

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2019; 116: A 1919-1920

Die atopische Dermatitis (Synonym: Neurodermitis) ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende Hauterkrankung mit altersabhängig unterschiedlicher Morphologie und Lokalisation (1). Betroffene Patienten weisen oft ausgedehnte erythematöse Hautläsionen mit Krustenbildung, Schuppung, Exkoriation und Lichenifikation auf. Der starke Juckreiz kann zu Schlafstörungen führen (2).

In den meisten Fällen manifestiert sich die atopische Dermatitis im Säuglings- und Kleinkindalter. Über die Hälfte der betroffenen Kinder sind bis zum Erwachsenenalter symptomfrei. Allerdings zeigen auch mindestens 30 % der als Kinder betroffenen Patienten im Erwachsenenalter zumindest zeitweilig Ekzeme (1). Etwa zwei bis zehn Prozent der Erwachsenen sind betroffen (3). Für die medikamentöse Behandlung der atopischen Dermatitis stehen zahlreiche Arzneimittel zur Verfügung. Je nach Schweregrad der Erkrankung werden äußerliche und/oder systemisch wirksame Therapien empfohlen. Bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen werden neben Basistherapien und topischen Therapiemaßnahmen auch systemisch wirkende immunmodulierende Arzneimittel empfohlen (1).

Seit 2017 ist der monoklonale Antikörper Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt. Er blockiert die Signalwege von IL-4 und IL-13, welche eine wichtige Rolle bei der atopischen Dermatitis spielen. Es wird eine Anfangsdosis mit 600 mg subkutan empfohlen, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen (4).

Literatur

- 1 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html> (letzter Zugriff: 21. Mai 2019). AWMF-Registernummer: 013-027. Stand: März 2015.
- 2 Moreno AS, McPhee R, Arruda LK, Howell MD: Targeting the T Helper 2 Inflammatory Axis in Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 71-80.
- 3 Frampton JE, Blair HA: Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 617-624.
- 4 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: August 2019.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 53-jährigen Patientin gemeldet, die vor etwa 30 Jahren einen Schub eines Morbus Crohn mit Befall von Rektum/Coecum bis ins terminale Ileum erlitten hatte. Seither war sie – soweit bekannt ohne Therapie – beschwerdefrei. Vor etwa zehn Jahren war zuletzt eine Koloskopie erfolgt, die neben postentzündlichen Veränderungen einen diskreten Befall von Ileum und Anus zeigte. Bei fehlenden klinischen Beschwerden wurde keine Behandlungsindikation gesehen. Ferner war die Patientin an einer schweren atopischen Dermatitis erkrankt. Nach erfolgloser topischer Glukokortikosteroid-Therapie, UV-Behandlung und systemischer Behandlung mit Ciclosporin wurde sie im Rahmen einer Studie mit Dupilumab (300 mg s.c. pro Woche) behandelt. Diese Dosierung ist höher als die aktuell zugelassene (4). Nach einem Dreivierteljahr der Behandlung traten abdominale Beschwerden wie Völlegefühl, Obstipation, Durchfälle und Erbrechen auf. Im Verlauf kam es zur Ausscheidung von Stuhlpartikeln im Urin und zur Entzündung der Harnblase. Die diagnostische Abklärung erbrachte eine langstreckige Ileitis terminalis mit enterovesikaler und ileoilealer Fistelbildung. Die Patientin wurde zunächst mit topischen und systemischen Glukokortikosteroiden sowie

mit Azathioprin behandelt. Letzteres wurde wegen Erbrechen und Anstieg der Leberwerte abgesetzt. Im Verlauf wurde sie mit Ustekinumab 90 mg alle acht Wochen behandelt. Dupilumab wurde beendet. Eine chirurgische Revision war zunächst wegen der hochgradig entzündlichen Darmsituation abgelehnt worden. Etwa ein Jahr nach Beginn der neuerlichen Beschwerden erfolgten bei Exazerbation mit Abszess und Sepsis eine Ileozökalresektion (60 cm Ileum) und eine Blasendachübernähung. Inzwischen hat sich der Zustand der Patientin in Bezug auf den M. Crohn unter Fortführung von Ustekinumab stabilisiert. Der Zustand der Haut hingegen hat sich verschlechtert.

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich weitere Fallberichte von Morbus Crohn im Zusammenhang mit Dupilumab. Publierte Fallberichte einer entzündlichen Darmerkrankung im Zusammenhang mit Dupilumab liegen nach unserer Kenntnis nicht vor.

Der Pathomechanismus lässt sich möglicherweise durch eine Verschiebung der immunologischen Balance durch Dupilumab erklären: Die atopische Dermatitis ist eine entzündliche Hauterkrankung mit gestörter Th(T-Helfer-Zellen)2/Th22-Immunität. Sie zeichnet sich durch eine verstärkte Expression von Th2-Zytokinen aus, einschließlich IL-4 und IL-13 (2;5). Die proinflammatorische Genese beim Morbus Crohn ist dagegen vorrangig durch IL-17-produzierende Th17-Zellen und Th1-Zellen verursacht (6;7). Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors und inhibiert darüber IL-4 und IL-13 gesteuerte Signalwege (2–5). IL-4 und IL-13 führen über ihre Bindung zur Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade und tragen unter anderem zur Th2-Differenzierung bei. IL-4 stimuliert B-Zellen direkt zur IgE-Produktion. In der atopischen Dermatitis moduliert IL-4 u. a. auch direkt die epidermale Barriere und inhibiert die Bildung antimikrobieller Peptide. (8). IL-4 (und im Umkehrschluss auch das Fehlen von IL-4) hat einen maßgeblichen Einfluss auf die T-Zell-Differenzierung: IL-4 kann die Differenzierung von Th17-Zellen inhibieren (9). Patienten mit Psoriasis, einer vom immunologischen Muster dem M. Crohn nahestehenden Th1/Th17-gewichteten Erkrankung, zeigten nach Gabe von IL-4 eine maßgebliche Verbesserung der Symptomatik (10). Umgekehrt könnte ein Mangel an IL-4 zu einer Exazerbation eines M. Crohn führen (9). Zwar zeigen Untersuchungen, dass die IL-4-Rezeptor-alpha-Blockade durch Dupilumab zu erhöhten IL-4- und IL-13-Spiegeln im Serum führt (3). Allerdings ist durch die Blockade des IL-4-Rezeptors der Weg der Signaltransduktion mutmaßlich eingeschränkt. Daher muss von einer kompensatorischen Hochregulation von IL-4 und IL-13 ohne wesentlichen biologischen Effekt ausgegangen werden.

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Im dargestellten Fallbericht hat eine Patientin ein schweres Rezidiv eines Morbus Crohn im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Dupilumab erlitten. Zu beachten ist, dass die damals im Rahmen einer Studie verabreichte Dosierung (300 mg/Woche) höher ist als die jetzt zugelassene (Anfangsdosis 600 mg, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen) (4). Die pathophysiologischen Überlegungen zum kausalen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und Dupilumab könnten jedoch auch für die bei atopischer Dermatitis zugelassene niedrigere Dosierung gelten.

5 Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA: Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: S28-S36.

6 Lee SH, Kwon JE, Cho ML: Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16: 26-42.

7 Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H et al.: A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol* 2019; 105: 107-115.

8 Sastre J, Davila I: Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 139-150.

9 Ebrahimi Daryani N, Saghazadeh A, Moossavi S et al.: Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease. *Immunol Invest* 2017; 46: 714-729.

10 Ghoreschi K, Thomas P, Breit S et al.: Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-46.

Dupilumab scheint in immunologische Prozesse einzugreifen, die für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) relevant sind. Die Unterdrückung der Th2-Achse führt zu einer Verschiebung der zellulären Immunität hin zur Th1-Antwort. Insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen mit Th1-Dominanz wie z. B. entzündlichen Darmerkrankungen, aber möglicherweise auch Psoriasis vulgaris, Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis, sollte Dupilumab daher nur unter sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de