Mangas C, Gabutti L: New-onset cutaneous sarcoidosis under tocilizumab treatment for giant cell arteritis: a quasi-paradoxical adverse drug reaction. Case report and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019; 11: 1–6.
- e48. Caravello S, Moggio E, Soglia S, Zane C: Paradoxical reaction to brodalumab in a patient affected by psoriasis. *Ital J Dermatol Venerol* 2021; 156: 511–2.
- e49. Jeong KM, Seo JY, Kim A, Baek YS, Song HJ, Jeon J: Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-associated psoriatic alopecia in a patient with ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Ann Dermatol* 2021; 33: 82–5.
- e50. da Silva Cendon Duran C, Barreto Santiago M: Cutaneous vasculitis during secukinumab treatment. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7: 001815.
- e51. Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemont N, et al.: Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondylarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 761–4.
- e52. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al.: Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 2024–31.
- e53. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al.: Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223–31.
- e54. Brunasso AM, Laimer M, Massone C: Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger? *Acta Derm Venerol* 2010; 90: 183–5.
- e55. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P: Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 700–6.
- e56. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, et al.: Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164: 10–22.
- e57. Thomas L, Canoui-Poitaine F, Gottenberg JE, et al.: Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol* 2012; 39: 893–8.
- e58. van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al.: Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2011; 38: 1441–6.
- e59. 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: 53–7.
- e60. Korzenik J, Larsen MD, Nielsen J, Kjeldsen J, Nørgård BM: Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF $\alpha$  agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 289–94.
- e61. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, et al.: Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1186–96.
- e62. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, et al.: Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 894–901.
- e63. Sondermann W, Herz S, Sody E, Körber A: Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 1029–37.
- e64. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al.: Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumour necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 639–47.
- e65. Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A: Systematic review with metaanalysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin 17 agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 373–85.
- e66. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, et al.: Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501–8.
- e67. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R: Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open* 2018; 4: e000656.
- e68. Richter JG, Chehab G, Kiltz U, et al.: [Digital Health in Rheumatology – Status 2018/19]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144: 464–9.
- e69. Wehrmann C, Sondermann W, Körber A: [Secukinumab-induced subacute-cutaneous lupus erythematosus]. *Hautarzt* 2018; 69: 64–6.
- e70. Baraliakos AJ, Kivitz AA, Deodhar AA, et al.: Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial X. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 50–5.
- e71. Mocchi G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L: Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 769–79.
- e72. Liefverinckxa C, Verstockt B, Gils A, et al.: Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biologic therapies: a national cohort study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1401–9.
- e73. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude ChJ, et al.: Ustekinumab for crohn's disease: results of the ICC registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 33–45.
- e74. Garcia Garcia MJ, MJ García García, Tirado MR, Callizo MEP: Paradoxical arthritis in inflammatory bowel disease patients on ustekinumab treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: e89.
- e75. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L: Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1236–43.
- e76. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, et al.: An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 878–81.
- e77. Tadbiri, S Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al.: Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 485–93.