

## Clinical Letter

### Erfolgreiche Therapie einer akuten generalisierten pustulösen Psoriasis mit dem IL-23p19-Antikörper Risankizumab

Acute generalized pustular psoriasis successfully treated with the IL-23p19 antibody risankizumab

DOI: 10.1111/ddg.14857\_g

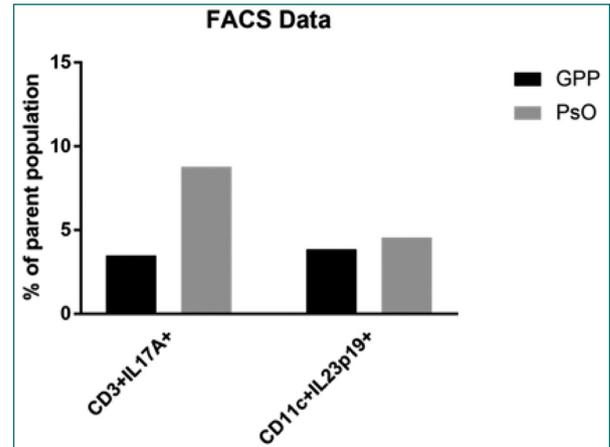
English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

eine zuvor gesunde 70-jährige kaukasische Frau wurde mit hohem Fieber und dem Verdacht auf eine generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) notfallmäßig zur weiteren Diagnostik und Therapie in unsere Klinik überwiesen. Anamnestisch ergab sich kein Hinweis auf eine vorbekannte Psoriasis vulgaris, eine Infektion oder die Einnahme neuer Medikamente.

Die Patientin präsentierte sich bei Aufnahme klinisch suberythroderm mit erythematös-schuppigen Plaques und nichtfollikulär gebundenen Pusteln am gesamten Integument unter Betonung des Rumpfes, der Arme und Oberschenkel (Abbildung 1a).

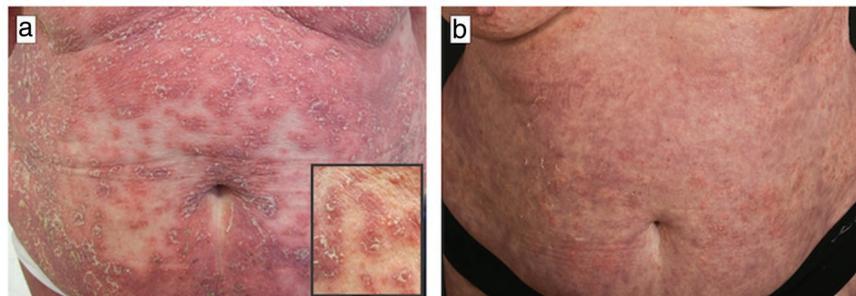
Die Laborbefunde zeigten eine neutrophile Leukozytose mit einer Gesamtleukozytenzahl von  $13,96 \times 10^9/l$  (Referenzbereich [Ref.]:  $4,0-9,0 \times 10^9/l$ ) und neutrophilen Granulozyten von  $11,93 \times 10^9/l$  (Ref.:  $1,8-8,0 \times 10^9/l$ ) sowie ein signifikant erhöhtes Serum-Amyloid A (SAA) von 993,0 mg/l (Ref.:  $< 6,4 \text{ mg/l}$ ) und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von 18,6 mg/dl (Ref.:  $< 0,5 \text{ mg/dl}$ ). Histologisch imponierte eine unregelmäßige Akanthose mit fokal ausgedünntem Stratum granulosum, eine Parakeratose mit intrakornealen Pusteln aus neutrophilen Granulozyten sowie ein oberflächlich perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat. In Zusammenschau aller Befunde konnte die Verdachtsdiagnose einer generalisierten pustulösen Psoriasis bestätigt werden. Zur Bestimmung des



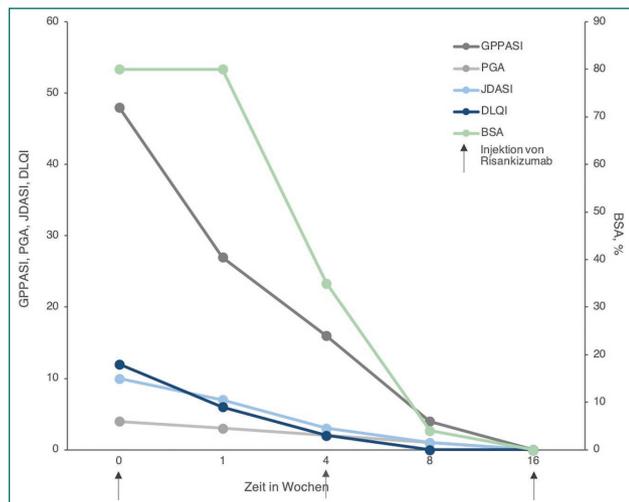
**Abbildung 2** Durchflusszytometrie (FACS)-Analyse unserer GPP-Patientin im Vergleich zu zwei Plaque-Psoriasis-Patienten. Bei den Psoriasis-Patienten (PsO;  $n = 2$ ) waren die CD3<sup>+</sup>IL17A<sup>+</sup>-Zellen im Durchschnitt höher als bei unserer GPP-Patientin (GPP;  $n = 1$ ), wohingegen die Anzahl der CD11c<sup>+</sup>IL23p19<sup>+</sup>-Zellen vergleichbar war.

Schweregrades der GPP wurden spezifische klinische Scores erhoben: der *GPP-Flächen- und Schweregradindex* (GPPASI) der Patientin ergab einen Wert von 48/72, der *Physician Global Assessment* (PGA) lag bei 4/5, der *Japanese Dermatological Association Severity Index of GPP* (JDA-SI) bei 10/17 und der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) bei 12/30.

Als Entscheidungshilfe hinsichtlich der womöglich effektivsten Therapie erfolgte ergänzend eine Charakterisierung der vorherrschenden Zellpopulationen mittels Durchflusszytometrie (FACS). Dabei wurden Zellen von läsionaler Haut unserer Patientin mit denen von zwei Plaque-Psoriasis-Patienten (PsO) verglichen (Abbildung 2). Im Vergleich zu den PsO-Patienten konnte bei unserer GPP-Patientin nur ein geringer Prozentsatz an CD3<sup>+</sup>IL17A<sup>+</sup>-Zellen identifiziert werden, wohingegen die Anzahl an CD11c<sup>+</sup>IL23p19<sup>+</sup>-Zellen für GPP und PsO vergleichbar war. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der bereits veröffentlichten Literatur [1–5] leiteten wir bei unserer Patientin eine Therapie mit dem



**Abbildung 1** Klinische Bilder des Abdomens mit Detailaufnahme der Pusteln vor (A) und eine Woche nach Therapiebeginn (B).



**Abbildung 3** Klinisches Ansprechen auf Risankizumab im Therapieverlauf.

Abk.: BSA, Body Surface Area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CRP, C-reaktives Protein; GPPASI, Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index; JDASI, Japanese Dermatological Association Severity Index of GPP; PGA, Physician Global Assessment; SAA, Serum-Amyloid A.

Anti-IL-23 (p19)-Antikörper Risankizumab ein (150 mg subkutan in den Wochen 0, 4, danach alle 12 Wochen). Zusätzlich wurde neben topischen Steroiden, eine PUVA-Therapie über drei Wochen durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine Nebenwirkungen. Bereits wenige Tage nach der ersten Gabe von Risankizumab kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome, Hautläsionen und Laborparameter (Abbildung 1b). Sieben Wochen nach der ersten Injektion waren sämtliche Hautläsionen fast vollständig abgeheilt (BSA: 4 %, GPPASI: 4/72, PGA: 1/5, JDA-SI: 1/17, DLQI: 0/30) (Abbildung 3). Bis heute, sechs Monate nach Beginn der Risankizumab-Therapie, ist die Patientin symptomfrei.

Vor der Einführung von biologischen Therapien in der Dermatologie waren die Möglichkeiten zur Behandlung der GPP begrenzt und klinische Ergebnisse oft unbefriedigend. Mit dem Aufkommen zielgerichteter Therapieoptionen eröffnen sich heute jedoch neue vielversprechende Behandlungsalternativen – auch für Patienten mit GPP.

Obwohl die PsO und GPP mittlerweile als zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten betrachtet werden, weisen sie sowohl in Ätiologie als auch in der Pathogenese mehrere Gemeinsamkeiten auf [2]. Während GPP-Läsionen im Vergleich zur PsO eine höhere Expression von Interleukin (IL)-1 und IL-36 zeigen, gibt es mehrere Zytokine, darunter IL-17A, IL-23, Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und Interferone, die sowohl bei der GPP als auch bei PsO überexprimiert werden [2]. Die von uns durchgeführte FACS-Analyse stützt dabei

diese mRNA-Expressions-Daten [6]. Bei vergleichbarer Anzahl an IL-23-produzierenden Zellen fanden sich bei unserer Patientin deutlich weniger IL-17A-exprimierende Lymphozyten als bei unseren PsO-Patienten (Abbildung 2), was in der therapeutischen Konsequenz eine Blockade von IL-23 als primärem Angriffspunkt nahelegte [6].

Th17-Zellen, die großen Mengen an IL-17 produzieren, erzeugen – unter Kontrolle von IL-23 – eine sich selbst verstärkende Entzündungsreaktion in Keratinozyten [7, 8]. Risankizumab, das als humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptor hemmt, beeinflusst diesen Entzündungsweg und wurde kürzlich als Erstlinientherapie für die PsO zugelassen, nachdem die hohe Wirksamkeit in Phase-III-Studien gezeigt werden konnte [9, 10]. Eine Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Risankizumab bei GPP-Patienten wurde erst kürzlich abgeschlossen [11]. Während erste Daten zur Expositions-Wirkungs-Beziehung sowie zur Sicherheit und Pharmakokinetik bereits vorliegen, wurden Daten zur Wirksamkeit bisher noch nicht veröffentlicht [12, 13].

Die von uns eingeleitete Therapie mit Risankizumab zeigte bereits wenige Tage nach der ersten Injektion eine bemerkenswerte Wirksamkeit mit rascher Besserung der klinischen Symptomatik sowie Normalisierung der Laborparameter. Bereits nach der dritten Injektion zeigte sich unsere Patientin erscheinungsfrei, was das hohe therapeutische Potenzial einer gezielten Beeinflussung der IL-23/Th17/IL-17-Achse bei der GPP unterstreicht. In der Vergangenheit beschränkten sich die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von GPP-Patienten auf Retinoide oder breit wirksame Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat oder Azathioprin, die neben einer geringen Wirksamkeit und einem langsamen Wirkungseintritt auch mit mannigfaltigen Nebenwirkungen einhergingen.

Wie das hervorragende und langanhaltende Therapieansprechen unserer Patientin auf Risankizumab jedoch zeigt, hat eine neue Ära von zielgerichteten GPP-Therapien, zum Beispiel mit modernen IL-23p19-Inhibitoren, begonnen. Dennoch sind prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika für die Behandlung der GPP abschließend zu bewerten und die Frage zu beantworten, ob eine kontinuierliche Therapie für die Kontrolle der Krankheit erforderlich ist.

## Danksagung

Die Autoren möchten sich für die Veröffentlichung dieses Fallberichts bei der Patientin bedanken.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

## Interessenkonflikt

Keiner.

**Sarah Heyer<sup>1\*</sup>, Peter Seiringer<sup>1,2,3\*</sup>, Stefanie Eyerich<sup>2</sup>, Anna Caroline Pilz<sup>1,2</sup>, Susanne Annette Steimle-Grauer<sup>1</sup>, Kilian Eyerich<sup>1,2,3,4</sup>, Tilo Biedermann<sup>1</sup>, Alexander Böhner<sup>1</sup>**

(1) Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland

(2) Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM), Helmholtz-Zentrum und Technische Universität München, Deutschland

(3) Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Fakultät Solna und Zentrum für Molekularmedizin, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden

(4) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität Freiburg, Deutschland

\*Diese Autoren haben gleichermaßen zur Entstehung des Manuskriptes beigetragen.

## Korrespondenzanschrift

Dr. med. Sarah Heyer  
Abteilung für Dermatologie und Allergologie am  
Biederstein  
Technische Universität München  
  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München  
  
E-Mail: sarah.heyer@mri.tum.de

## Literatur

- 1 Fujita H, Ohtsuki M, Morita A et al. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. *J Dermatol* 2021; 48(2): 175–83.
- 2 Neuhauser R, Eyerich K, Boehner A. Generalized pustular psoriasis – Dawn of a new era in targeted immunotherapy. *Experimental Dermatology* 2020; 29(11): 1088–96.
- 3 Weishaupt C, Metze D, Luger TA, Ständer S. Treatment of pustular psoriasis with infliximab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(5): 397–9.
- 4 Buder V, Herberger K, Jacobi A et al. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis – a case series of nine patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(11): 1108–13.
- 5 Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents – Short version part 2. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17(9): 959–73.
- 6 Böhner A, Roenneberg S, Eyerich K et al. Acute generalized pustular psoriasis treated with the IL-17a antibody secukinumab. *JAMA Dermatology* 2016; 152(4): 482–4.
- 7 Hawkes JE, Yan BY, Chan TC. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol* 2018; 201(6): 1605–13.
- 8 Liu T, Li S, Ying S et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside. *Front Immunol* 2020; 11: 594735.
- 9 Reich K, Gooderham M, Thaçi D et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 394(10198): 576–86.
- 10 Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2018; 392(10148): 650–61.
- 11 ClinicalTrials.gov Internet. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier: NCT03022045. A study to assess efficacy and safety of two different dose regimens of risankizumab administered subcutaneously in Japanese subjects with generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis; 2017 Jan 16. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03022045> [Last accessed January 31, 2022].
- 12 Khatri A, Eckert D, Oberoi R. Pharmacokinetics of risankizumab in Asian healthy subjects and patients with moderate to severe plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(12): 1656–68.
- 13 Suleiman AA, Khatri A, Oberoi RK. Exposure-response relationships for the efficacy and safety of risankizumab in Japanese subjects with psoriasis. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(5): 575–89.