

Schwere phototoxische Nebenwirkung von Pirfenidon

Ava Bode¹, Myriam Wyss Fopp², Jean-Luc Kurzen^{1,3}

¹ Klinik für Innere Medizin, Spital Männedorf, Männedorf

² Ästhetik- und Laserzentrum Zürichsee, Meilen

³ Klinik für Pneumologie, Spital Männedorf, Männedorf

Zusammenfassung: Dieser Fallbericht beschreibt eine phototoxische Arzneimittelreaktion bei einem 81-jährigen Patienten, der das Antifibrotikum Pirfenidon zur Behandlung einer idiopathischen Lungenfibrose einnahm. Nach zweistündiger Sonnenexposition unter Verwendung eines Sonnenschutzmittels (SPF 50) entwickelte der Patient juckende, erythematöse und schuppige Hautveränderungen an den sonnenexponierten Arealen (Gesicht, Nacken, Hände und Unterarme). Die körperliche Untersuchung zeigte ein erythematöses Exanthem mit groblamellärer Schuppung. Die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden und das Absetzen von Pirfenidon führten zu einer deutlichen Besserung der Symptome. Dieser Fall unterstreicht die phototoxischen Risiken von Pirfenidon, die insbesondere in der dermatologischen Praxis, wo das Medikament weniger bekannt ist, beachtet werden sollten. Zusätzlich schneiden wir wichtige Differenzialdiagnosen an und diskutieren diese.

Schlüsselwörter: Pirfenidon, phototoxische Reaktion, idiopathische Lungenfibrose

Severe phototoxic side effects of pirfenidone

Abstract: This case report describes a phototoxic drug reaction in an 81-year-old patient taking the antifibrotic drug pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. After two hours of sun exposure with sunscreen (SPF 50), the patient developed pruritic, erythematous and scaly lesions on the sun-exposed areas (face, neck, hands and forearms). Physical examination revealed an erythematous exanthema with coarse lamellar scale. A phototoxic reaction to pirfenidone was suspected based on the clinical presentation and distribution pattern. Treatment with topical corticosteroids and discontinuation of pirfenidone led to a marked improvement in symptoms. This case highlights the potential phototoxic risks of pirfenidone, which should be considered especially in dermatological practice where the drug is less known. In addition, important differential diagnoses are outlined and discussed.

Keywords: Pirfenidone, phototoxic Reaction, idiopathic pulmonary fibrosis

Anamnese und Befunde

Ein 81-jähriger Patient stellte sich in der dermatologischen Sprechstunde mit einem juckenden, geröteten und schuppigen Hautausschlag vor. Der Patient berichtete, dass er eine Woche zuvor bei sonnigem Wetter für zwei Stunden handwerkliche Arbeiten auf seiner Terrasse in einem Feriendomizil auf 1000 m ü. M. durchgeführt habe. Vor der Sonnenexposition trug er Sonnenschutz mit SPF 50 auf, trug eine Mütze (ohne Nackenschutz) und einen weissen langärmeligen Kittel. Am folgenden Tag entwickelte der Patient juckende Hautrötungen, die vom Nacken ausgehend das Gesicht, die Hände und die Vorderarme betrafen. Innerhalb weniger Tage verschlimmerten sich die Symptome deutlich. Beim Patienten waren keine atopischen Erkrankungen (atopische Dermatitis, Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale) bekannt, ebenso wenig wie Kontaktallergien oder andere dermatologische Erkrankungen. Zwölf Wochen vor dem Ereignis wurde bei dem Patienten eine idiopathische Lungenfibrose diagnostiziert, weshalb er seitdem das Antifibrotikum Pirfenidon einnahm. Bei der körperlichen Untersuchung des Patienten fiel ein ausgeprägtes, erythematöses Exanthem mit groblamellärer Schuppung und Kratzspuren auf. Der Befund zeigte sich ausschliesslich an den sonnenexponierten Hautarealen: im Gesicht, am Nacken sowie beidseits an Händen und Vorderarmen. Bis auf squamöse und rhagadenförmige Veränderungen an den Lippen waren die Schleimhäute nicht betroffen. Der übrige

körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Die Vitalparameter lagen im Normbereich, der Patient war afebril und in gutem Allgemeinzustand. Laborchemisch wies man eine vorbestehende makrozytäre hyperchrome Anämie (Hb 118 g/l, Normwert 140–180 g/l), ein leicht erhöhtes CRP (26 mg/l, Normwert < 5 mg/l), leicht erhöhte Leberenzyme (ASAT 66 U/l, Normwert 8–38 U/l; ALAT 66 U/l, Normwert 4–44 U/l) und eine relative Eosinophilie (9.4 %, Normwert 0.5–5.5 %) nach. Die absolute Eosinophilenzahl war mit einer Ausnahme immer im Normbereich.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Aufgrund des Verteilungsmusters und der anamnestischen Sonnenexposition vermuteten wir eine schwere phototoxische Nebenwirkung von Pirfenidon. Es wurde mit einer lokalen hochpotenten Kortikosteroidtherapie (Dermovate®-Salbe) begonnen und nach einer Woche die Therapie mit Pirfenidon abgesetzt. Differenzialdiagnostisch dachten wir auch an ein aktinisches Retikuloid. Dabei handelt es sich um ein photosensitives Ekzem, das vor allem Männer ab der sechsten Lebensdekade betrifft und sowohl klinische als auch histologische Ähnlichkeiten mit T-Zell-Lymphomen aufweist. In unserem Fall sprechen jedoch die rasche Entwicklung und Verschlimmerung der Hautsymptome sowie die Einnahme eines phototoxischen Medikaments gegen diese Diagnose.

Eine weitere differenzialdiagnostische Überlegung ist das DRESS-Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Das DRESS-Syndrom ist eine schwere Multiorgan-Hypersensitivitätsreaktion, die durch eine limitierte Anzahl von Medikamenten (am häufigsten in der Literatur beschrieben sind Antikonvulsiva und Antibiotika) bei Patienten mit einer genetischen Prädisposition verursacht wird (1). Ein DRESS-Syndrom zu erkennen, ist nicht immer einfach, daher wurde 2013 das RegiSCAR Scoring System entwickelt (2). Die laborchemisch leichte relative Eosinophilie und Leberenzymerrhöhung liessen uns in diesem Fall an ein DRESS-Syndrom denken. Die Eosinophilie ist die häufigste hämatologische Abnormalität im Rahmen eines DRESS-Syndroms (1, 3). In unserem Fall zeigte sich die relative Eosinophilie $< 10\%$, womit auf dem RegiSCAR Scoring System kein Punkt erreicht wird. Weiter erreicht der Patient auf dem RegiSCAR Scoring System keine Punkte, da er kein Fieber, keine Lymphadenopathie, atypischen Lymphozyten oder weitere Organbeteiligung aufwies. Zusammenfassend bleibt der Patient unter zwei Punkten, was das Vorliegen eines DRESS-Syndroms sehr unwahrscheinlich macht.

Weitere Abklärungsschritte und Verlauf

Eine Woche nach Absetzen des Medikaments und nach zwei Wochen lokaler Kortikosteroidtherapie kam es bereits zu einer deutlichen Besserung des Hautbefundes und des Juckreizes. Zwei Wochen später zeigte sich laborchemisch eine Abnahme der Eosinophilenzahl und des CRP. Mittels eines belichteten Epikutantests können Photosensibilisierungen, ausgelöst durch photoallergische oder phototoxisch wirksame Substanzen, nachgewiesen werden. Obwohl bei unserem Patienten kein Photopatchtest (belichtete Epikutantestung) durchgeführt wurde, konnten die Hautveränderungen aufgrund der kürzlichen Sonnenexposition unter Einnahme von Pirfenidon und des klinischen Erscheinungsbildes in den sonnenexponierten Arealen als phototoxische Arzneimittelreaktion auf Pirfenidon diagnostiziert werden (4). Aufgrund der erhöhten Eosinophilenzahl und erhöhten Leberparameter haben wir einen Lymphozytenstimulationstest durchgeführt, welcher negativ ausfiel. Daraus schliesst sich, dass keine Immunreaktion auf das Medikament besteht. Dies bedeutet, dass das getestete Medikament keine allergische oder immunvermittelte Reaktion in unserem Patienten ausgelöst hat (Abb. 1).

Diagnose

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine chronische Lungenerkrankung, die durch einen fortschreitenden fibrotischen Umbau und damit durch eine Abnahme der Lungenfunktion gekennzeichnet ist (5). Pirfenidon und Nintedanib sind die beiden zugelassenen, antifibrotisch wirkenden Medikamente (5–7). Pirfenidon vermittelt seine antiinflammatorischen und antifibrotischen Wirkungen über die Beeinflussung von Wachstumsfaktoren und Zy-



Abb. 1: a) Hautbefund im Gesicht (links bei erster Konsultation, rechts 8 Tage nach Absetzen des Medikaments und lokaler Steroidtherapie) b) Hautbefund an den Händen (links bei erster Konsultation, rechts 8 Tage nach Absetzen des Medikaments und lokaler Kortisontherapie)

tokinen, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig verstanden ist (6, 7). Im Allgemeinen ist es ein gut verträgliches Medikament mit wenigen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (5). Die häufigsten in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen sind Hautreaktionen, wie beispielsweise Hautausschläge oder lichtinduzierte Hautreaktionen (5). In der CAPACITY-Studie traten bei 12.2 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten photosensible Hautreaktionen und bei 32.2 % Hautausschläge auf (8).

Eine Photosensibilisierung tritt nach der Einnahme eines Medikaments in zwei unterschiedlichen Mustern auf: Phototoxizität und Photoallergie (4, 9). Phototoxizität ist eine nicht immunologische Reaktion, die auftritt, nachdem die Metaboliten des Arzneimittels ultraviolette Strahlung absorbiert haben (4). Im Gegensatz dazu ist die photoallergische Reaktion eine zellvermittelte Immunreaktion (4). Klinisch präsentiert sich die phototoxische Reaktion wie ein Sonnenbrand, mit scharfer Abgrenzung zu den sonnenexponierten Hautbereichen, während die photoallergische Reaktion einem Ekzem ähnelt und auch die nicht sonnenexponierte Haut betrifft (4). Phototoxizität tritt bei jedem Menschen auf, der ausreichenden Dosen eines phototoxischen Agens und Sonnenstrahlung ausgesetzt ist (10). Pirfenidon wird in der Literatur bereits als systemisch phototoxischer Wirkstoff beschrieben, sodass wir die photosensibilisierende Reaktion unseres Patienten auf die pho-

phototoxischen Eigenschaften von Pirfenidon zurückgeführt haben (10). Der genaue Mechanismus der durch Pirfenidon induzierten Photosensitivitätsreaktion ist noch unklar. Es wird jedoch angenommen, dass Pirfenidon reaktive Sauer-

stoffspezies erzeugt und eine Lipidperoxidation induziert, die zu einer Photosensitivitätsreaktion führt (10–13). Darüber hinaus neigt Pirfenidon dazu, UV-A- und UV-B-Strahlung in der Haut zu absorbieren, sodass die Schwere der Photosensitivitätsreaktion proportional zur Intensität der Sonnenexposition und zur Konzentration des Medikaments ist (10, 11). Pirfenidon ist nicht das einzige Medikament mit phototoxischem Potenzial; zahlreiche weitere Wirkstoffe sind ebenfalls bekannt. Die folgende Tab. 1 zeigt eine Auswahl der wichtigsten, in der Literatur am häufigsten beschriebenen Substanzen.

Tab. 1 Auswahl häufig beschriebener phototoxischer Medikamente mit guter Evidenzlage

Antibiotika	Fluorchinolone Tetrazykline (Doxycyclin, Tetracycline) *Sulfonamide (Sulfamethoxazol)
Antidepressiva	Johanniskraut
Antifibrotika	Pirfenidon
Antimykotika	*Terbinafin (14) Voriconazol (15)
Antiarrhythmika	Amiodaron
Diuretika	*Hydrochlorothiazid *Furosemid
Fibrate	Fenofibrat
Malariamittel	Hydroxychloroquin
NSAR	*Ketoprofen Naproxen *Piroxicam
Proteinkinaseinhibitoren	Dabrafenib Vandetanib Vemurafenib (15)
Retinoide (19, 20)	Isotretinoin Acitretin
Zytostatika	Dacarbazin (16) Methotrexat (17) Vinblastin 5-Fluorouracil (18)

Die Liste ist nicht abschliessend.

*Die Tabelle fokussiert auf phototoxische Reaktionen. Einige Substanzen können zusätzlich oder überwiegend auch photoallergische Reaktionen auslösen (insbesondere Furosemid, Ketoprofen, Piroxicam, Sulfonamide, Terbinafin, Hydrochlorothiazid).

Key Messages

- Pirfenidon, ein häufig eingesetztes Antifibrotikum zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose, kann phototoxische Reaktionen auslösen.
- Phototoxische Reaktionen äussern sich als scharf begrenzte, erythematöse und juckende Hautveränderungen, die ausschliesslich in sonnenexponierten Hautbereichen auftreten.
- Die Behandlung phototoxischer Reaktionen besteht im Absetzen des Medikaments und einer Kortikosteroidtherapie, die zu einer raschen Besserung führt.
- Patienten, die Pirfenidon einnehmen, sollten umfassend über die Risiken der Sonnenexposition informiert werden und täglich Sonnenschutzcreme (50+) applizieren.

Kommentar

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der vorliegende Fall eine photosensitive Arzneimittelreaktion aufzeigt, die durch die phototoxischen Eigenschaften von Pirfenidon verursacht wurde und welche wir mit alleiniger topischer Kortikosteroidtherapie und Absetzen von Pirfenidon erfolgreich behandelt haben. Hautbezogene Nebenwirkungen sind bei der Verwendung von Pirfenidon nicht ungewöhnlich, und Pneumologen, die dieses Medikament hauptsächlich verschreiben, sind in der Regel über diese potenziellen Risiken informiert. In der dermatologischen Praxis ist Pirfenidon jedoch weniger geläufig, was zu einer begrenzten Kenntnis über seine Nebenwirkung führt. Dieser Fall dient daher als Anstoss, um auf die potenziellen phototoxischen Reaktionen von Pirfenidon hinzuweisen. Grundsätzlich könnte die Therapie mit Pirfenidon wieder gestartet werden, bei konsequenter Applikation von Sonnencreme (50+).

Dr. med. Ava Bode

Klinik für Innere Medizin, Spital Männedorf
Asylstrasse 10, 8708 Männedorf
a.bode@spitalmaennedorf.ch

+ Interessenkonflikte

Die Autorenschaft hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

DOI: <https://doi.org/10.23785/PRAXIS.2025.xx.xxx>

Abkürzungen

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CRP	C-reaktives Protein
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Hb	Hämoglobin
SPF	Sun Protection Factor
m ü. M.	Meter über Meer

Manuskript eingegangen: 08.01.2025

Angenommen nach Revision: 04.06.2025

Literatur

1. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-11.

Die vollständige Literatur

am Onlinebeitrag unter www.medinfo-verlag.ch