Zeitschrift für
Rheumatologie

Z Rheumatol
https://doi.org/10.1007/s00393-023-01376-9
Angenommen: 25. April 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

Redaktion
Christoph Fiehn, Baden-Baden
Bernhard Hellmich, Kirchheim-Teck
Ina Kötter, Hamburg
Klaus Krüger, München

Die ProDerm(Progress in Dermatomyositis)-Studie

Erste Phase-III-Studie zum Einsatz intravenöser Immunglobuline bei der Dermatomyositis

Jutta Bauhammer
Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Medical Center Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

Originalliteratur

Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J et al (2022) Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. N Engl J Med; 387:1264–1278. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117912. PMID: 36198179.

Hintergrund. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden als Zweit- oder Drittlinientherapie „off-label" bei schwerer Dermatomyositis (DM) eingesetzt. Der Einsatz wird nach Therapieversagen von Glukokortikoiden (GC) mit oder ohne konventionelle Immunsuppressiva (IS) in 2 europäischen Leitlinien der Neurologie und Dermatologie empfohlen [1, 2]. Allerdings wurden auch thrombembolische Ereignisse unter IVIG beschrieben. Die ProDerm-Studie hatte zum Ziel, die Effektivität und Sicherheit eines IVIG-Präparats bei der DM im Erwachsenenalter zu untersuchen.

Methoden. In der prospektiven randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Phase-3-Parallelgruppenstudie (Evidenzklasse Ib) erhielten 95 erwachsene Patienten mit aktiver DM aus 36 Zentren in Nordamerika und Europa IVIG (Octagam® 10 %) in einer Dosis von 2 g/kg oder Placebo (NaCl 0,9 %) verteilt auf 2 bis 5 Tage alle 4 Wochen für insgesamt 16 Wochen. Patienten mit Therapieansprechen im Verumarm und alle Patienten im Placeboarm hatten nachfolgend die Option einer Open-label-extension-Phase über 24 Wochen.

Auswahlkriterien waren Alter 18 bis 80 Jahre, definitive oder wahrscheinliche DM nach den Peter-und-Bohan-Kriterien, Vor- oder laufende Therapie mit GC und/oder IS mit fehlendem Ansprechen oder Nebenwirkungen. Erlaubt waren eine GC-Dosis von maximal 20 mg/Tag und eine Therapiedauer von IS (maximal 2 parallel) von mindestens 3 Monaten mit stabiler Dosierung über mindestens 4 Wochen. Sowohl die Dosis der IS als auch der GC wurde für die randomisierte Studienphase konstant gehalten. An IS wurden eingesetzt: MTX, Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin A, MMF, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin. Nicht erlaubt waren: Biologika, Cyclophosphamid, Vortherapie mit IVIG und topische GC. Kein Patient erhielt Januskinaseinhibitoren.

Ausgeschlossen waren Patienten mit malignom- oder medikamentenassoziierter DM, Overlap-Syndrom (außer Sjögren-Syndrom), juveniler DM, Einschlusskörperchen- oder nekrotisierender Myositis und Patienten mit Thrombophilie bzw. Zustand nach Thrombembolie, Zustand nach Myokardinfarkt, Insult/TIA und/oder pAVK Stadium IV.

Bei jeder Infusionsvisite wurden Assessments der DM (MMT-8, Physician Global Assessment, Patient Global Assessment, HAQ, extramuskuläre Krankheitsaktivität, Muskelenzyme) zur Bildung des Total-Improvement-Scores (TIS) und des Wells-Risi-

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Published online: 02 June 2023

koscore erhoben. Betrug Letzterer ≥ 2, erfolgten die Bestimmung der D-Dimere und eine Duplexsonographie der tiefen Beinvenen. Der TIS ist ein gewichteter kombinierter Score, welcher die Summe an Veränderungen der 6 bereits genannten Einzelassessments der Myositisaktivität widerspiegelt und analog der konsentierten 2016 ACR-EULAR-Responsekriterien für die Dermato- und Polymyositis im Erwachsenenalter errechnet wird. Primärer Endpunkt war ein TIS ≥ 20 zu Woche 16. Eine Reihe an sekundären Endpunkten beinhaltete u. a. TIS ≥ 40 bzw. 60 zu Woche 16, TIS zu Woche 40, Zeit bis Erreichen des TIS ≥ 20 und Änderung der Einzelassessments sowie des Hautscores CDASI und des SF-36.

Die Studie wurde durch Octapharma Pharmazeutics geführt und gesponsert.

Ergebnisse. Die Patienten waren durchschnittlich 72 Jahre alt, zu 75 % weiblich; > 90 % waren Weiße; Asiaten, Schwarze, Hispanos und Latinos waren nur vereinzelt vertreten. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 2,6 Jahre; 70 % hatten eine definitive, 30 % eine wahrscheinliche DM und alle eine Hautbeteiligung; 88 % nahmen GC ein, 68 % IS. Die Verum- und Placebogruppe unterschieden sich nicht in den Baseline-Charakteristika. Als Einschlusskriterium erfüllten alle Patienten die Peter-und-Bohan-Kriterien, 71 % im Sinne einer definitiven und 29 % einer wahrscheinlichen Dermatomyositis. Die erst nach Start der vorliegenden Studie etablierten 2017 ACR-EULAR-Klassifikationskriterien der idiopathischen inflammatorischen Myopathien wurden bezüglich der klinischen Kriterien bei Einschluss von 98 % erfüllt.

Den primären Endpunkt eines TIS ≥ 20 erreichten 79 % in der Verum- und 44 % in der Placebogruppe. Das Ergebnis war signifikant ($p < 0{,}001$). Die Zeit bis Erreichen des TIS ≥ 20 betrug 35 Tage (Placebo 115). Einen TIS ≥ 40 zu Woche 16 erreichten 68 % (Placebo 23 %) und ≥ 60 noch 32 % (Placebo 8 %). In der Open-label-extension-Phase stieg der mittlere TIS nach Übergang von Placebo auf IVIG von 21,6 auf 51,4 zu Woche 40 an.

Die Verbesserung der CK als Muskelenzym wies zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikante Veränderung zu Woche 16 auf mit großer Spannbreite des 95 %-Konfidenzintervalls (95 % CI), wobei die CK bei Einschluss im Median nur 127 U/l betrug (Median IVIG-Gruppe 141 U/l mit mittlerer Veränderung −169,2 [95 % CI −301,2 bis −37,2], Median Placebo 121 U/l mit mittlerer Veränderung −352,8 [95 %-CI −1011,9 bis +306,3]). In allen weiteren sekundären Endpunkten bestand eine Verbesserung zugunsten der IVIG-Gruppe, u. a. des CDASI zu Woche 16 um 9,4 Punkte (Placebo 1,2), SF-36 um 6,3 (Placebo 2,4) und MMT-8 um 14,4 (Placebo 3,2). Kein Patient mit Verum wies eine Verschlechterung auf, hingegen 3 (6 %) mit Placebo.

Unerwünschte Ereignisse (UAW) unter IVIG waren Kopfschmerz (37 %), Fieber (19 %) und Übelkeit (12 %), je mild und meist innerhalb 72 h. Seltener waren Erbrechen, Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Blutdruckanstieg. Als schwerwiegende UAW beobachtet wurden Muskelspasmen mit Atemnot in einem, tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie in 2, zerebrovaskuläre Ereignisse in 2 und neurologische Symptome mit Hypästhesie in einem Patient/en. Die schweren UAW traten alle in der Open-label-extension-Phase auf und führten bei 8 Patienten zu einem Abbruch der IVIG-Therapie. In der Placebogruppe bestanden einzelne milde bis mäßige UAW, aber keine schweren. Fatale Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen nicht auf.

Aufgrund der thrombembolischen UAW wurde die Flussrate der IVIG nachträglich angepasst von maximal 0,12 ml/kg/min auf 0,04 ml/kg/min. Bei 59 Patienten vor Protokolländerung betrug die Inzidenz einer Thrombembolie 1,54/100 Patientenmonate mit niedrigerer Inzidenz von 0,54/100 bei den 36 Patienten danach.

Diskussion. In der vorliegenden Phase-3-Studie erreichten mit 95 Patienten signifikant mehr Probanden im Verum- als im Placeboarm den primären Endpunkt einer Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen durch den TIS. Die Zeit bis Erreichen des TIS ≥ 20 war unter IVIG mit 35 vs. 115 unter Placebo kurz. In allen sekundären Endpunkten bis auf die CK bestand eine Verbesserung.

Die meisten UAW waren mild. Als schwere UAW wurden aber thrombembolische Ereignisse beobachtet. Die Rate dieser war nach Reduktion der Flussrate niedriger.

Limitationen der Studie sind die relativ kurze randomisierte Phase von nur 16 Wochen, der Ausschluss verschiedener DM-Untergruppen inklusive der juvenilen DM und die fehlende systematische Erfassung an Myositis-spezifischen- und -assoziierten Antikörpern. Die Ansprechrate unter Placebo fiel relativ hoch aus, was an der erlaubten Begleittherapie liegen könnte und an den subjektiven Einzelassessments im TIS (Physician und Patient Global Assessment).

Kommentar

Nachdem in 2 früheren placebokontrollierten Studien mit 15 bzw. 26 Patienten kontroverse Daten zum Ansprechen auf IVIG bezüglich der Myositisaktivität bestanden [3, 4], liefert die ProDerm-Studie als erste Phase-3-Studie mit höherer Patientenzahl ein eindeutiges Ergebnis und trägt damit zur Evidenz der IVIG-Therapie bei der DM mit Muskelbeteiligung bei. Patienten mit amyopathischer DM waren bezüglich der Einschlusskriterien ausgeschlossen.

Zum fehlenden Unterschied der CK-Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen ist anzumerken, dass die CK bei Einschluss im Median nicht relevant erhöht war mit offensichtlich hoher Spannbreite zwischen den Patienten. Dass die Höhe der CK individuell und in Abhängigkeit des Antikörperstatus stark schwanken kann, ist bekannt. Auffällig ist aber, dass sich die Werte auch in der Placebogruppe trotz Vorgabe einer konstanten Dosis an Hintergrundtherapie bei zumindest einigen Patienten deutlich gebessert haben.

Der Einsatz von IVIG bei der therapierefraktären aktiven DM und Polymyositis war in Deutschland durch den GBA-Beschluss von 2013 bereits geregelt. Der Einsatz und die Indikationsauswahl werden sich im klinischen Alltag durch die ProDem-Studie nicht relevant ändern. Die Evidenz zur Verwendung ist aber gestiegen. Das verwendete IVIG-Präparat Octagam 10 % hat auf Basis der ProDerm-Studie nun die Zulassung zur Behandlung der aktiven DM bei Erwachsenen erhalten als Add-on-Therapie zu GC/IS oder bei UAW/Kontraindikationen gegenüber GC/IS. Das heißt, von Seiten der Zulassung wäre die

Verwendung jetzt bei einigen Patienten bereits früher möglich, als im bisherigen Behandlungsalltag auf Basis des GBA-Beschlusses gelebt, z. B. formal schon bei Kontraindikation für GC. In die Therapieentscheidung im Einzelfall werden aber weiterhin die Daten zur Wirksamkeit anderer Immunsuppressiva, das Risiko für UAW und die hohen Kosten einer IVIG-Therapie einfließen. Der neue Zulassungsstatus wird allerdings bei zukünftigen Kostenübernahmeanträgen für eine Off-label-Therapie bei der DM zu beachten sein (z. B. bei Anträgen für Rituximab).

Wünschenswert wäre eine systematische Erfassung der Myositis-spezifischen und -assoziierten Antikörper (Ak) gewesen, um das Ansprechen in Bezug auf die einzelnen Untergruppen zu erfassen Der Ak-Status lag nur für 47 der 95 Patienten vor und ist über das Supplement verfügbar ohne aber Angabe der Zuordnung zu den Behandlungsgruppen. Die größte Gruppe bildeten hierbei Patienten mit Antisynthetase-Ak (15). Weitere 9 Patienten waren positiv für Anti-Mi2-, 5 für Anti-SRP-, je 4 für Anti-TIF1- und Anti-NXP2-Ak und bezüglich der Myositis-assoziierten Marker 6 für Anti-PM-Scl-Ak und 8 für Anti-Ro-Ak, Letztere wahrscheinlich als Zweit-Ak. Weitere spezifische und assoziierte Ak waren mit nur je 1 bis 2 Patienten vertreten. Kritisch anzumerken ist, dass die Antisynthetasesyndrome nach dem modernen Konzept der Myositis-Klassifikation eigentlich nicht mehr zur Dermatomyositis zählen, sondern als eigenständige Gruppe gewertet werden und in dieser Studie doch einen gewichtigen Anteil ausgemacht haben.

Wichtig sind die Daten zu den UAW und hierbei der Hinweis, dass das Risiko für Thromboembolien durch eine Reduktion der Flussrate möglicherweise gesenkt werden kann. Dies sollte durch weitere Studien bestätigt werden.

Fazit. Die ProDerm-Studie ist die erste Phase-3-Studie zum Einsatz von IVIG bei aktiver DM und zeigt ein signifikantes Therapieansprechen. Dies erhöht die Evidenz für diese Therapie. In Deutschland war eine Add-on-Therapie „off-label" bei therapierefraktärer aktiver DM und PM durch den GBA-Beschluss von 2013 bereits möglich. Infolge der ProDerm-Studie hat nun ein IVIG-Präparat (Octagam® 10 %) die Zulassung zur Therapie der aktiven DM im Erwachsenenalter erhalten, was den formalen Einsatz weiter vereinfacht. Die Indikation zum Einsatz der IVIG wird sich im Behandlungsalltag durch die Studie aber mutmaßlich nicht ändern. Als wichtige Information ergibt sich der Hinweis, dass das Risiko für thrombembolische Ereignisse unter IVIG durch Reduktion der Flussrate möglicherweise gesenkt werden kann.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jutta Bauhammer
Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Medical Center Baden-Baden
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden, Deutschland
j.bauhammer@rheuma-badenbaden.de

Interessenkonflikt. J. Bauhammer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P et al (2008) EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 15:893–908
2. Enk A (2009) Guidelines on the use of highdose intravenous immunoglobulin in dermatology. Eur J Dermatol 19:90–98
3. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 329:1993–2000
4. Miyasaka N, Hara M, Koike T et al (2012) Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mod Rheumatol 22:382–392