

Hautarzt 2021 · 72:1000–1002

<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04793-6>

Angenommen: 23. Februar 2021

Online publiziert: 24. März 2021

© Der/die Autor(en) 2021

Kristina Neumann^{1,2} · Patrick Terheyden² · Diamant Thaçi¹¹ Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland² Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Granulomatöse rosazeartiges Exanthem unter Tofacitinib

Falldarstellung

Anamnese

Die 32-jährige Patientin berichtete, dass sie aufgrund einer Colitis ulcerosa seit 9 Wochen den JAK(Januskinase)-Inhibitor Tofacitinib (2-mal täglich 5 mg) einnehme. Die Diagnose Colitis ulcerosa war in der hiesigen Gastroenterologie bei



Abb. 1 ▲ Papulopustulöse Dermatitis unter Tofacitinib bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa

passender klinischer Symptomatik und wiederholten segmentalen Darmbiopsien mit histologischer Aufarbeitung gestellt worden. Seit 3 Wochen bestanden massive papulopustulöse Hautveränderungen im Gesicht (**Abb. 1**).

Zuvor sei die Patientin immer hautgesund gewesen. Insbesondere die Anamnese bezüglich Acne vulgaris und Rosazea war unauffällig.

Klinischer Befund

Bei Vorstellung in unserer Klinik zeigten sich massive papulopustulöse Hautveränderungen im Gesicht. Komedonen lagen nicht vor (**Abb. 1**).

Diagnose

Der Hautabstrich einer Pustel zeigte physiologische Hautflora. Eine läsionale Probiopsie war mit einer granulomatösen Rosazea vereinbar. Histopatho-

logisch zeigte sich kein Nachweis von Hefen oder Milben (**Abb. 2**).

Therapie und Verlauf

Eine orale Therapie mit Doxycyclin in einer Dosierung von 100 mg täglich sowie eine Lokalthherapie mit fusidinsäurehaltiger Creme wurden eingeleitet. Die Befundkontrolle nach 10 Tagen zeigte jedoch keine Besserung. Aufgrund des massiven Befundes mit hohem Leidensdruck der Patientin erfolgte die Hospitalisierung. In Rücksprache mit den behandelnden Gastroenterologen wurde die Behandlung mit Tofacitinib abgesetzt. Wir führten die orale Antibiose mit Doxycyclin fort und ergänzten eine orale Prednisolontherapie mit 1 mg/kg/KG einmal täglich über 3 Tage. Lokal wurde mit metronidazolhaltiger Creme und Pimecrolimuscreme behandelt. Unter der Therapie kam es zur raschen Besserung des Befundes. Die Therapie der Colitis

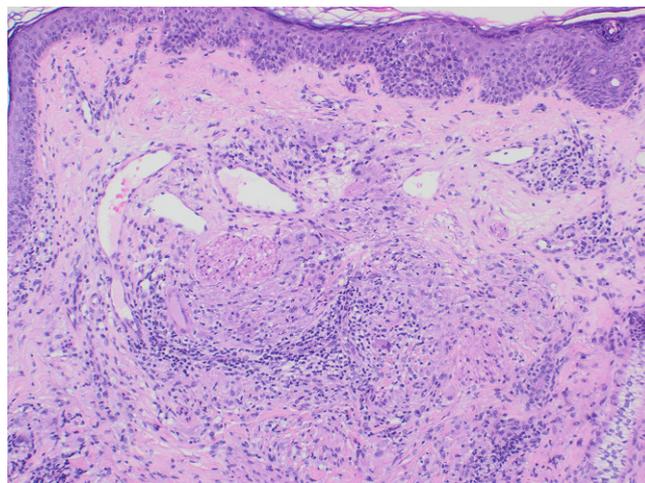


Abb. 2 ◀ Histologischer Befund vereinbar mit einer granulomatösen Rosazea

wurde bei bereits gebesserten Hautbefund auf Ustekinumab (IL[Interleukin]-12/23-Inhibitor) umgestellt.

Eine klinische Verlaufskontrolle 4 Wochen nach Entlassung zeigte einen erheblich gebesserten Befund.

Diskussion

Die Gruppe der JAK-Inhibitoren umfasst eine Gruppe von Medikamenten, die für unterschiedliche Indikationen zugelassen sind oder sich im Rahmen klinischer Studien in Erprobung befinden. Man unterscheidet 4 Subtypen von Januskinasen: JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2 (Tyrosinkinase 2; [1]). JAK-Inhibitoren blockieren den intrazellulären JAK-STAT („signal transducer and activator of transcription“-) Signalweg und weisen durch die Transkription von Zielgenen eine entzündungshemmende, immunmodulierende oder immunsupprimierende Wirkung auf. Aktuell sind für unterschiedliche Indikationen Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Ruxolitinib zugelassen. Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat für die Psoriasisarthritis und die rheumatoide Arthritis zugelassen und als Monotherapie für die Colitis ulcerosa. Bekannte Nebenwirkungen umfassen neben Infektionen Blutbildveränderungen mit Anämie, Lymphozytopenien und Neutropenien, Hyperlipidämien, Leberwert erhöhungen und Virusreaktivierungen [2]. Als Nebenwirkungen an der Haut sind bakterielle Infektionen gut bekannt. Auch Exantheme im Sinne allergischer Reaktionen von Sofort- und Spättyp treten auf [2].

Bei unserer Patientin lag bei Nachweis steriler Pusteln keine eitrige Follikulitis vor. Auch eine Verschlechterung einer vorbestehenden Rosacea papulopustulosa konnte wir aufgrund der zuvor unauffälligen Anamnese, des plötzlichen Auftretens der Hautveränderungen wenige Wochen nach Beginn der Tofacitinibtherapie sowie der Abheilung nach Therapieumstellung weitestgehend ausschließen. Eine sterile papulopustulöse Dermatitis, wie sie bei unserer Patientin auftrat, ist unter Tofacitinib bislang nicht beschrieben. Allerdings kam es in einer rezent publizierten Phase-II-Studie

zu einem oralen Tyk2-Inhibitor in 9% der Fälle zu akneähnlicher Dermatitis [3]. Im Gegensatz zu infektiösen Hautnebenwirkungen, die sich durch die immunsupprimierende Wirkung der JAK-Inhibitoren erklären lassen, ist die Ursache steriler, akne-/rosazeaähnlicher Hautnebenwirkungen bislang ungeklärt.

Obwohl es derzeit kontrovers diskutiert wird, könnte eine Zunahme der Seborrhö und eine Veränderung des Hormonprofils während der Behandlung mit JAK-Inhibitoren mit Auftreten von akneiformen Hautnebenwirkungen verbunden sein. Paradoxaer Weise wird sogar postuliert, dass bei Rosazea eine Inhibierung des JAK2-STAT3-Signalwegs und bei Akne die Hemmung von JAK1- und JAK3-Aktivität potenzielle Therapieansatzpunkte sein könnten [4].

Sterile akneiforme Hautnebenwirkungen sind bei zahlreichen, unterschiedlichen Medikamenten bekannt. So kommt es bei etwa 44% der mit Rituximab behandelten Patienten zu kutanen Nebenwirkungen mit Erythemen, Urtikaria und akneiformen Exanthenen [5]. Unter den EGFR („epidermal growth factor receptor“-) Inhibitoren kommt es bei bis zu 18% der Patienten zu papulopustulösen Exanthenen. Diese treten, ähnlich wie bei unserer Patientin, oft schon in den ersten Wochen der Behandlung auf. Typischerweise sind papulopustulöse Exantheme unter EGFR-Inhibitoren transient, auf die Dauer der Behandlung beschränkt und heilen nach Absetzen der Therapie meist folgenlos ab. Auch hier sind schwere Verläufe mit hoher Einschränkung der Lebensqualität, die eine spezifische Therapie oder ein Absetzen der Therapie erforderlich machen, beschrieben [6]. Auch unter der Einnahme von MEK („mitogen-activated protein kinase“-) Inhibitoren treten sehr häufig papulopustulöse Exantheme auf. So kommt es bei 77% der mit Trametinib behandelten Patienten zu einer zu einer akneiformen Dermatitis [7].

Empfehlungen zur Behandlung dieser kutanen Nebenwirkungen können sich aufgrund der fehlenden Evidenzlage aktuell nur auf die klinischen Ähnlichkeiten mit Akne vulgaris und Rosazea stützen. Neben topischen Vitamin-A-Säure-

Hautarzt 2021 · 72:1000–1002
<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04793-6>
 © Der/die Autor(en) 2021

K. Neumann · P. Terheyden · D. Thaçi

Granulomatöse rosazeartiges Exanthem unter Tofacitinib

Zusammenfassung

Wir berichten von einer 32-jährigen Patientin mit Colitis ulcerosa, die unter Therapie mit dem JAK(Januskinase)-Inhibitor Tofacitinib eine massive papulopustulöse Dermatitis entwickelt hat. Trotz intensiver lokalthérapeutischer Maßnahmen und der Einnahme von Kortikosteroiden und Doxycyclin trat keine ausreichende Besserung ein, sodass die Tofacitinib-Behandlung beendet werden musste. Bekanntermaßen kann die Klasse der JAK-Inhibitoren zu infektiösen und allergischen Hautnebenwirkungen führen. Fälle von steriler papulopustulöse Dermatitis unter Therapie mit JAK-Inhibitoren sind allerdings bislang kaum berichtet worden.

Schlüsselwörter

Januskinase-Inhibitoren · Colitis ulcerosa · Dermatitis · Acne vulgaris · Nebenwirkung

Granulomatous rosacea-like dermatitis under therapy with tofacitinib

Abstract

The case of a 32-year-old female with ulcerative colitis who developed severe papulopustular dermatitis while undergoing treatment with the Janus kinase (JAK) inhibitor tofacitinib. Despite intensive topical therapy, treatment with oral corticosteroids and oral doxycycline was unable to achieve sufficient improvement. Hence, tofacitinib treatment needed to be discontinued. It is well known that the class of JAK inhibitors can cause infectious and allergic cutaneous side effects. However, sterile papulopustular dermatitis as a side-effect has rarely been reported to date.

Keywords

Janus kinase inhibitors · Colitis, ulcerative · Dermatitis · Acne vulgaris · Side-effect

und tetrazyklinhaltigen Präparaten finden intern auch kurzfristig Kortikosteroide sowie orale Tetrazykline Anwendung [6]. Von einer internen Retinoidtherapie wurde bei unserer Patientin abgesehen, da diese bei Colitis ulcerosa kontraindiziert ist. Im Falle unserer Patientin war aufgrund der Schwere und Hartnäckigkeit des Befundes eine Therapiefortführung nicht zu rechtfertigen, sodass nach Ausschöpfung therapeutischer Maßnahmen die Umstellung auf Ustekinumab erfolgte.

Aktuell stehen für sämtliche Zulassungsbereiche von Tofacitinib, wie rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis und Colitis ulcerosa, weitere Substanzklassen zur Verfügung, sodass ein Therapiewechsel bei intolerablen kutanen Nebenwirkungen oftmals möglich sein sollte.

Fazit für die Praxis

- Eine bislang wenig beschriebene Nebenwirkung unter Therapie mit JAK(Januskinase)-Inhibitoren ist das Auftreten steriler, papulopustulöser Exantheme.
- Die Therapie erfolgt analog zur Therapie der Akne vulgaris und Rosacea papulopustulosa.
- Bei unzureichender Besserung stehen in den jeweiligen Indikationen oftmals Ausweichpräparate anderer Substanzklassen zur Verfügung.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Kristina Neumann

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland
kristina.neumann@uksh.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Neumann und P. Terheyden geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. D. Taçi hat für Vortragstätigkeit Honorare von Pfizer erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort ange-

gebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Damsky W, King BA (2017) JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 76:736–744
2. Strober BE, Gottlieb AB, van de Kerkhof PCM, Puig L, Bachelez H, Chouela E, Imafuku S, Taçi D, Tan H, Valdez H, Gupta P, Kaur M, Frajzyngier V, Wolk R (2019) Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol* 180:67–75
3. Papp K, Gordon K, Taçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, Girgis IG, Kundu S, Banerjee S (2018) Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med* 379:1313–1321
4. Li T, Zeng Q, Chen X, Wang G, Zhang H, Yu A, Wang H, Hu Y (2018) The therapeutic effect of artesunate on rosacea through the inhibition of the JAK/STAT signaling pathway. *Mol Med Rep* 17:8385–8390
5. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, Audring H, Sterry W (2005) Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas—an applicational observation. *Br J Dermatol* 153:167–173
6. Gutzmer R, Becker JC, Enk A, Garbe C, Hauschild A, Leverkus M, Reimer G, Treudler R, Tsianakas A, Ulrich C, Wollenberg A, Homey B (2011) Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges* 9:195–203
7. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, Long GV, Fernandez-Peñas P (2014) Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol* 55:250–254

MED UPDATE SEMINARE

2021

Derma Update 2021

15. Dermatologie-Update-Seminar

12.–13. November 2021

Berlin und Livestream

19.–20. November 2021

Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Thomas Schwarz, Kiel

Prof. Dr. Thomas Werfel, Hannover

Prof. Dr. Carola Berking, Erlangen

www.derma-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com

