

Dupilumab-assoziierte Abheilung einer Alopecia areata bei Atopischem Ekzem

Dupilumab-Associated Healing of Alopecia Areata in an Atopic Dermatitis Patient

Autoren

Nora Aszodi, Teodora Pumnea, Andreas Wollenberg

Institut

Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Schlüsselwörter

Atopisches Ekzem, Alopecia Areata, Dupilumab

Key words

atopic dermatitis, alopecia areata, dupilumab

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0836-3119>

Dtsch Med Wochenschr 2019; 144: 602–605

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas Wollenberg

Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

Andreas.Wollenberg@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Anamnese und klinischer Befund Eine 25-jährige Patientin wurde aufgrund eines schweren atopischen Ekzems (AE) mit dem anti IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab behandelt. Zusätzlich litt die Patientin seit 5 Jahren an einer Alopecia areata (AA).

Untersuchungen und Diagnose Bei Erstvorstellung zeigte die körperliche Untersuchung ein schweres AE (Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] 76,0; Eczema Area and Severity Index [EASI] 37,4) mit einem Gesamt-IgE von 1108 kU/l sowie eine Alopecia areata.

Therapie und Verlauf Vor einem Jahr wurde eine Behandlung mit dem anti IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab eingeleitet. Nach 5 Monaten zeigte sich eine deutliche Besse-

rung des AE (SCORAD 32,2; EASI 3,8), sowie ein zunehmender Haarwuchs. Nach 11 Monaten Therapiedauer blieb das AE stabil gebessert (SCORAD 27,0; EASI 2,7), zudem waren nahezu alle Haare nachgewachsen.

Folgerung Die Komorbidität zwischen AE und AA ist seit Jahren bekannt, die Beeinflussung der AA durch Dupilumab ist eine neue Erkenntnis. Der vorliegende Fallbericht unterstützt die Hypothese, dass eine Hemmung der IL-4- und IL-13-Signalwege tatsächlich und längerfristig Einfluss auf den Haarwuchs bei AA hat. Bei Patienten mit AE und begleitender AA ist ein positiver Effekt auch auf die Komorbidität AA zu erwarten.

ABSTRACT

History and Findings A 25-year-old female patient was treated with the anti-IL-4/IL-13 receptor antibody Dupilumab due to severe atopic dermatitis (AD). In addition, the patient had been suffering from alopecia areata (AA) for 5 years.

Examination and Diagnosis At first presentation a severe AD (Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] 76.0; Eczema Area and Severity Index [EASI] 37.4) with a total-IgE of 1108 kU/l and an Alopecia areata was observed.

Therapy and course One year ago, treatment with the anti-IL-4/IL-13 receptor antibody Dupilumab was initiated. After 5 months, there was a marked improvement in AD (SCORAD 32.2; EASI 3.8) and increased hair growth. After 11 months, the AE remained stably improved (SCORAD 27.0; EASI 2.7) and almost all hairs had regrown.

Conclusions The comorbidity between AD and AA is known. The influence of dupilumab on AA is a new finding. The present case report supports the hypothesis that inhibition of IL-4 and IL-13 signalling pathways has a real and long-term effect on hair growth in AA. In patients with AD and concomitant AA, a positive effect on comorbidity AA can also be expected.

Einführung

Der monoklonale Antikörper Dupilumab bindet an die gemeinsame α -Kette des IL-4 und IL-13 Rezeptors, blockiert so den IL-4 und

IL-13 Signalweg und ist seit über einem Jahr zur Behandlung des mittelschweren und schweren atopischen Ekzems (AE) zugelassen [1, 2]. Studien konnten eine hohe Wirksamkeit von Dupilumab zur Behandlung des AE aufzeigen [3]. Wir berichten über den erfolg-

reichen Einsatz von Dupilumab bei einer Patientin mit schwerem atopischem Ekzem, deren ausgeprägte Alopecia areata (AA) ebenfalls zur Abheilung kam.

Anamnese

Eine 25-jährige Patientin stellte sich aufgrund eines seit der Kindheit bestehenden schweren atopischen Ekzems in unserer Sprechstunde vor. Als Vorerkrankungen waren eine Rhinitis allergica und Allergien gegen Nahrungsmittel und Aeroallergene bekannt. Begleitend bestand seit 5 Jahren eine AA, zuletzt mit großflächig konfluierenden haarlosen Arealen frontal, temporal, parietal und okzipital (► **Abb. 1**). Die gesamte restliche Körperbehaarung (inklusive Wimpern und Augenbrauen) war nicht von der AA betroffen. Die Vorbehandlung des Ekzems umfasste diverse topische Glukokortikoide und eine 6-monatige Systemtherapie mit Methotrexat 15 mg/Woche (vor 3 Jahren), beides ohne ausreichende Besserung des Hautbefundes.

Diagnostik

Das Gesamt-IgE lag bei Erstvorstellung bei 1108 kU/l. Das AE wurde mit einem Eczema Area and Severity Index [EASI] 37,4 und Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] 76,0 als schwer eingestuft.

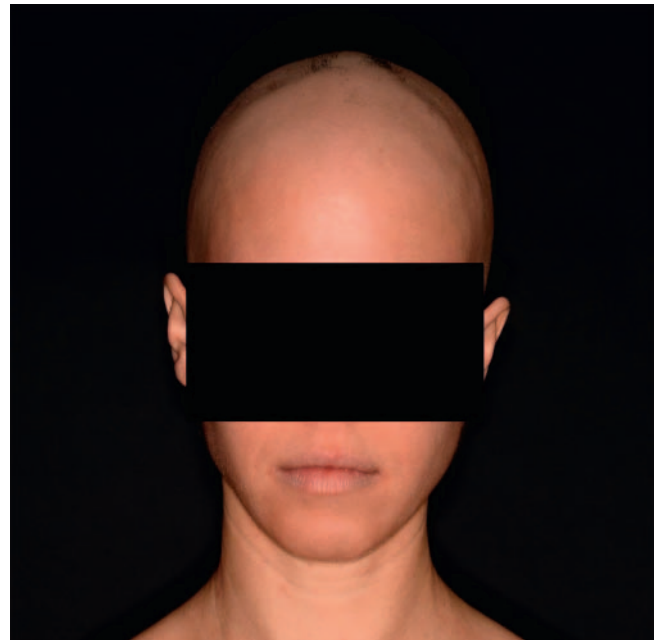
Therapie und Verlauf

Aufgrund der Schwere des Ekzems und mangelndem Ansprechen auf die Vorbehandlungen wurde die Indikation zur Systemtherapie mit Dupilumab gestellt. Die Patientin erhielt vor einem Jahr die Erstdosis von 600 mg Dupilumab s. c., gefolgt von 300 mg Dupilumab s. c. alle 2 Wochen. Nach 4 Monaten Therapiedauer zeigten sich eine deutliche Hautbefundbesserung und zunehmendes Haarwachstum (► **Abb. 2**). Nach 7 Monaten bestand nur noch ein mildes Ekzem (EASI 3,8; SCORAD 32,2). Zeitgleich mit der Ekzemverbesserung kam es zum fast vollständigen Wiederwachsen der Haare. Therapiebedingte Nebenwirkungen, insbesondere eine Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis [4], traten nicht auf.

Die Patientin wird weiterhin subkutan mit 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen, sowie bedarfsorientiert mit topischen Steroiden (Klasse II) an neu auftretenden Ekzemherden behandelt. Unter dieser Therapie ist das Ekzem gut kontrolliert (SCORAD 27,0; EASI 2,7) und die Patientin nahezu beschwerdefrei. Das Haarwachstum ist aktuell nach 11 Monaten Therapie mit Dupilumab stabil, lediglich frontal und fronto-temporal sind einzelne kleine Restherde der AA sichtbar (► **Abb. 3**).

Diskussion

Die immunologisch bedingte AA hat eine Lebenszeitprävalenz von 2 % und ist durch einen plötzlichen Haarverlust bei erhaltenen Haarfollikeln gekennzeichnet. Der AA sind Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und verschiedene Autoimmuner-

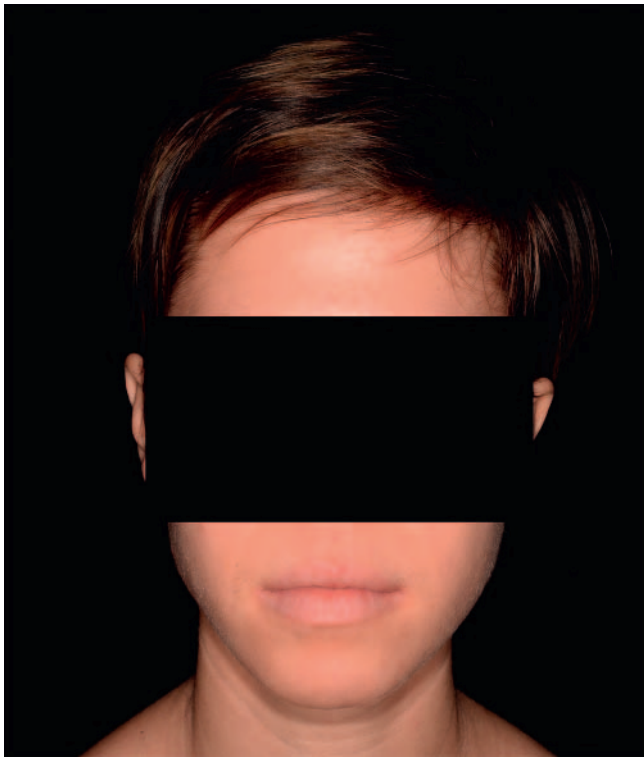


► **Abb. 1** Großflächig konfluierende haarlose Areale frontal, temporal, parietal und okzipital vor Beginn der Dupilumab-Therapie.



► **Abb. 2** Nach 4 Monaten Therapie mit Dupilumab ist ein deutlicher Haarwuchs bei der Patientin sichtbar.

krankungen wie Vitiligo, Psoriasis und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse assoziiert [5, 6]. Pathogenetisch wird traditionell von einer Th1-dominierten Immunreaktion auf Terminalhaarfollikel ausgegangen [5]. Eine vermehrte Expression von MHC-Molekülen auf den Haarfollikeln führt zu einer verstärkten Interaktion



► **Abb. 3** Nach 11 Monaten Therapie mit Dupilumab zeigt sich ein fast vollständiges Wiederwachstum der Haare. Frontal und frontotemporal finden sich einzelne, kleine, kosmetisch nicht-beeinträchtigende haarlose Areale.

mit zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen. Als Autoantigene werden Melanozyten und Melanogenese-assoziierte Proteine angenommen. CD8⁺-T-Zellen mit einer hohen Spezifität für Haarfollikel produzieren Entzündungsmediatoren wie Interferon γ und Interleukine [7, 8]. Neuere Untersuchungen konnten jedoch eine Rolle Th2-dominierter Immunantworten mit vermehrter Expression von IL-4 und IL-13 aufzeigen [9, 10]. Die Initiierung der AA durch eine Th2-dominierte Immunantwort könnte die Assoziation von AE und AA erklären. Die klinische Relevanz dieser Hypothese wird durch unseren Fallbericht untermauert.

Darrigade et al. beschrieben kürzlich ein nahezu komplettes Wiederwachstum der Haare bei einem AA-Patienten, der wegen eines AE Dupilumab erhielt. Analog zu unserem Fall kam es nach 3-monatiger Anwendung von Dupilumab zu einem zunehmenden Haarwuchs und fast kompletter Remission der AA nach 6 Monaten [11]. Penzi et al. berichten ebenso über Haarwachstum bei AA unter der Anwendung von Dupilumab [12]. Demgegenüber beschreiben Mitchell et al. einen AE-Patienten, der nach einer 6-wöchigen Dupilumab-Behandlung einen zunehmenden Haarverlust entwickelte, der klinisch als eine AA diagnostiziert wurde. Unter intraläsionalen Triamcinolon-Injektionen (5 mg/ml alle 4 Wochen) zeigte sich der Haarverlust dieses Patienten rückläufig und die Therapie mit Dupilumab konnte fortgeführt werden [13].

Der monoklonale Antikörper Dupilumab führt durch eine Blockade des IL-4 und IL-13 Signalweges zu einer signifikanten Besserung des AE. Studien zeigten eine 75 %-ige Reduktion des EASI bei bis zu 69 % der Patienten unter Dupilumab und 23 % in

der Placebogruppe. Die Verträglichkeit von Dupilumab ist gut, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, erhöhte Raten an lokalisierten Herpesinfektionen und das Auftreten einer Konjunktivitis mit bisher unklarer Ätiologie gehören zum Nebenwirkungsspektrum [3].

Durch den vermehrten Einsatz von Dupilumab zur Therapie des AE werden die behandelnden Ärzte zunehmend Fälle gebesserter oder abgeheilter Komorbiditäten des AE beobachten. Unser Fall weist deutlich auf eine Th2-dominierte Immunantwort in der Pathogenese der AA hin. Es wäre interessant, den Verlauf weiterer AE-assoziiierter Erkrankungen [14] wie Alopezie, Vitiligo und rheumatologische Erkrankungen unter Dupilumab-Therapie des AE zu beobachten.

KERNAUSSAGEN

- Es besteht eine Assoziation zwischen dem atopischen Ekzem (AE) und der Alopecia Areata (AA). In beiden Erkrankungen spielt die Th2-dominierte Immunantwort eine Rolle.
- Dupilumab konnte im hier beschriebenen Fall durch eine Blockade des IL-4 und IL-13-Signalweges gleichzeitig eine Abheilung des atopischen Ekzems und der Alopecia Areata erreichen. In der Literatur werden zunehmend ähnliche Fälle beschrieben.
- Der Einsatz von Dupilumab kann zu einer Verbesserung oder Abheilung von AE-assoziierten Erkrankungen führen. Neben der AA könnten auch weitere Komorbiditäten des AE beeinflusst werden.

Interessenkonflikt

Nora Aszodi erhielt finanzielle Unterstützung für Fachfortbildungen von Sanofi-Genzyme und war Prüfarzt für klinische Studien der Unternehmen Galderma, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer und Regeneron. Teodora Pumnea erhielt finanzielle Unterstützung für Fachfortbildungen von Eli Lilly und war Prüfarzt für klinische Studien der Unternehmen Galderma, Leo, Eli Lilly, Pfizer und Regeneron. Andreas Wollenberg erhielt Honorare für wissenschaftliche Fachvorträge, Beratungen und war als Prüfarzt für klinische Studien der Unternehmen Almirall, Beiersdorf, Bioderma, Chugai, Galapagos, Galderma, Hans Karrer, Leo, Eli Lilly, L'Oreal, Maruho, MedImmune, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron, Santen und Sanofi-Aventis tätig.

Literatur

- [1] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850–878. doi:10.1111/jdv.14888
- [2] Seegraber M, Srour J, Walter A et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 467–474. doi:10.1080/17512433.2018.1449642
- [3] Werfel T, Wollenberg A, Pumnea T et al. New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis. *Hautarzt* 2018; 69: 217–224. doi:10.1007/s00105-018-4131-8

- [4] Wollenberg A, Arians L, Thureau S et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1778 – 1780.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.01.034
- [5] Trueb RM, Dias M. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 68 – 87. doi:10.1007/s12016-017-8620-8629
- [6] Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 1 – 12. doi:10.1016/j.jaad.2017.04.1141
- [7] Darwin E, Hirt P, Fertig R et al. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichology* 2018; 10: 51 – 60. doi:10.4103/ijt.ijt_99_17
- [8] von Felbert V, Merk HF. Alopecia areata. *Hautarzt* 2013; 64: 806 – 809. doi:10.1007/s00105-013-2576-3
- [9] Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17 / TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1277 – 1287. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.032
- [10] Song T, Pavel AB, Wen HC et al. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both TH1 and TH2 upregulation. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1631 – 1634.e1613. doi:10.1016/j.jaci.2018.06.029
- [11] Darrigade AS, Legrand A, Andreu N et al. Dual efficacy of dupilumab in a patient with concomitant atopic dermatitis and alopecia areata. *Br J Dermatol* 2018; 179: 534 – 536. doi:10.1111/bjd.16711
- [12] Penzi LR, Yasuda M, Manatis-Lornell A et al. Hair Regrowth in a Patient With Long-standing Alopecia Totalis and Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 1358 – 1360. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2976
- [13] Mitchell K, Levitt J. Alopecia areata after dupilumab for atopic dermatitis. *JAAD Case Rep* 2018; 4: 143 – 144. doi:10.1016/j.jdc.2017.11.020
- [14] Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 274 – 280. e271. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.047