

Hautarzt 2020 · 71:383–386

<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04565-8>

Online publiziert: 16. März 2020

© Der/die Autor(en) 2020

S. Senner¹ · L. Eicher¹ · N. Aszodi¹ · J. C. Prinz¹ · L. E. French¹ · A. Wollenberg^{1,2}¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinik München, München, Deutschland²Klinik für Dermatologie I, München Klinik, München, Deutschland

Psoriasis bei Dupilumab-behandeltem atopischem Ekzem

Dupilumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an die gemeinsame α -Kette des IL(Interleukin)-4- und IL-13-Rezeptors bindet und den IL-4- und IL-13-Signalweg blockiert, der eine entscheidende Rolle in der Th(T-Helferzelle)2-vermittelten Pathogenese des atopischen Ekzems spielt [6]. Während eine Blockade des Th2-Signalwegs eine effektive Therapie des atopischen Ekzems darstellt [7], ist die resultierende Verstärkung von Th1- und Th17-Antworten an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt [2]. Dupilumab ist in Deutschland seit 2017 für Patienten ab 18 Jahren und seit 01.08.2019 für Patienten ab 12 Jahren für die Therapie des mittelschweren und schweren atopischen Ekzems zugelassen. Wir berichten über einen ungewöhnlichen Fall neu aufgetretener Psoriasis unter Dupilumab-Therapie.

Fallbeschreibung

Ein 40-jähriger deutscher Computerfachmann stellte sich Ende August 2019 in unserer dermatologischen Ambulanz mit akuten Hautveränderungen vor (▣ **Abb. 1a–d**).

Die klinische Diagnose eines atopischen Ekzems wurde vor 20 Jahren von einem niedergelassenen Dermatologen gestellt und 2 Monate zuvor durch uns klinisch bestätigt. Als Vorerkrankungen waren ein seit der frühen Kindheit bestehendes allergisches Asthma und eine Rhinitis allergica bekannt. Psoriasis war weder bei unserem Patienten noch in seiner Familie bekannt. Die Vorbehandlung des Ekzems umfasste topische Steroide und Calcineurininhibitoren, Lichttherapie und seit 2 Jahren eine intermittieren-

de, etwa jeden dritten Tag eingenommene Steroidgabe von 50 mg Prednisolon per os, verschrieben durch den niedergelassenen Dermatologen. Aufgrund der Schwere des atopischen Ekzems (Eczema Area and Severity Index [EASI] 22,2; Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] 73,1) und des schlechten Ansprechens auf die Vortherapien hatten wir 5 Wochen zuvor

eine Therapie mit Dupilumab eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt lag keine Eosinophilie vor (0,33 G/l; Normwert: 5,65 G/l). Der Patient erhielt Ende Juli 2019 eine Loading-Dosis von 600 mg Dupilumab s.c., gefolgt von 300 mg Dupilumab s.c. im Abstand von 14 Tagen, jeweils Anfang und Mitte August. Gleichzeitig erstellten wir in Absprache mit unserem



Abb. 1 ▲ a–d Scharf begrenzte erythematöse Plaques mit Schuppung bei neu aufgetretener Psoriasis nach 3 Tagen notfallmäßiger Steroidstoßtherapie

Endokrinologen ein Schema zum Ausschleichen der oralen Prednisolon-Therapie. Der Patient gab Ende August 2019 uns gegenüber zu, dass er sich nicht an das Ausschleichschema gehalten und das orale Prednisolon bereits Ende Juli 2019 abrupt abgesetzt habe. Er nahm keine anderen Medikamente ein und hatte auch keine neuen Medikamente angesetzt.

Klinischer Befund

Am gesamten Integument, unter Betonung von Händen, Unterarmen und Unterschenkeln zeigten sich zahlreiche scharf begrenzte erythematöse Plaques mit psoriasiformer Schuppung. Rima ani, Bauchnabel und Nägel waren frei von Veränderungen. An beiden Palmae zeigte sich eine verstärkte Handlinienzeichnung. Es bestanden kein Juckreiz, keine Gelenkschmerzen und kein Fieber. Vitalparameter und Lymphknotenstatus waren unauffällig.

Im Labor zeigte sich eine Leukozytose (15,10 G/l; Normwert: 3,90–9,80 G/l) mit Neutrophilie (12,2 G/l; Normwert: 5,65 G/l) und Eosinophilie (1,03 G/l; Normwert 0,03–0,44 G/l) bei normwertigem C-reaktivem Protein (0,3 mg/dl; Normwert: <0,5 mg/dl) und Gesamt-IgG (Immunglobulin)E (48,1 kU/l; Normwert: <100 kU/l).

Stanzbiopsien von linkem Thenar und linkem Unterarm zeigten Akanthose, Papillomatose, weitgehenden Verlust des Stratum granulosum und Parakeratose. In der Epidermis zeigten sich einzelne, neutrophile Granulozyten, im Stratum papillare ein Ödem, geschlängelte Kapillaren und ein lymphohistiozytäres Infiltrat.

Diagnose

Unsere klinischen Differenzialdiagnosen beinhalteten eine Exazerbation des bekannten atopischen Ekzems unter akutem Steroidentzug, ein Arzneimittellexanthem, eine durch Steroidentzug induzierte Psoriasis und ein kutanes T-Zell-Lymphom. In Zusammenschau der Klinik, der Histologie und der Laborwerte stellten wir die Diagnose einer Psoriasis unter Steroidentzug und Dupilumab-Gabe.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der Schwere der Hautveränderungen stoppten wir die Dupilumab-Therapie und leiteten notfallmäßig eine Steroidstoßtherapie mit Prednisolon in ausschleichender Dosierung (je 2 Tage 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg Prednisolon, dann 5 mg Prednisolon pro Tag) in Kombination mit einer intensiven topischen Therapie mit Klasse-3-Steroiden und Salicylsäure zum Abschuppen ein. Darunter zeigte sich ein regelrechtes Ansprechen. Nach Vorliegen eines negativen HIV („human immunodeficiency virus“)-, Quantiferon- und Hepatitisstests wurde mit einer systemischen Ciclosporin-Therapie begonnen (5 mg/kg/Tag), die zügig zu einer deutlichen Besserung des Hautzustandes führte.

Diskussion

Atopisches Ekzem und Psoriasis sind T-Zell-vermittelte, chronisch entzündliche Erkrankungen, deren Immunungleichgewicht klassischerweise an entgegengesetzten Enden eines Spektrums angenommen wird, mit einer Th1- und Th17-Dominanz bei Psoriasis und einer Th2- und Th22-Dominanz bei atopischem Ekzem. Gleichzeitig wurde die Koexistenz von atopischem Ekzem und Psoriasis bei demselben Patienten in einigen Fällen beschrieben und ein überlappender genetischer Hintergrund festgestellt [2].

Typische Nebenwirkungen einer Dupilumab-Therapie stellen Hautreaktionen an der Injektionsstelle und eine beidseitige Konjunktivitis dar [1]. Laborkontrollen unter Dupilumab-Gabe sind nicht notwendig [10].

Aktuell sind 3 Fälle publiziert, bei denen unter Dupilumab-Therapie bei atopischem Ekzem eine Psoriasis aufgetreten ist:

Tracey et al. publizierten 2018 einen Fall, bei dem eine Patientin 2 Monate mit Dupilumab für eine – vermutlich als atopisches Ekzem fehldiagnostizierte – Psoriasis behandelt wurde. Die Patientin hatte ebenfalls eine Leukozytose (13,960/μl) sowie eine Eosinophilie (370/μl, 2,7%). Dupilumab wurde abgesetzt, die weitere

Hautarzt 2020 · 71:383–386
<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04565-8>
 © Der/die Autor(en) 2020

S. Senner · L. Eicher · N. Aszodi · J. C. Prinz · L. E. French · A. Wollenberg

Psoriasis bei Dupilumab-behandeltem atopischem Ekzem

Zusammenfassung

Dupilumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an die gemeinsame α-Kette des IL(Interleukin)-4- und IL-13-Rezeptors bindet und den Th(T-Helferzelle)2-Signalweg blockiert, der bei der Entstehung des atopischen Ekzems eine Schlüsselrolle spielt. Wir berichten über den Fall eines 40-jährigen Patienten, der nach 6 Wochen Dupilumab-Therapie eine histologisch gesicherte Psoriasis entwickelte. Das eigenmächtige, abrupte Absetzen der ungewöhnlichen, nicht leitliniengerechten oralen Steroidtherapie und die Blockade des Th2-Signalwegs durch Dupilumab dürften die entscheidenden Auslösefaktoren für die erstmalige Ausbildung der Psoriasis bei unserem Patienten gewesen sein.

Schlüsselwörter

Atopisches Ekzem · T-Zell-vermittelte Dermatosen · Chronisch entzündliche Dermatosen · Steroidtherapie · Auslösefaktoren

Psoriasis in dupilumab-treated atopic dermatitis

Abstract

Dupilumab is a monoclonal antibody that binds to the common alpha chain of the IL-4 and IL-13 receptor and blocks the Th2 signaling pathway, which plays a key role in the development of atopic dermatitis. We report on the case of a 40-year-old man, who developed histologically confirmed psoriasis after 6 weeks of dupilumab therapy. The arbitrary, abrupt stopping of the unusual, not guideline-based oral steroid therapy, together with the blockade of the Th2 signaling pathway by dupilumab were apparently the relevant trigger factors for the newly developed psoriasis in our patient.

Keywords

Atopic dermatitis · T-cell-mediated dermatoses · Chronic inflammatory dermatoses · Steroid treatment · Trigger factors

Therapie erfolgte erfolgreich mit Methotrexat [8].

Safa et al. publizierten 2019 eine milde, auf den Stamm begrenzte Psoriasis, die 2 Monate nach Dupilumab-Einleitung auftrat. Die Therapie mit topischen Steroiden führte zu einer Verbesserung der psoriatischen Plaques, ohne dass Dupilumab abgesetzt werden musste [5].

Gori et al. publizierten 2019 den Fall einer Patientin, die 4 Monate nach Dupilumab-Einleitung eine Psoriasis guttata entwickelte, die unter topischen Steroiden abheilte. Dupilumab wurde nicht abgesetzt [3].

Unser Patient stellt deutschlandweit den ersten Fall dar, bei dem im Anschluss an ein klinisch gesichertes atopisches Ekzem nach 6-wöchiger Dupilumab-Gabe eine histologisch gesicherte Psoriasis auftrat. Th1-, Th2- und Th17-Zellen und die von ihnen freigesetzten Zytokine unterdrücken sich wechselseitig. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass IL-4 ein negativer Regulator von Th1- und Th17-Zellen ist, den Phänotyp von dendritischen Zellen modulieren kann, was zu einer Unterdrückung der IL-23-Produktion führt und die Sekretion von IL-1 β und IL-6 durch epidermale Zellen aus Psoriasisläsionen hemmen kann [4]. Die Blockade des IL-4- und IL-13-Signalwegs und damit der Th2-Antwort durch Dupilumab führte bei unserem Patienten möglicherweise zu einer Verschiebung in Richtung eines Th1-/17-Phänotyps, was schließlich zur Psoriasisserkrankung führte. Das abrupte Absetzen der nicht leitliniengerechten oralen Prednisolon-Therapie dürfte im Sinne eines Steroid-Rebounds das Ausmaß und die Schnelligkeit des Th1-Shifts zusätzlich beeinflusst haben [9].

Obwohl das erstmalige Auftreten einer Psoriasis bei unserem Patienten womöglich rein zufällig erfolgte, ist aufgrund theoretischer Überlegungen und des zeitlichen Zusammenhangs eine ursächliche Rolle der Dupilumab-Gabe zum Zeitpunkt des Steroidentzugs sehr wahrscheinlich.

Fazit für die Praxis

- Vor Einleitung einer Dupilumab-Therapie muss die Diagnose „atopisches Ekzem“ klinisch gesichert sein.
- Bei abruptem Absetzen einer oralen Steroidtherapie in Kombination mit einer Dupilumab-Gabe kann es zum Neuauftreten einer Psoriasis kommen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Wollenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinik München Frauenlobstr. 9–11, 80337 München, Deutschland
Andreas.Wollenberg@med.uni-muenchen.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Senner, L. Eicher, N. Aszodi, J.C. Prinz, L.E. French und A. Wollenberg geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Aszodi N, Thurau S, Seeger M et al (2019) Management der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis beim atopischen Ekzem. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:488–492
2. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S et al (2011) Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 365:231–238
3. Gori N, Caldarola G, Pirro F et al (2019) A case of guttate psoriasis during treatment with dupilumab. *Dermatol Ther* 32(5):e12998
4. Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W et al (2015) IL-4 abrogates T(H)17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:2163–2168
5. Safa G, Paumier V (2019) Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clin Exp Dermatol* 44:e49–e50
6. Seeger M, Srour J, Walter A et al (2018) Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11:467–474
7. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al (2016) Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335–2348
8. Tracey EH, Elston C, Feasel P et al (2018) Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. *JAAD Case Rep* 4:708–710
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:850–878
10. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al (2019) Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>

Hier steht eine Anzeige.

