

# Erfolgreiche Therapie mit Dupilumab bei Prurigo nodularis – 2 Fallberichte

## Successful Therapy with Dupilumab in Prurigo nodularis – 2 Case Reports

### Autoren

S. Messaoudi<sup>1</sup>, A. Bauer<sup>1</sup>, G. Meinel<sup>1</sup>, S. Al-Gburi<sup>1</sup>, S. Beisert<sup>1</sup>, S. Abraham<sup>1</sup>

### Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1139-8998> |

Akt Dermatol 2020; 46: 213–216

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Sara Messaoudi, Assistenzärztin Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01309 Dresden  
Sara.messaoudi@uniklinikum-dresden.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Dupilumab ist ein humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die Alpha-Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors und des Interleukin-13-Rezeptors. Seit September 2017 ist Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Neurodermitis zugelassen, im Verlauf erfolgten Zulassungen für weitere Indikationen wie das Asthma bronchiale sowie die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.

Prurigo nodularis (PN) ist eine chronische Dermatose, charakterisiert durch das Auftreten von stark juckenden Papeln und Nodi, meist am Stamm und an den Extremitäten. Die Patienten klagen über stechend-quälenden Juckreiz. Eine Besserung trotz intensivierter topischer und systemischer antipruriginöser Therapie wird meist nur erschwert erreicht. Dupilumab scheint vielversprechende antiprurigi-

nöse Effekte bei Prurigo nodularis zu haben, vergleichende Studien stehen jedoch aus. Wir demonstrieren hier 2 Patienten, die seit mehreren Jahren unter einer therapierefraktären Prurigo nodularis bei atopischer Diathese litten. Beide Patienten zeigten nach Beginn der Therapie mit Dupilumab eine rasche und anhaltende Besserung der pruriginösen Papeln. Relevante Nebenwirkungen traten nicht auf.

### ABSTRACT

Dupilumab has been approved for the treatment of moderate to severe atopic eczema in adults since September 2017. It has also been approved for other indications such as asthma or allergic rhinoconjunctivitis with nasal polyposis. Dupilumab is a fully human monoclonal antibody directed against the alpha subunit of the interleukin (IL)-4 and IL-13 receptors, hence, inhibiting IL-4/IL-13.

Prurigo nodularis (PN) is a hard to treat pruritic skin condition, characterized by pruritic papules and nodules on the trunk and on extremities. Patients suffer from the stinging pruritus and an improvement is hardly achieved despite intensive topical and systemic antipruritic therapy.

According to literature, Dupilumab has shown promising anti-pruritic and skin-clearing effects in patients with prurigo nodularis (PN) with no significant adverse effects. Thus, Dupilumab appears to be safe and well tolerated. However, larger, homogeneous studies are needed to further clarify its safety.

Here we describe two case reports with chronic severe atopic dermatitis and secondary PN, one of them complicated by sepsis. PN was refractive to other treatments but responded well to treatment with Dupilumab. No side effects have occurred.

### Einleitung

Prurigo nodularis (PN) ist eine chronische Hauterkrankung mit stark juckenden Papeln und Nodi an durch den Patienten erreichbaren Hautarealen. Die meist scharf begrenzten Effloreszenzen sind von unterschiedlicher Akuität von frisch bis narbig abgeheilt. Das klinische Bild der PN ist vielgestaltig. Es sind zen-

tral zerkratzte und mit einer Kruste oder einem frischen Granulationsgewebe bedeckte, mäßig erhabene, rote oder rotbraune Papeln und Erosionen vorhanden. Daneben sind je nach Dauer der Krankheitssymptomatik weiße oder noch gerötete, seltener hyperpigmentierte Narben in Größe der vorbestandene Prurigopapeln eruierbar.



► **Abb. 1** Patient 1: **a** Stamm vor Therapiebeginn. **b** Fußrücken vor Therapiebeginn. **c** Bein links vor Therapiebeginn.

Charakteristisch ist ein punktueller, quälend stechender Juckreiz, der mit einer umschriebenen und typischen Kratzreaktion (Auslöffeln) beantwortet wird. Nicht selten jedoch entwickeln sich schwer zu unterbrechende Kratzautomatismen.

Die Pathogenese der PN beruht auf einer Th2-Zell-vermittelten Entzündung. Es ist ein guter Effekt von Dupilumab auf das Krankheitsbild zu erwarten [1–3], da die Substanz 2 zentrale Zytokine der Th2-Immunantwort inhibiert, indem sie die Signalübertragung über die Alpha-Kette des IL-4- und IL-13-Rezeptors hemmt.

## Patient 1

### Anamnese

Ein 33-jähriger Patient mit einem seit dem Kindesalter bestehenden schweren atopischen Ekzem entwickelte über die Zeit eine ausgeprägte PN trotz intensiver topischer Therapie. Aufgrund der Therapieresistenz des atopischen Ekzems mit zunehmender Bildung von Prurigo nodularis waren über die vergangenen 6 Jahre konsekutive Systemtherapien mit Ciclosporin A, Methotrexat und Cellcept erfolgt, mitunter mit Besserung der Ekzeme, aber nicht der Prurigo nodularis.

Es bestand ein erhöhtes Gesamt-IgE mit 8200 KU/l und ein stark erhöhtes spezifisches IgE gegen zahlreiche Aeroallergene mit entsprechender klinischer Symptomatik einer allergischen Rhinokonjunktivitis. Darüber hinaus lag ein Zustand nach mittelgradiger depressiver Episode vor. Weitere Grunderkrankungen waren nicht bekannt.

### Klinischer Ausgangsbefund und Diagnostik

Multiple, massiv exkorierte Plaques und Nodi im Bereich der Fußrücken, an den Beinen, am unteren Rücken, an den Armen und Handrücken, siehe ► **Abb. 1 a–c**. Die Gesichtshaut war erscheinungsfrei; milde Xerosis cutis.

Erlanger Atopiescore: 18. Juckreiz 7–8/10, EASI: 23,8, SCORAD: 58,6, DLQI: 12.

Im mikrobiologischen Abstrichpräparat einer Prurigo nodularis zeigte sich massenhaft *Staphylococcus aureus*.

### Therapie und Verlauf

Bei Zunahme der Prurigo nodularis mit hohem Leidensdruck erfolgte bei bekannter atopischer Diathese im März 2018 die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit Dupilumab entsprechend der Zulassung mit 2 × 300 mg s. c. Anschließend erfolgte eine Gabe von 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen.

Bereits nach der 2. Gabe nach 2 Wochen zeigte sich eine deutliche Besserung des Hautbefundes mit sofortigem Sistieren des Pruritus. 3 Monate nach Therapiebeginn war kein erneuter Juckreiz aufgetreten und der Hautbefund stark gebessert: SCORAD: 14,1; EASI: 0,2. 12 Monate nach Therapiebeginn zeigt sich eine komplette Abheilung des Hautbefundes, siehe ► **Abb. 2 a–c**. Auch 24 Monate nach Therapiebeginn ist weiterhin ein erscheinungsfreier Hautbefund sichtbar. Als mögliche Nebenwirkung trat ein rezidivierender Herpes simplex im Gesichtsbereich auf. Bei Verlängerung des Injektionsintervalls beschreibt der Patient eine Zunahme des Juckreizes, sodass bisher kein Auslassversuch initiiert wurde.

## Patient 2

### Anamnese

Ein 66-jähriger Patient wurde binnen 3 Monaten 2-malig aufgrund eines massiv ausgeprägten Leidensdruckes bei schwerer Prurigo nodularis stationär aufgenommen. Die Hautveränderungen bestanden seit 3 Jahren und alle bisher durchgeführten intensivierten antiinflammatorischen Lokalthérapien zeigten keine Besserung.



► **Abb. 2** Patient 1: **a** Stamm 12 Monate nach Therapiebeginn. **b** Fußrücken 12 Monate nach Therapiebeginn. **c** Bein links 12 Monate nach Therapiebeginn.

Als Nebendiagnosen waren bekannt: Z. n. Nierenzellkarzinom mit lumbaler Nierenteilresektion vor 3 Jahren, medikamentös geführter Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperurikämie, Niereninsuffizienz, Zst. n. Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), Rhinokonjunktivitis allergika und Asthma bronchiale sowie eine Typ I-Sensibilisierung auf Hausstaubmilben, Roggen, Lieschgras, Birke, Beifuß, Schimmelpilze, Katze und Hundehaare (Immuno-CAP).

### Klinischer Aufnahmebefund und Diagnostik

Es zeigten sich vom Hals abwärts multiple, erythematöse, livide Plaques mit hartem keratotischem Pfropf v. a. an den leicht erreichbaren Stellen der Arme, Beine und am Stamm, siehe ► **Abb. 3 a–c**. Milde Xerosis des gesamten Integuments.

Juckreiz: 8–9/10, Erlanger Atopiescore: 18, Dermatology Life Quality Index (DLQI): 11/30.

Im mikrobiologischen Abstrich einer Prurigoläsion konnte massenhaft Staphylokokkus aureus nachgewiesen werden.

Harnsäure: 300 µmol/l (unter Therapie mit Allopurinol 300 mg/die); Harnstoff: 14,7 mmol/L; Kreatinin i. S.: 200 µmol/L; GFR: 29 mL/min/1,73.

Bei ausgeprägten Papeln mit zentralem Hornpfropf erfolgte 2-malig eine Hautbiopsie zum Ausschluss einer perforierenden Kollagenose. Histologisch zeigte sich eine akanthotische hyperkeratotische Epidermis mit fokaler Parakeratose sowie eine Spongiose und ein eosinophilenreiches, oberflächlich perivaskulär akzentuiertes Entzündungszellinfiltrat im Sinne einer pruriginös-fibrosierenden eosinophilenreichen Dermatitis. Anhalt für eine perforierende Kollagenose bestand histopathologisch nicht.

### Komplikation und Verlauf

Während des 2. stationären Aufenthaltes kam es zu einer deutlichen Reduktion des Allgemeinzustandes mit Fieber bis 40°C, Tachykardie und Leukozytose im Sinne eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). In 2 abgenommenen Blut-

kulturen konnte Staphylococcus aureus nachgewiesen werden. Als Eintrittspforte ist eine exkorierte Prurigopapel naheliegend. Nach Einleitung einer intravenösen antibiotischen Therapie mit Flucloxacillin konnte eine Besserung des Allgemeinzustandes erzielt werden. Nach kompletter Stabilisierung des Allgemeinzustandes und bei fehlender Besserung der Prurigo-Läsionen durch eine intensivierte topische Therapie erfolgte im Juni 2018 die Einleitung einer Therapie mit Dupilumab 600 mg s. c. Anschließend erfolgte eine Fortsetzungstherapie mit 300 mg alle 2 Wochen. Der Patient berichtete über einen raschen Rückgang der Juckreizsymptomatik (Pruritus 2/10 auf der visuellen Analogskala, VAS) nach den ersten Injektionen und kein Auftreten von neuen Prurigoknoten. Nach 3 Monaten zeigte sich bereits eine deutliche Besserung der Läsionen am Stamm und an den Extremitäten mit Zunahme von hypo- und hyperpigmentierten Narben, siehe ► **Abb. 4 a–c**. Die vorbekannte Niereninsuffizienz zeigte stabile Werte. Aktuell, 20 Monate nach Beginn der Therapie, wird weiterhin ein stabiler Befund beschrieben, Nebenwirkungen traten nicht auf.

### Diskussion

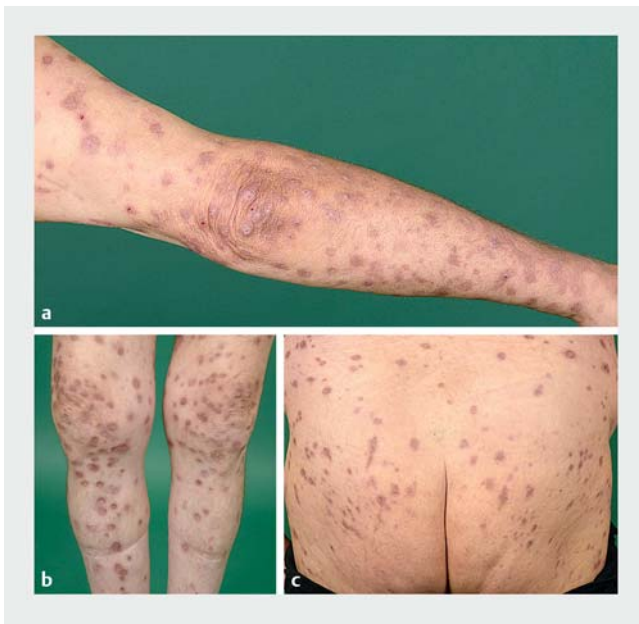
Bei PN liegt eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität vor, dennoch sind bisher keine systemischen Therapieoptionen zugelassen. Bei unseren beiden vorgestellten Patienten mit PN zeigt sich die Therapie mit Dupilumab langfristig sehr effektiv und nebenwirkungsarm. Der quälende Juckreiz war bei beiden Patienten bereits nach wenigen Injektionen trotz zuvor jahrelangem Bestehen der PN deutlich gebessert. Auch bei Multimorbidität und Z. n. SIRS wie im 2. Fallbericht geschildert, konnte eine stabile Besserung erzielt werden und die Gefahr einer durch Hautläsionen begünstigten erneuten Sepsis wurde reduziert.

Ähnliche Ergebnisse von Dupilumab auf PN zeigen verschiedene Fallberichte. In einer Fallserie mit 11 Patienten mit PN-artigem Phänotyp einer atopischen Dermatitis zeigte sich eine Reduktion des Juckreizes bereits 4 Wochen nach Therapie-





► **Abb. 3** Patient 2: **a** Arm rechts vor Therapiebeginn. **b** Beine vor Therapiebeginn. **c** Gesäß vor Therapiebeginn.



► **Abb. 4** Patient 2: **a** Arm 3 Monate nach Therapiebeginn. **b** Beine 3 Monate nach Therapiebeginn. **c** Gesäß 3 Monate nach Therapiebeginn.

beginn. Alle Patienten profitierten von der Therapie mit Dupilumab, und es traten keine neuen Hautläsionen auf [4]. Auch in einer großen Serie mit 90 Patienten mit PN als Phänotyp einer atopischen Dermatitis konnte eine signifikante Besserung des EASI, DLQI und des Pruritus auf der VAS nachgewiesen werden [5]. Bei weiteren 3 Patienten mit PN mit atopischer Prädisposition zeigte sich ein Therapieansprechen innerhalb von 2 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn mit Dupilumab [6]. Auch bei älteren Patienten mit PN konnte der Effekt der deutlichen Befundbesserung ohne das Auftreten von Nebenwirkungen gezeigt werden [7].

In der Pathogenese der PN scheinen Th2-Lymphozyten eine wichtige Rolle zu spielen, da erhöhte Werte von STAT6 als Marker für IL-4, IL-5 und IL-13 in der Epidermis von PN nachgewiesen wurden. Insbesondere IL-4 und IL-13 scheinen eine Schlüssel-funktion in der Entstehung von Pruritus darzustellen [1]. Die Dupilumab induzierte Inhibition der Th2-Immunantwort scheint somit die wesentliche Grundlage für die Abheilung der PN darzustellen.

Inwieweit Dupilumab in der Therapie der PN auch ohne das Bestehen einer atopischen Diathese eine effektive Therapieoption darstellt, bleibt abzuwarten. Allerdings zeigte sich in einer Fallserie mit 16 Patienten mit atopischer und nicht-atopischer PN kein Unterschied im Therapieansprechen [3]. Auch bei 3 weiteren Patienten mit PN ohne das Bestehen einer atopischen Dermatitis konnte partiell eine Besserung der PN erzielt werden [8].

Die aktuellen Daten zeigen somit, dass Dupilumab eine nebenwirkungsarme und effektive Therapie bei PN darstellt. Größere randomisierte und kontrollierte Studien mit Erhebung validierter Outcomes sind erforderlich, um genaue Aussagen treffen zu können.

### Interessenkonflikt

A. Bauer, S. Beisert und S. Abraham waren an der Durchführung von klinischen Studien mit Dupilumab beteiligt. Die anderen Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 990–996. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10498.x [Epub 2011 Sep 29]
- [2] Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab Treatment for Prurigo Nodularis and Pruritis. *J Drugs Dermatol* 2019; 18: 940–942
- [3] Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M et al. French Group of Research and Study in Atopic Dermatitis (Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique, GREAT) from the French Society of Dermatology (SFD). Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e74–e76. doi:10.1111/jdv.15957 [Epub 2019 Oct 17]
- [4] Ferrucci S, Tavecchio S, Berti E et al. Dupilumab and prurigo nodularis-like phenotype in atopic dermatitis: our experience of efficacy. *J Dermatolog Treat* 2019; 1–2. doi:10.1080/09546634.2019.1659479
- [5] Napolitano M, Fabbrocini G, Scalvenzi M et al. Effectiveness of Dupilumab for the Treatment of Generalized Prurigo Nodularis Phenotype of Adult Atopic Dermatitis. *Dermatitis* 2020; 31: 81–84. doi:10.1097/DER.0000000000000517
- [6] Alm Mustafa ZZ, Weller K, Autenrieth J et al. Dupilumab in treatment of chronic prurigo: A case series and literature review. *Acta Dermatol Venereologica* 2019; 99: 905–906
- [7] Giura MT, Viola R, Fierro MT et al. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13201. doi:10.1111/dth.13201 [Epub 2019 Dec 28]
- [8] Holm JG, Agner T, Sand C et al. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series an review of literature. *Dermatol Ther* 2020; e13222. doi:10.1111/dth.13222 [Epub ahead of print]