

L. Kowalzik
D. Mischke
R. Blum
D. Iliev

Erfolgreiche Therapie einer Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch mit Anti-Tumornekrose-Faktor- α -Antikörper (Infliximab)

Successful Treatment of Pustular Psoriasis of von Zumbusch with Anti-Tumor Necrosis Factor α Antibody

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 46-jährigen Patienten mit einer febrilen Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch, die nach Laparotomie wegen einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis mit retroperitonealer Blutung exazerbierte. Da eine Therapie mit systemischen Retinoiden in Kombination mit einer Balneophototherapie wegen des Nebenwirkungsprofils der Retinoiden vermieden werden sollte, behandelten wir den Patienten mit drei i.v. Infusionen mit jeweils 200 mg (entsprechend 5 mg/kg Körpergewicht) Infliximab (Remicade®) in Woche 0, 2 und 6. Unter dieser Therapie zeigte der Patient ein ausgezeichnetes Ansprechen mit vollständigem Sistieren der Pustelbildung bereits nach 2 Wochen. Binnen 12 Stunden entfieberte der Patient anhaltend. Ohne weitere Therapie besserte sich der Hautbefund weiter binnen 4 Wochen. Der klinische PASI-analoge Score betrug vor Therapiebeginn 51,4 nach 2 Wochen 26,8 und nach 6 Wochen 3,6 Punkte. Das CRP nahm zu den entsprechenden Zeitpunkten von 136 auf 109 und 9 mg/l ab. Wir schließen daraus, dass Infliximab eine wirksame Behandlungsalternative bei Psoriasis pustulosa generalisata darstellt, wenn andere Therapieoptionen nicht ausreichend wirksam sind oder wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können.

Abstract

We report on a 46 years old male patient with severe febrile pustular psoriasis of von Zumbusch type, following laparotomy because of an acute necrotizing pancreatitis with retroperitoneal hemorrhagia. Because a combined treatment with oral retinoids and bath-PUVA had to be avoided because of retinoid side effects, we treated with three intravenous infusions each of 200 mg (corresponding 5 mg/kg body weight) infliximab (Remicade®) in weeks 0, 2 and 6. During this therapy a rapid response with complete absence of pustules could be observed within two weeks. Furthermore, fever stopped within 12 hours after the first infusion. Without additional treatment skin symptoms further improved over the next 4 weeks. Clinical PASI analog scores reduced from 51.4 at the start of the therapy to 26.8 after 2 weeks and to 3.6 after 6 weeks. CRP decreased from 136 to 109 and to 9 mg/l, correspondingly. We conclude that infliximab is an effective alternative treatment for pustular psoriasis of von Zumbusch type when other therapeutic modalities are not possible.

Einleitung

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen humanen Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α). Er ist zur Therapie des Morbus Crohn (Ileitis terminalis) und der Rheumatoidarthritis

zugelassen. Eine Zulassung auch für die ankylosierende Spondylarthritis wird erwartet. Die Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die durch eine Hyperproliferation der Keratinozyten und eine Infiltration der Epidermis durch aktivierte T-Zellen und neutrophile Granulozyten gekennzeichnet ist.

Institutsangaben

Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
(Chefarzt: Prof. Dr.med.habil. L. Kowalzik)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik · Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Vogtland-Klinikum
Plauen GmbH · Postfach 100153 · 08505 Plauen · E-mail: lutz.kowalzik@web.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 289–292 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

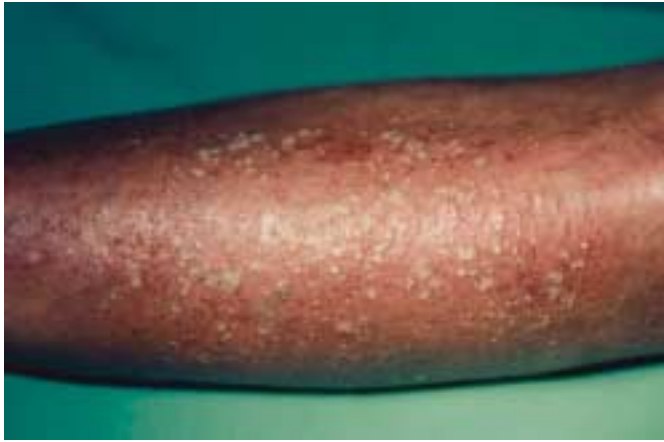


Abb. 1 Unterarm mit großflächigem Erythem, Schuppung und z.T. konfluierenden Pusteln bei Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch.



Abb. 3 Detailaufnahme von Abb. 1.



Abb. 2 Befund zwei Wochen nach dritter Infliximab-Infusion (8 Wochen nach Therapiebeginn).



Abb. 4 Detailaufnahme von Abb. 2.

TNF- α als immunstimulierendes Zytokin kann in erhöhtem Maße in der Epidermis und in dendritischen Zellen von Psoriasis-Plaques nachgewiesen werden [3]. TNF- α induziert dort unter anderem die Freisetzung von Interleukin-8 [6] sowie von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 [12], die in der Pathogenese der Psoriasis eine wichtige Rolle spielen. Im Jahr 2000 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Gottlieb [8] die Kasuistik einer Patientin mit Morbus Crohn und einer chronischen Plaque-Psoriasis. Nach einmaliger Infusion von 5 mg/kg Körpergewicht kam es binnen zwei Wochen zu einer deutlichen Verbesserung nicht nur der Crohn-Symptomatik, sondern auch des Psoriasisbefundes (PASI von 34,1 auf 19,9 Punkte). In einer plazebokontrollierten Pilotstudie wurden 11 Patienten mit drei Infusionen in der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht in Woche 0, 2 und 6 behandelt. Unter dieser Monotherapie kam es bei 82% der Patienten ohne weitere Behandlung zu einer signifikanten Besserung der Psoriasis (PASI-Reduktion >75%) [1]. Wir berichten hier über einen Patienten, bei dem nach diesem Schema eine schwere psoriatische Erythrodermie mit ausgedehnten generalisierten Pusteln erfolgreich behandelt werden konnte.

Kasuistik

Ein 46-jähriger Patient kam mit einer psoriatischen Erythrodermie mit generalisierten Pusteln und Fieber zur Aufnahme. Er erkrankte erstmals vor 7 Jahren an einer Psoriasis. Der Patient war bereits 1 Jahr zuvor zweimal in unserer Klinik unter dem Bild einer Psoriasiserythrodermie mit generalisierten Pusteln in stationärer Behandlung. Bei dieser Gelegenheit konnte die Diagnose auch histologisch gesichert werden. Initial erfolgte jeweils eine topische und über 5 Tage eine systemische Kortikosteroidtherapie. Parallel wurde eine Therapie mit tgl. 30, später bzw. 50 mg Acitretin (Neotigason®) oral sowie eine UV-B-Phototherapie (RESUP-Therapie) bzw. eine Balneophotochemotherapie (Bade-PUVA) eingeleitet. Hierunter kam es jeweils zu einer weitgehenden Abheilung der Hautveränderungen. Auch nach Beendigung der Bade-PUVA-Therapie nach 25 Sitzungen wurde eine Erhaltungstherapie mit 50 mg Acitretin tgl. fortgeführt. Im zeitlichen Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Luftwege kam es dann binnen drei Tagen zu einem Rezidiv der Psoriasis mit Erythrodermie, dicker Schuppung und generalisierten Pusteln, die z.T. großflächig konfluieren. Der Allgemeinzustand war beeinträchtigt, es bestand Schüttelfrost und 38,2°C Fieber. Wir therapierten systemisch mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht und

Roxithromycin 2×150 mg tgl., leiteten wiederum eine Bade-PUVA-Therapie ein und behandelten lokal mit Clobetasol-(Dermoxin®)Creme. Nach drei Tagen des stationären Aufenthaltes und bereits deutlicher Besserung des Hautbefundes entwickelte der Patient eine nekrotisierende Pankreatitis mit retroperitonealer Blutung unter dem klinischen Bild eines akuten Abdomens und wurde notfallmäßig in die Chirurgische Klinik unseres Hauses verlegt, wo eine Laparotomie mit Pankreasnekrotomie, Splenektomie und Ligatur der A. lienalis erfolgte. Postoperativ kam es dann zu einer erneuten Exazerbation der Psoriasiserythrodermie mit generalisierter Pustulosis, so dass wir den Patienten 14 Tage später wieder übernahmen. Trotz einer Wiederaufnahme der Bade-PUVA-Therapie und lokaler Behandlung mit Kortikosteroiden in absteigender Wirkstärke gelang es nicht, ohne zusätzliche systemische Therapie, das Krankheitsbild zu stabilisieren. Über einen Zeitraum von 4 Wochen kam es wiederholt zu Pustelschüben, verbunden mit febrilen Temperaturen bis 38,8 °C. Eine erneute Therapie mit Acitretin konnte wegen des Nebenwirkungsprofils dieses Medikaments und der nunmehr gegebenen Kontraindikationen (sekundärer Diabetes mellitus, Leberwerterhöhungen) nicht mehr durchgeführt werden. Ciclosporin (Sandimmun® Optoral) und Fumarsäureester (Fumarterm®) waren gleichfalls kontraindiziert.

Wir entschieden uns daher zu einer Behandlung mit Infliximab (Remicade®, Essex Pharma, München), das wir in einer Einzeldosis von 200 mg (entsprechend 5 mg/kg Körpergewicht) i. v. als Infusion gaben. Nach 2 Wochen und 6 Wochen wurden diese Infusionen in gleicher Dosis erneut gegeben [1]. Der klinische PASI-analoge Score (Bewertung von befallener Körperoberfläche, Rötung, Infiltration und Schuppung unter Aussparung des Symptoms Pustelbildung) betrug vor Therapiebeginn 51,4, nach 2 Wochen 26,8 und nach 6 Wochen 3,6 Punkte. Die Abb. 1–4 zeigen den jeweiligen klinischen Befund. Bereits am ersten Tag der Therapie entfieberte der Patient rezidivfrei. Das CRP sank von 136 nach 1 Woche auf 107 und auf jeweils 9 mg/l nach 2 und 6 Wochen. Unter der empfohlenen Gabe von 2×500 mg Paracetamol oral an den Infusionstagen kam es zu keinerlei subjektiven Nebenwirkungen oder grippeartigen Symptomen.

Diskussion

Die etablierte Behandlung der schwereren Psoriasis mit generalisierter Pustulosis des vom Zumbusch-Typ besteht in der systemischen Gabe von Retinoiden und einer anfänglichen zusätzlichen Therapie mit Kortikosteroiden und späterer zusätzlicher Therapie mit UV-B oder PUVA [9]. Die Gabe von systemischen Retinoiden und die Durchführung einer oralen PUVA-Behandlung sind wegen des Nebenwirkungsprofils dieser Medikamente insbesondere bei Patienten mit manifesten Lebererkrankungen limitiert. Seit kurzem stehen gentechnisch hergestellte immunmodulierende Medikamente zur experimentellen Therapie der Psoriasis zur Verfügung. Hierzu zählen neben dem LFA-3-Rezeptor-Antagonisten Alefacept (Amevive®) [2] und dem TNF- α -Rezeptor-Antagonisten Etanercept (Enbrel®) [4] auch der dimere chimäre human-murine Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab (Remicade®).

Im Jahr 2000 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Gottlieb [8] die Kasuistik einer Patientin mit Morbus Crohn und einer chronischen Plaque-Psoriasis. Nach einmaliger Infusion von 5 mg/kg Körpergewicht kam es binnen zwei Wochen zu einer deutlichen Verbesserung nicht nur der Crohn-Symptomatik, sondern auch des Psoriasisbefundes (PASI von 34,1 auf 19,9 Punkte). In einer anschließenden plazebokontrollierten Pilotstudie derselben Arbeitsgruppe wurden je 11 Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis mit drei Infusionen in der Dosierung von 5 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht Infliximab bzw. Plazebo in Woche 0, 2 und 6 behandelt. Unter der Monotherapie mit Infliximab kam es in beiden Dosisgruppen, verglichen mit der Plazebogruppe, zu einer signifikanten Besserung der Psoriasis. Bei den mit 5 bzw. 10 mg/kg behandelten Patienten zeigten 82 bzw. 91% der Patienten ein zumindest gutes Ansprechen (PASI-Score-Reduktion >75%) [1]. Diese Ergebnisse wurden in einer offenen Studie mit 8 Patienten bestätigt, die zu den genannten Zeitpunkten mit 5 mg/kg Infliximab behandelt wurden. Der durchschnittliche PASI-Score betrug 22,8 vor Behandlung und 3,4 Punkte 10 Wochen später [10]. In zwei weiteren Untersuchungen an 8 bzw. 6 Patienten konnte auch ein gutes Ansprechen der Psoriasis-Arthropathie festgestellt werden [7,13]. Kürzlich wurde eine Kasuistik publiziert [5], in der über das gute Ansprechen einer 44-jährigen Patientin mit therapierefraktärer Psoriasis pustulosa von Zumbusch auf die Therapie mit einer 5 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis Infliximab berichtet wurde. Die Ergebnisse mit unserem Patienten bestätigen diese Erfahrung. Ein Patient mit Psoriasis pustulosa generalisata, der unter einer 4-wöchigen Bade-PUVA-Therapie kombiniert mit lokalen stark wirksamen Kortikosteroiden nur transient leicht gebessert werden konnte, und bei dem eine systemische Therapie mit Retinoiden, Ciclosporin und Fumarsäureestern kontraindiziert war, sprach dramatisch auf die Infliximab-Behandlung an. Außer den Hautveränderungen bildeten sich auch Fieber und Entzündungsparameter im Serum sehr rasch zurück. Da die Entfernung des akuten entzündlich-nekrotischen Pankreas zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Infliximab bereits 6 Wochen zurücklag, ist weder ein Einfluss der Entfernung dieses entzündlichen „Focus“ noch des postoperativen Heilungsverlaufs als wahrscheinlich anzusehen. Wir schließen aus diesen Fällen, dass Infliximab eine wirksame Behandlungsalternative bei Psoriasis pustulosa generalisata darstellt, wenn andere Therapieoptionen nicht ausreichend wirksam sind oder wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Ein unkritischer Einsatz von TNF- α -Antagonisten sollte aber speziell bei Patienten mit chronischer Psoriasis und langjähriger UV-B und PUVA- oder MTX-Therapie nicht erfolgen, da das rasche Auftreten von Spinaliomen bei älteren Patienten mit Rheumatoidarthritis unter Etanercept-Therapie beschrieben wurde [11].

Literatur

- 1 Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab for plaque type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–1847
- 2 Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–255
- 3 Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RDR. Elevated tumor necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146–151

- ⁴ Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 383–390
- ⁵ Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002; 41: 449–452
- ⁶ Nickoloff BJ, Karabin GD, Baker JNWN, Griffiths CEM, Sarma V, Mitra RS. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138: 129–140
- ⁷ Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, Lüftl M. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Brit J Dermatol* 2001; 144: 587–589
- ⁸ Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 829–830
- ⁹ Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 2002: 349–352
- ¹⁰ Schöpf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 886–891
- ¹¹ Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 953–956
- ¹² Terajima S, Higaki M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M. An important role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 246–252
- ¹³ Van den Bosch F, Kruithoff E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondylarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428–433