

AG FÜR BIOLOGIKA UND IMMUN- THERAPIE 2026 NACHLESE | WORKING GROUP FOR BIOLOGICS AND IMMUNOTHERAPY 2026 REVIEW

Pustulöse Hauterkrankungen – IL-36-gesteuerte Dermatosen

Zusammenfassung des Vortrages von Peter Wolf bei der Tagung der Arbeitsgruppe für Biologika und Immuntherapie bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen in Innsbruck, 18. April 2026

Die Abgrenzung pustulöser Exantheme – insbesondere die Differenzierung zwischen der akut generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) und der generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP) [1] – stellt eine permanente diagnostische Herausforderung dar, die über terminologische Fragen hinaus direkte therapeutische und regulatorische Konsequenzen hat. Der Vortrag von Peter Wolf widmet sich dieser Problematik anhand klinischer Fallreihen sowie einer internationalen Transkriptomik-Studie.

Ausgangspunkt ist die diagnostische Alltagserfahrung: Histologie, Klinik und sogar standardisierte Scoring-Systeme wie der EuroSCAR-Score versagen bei der Differenzierung von AGEP und GPP. Letzterer setzt seine finale Punktwertung erst nach 15 Tagen an – abhängig davon, ob sich die Hautveränderungen zurückgebildet haben oder nicht. Diese retrospektive Logik macht das Instrument für akute Therapieentscheidungen strukturell unbrauchbar. Gleichzeitig zeigen Follow-up-Verläufe, dass Patienten, die initial als AGEP klassifiziert wurden, bei Wiederauftreten der Symptome retrospektiv als GPP eingestuft werden – was die Diagnose AGEP im Grunde als vorläufige Zuschreibung entlarvt.

Die entscheidende Grundlage für neue Erkenntnisse lieferte eine internationale Multizenterstudie, in die mehrere österreichische Zentren sowie Partner aus Osteuropa und Israel eingebunden waren [2]. Mit je 50 Patienten pro Gruppe – verglichen mit Plaque-Psoriasis, palmoplantarer Psoriasis, Psoriasis pustulosa und gesunden Kontrollen – wurden Transkriptomprofile erstellt. Das zentrale Ergebnis: Die verblinden evaluierten histologischen Merkmale sowie Genexpressionsmuster von AGEP und GPP überlappen vollständig und lassen sich statistisch nicht voneinander trennen. Lediglich zwei Gene, *PDK4* und *ZBTB16*, zeigten differentielle Expression. Dieser Unterschied wurde von den Forschern jedoch als zufällig bewertet. Besonders aufschlussreich ist der Subgruppenvergleich: Medikamenteninduzierte GPP und AGEP sind transkriptomisch nicht unterscheidbar, während nicht-medikamenteninduzierte GPP eine stärkere Expression Th17-

Pustular skin diseases – IL-36-regulated dermatoses

Summary of the presentation by Peter Wolf at the meeting of the working group for biologics and immunotherapy in chronic inflammatory skin diseases in Innsbruck, Apr 18, 2026

Distinguishing among pustular exanthems—and particularly distinguishing between acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and generalized pustular psoriasis (GPP) [1]—presents a continual diagnostic challenge. This has direct therapeutic and regulatory implications beyond the mere terminological issues. The lecture by Peter Wolf addresses this challenge by referring to a clinical case series and an international transcriptomics study.

The starting point is the everyday diagnostic experience: histology, clinical presentation, and even standardized scoring systems such as the EuroSCAR score fail to distinguish between AGEP and GPP. The latter does not assign its final score until after 15 days, depending on whether the skin lesions have resolved or not. Its retrospective nature renders this tool structurally unusable for acute treatment decision-making. At the same time, follow-up data show that patients initially classified as AGEP patients are retrospectively reclassified as GPP patients when symptoms recur, which essentially exposes the AGEP diagnosis as a provisional classification.

An international multinational study involving several Austrian centers as well as partner centers in Eastern Europe and Israel provided the key basis for drawing new conclusions [2]. Transcriptome profiles were generated for 50 patients per group and compared with plaque psoriasis, palmoplantar psoriasis, and pustular psoriasis cohorts, as well as healthy controls. The key finding: The blinded histological features and gene expression patterns of AGEP and GPP overlap completely, i.e., they cannot be statistically distinguished from one another. Only two genes displayed differential expression patterns (*PDK4*, *ZBTB16*), but the researchers assessed these as random. The subgroup comparison results are particularly revealing: the transcriptome profiles for drug-induced GPP and AGEP are indistinguishable, whereas non-drug-induced GPP exhibits stronger expression of

assoziierten und Neutrophilen-bezogener Gene aufweist – ein Befund, der auf eine spezifische Signatur bei exogen getriggerten Formen hindeutet.

Aus dieser molekularen Kongruenz leiten Wolf und Mitarbeiter ein konzeptuelles Modell ab: AGEP sei keine eigenständige Erkrankungseinheit, sondern entweder eine einmalige Episode oder der erste Schub einer GPP. Beide Entitäten teilen den gleichen genetischen Hintergrund – insbesondere IL-36-Rezeptor- und andere Mutationen –, denselben pathophysiologischen Mechanismus (IL-36-Achse) und dieselben klinischen Trigger. Der vorgeschlagene Oberbegriff „IL-36-generalisierte Pustulose“ – bei Bedarf ergänzt durch den Zusatz „medikamenteninduziert“ – löst das semantische Dilemma, ohne klinisch relevante Information zu übergehen.

Diese Neukonzeption hat unmittelbare regulatorische Konsequenzen. Die geltenden IRASPEN/ERASPEN-Kriterien definieren GPP als mindestens zweimalig aufgetretene Manifestation generalisierter Hautveränderungen [3], was bedeutet, dass beim ersten Schub keine GPP-Diagnose gestellt werden kann – und damit auch kein Zugang zu zugelassenen Biologika wie Spesolimab besteht, dessen Zulassung genau diese Zweischub-Voraussetzung widerspiegelt. Eine von Wolf initiierte internationale Reevaluierung der IRASPEN-Kriterien durch einen Delphi-Prozess zielt gegenwärtig auf diesen Widerspruch zwischen klinischer Realität und Klassifikationssystem ab.

Th17-associated and neutrophil-related genes. The latter finding suggests the existence of a specific signature in exogenously triggered forms.

Based on these molecular patterns of congruence, Wolf and colleagues propose a conceptual model: AGEP is not a distinct disease entity, but rather either a one-time episode or the initial flare-up of GPP. Both entities have the same genetic background (and especially the IL-36 receptor and other mutations), the same pathophysiological mechanism (IL-36 axis), and the same clinical triggers. The umbrella term “IL-36-generalized pustulosis” is proposed, –supplemented, if necessary, by the qualifier “drug-induced”. This proposal resolves the semantic dilemma structurally without losing clinically relevant information.

This new conceptualization has immediate regulatory implications. The current IRASPEN/ERASPEN criteria define GPP as a condition that has occurred at least twice [3], which means that a GPP diagnosis cannot be made during the first flare-up. Thus, there is no access to approved biologics such as spesolimab, the approval of which specifically reflects this two flare-up requirement. An international reevaluation of the IRASPEN criteria initiated by Wolf through a Delphi process is currently addressing this contradiction between clinical reality and the classification system.

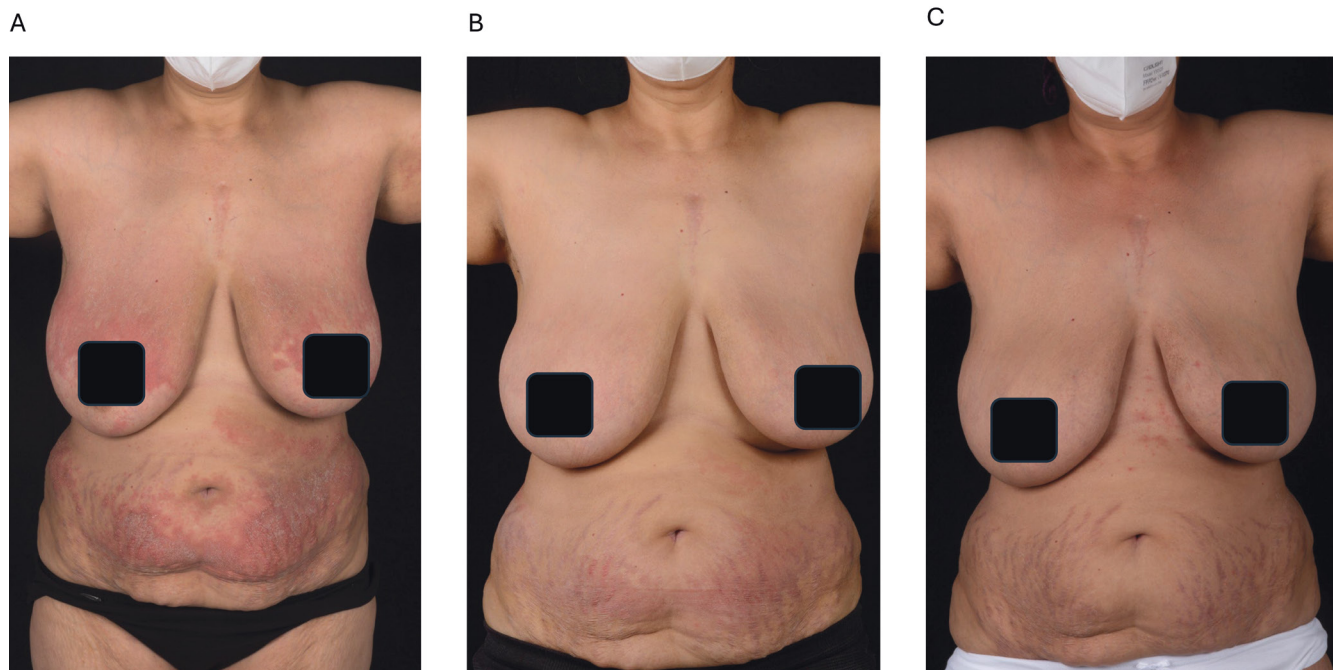


Abbildung 1. 49-jährige Frau mit generalisierter pustulöser Psoriasis A) vor Behandlung, B) 1 Woche nach einer intravenösen Verabreichung des IL-36-R-Antikörpers Spesolimab. C) nach 3 Monaten.

Figure 1. 49-year-old woman with generalized pustular psoriasis A) before treatment, B) 1 week after intravenous administration of the IL-36R antibody spesolimab, and C) after 3 months.

Ergänzend thematisierte der Vortrag die klinisch unterschätzte pharmakokinetische Sondersituation bei der Behandlung mit bestimmten Medikamenten, wie beispielsweise Terbinafin, die psoriatisch-pustulöse Hautveränderungen triggern können [4]. Obwohl die Plasmahalbwertszeit von Terbinafin mit 36 Stunden moderat ist, führt die langsame Freisetzung aus Haut, Nägeln und Fettgewebe zu einer terminalen Halbwertszeit von 8-17 Tagen. Für pathophysiologische Prozesse – insbesondere IL-36-getriggerte Entzündungsreaktionen – könnten bereits Minimalspiegel über Wochen ausreichen, um die Erkrankung aufrechtzuerhalten [5]. Dies erklärt mögliche prolongierte pustulöse Verläufe trotz Absetzen des Medikaments und unterstreicht die Notwendigkeit, Medikamente wie Terbinafin als Auslöser auch dann in Betracht zu ziehen, wenn die letzte Einnahme bereits Wochen zurückliegt.

Zusammenfassend liefert der Vortrag evidenzbasierte Argumente dafür, dass die klassische Dichotomie AGEP versus GPP weder molekular noch histologisch haltbar ist. Die Überführung beider Phänomene in das Konzept der IL-36-Pustulose bietet nicht nur klassifikatorische Kohärenz, sondern schafft die Grundlage für eine einheitlichere, frühere und therapeutisch konsequentere Versorgung betroffener Patienten.

Die Präsentation verdeutlicht, dass die konventionelle nosologische Trennung von AGEP und GPP weder molekular noch histologisch haltbar ist und das bestehende Klassifikationssystem überarbeitungsbedürftig ist, um sowohl diagnostische Präzision als auch therapeutischen Zugang – insbesondere zu IL-36R-Antikörpern wie Spesolimab – zu gewährleisten [6-8].

Korrespondenz: editors@skinonline.at

Danksagung: SKIN dankt Peter Wolf für die Durchsicht des mittels AI-erstellten Artikels und die Bereitstellung der Bildmaterialien.

In addition, the presentation addressed the clinically understudied, special pharmacokinetic situation that can occur during treatment when patients are taking certain medications, such as terbinafine, which can trigger pustular psoriatic skin lesions [4]. Although the plasma half-life of terbinafine is moderate at 36 hours, the slow release from the skin, nails, and adipose tissue results in a terminal half-life of 8–17 days. Regarding pathophysiological processes—and particularly IL-36-triggered inflammatory reactions—the presence of even minimal levels over a period of several weeks may be sufficient to sustain the disease [5]. This explains the observation of prolonged pustular courses despite discontinuation of the medication and underscores the need to consider medications such as terbinafine as potential triggers, even if the medication was taken weeks ago.

In summary, the presentation provides evidence-based arguments that the classical dichotomy between AGEP and GPP is neither molecularly nor histologically sustainable. Integrating both phenomena into the concept of IL-36 pustulosis not only offers greater classificatory coherence but also establishes the foundation for a more unified, earlier, and therapeutically consistent approach to the care of affected patients.

Together, this illustrates that the conventional nosological distinction between AGEP and GPP is untenable using both molecular and histological features. It also indicates that the existing system of classification requires revision to ensure both diagnostic precision and therapeutic access, particularly to IL-36R antibodies such as spesolimab [6–8].

Correspondence: editors@skinonline.at

Acknowledgments: SKIN thanks Peter Wolf for reviewing the AI-generated article and providing the images.

Literatur | References

1. Wolf P, Ceovic R, Conrad C, Falkensteiner K, Graier T, Koltkaminska M, et al. Characteristics and management of generalized pustular psoriasis (GPP): Experience from the Central and Eastern Europe (CEE) GPP Expert Network. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:1531-42.
2. Benezeder T, Bordag N, Woltsche J, Falkensteiner K, Graier T, Schadelbauer E, et al. IL-36-driven pustulosis: Transcriptional signatures match between generalized pustular psoriasis (GPP) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155:1913-27.
3. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Koks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1792-9.
4. Lv X, Song Z, Xia W, Zhu L, Ruan S, Lin M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: An integrated study of 503 cases with emphasis on drug culprits, clinical features, diagnosis and treatment. *J Inflamm Res*. 2026;19:580633.
5. Wolf P, Reich A, Graier T, Navarini A, Benezeder T, Central, et al. Reply. *J Allergy Clin Immunol*. 2026;157:779-81.
6. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:2431-40.
7. Chen J, Xia Y, Zhou F, Tao J, Zhou N. Achieving therapeutic success with spesolimab: Two cases of drug-induced generalized pustular psoriasis initially mimicking acute generalized exanthematous pustulosis. *J Inflamm Res*. 2025;18:9581-5.
8. Iijima K, Akiyama Y, Mizukawa I, Hirabayashi M, Kuwano Y. Effective spesolimab treatment for generalized pustular psoriasis masquerading as acute generalized exanthematous pustulosis: A case report. *Cureus*. 2025;17:e81254.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11012>