

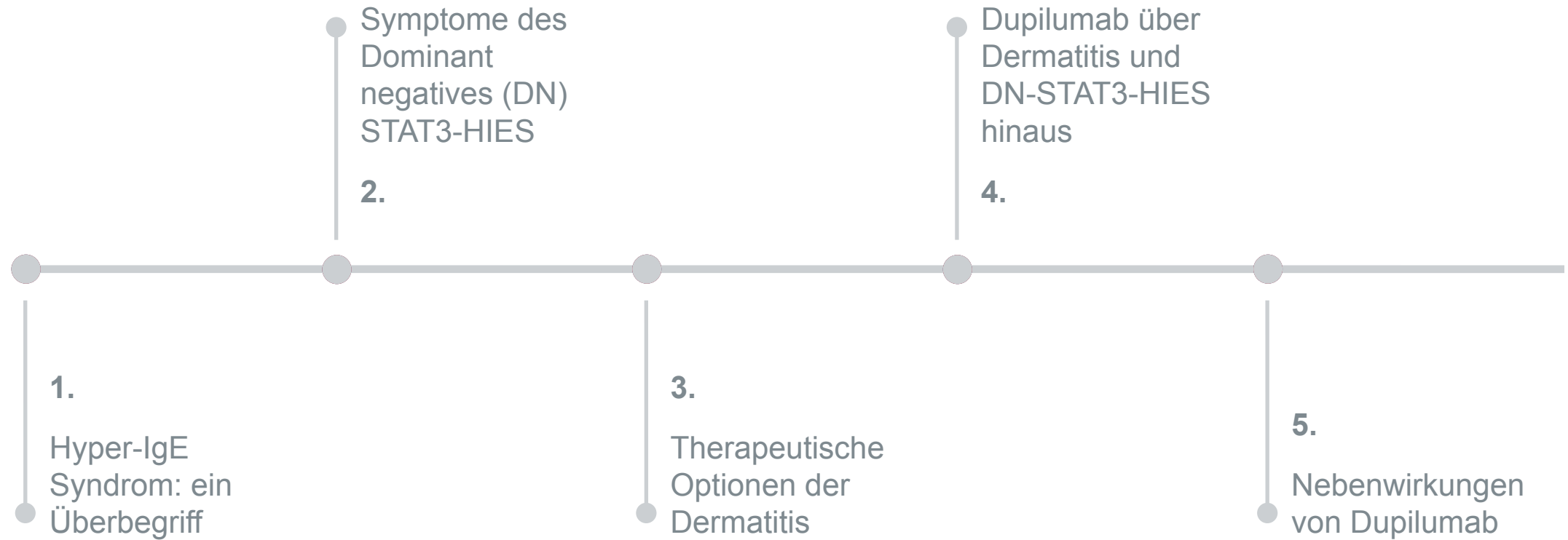
HIES
Patiententag

Dupilumab – nur für die Haut?

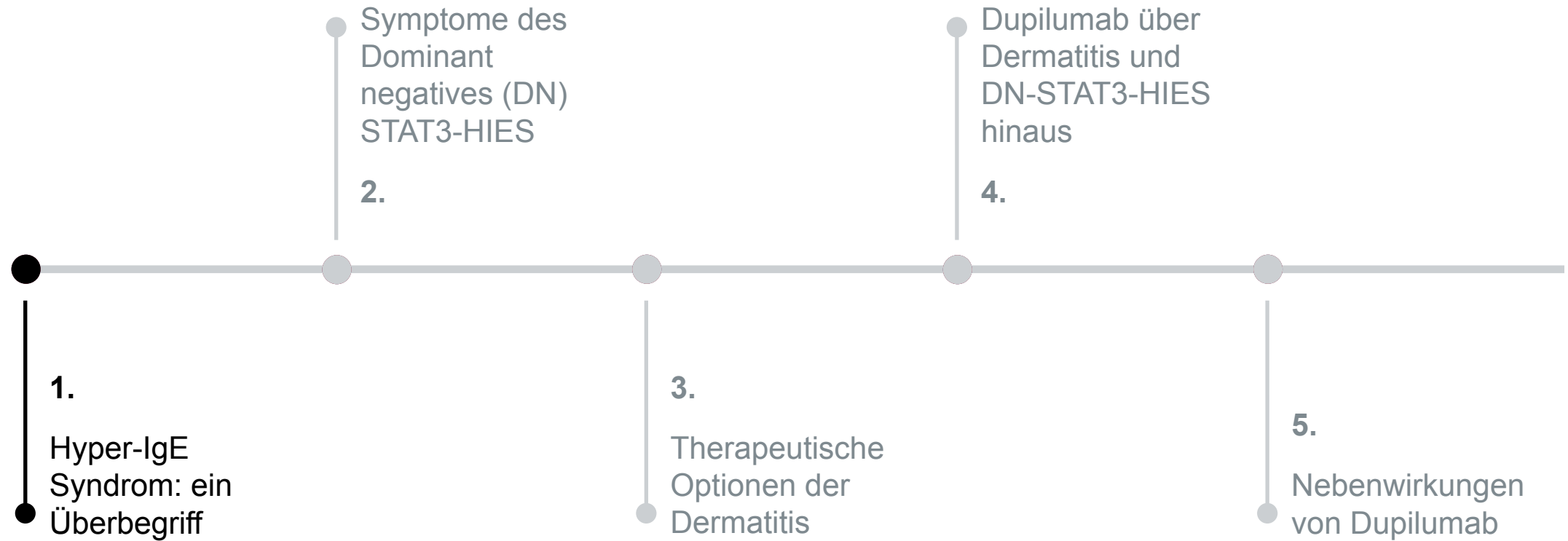
Olga Staudacher |
12. April 2024 | Frankfurt/Main



Agenda



Agenda



Fynn

- Lungenentzündung zwei Tage nach Geburt, daraufhin intubiert und für fünf Tage beatmet, am 12. Lebenstag entlassen
- Mit 20 Tagen erneute Vorstellung im Ankransen mit schwerem Ekzem, Pusteln und oralem Soor
- 31% Eosinophile
- Genetische Untersuchung: heterozygote Mutation in STAT3

Autosomal dominantes Hyper-IgE Syndrom mit dominant-negativer Mutation in STAT3



1. “Hyper-IgE Syndrom” – ungeschützter Begriff

1. Hyper IgE

STAT3 (CMC? AD-HIES Score? IL17 nach SEB?)

ZNF341 (in 2018 publiziert, Phänotyp etwa wie AD-STAT3, jedoch weniger häufig skeletale Beteiligung)

IL6ST und IL-6-Rezeptor-alpha-Defekt

PGM3 (mentale Entwicklungsverzögerung? Neutropenie? Lymphopenie? Eingeschränkte Lymphozytenproliferation? Hyper IgA? – sehr breiter Phänotyp)

Loyes Dietz Syndrom (TGFB1, TGFB2, SMAD3)

ERBIN Mangel

DOCK8 (Hypo IgM, CD4 Lymphopenie?)

TYK2 (Warzen, Mollusen, Mykobakterien)

STK4 (Warzen? Kardiale Septumdefekte? T und B-Lymphopenie? Intermittierende Neutropenie? Hyper IgA?)

MyD88/IRAK4 (TIR vermindert?)

CARD9-deficiency

AD CARD11-deficiency

CARD14-deficiency

RLTPR /CARMIL2

CR2/CD21

WAS (Thrombopenie/ microplatelets?)

ARPC1B (microplatelets?)

IL21 Receptor deficiency (Cryptosporidien?)

SOCS1-Haploinsufficiency (Expansion of CD21lowCD38low B Cells, Organbezogenen Autoimmunität)

PLCGS - APLAID

2. NEMO (TIR-signaling vermindert?)

3. MSH6 (Hyper IgM, verminderte klassengewechselte B-Zellen)

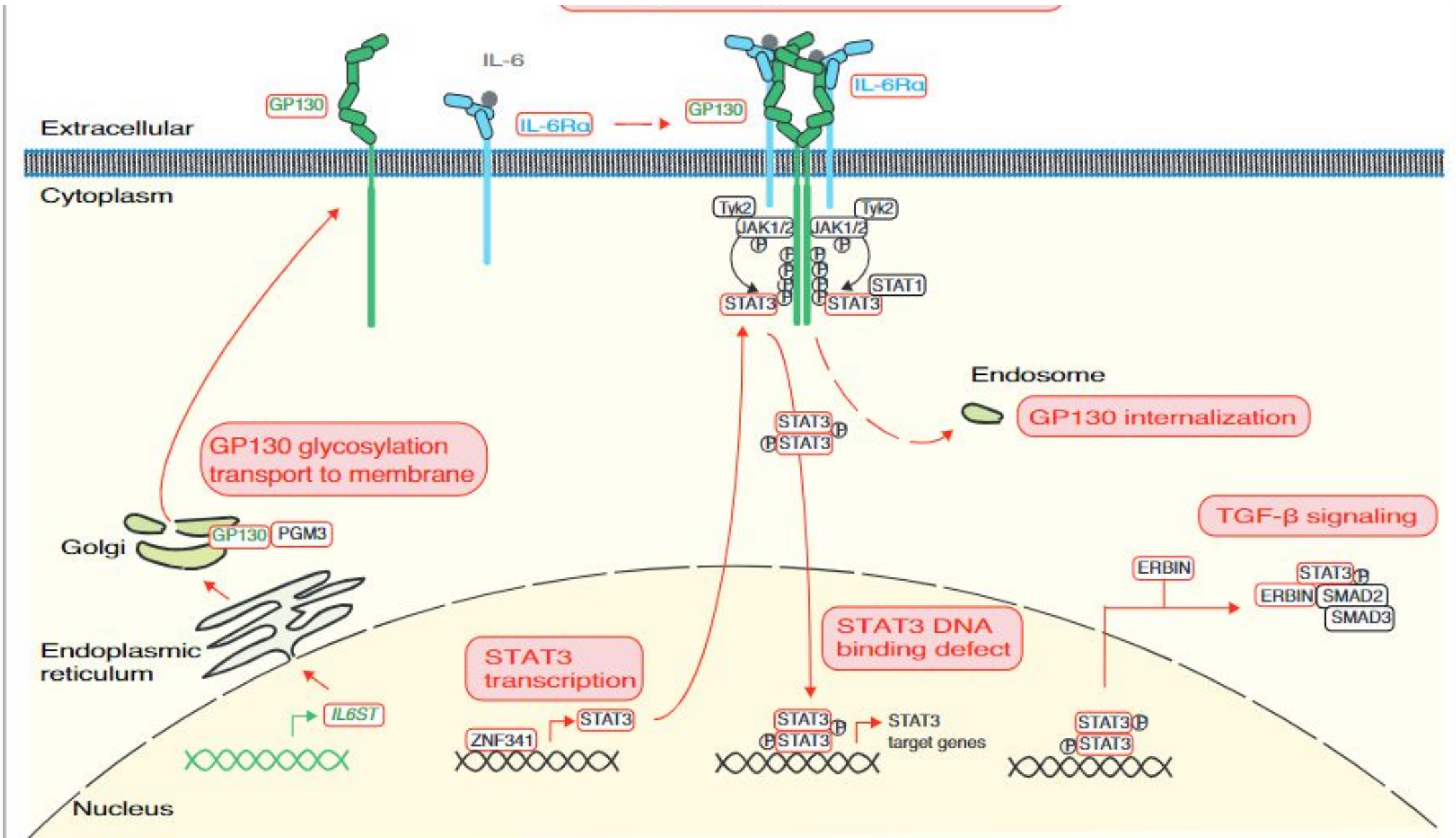
4. INO80 (Hyper IgM, verminderte klassengewechselte B-Zellen)

5. APDS – AD GOF PI3K (Lungenentzündungen/ Bronchiektasen, Lymphoproliferation (Splenomegalie + Lymphadenitis, Lymphopenie, loss of naivity, verminderte klassengewechselte B Zellen, IgM erhöht))

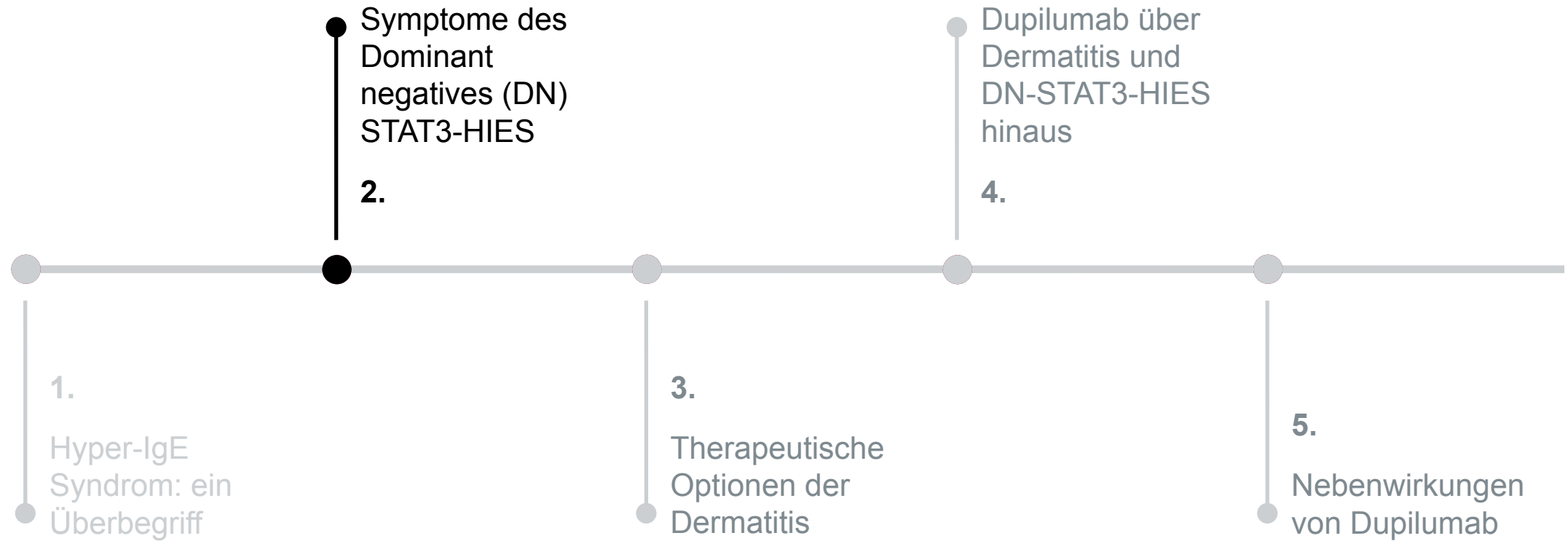
6. LCK (CD4-Lymphopenie, oligoklonales TCRvbeta repertoire)

7. Omenn Syndrome (HSM, Erythrodermie, loss of naivity, oligoklonales TCRvbeta repertoire)

8. Prolidase Defizienz



Agenda



2. Symptome des DN-STAT3-HIES

1

Infektionen der Lunge

2

Erhöhte Knochenbrüchigkeit, verzögerter Verlust der Milchzähne

3

Dermatitis und Infektionen der Haut

4

Und mehr: Dissektionen von Gefäßen, erhöhte Gefahr von Lymphomen...

2. Symptome des DN-STAT3-HIES

Die Gesichter der Dermatitis

1

50% der Neugeborenen mit DN-STAT3-HIES haben ein starkes Ekzem



2

Immer wiederkehrende Otitis externa



3

SCORAD > 50 (damit schwere Dermatitis) trotz ausgiebiger Pflege und guter Patientenschulung



2. Symptome des DN-STAT3-HIES

SCORAD

SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname	Geburtsdatum	Besuchsdatum
Eingesetztes topisches Steroid		
Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)	Menge/Monat	Anzahl der Erytheme/Monat

Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.

A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität

Bemessungswerte
Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen)

	Intensität		Intensität
Erytheme	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Exkoriation	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Lichenifikation	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Trockenheit	<input style="width: 30px;" type="text"/>

0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien

C: Subjektive Symptome
Pruritus und Schlaflosigkeit

SCORAD A/5+7B/2+C

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0–10)

0 10

Schlaflosigkeit (0–10)

0 10

BehandlungAnmerkungen

2. Symptome des DN-STAT3-HIES

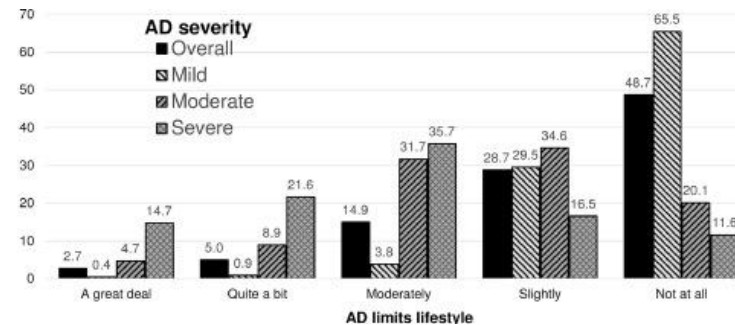
Einfluss von Dermatitis auf die Lebensqualität

1

Wenige Berichte zu Lebensqualität in Abhängigkeit von Dermatitis bei STAT3-HIES.

2

Lebensqualität von Erwachsenen mit Atopischer Dermatitis:



3

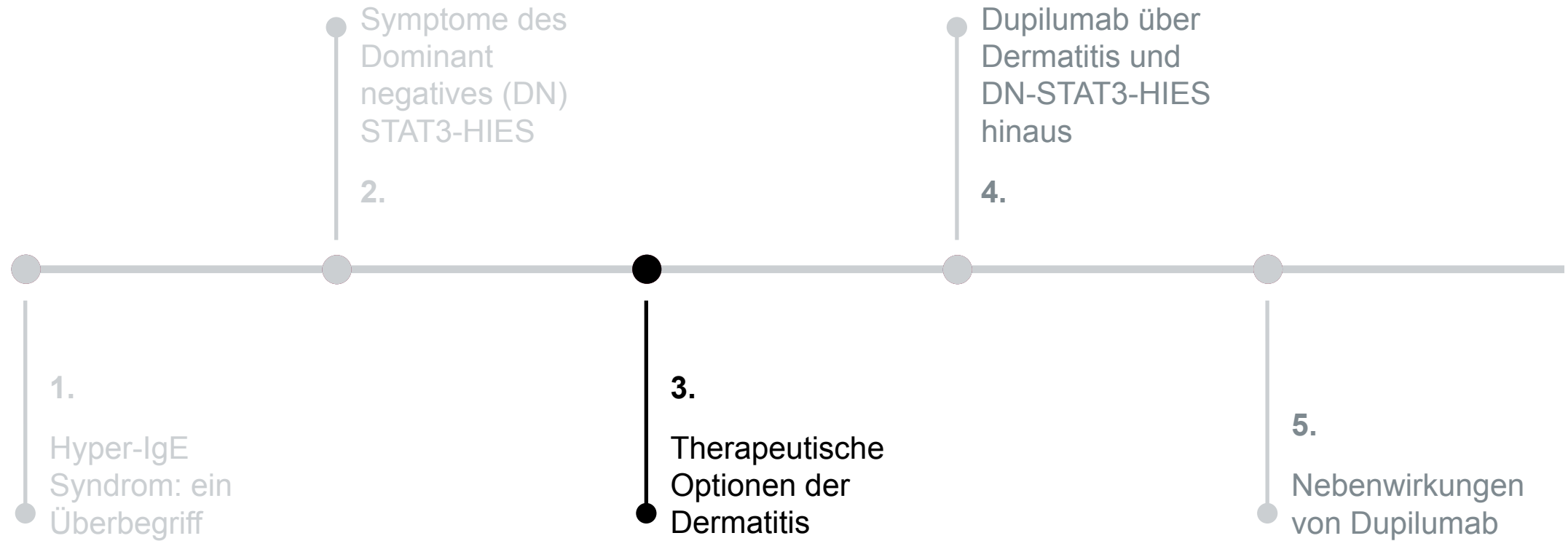
Lebensqualität bei Kindern mit Atopischer Dermatitis und deren Familien:

Dermatitis hat einen deutlich negativen Einfluss

- auf das Selbstvertrauen

- tägliche Aktivitäten in der Schule zu Hause und bei der Arbeit.

Agenda



3. Therapeutische Optionen bei Dermatitis

Vor Dupilumab

- **Bei Dermatitis:**

- lokal: Basiscreme, Cortison-Cremes, Eosin, Calcineurin-Inhibitoren, Bäder (H₂O₂, Natriumhypochlorit)
- systemisch: Cortison, Cyclosporin

- **Bei Juckreiz**

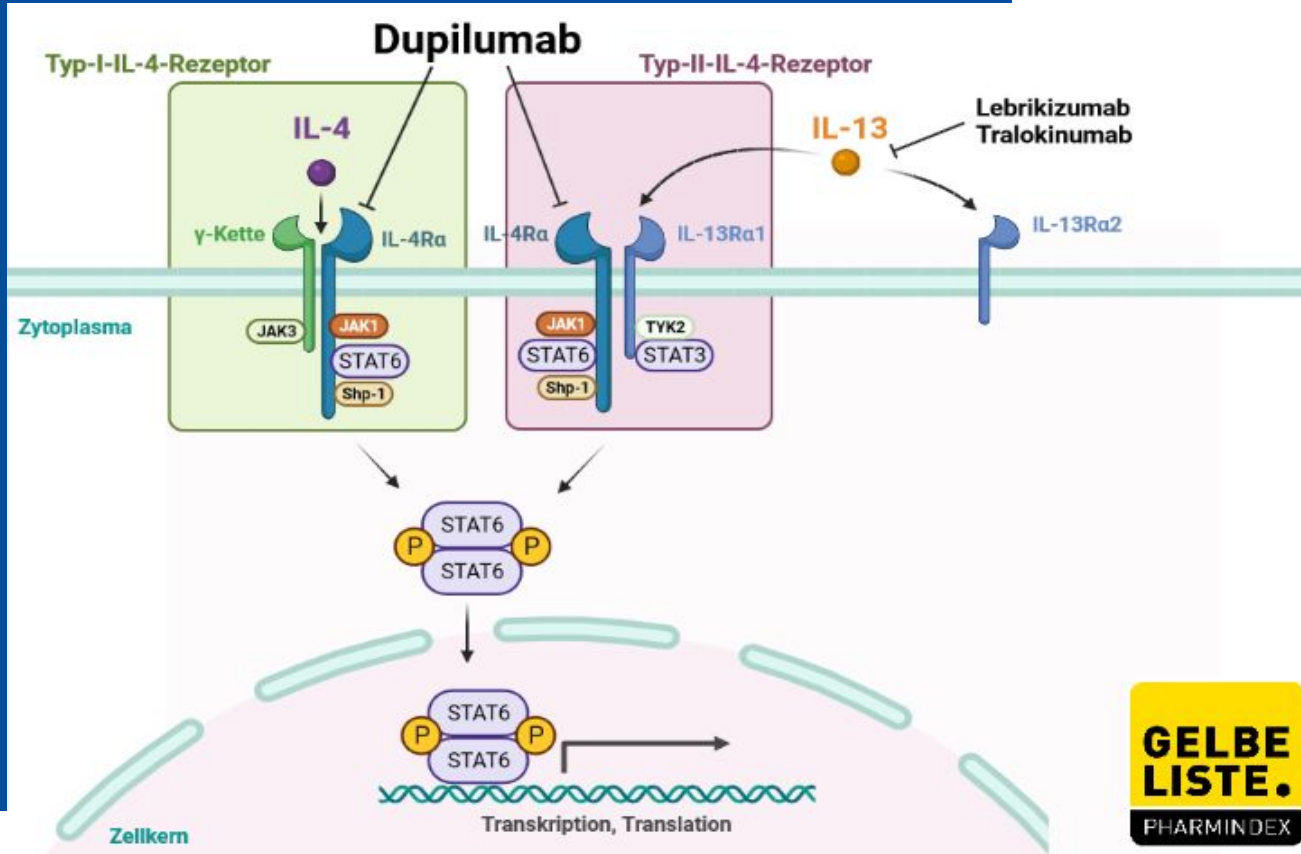
- Antihistaminika (z.B. Cetirizin), Melatonin

- **Otitis media**

- lokal: H₂O₂ zur lokalen Desinfektion
- Prophylaktisch: antibiotische Therapie
- Tympanoplastik (Operation zur Wiederherstellung des Trommelfells und der Gehörknöchelchen)

3. Therapeutische Optionen

Dupilumab

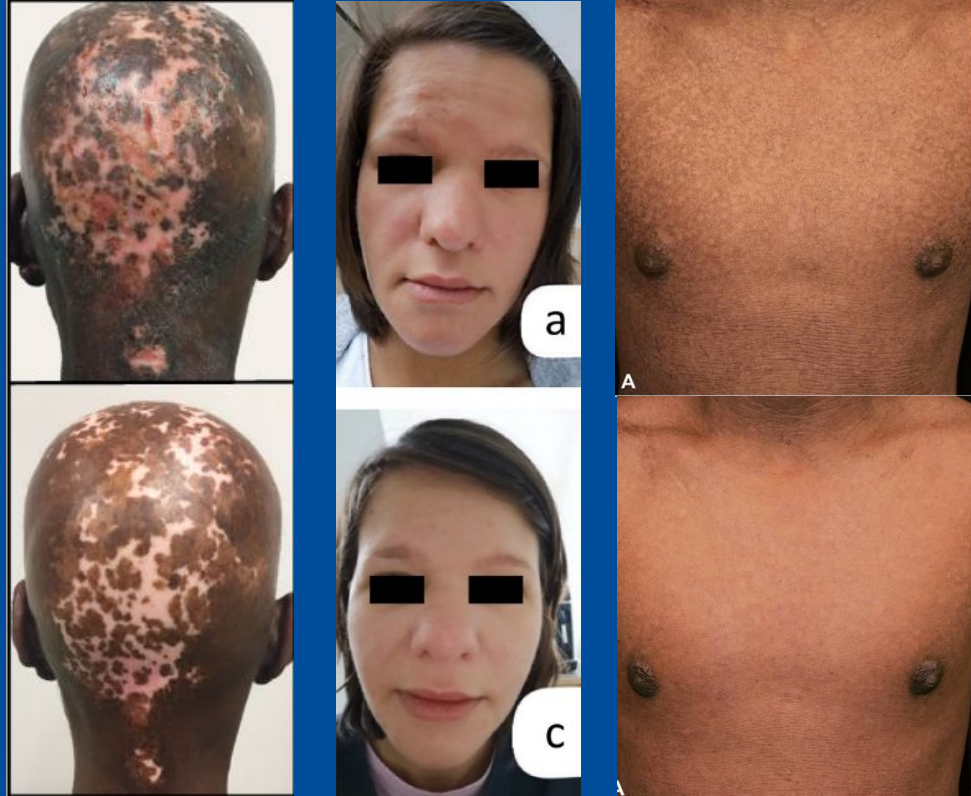


- Monoklonaler Antikörper gegen IL-4Rα
- subkutan ode intramuskulär
- Zugelassen in Deutschland zur Behandlung von
 - Atopische Dermatitis ab 6 Monaten
 - Asthma ab 6 Jahren

3. Therapeutische Optionen

Erste Erfahrungsberichte

- 3 Erwachsene
- 3x DN-STAT3-HIES
- SCORAD-Reduktion von mehr als 50 Punkte nach 4-6 Monaten



Levy, J Clin Imm, 2020; Sogkas, J Clin Imm, 2021; Su, JAAD Case Rep, 2021

3. Therapeutische Optionen bei Dermatitis

Dupilumab – aus eigener Erfahrung

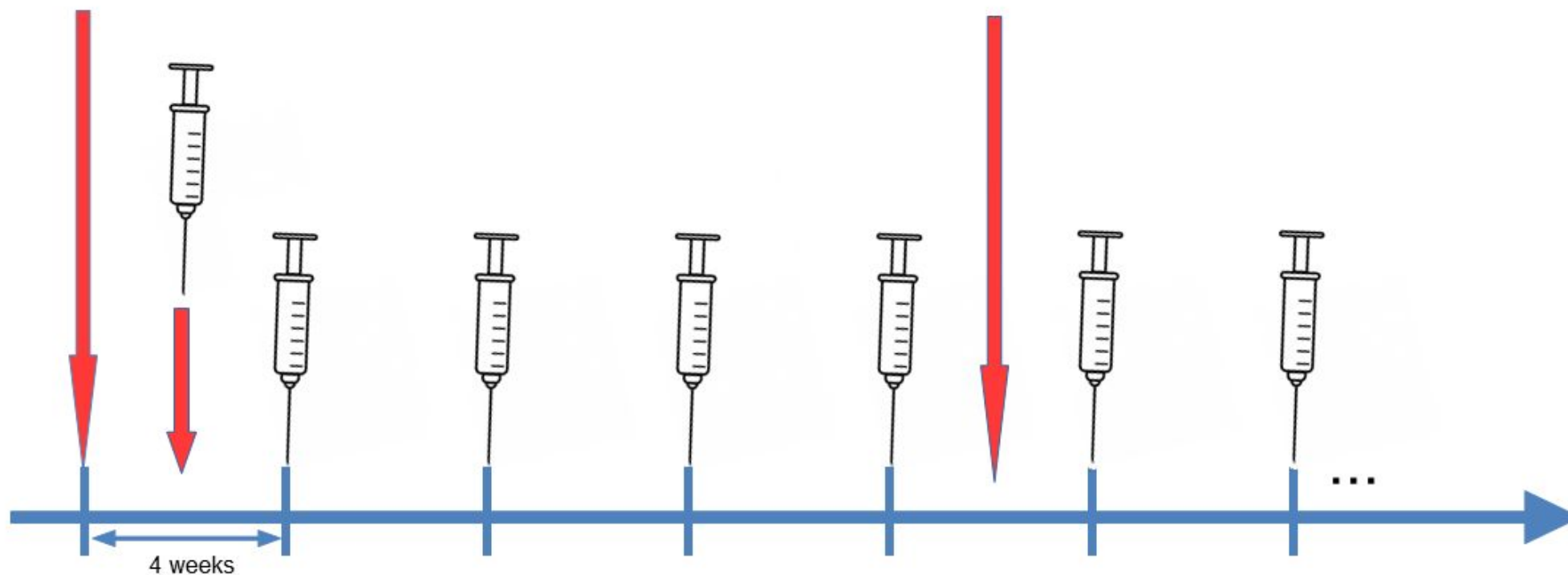
- 3 junge Patienten zwischen 9 und 11 Jahren
- Keiner hatte bisher durchgeschlafen
- All hatten trotz durchgehendem und zuverlässigen Cremen mit cortisonhaltigen Cremes SCORAD >50
- Zwei der Jungen hatten seit Geburt chronische Entzündungen des Gehörgangs

Patient characteristics			Genotype	Clinical phenotype		
Patient	Age, y	Sex	mutation in <i>STAT3</i>	Infection	Other features	Skin
1	9	Male	c.21323C>G	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia Chronic otitis	Delayed eruption of permanent teeth Scoliosis	Eczema
2	11	Male	V343L	Pneumonia with pneumatocele	Delayed eruption of permanent teeth	Eczema
3	11	Male	R32Q	Neonatal pneumonia Chronic otitis	Delayed eruption of permanent teeth Five fractured bones	Eczema

Staudacher et al, JACI in practice, 2022

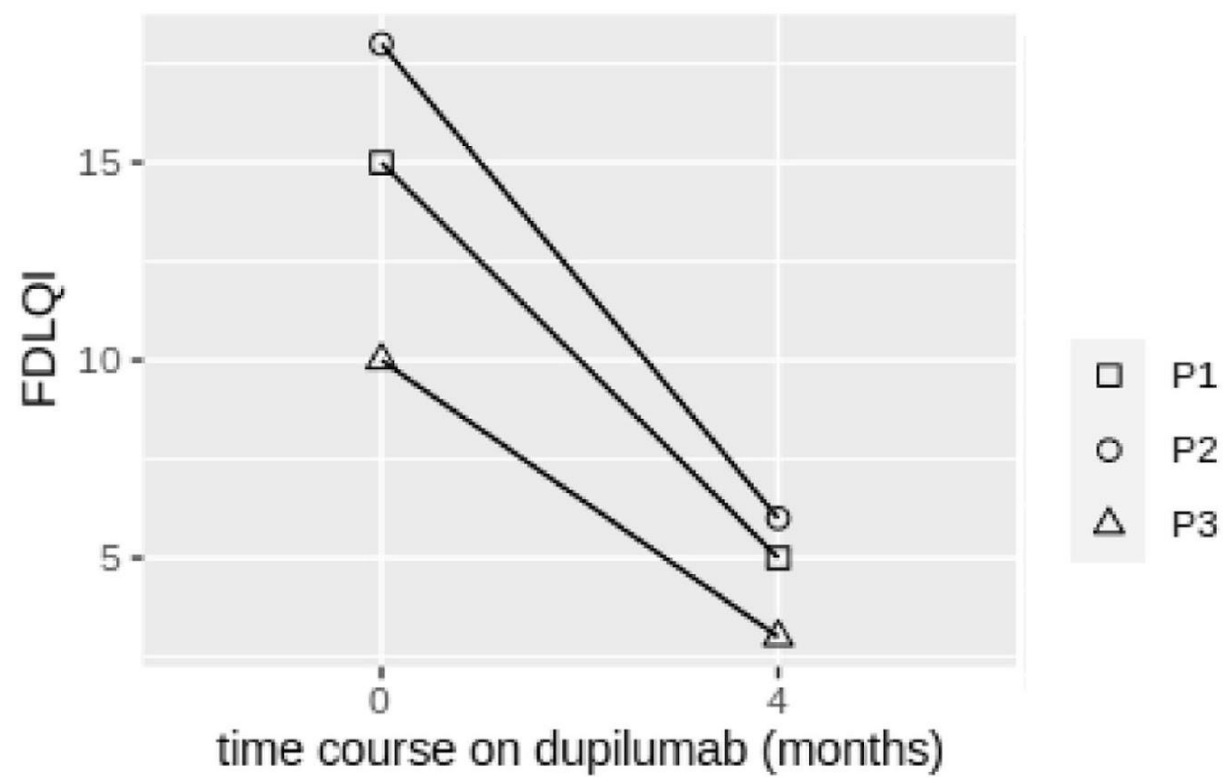
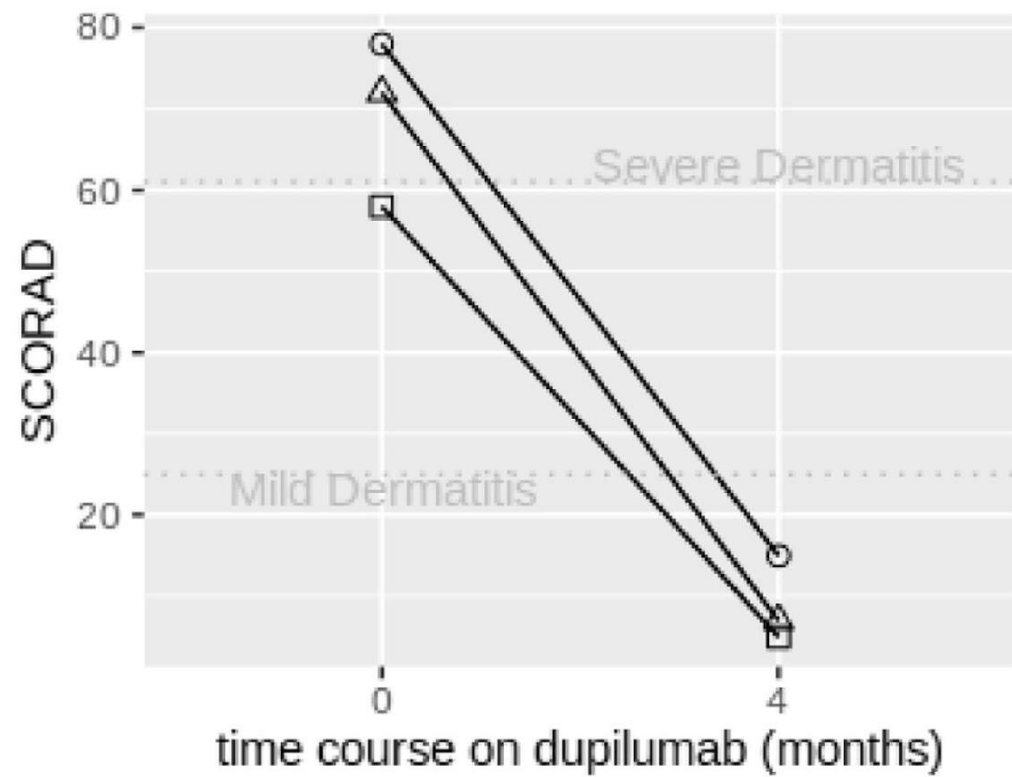
SCORAD

Quality of Life
Assessment



SCORAD

Quality of Life
Assessment





3. Therapeutische Optionen bei Dermatitis

Dupilumab – aus eigener Erfahrung

- 3 junge Patienten zwischen 9 und 11 Jahren
- Alle drei Patienten schlafen regelmäßig durch
- Alle Familien haben aufgehört, mit cortisonhaltigen Cremes zu cremen (schon vier Wochen nach Dupilumab Start)

- Intervalle mussten bei 2/3 angepasst (verkürzt) werden



3. Therapeutische Optionen

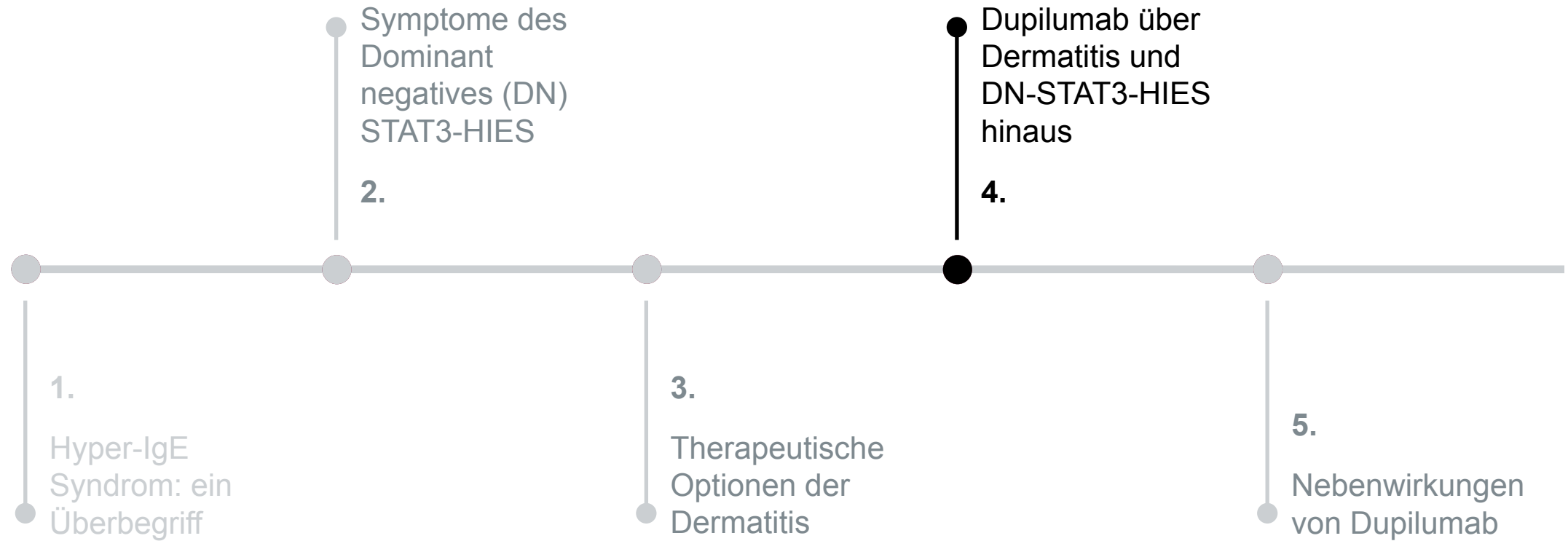
Einsatz von Dupilumab

- Jüngste Patientin im Alter von 12 Monaten behandelt
- Auch in der Schwangerschaft effektiv und sicher (>20 Fälle)

- Intervalle ca. alle 4 Wochen
- Dosierung variiert

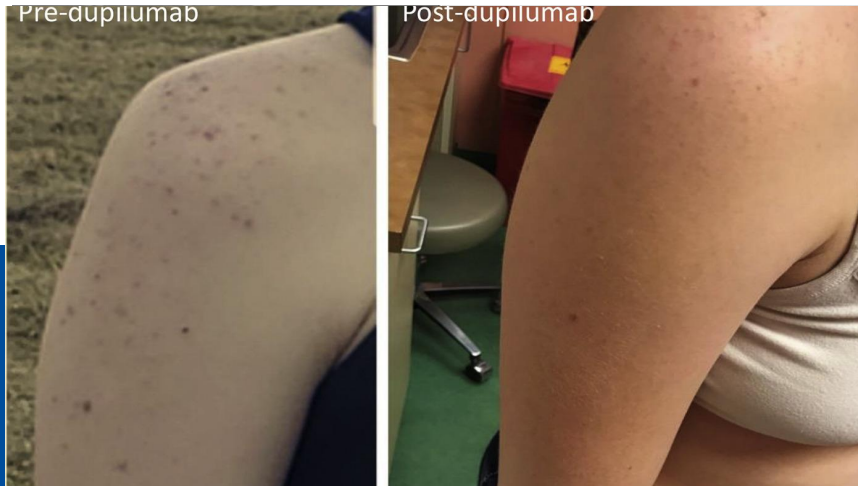
Nihal e al, Pediatr. Dermat, 2022

Agenda

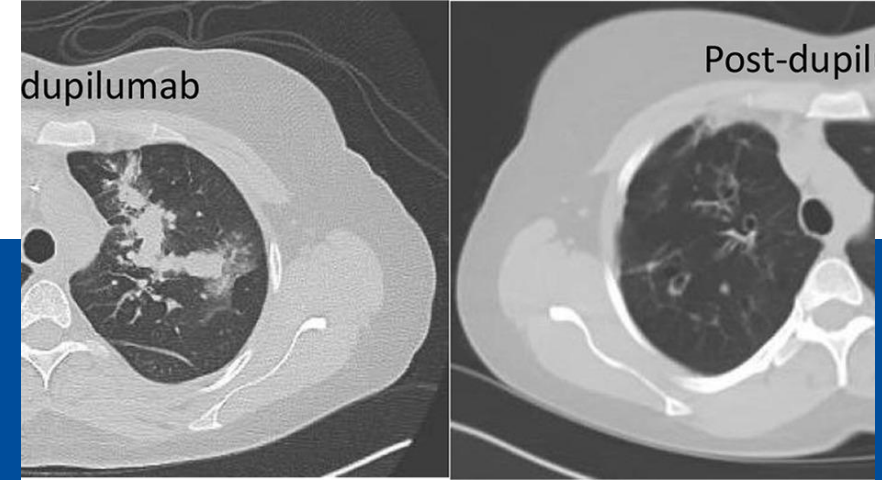


4. Dupilumab - über Dermatitis und DN-STAT3-HIES hinaus

Lunge



- Asthma

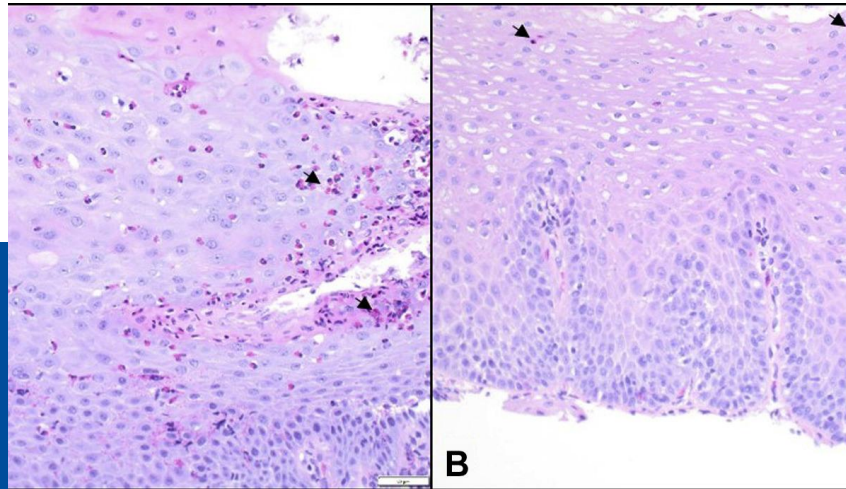


- Allergische bronchopulmonale Aspergillose

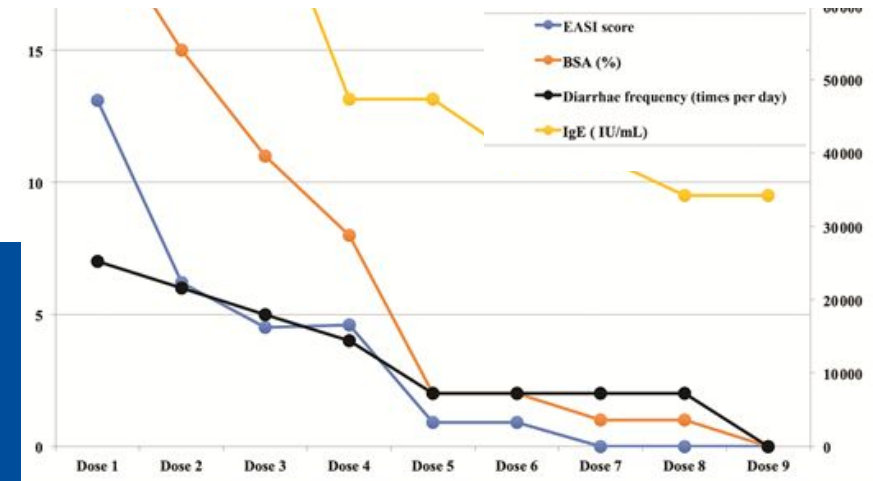
• James et al, JACI in practice 2022

4. Dupilumab - über Dermatitis und DN-STAT3-HIES hinaus

Im Verdauungstrakt



• Eosine Ösophagitis



• Durchfälle/Colitis

• Dixit et al, JACI in practice 2021, Lu et al, Pediatrics 2021

4. Dupilumab

Einsatzbereiche

Über DN-STAT3-HIES hinaus:

AR-ZNF-341 HIES

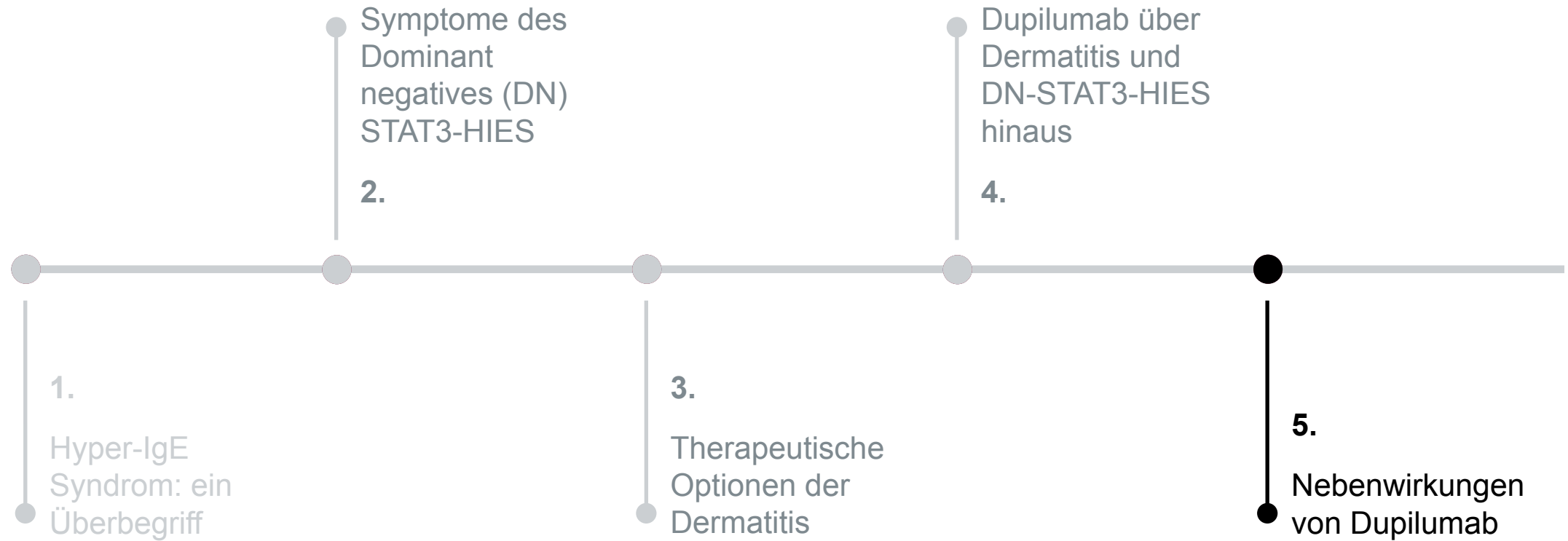
AR-DOCK8 HIES

AR-PGM3-HIES



Kao et al, Clin Case Rep 2023

Agenda





5. Nebenwirkungen

Hauptsächlich bei Atopischer Dermatitis

- Bindehautentzündung
- Rötung der Haut des Kopfes und Halses
- Schuppenflechte
- Herpesinfektionen der Haut
- Kreisrunder Haarausfall

De Wijs et al, British J Dermatol 2020, Narla, Silverberg, Simpson, Am Acad Dermatol 2022; Su & Zeng Dermatology 2023; Bangert et al Nat communications 2023

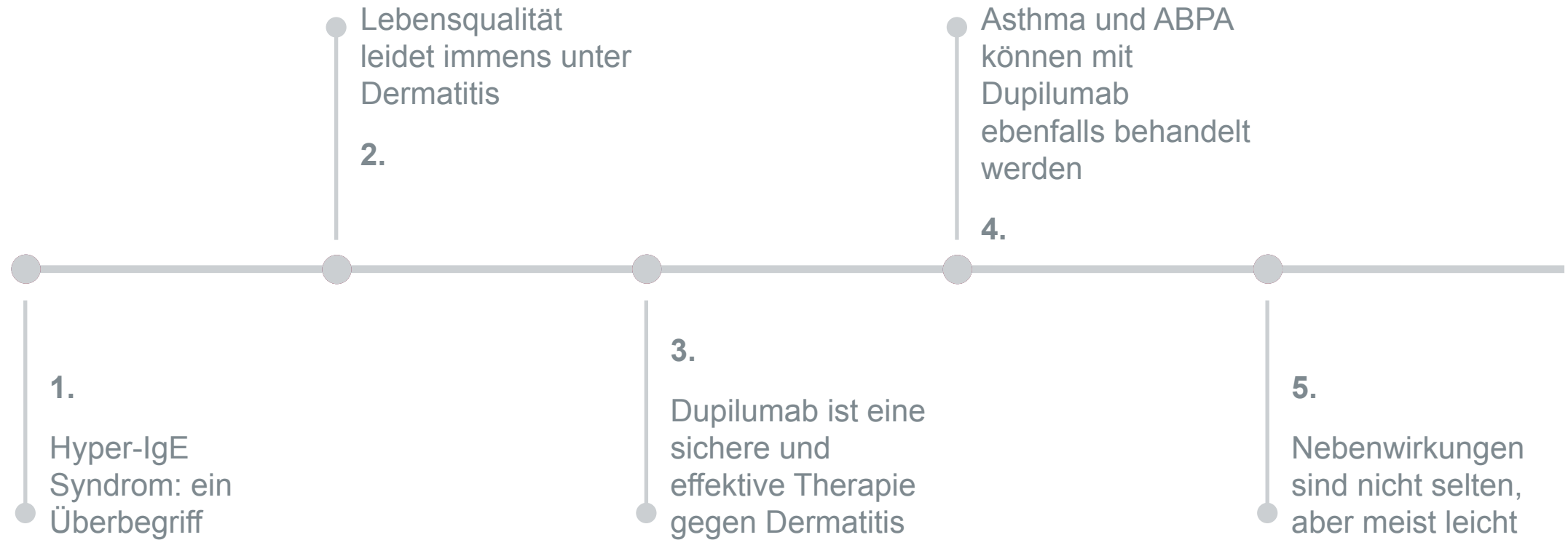
5. Nebenwirkungen von Dupilumab

Schwere Nebenwirkungen

- Sehr selten!
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Gelenkentzündungen
- Antikörper gegen Dupilumab und daraufhin Serumkrankheit

De Wijs et al, British J Dermatol 2020, Narla, Silverberg, Simpson, Am Acad Dermatol 2022;
Su & Zeng Dermatology 2023; Bangert et al Nat communications 2023

Zusammenfassung



Ist Dupilumab für nicht nur für die Haut!

Therapieversuch bei allen Patienten SCORAD >50 trotz adäquater topischer Therapie mit Dupilumab?

Danke!

Kinderklinik der Charité – Pneumologie, Immunologie, Intensivmedizin

Sarah Dinges

Cinzia Dedieu

Mirjam Völler

Renate Krüger

Volker Wahn

Horst von Bernuth

Labor Berlin - Immunologie

Uwe Kölsch

Nadine Unterwalder

Tim Meyer

Christian Meisel

Horst von Bernuth

Labor Berlin - Humangenetik

Anna Stittrich

Johannes Grünhagen

Patienten und Familien