

Dermatomyositis

Therapieoption intravenöse Immunglobuline

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Jan Ehrchen
Leitung Autoimmunerkrankungen

Dr. med. Nina Magnolo
Leitung Studienzentrum ZiD

Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster



Dermatomyositis

Therapieoption intravenöse Immunglobuline

Einführung

Die Dermatomyositis ist eine seltene autoimmune Systemerkrankung [1]. Typisch ist die namensgebende Beteiligung der Haut und der Muskulatur, zusätzlich lassen sich bei vielen Betroffenen spezifische Autoantikörper nachweisen, deren Bestimmung eine wichtige prognostische Bedeutung hat [2]. Andere Organe wie die Gelenke, das Herz und die Lunge können ebenfalls betroffen sein und die Prognose der Erkrankung wesentlich beeinflussen. Darüber hinaus kann die Dermatomyositis paraneoplastisch auftreten, insbesondere bei Nachweis bestimmter Autoantikörper.

Klinik und Diagnose

Die Kardinalsymptome der Dermatomyositis sind die Schwäche und teilweise auch Schmerzhaftigkeit der proximalen Extremitätenmuskulatur sowie typische Hautveränderungen. Bei ausgeprägter Muskelbeteiligung fällt es den Patienten schwer, aus dem Sitzen aufzustehen und/oder die Arme über die Schulter anzuheben. Ist die Beinmuskulatur besonders stark betroffen, können die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sein. Oftmals wird auch die Schluck- und Atemmuskulatur in Mitleidenschaft gezogen. Zur Beurteilung der Muskelbeteiligung wird eine Kernspintomographie sowie eine gezielte Muskelbiopsie empfohlen. Darüber hinaus werden häufig kardiale Symptome wie z. B. Perikarditis oder dilatative Kardiomyopathie in Zusammenhang mit einer Dermatomyositis beschrieben. Besonders gefürchtet ist die Beteiligung der Lunge, die sich als interstitielle Lungenerkrankung äußert und teilweise einen sehr rasch progressiven Verlauf haben kann. Letzteres ist besonders wahrscheinlich, wenn bestimmte Autoantikörper wie MDA5 oder anti-Synthetase Antikörper wie Jo-1 nachgewiesen werden [3].

An der Haut bestehen typischerweise fliederfarbene (livide) Papeln über den Streckseiten der kleinen Fingergelenke (Gottron Papeln), ein livides Erythem im Bereich der Augenlider (Heliotropes Erythem) und teils makulöse, teils papulöse livide Hautveränderungen im Bereich des Dekolletés sowie des Nackens (V-Zeichen und Schälzeichen) und der seitlichen proximalen Oberschenkel (Halfterzeichen). Ebenso typisch ist eine Beteiligung des behaarten Kopfes, insbesondere dort besteht oft ein erheblicher Juckreiz [1, 4].

Es wird empfohlen, eine Hautbiopsie durchzuführen. Die Dermatomyositis zeigt typische histologische Veränderungen, die allerdings nicht sicher von einem Lupus erythematoses abgegrenzt

werden können. Dies ist differentialdiagnostisch zu bedenken, da der Lupus erythematoses der Dermatomyositis pathophysiologisch und klinisch ähnelt.

Eine amyopathische Dermatomyositis kann auch ohne nachweisbare Beteiligung der Muskulatur auftreten. Auch hier können neben der Haut innere Organe beteiligt sein und eine Tumorassoziation bestehen. Eine entsprechende gründliche Organ-diagnostik ist also auch in diesen Fällen dringend indiziert.

Im Bereich der Nagelfalzkapillaren der Finger zeigen sich häufig deutliche Auffälligkeiten, insbesondere Kapillarektasien und Blutungen. Diese Veränderungen können oftmals schon mit bloßem Auge erkannt werden, sind aber durch eine Kapillarmikroskopie am besten zu beurteilen.

Labordiagnostisch ist eine Erhöhung der Muskelenzyme (Kreatinkinase, GOT, LDH) typisch, kann aber auch bei aktiver Myositis fehlen. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis Myositis-spezifischer Autoantikörper (z. B. anti-Mi2, anti-Jo-1, anti-TIF-1-gamma, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SRP). Neben Myositis-spezifischen Autoantikörpern finden sich auch Myositis-assoziierte Autoantikörper (z. B. anti-Ro 52 Antikörper), deren diagnostische Aussagekraft begrenzter ist. Myositis-spezifische Autoantikörper haben eine wichtige prognostische Bedeutung (z. B. Tumorassoziation beim Nachweis von TIF-1-gamma Antikörpern, Risiko der Lungenfibrose bei MDA5-Antikörpern und Anti-Synthetase Antikörpern, Calcinosen bei NXP2 Antikörpern) [5]. Bei Verdacht auf Dermatomyositis sollte daher immer eine umfangreiche Autoantikörper-Diagnostik veranlasst werden (z. B. sogenannter Myositis-Blot) [2].

Bei Diagnose einer Dermatomyositis bzw. bei Verdacht auf diese seltene Erkrankung empfiehlt sich eine Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten rheumatologischen, neurologischen oder dermatologischen Zentrum.

Fallbeispiel 1

In der Abbildung 1 sind die Hautveränderungen einer 50-jährigen Patientin aus dem Herbst 2017 gezeigt, die sich seit 2012 in unserer Behandlung befand. Bei der Patientin bestanden die typischen Hautsymptome einer Dermatomyositis, diese Diagnose wurde auch histologisch bestätigt. Im Verlauf konnte bei der Patientin der Myositis-spezifische Autoantikörper TIF-1-gamma nachgewiesen werden. Aufgrund der Tumor-Assoziation dieses Antikörpers, erfolgte eine entsprechende Durchuntersuchung in der sich kein Anhalt für ein Malignom



Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat.
Jan Ehrchen



Dr. med. Nina Magnolo

nom ergab. Neben den Hautsymptomen bestanden myofasziale Schmerzen und passager auch eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur, jedoch konnte eine Muskelbeteiligung weder durch Bildgebung noch durch eine Muskelbiopsie eindeutig gesichert werden. Die Therapie der Patientin erfolgte mit Hydroxychloroquin 5mg/kg Körpergewicht, Azathioprin 2-2,5 mg/kg Körpergewicht sowie externen und internen Kortikosteroiden. Selbst unter hochdosierten systemischen Steroiden (kurzfristig bis 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon oral sowie intravenöse Steroidpulstherapie mit 100mg Dexamethason) kam es zu keiner deutlichen Besserung des Hautzustandes. Daher entschied sich die Patientin im Herbst 2017 zur Teilnahme an der Pro-Derm Studie, bei der die additive Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg, octagam® 10 %, 2g/kg Körpergewicht alle 4 Wochen über 16 Wochen) bei Patienten mit aktiver Dermatomyositis untersucht wurde. Unter der Therapie mit IVIg kam es zu einer deutlichen Besserung des Hautbefundes (Abbildung 1 D) und zusätzlich auch der myofaszi-
alen Schmerzsymptomatik.

Fallbeispiel 2

Im Juli 2009 stellte sich ein 56-jähriger Patient mit einer schmerzhaften, ausgeprägten Schwellung des rechten Beines (Abbildung 2 B) in unserer Klinik vor. Eine Beinvenenthrombose wurde bereits sonographisch ausgeschlossen. Bei der weiteren klinischen Untersuchung zeigte sich ein livides Erythem im Bereich der Kopfhaut (Abbildung 2 A), labordiagnostisch fielen eine deutliche CK-Erhöhung (1300 mg/dl) sowie niedrigtitrige ANA (1:80) mit feinsprengeltem Muster ohne Nachweis spezifischer Autoantikörper auf. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Hautbiopsie, die gut mit einer Dermatomyositis mit begleitender lobulärer Panniculitis vereinbar war. Kernspintomographisch zeigte sich ein Ödem der Ober- und Unterschenkelmuskulatur, gut passend zu einer aktiven Myositis. In der durchgeführten Muskelbiopsie konnten keine spezifischen Veränderungen gefunden werden. In einer umfangreichen Durchuntersuchung zeigte sich kein Anhalt für ein malignes Geschehen. Wir diagnostizierten eine Dermatomyositis mit Beteiligung der Haut und Muskulatur sowie ungewöhnlich lokalisierter und ausgeprägter Beteiligung des Fettgewebes.

Es wurde eine hochdosierte Steroidtherapie eingeleitet, jedoch kam es trotz repetitiver Gabe von 1000mg Prednisolon i.v. zu progredienter Muskelschwäche mit dem Verlust der Gehfähigkeit, zusätzlichen Schluckstörungen und massiv erhöhten CK-Werten bis zu 20.000 U/l. Aus diesem Grund erfolgte zunächst einmalig eine Therapie mit 1000 mg Cyclophosphamid und zusätzlich eine additive Therapie mit IVIg (2g/kg Körpergewicht verteilt über 5 Tage). Unter dieser Therapie kam es innerhalb weniger Wochen zu einem deutlichen Rückgang und schließlich zu einer Normalisierung der Muskelenzyme, einer deutlichen Besserung der Muskelschwäche und einer fast vollständigen Ab-



heilung der Hautläsionen (Abbildung 2 C). Im weiteren Verlauf blieb die Erkrankung über 11 Jahre stabil unter immunmodulierender Therapie mit Methotrexat, welches wegen Unverträglichkeit auf Ciclosporin umgestellt wurde. Der Patient berichtet, dass er hinsichtlich seiner Muskelkraft ungefähr 95 % des Ausgangsniveaus erreicht habe.

1. Typische Hautbefunde der Dermatomyositis Gottron Papeln (A), V-Zeichen (B), Schälzeichen (C) und therapeutisches Ansprechen nach 4 Monaten (D).

Zusammenfassende Bewertung

Die vorgestellten Krankheitsverläufe zeigen das weite klinische Spektrum der Dermatomyositis, welches von einer größtenteils auf die Haut beschränkten Symptomatik bis zu einer massiven Beteiligung der Muskulatur reichen kann. Darüber hinaus muss durch eine umfangreiche Diagnostik eine Beteiligung anderer Organe wie Herz und Lunge sowie ein Malignom ausgeschlossen werden. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Muskelbeteiligung ist es entscheidend, durch eine rasch wirksame Initialtherapie eine schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen, um irreversible Schäden zu vermeiden. Neben hochdosiertem Kortison ist seit Mai 2021 auch ein IVIg Präparat (octagam® 10 %) zur Therapie der aktiven, mit Immunsuppressiva behandelten Dermatomyositis, zugelassen.

Therapie

Die Therapie erfolgt größtenteils empirisch mit immunmodulierenden Medikamenten [4]. Initial werden zum Erreichen einer Krankheitskontrolle als erste Wahl systemische Steroide eingesetzt. Typische Dosierungen sind dabei 1-2 mg/kg Körpergewicht Prednisolon oral oder 500-1000 mg Methylprednisolon über 3 Tage intravenös. Die orale Steroidtherapie wird zunächst über 2-4 Wochen bzw. bis zur Besserung der klinischen Symptomatik beibehalten und anschließend vorsichtig reduziert. Die intravenöse Pulstherapie kann je nach Ansprechen nach 2-4 Wochen wiederholt werden.



2. Dermatomyositis assoziierte Panniculitis (A, typisches fliederförmiges Erythem im Bereich des Haaransatzes) sowie massive Schwellung des rechten Beins bei einem 56-jährigen Patienten (B); therapeutisches Ansprechen nach 6 Monaten (C).

Die Dosis der Glukokortikoide sollte spätestens nach 6 Monaten unter der Cushing-Schwelle liegen. Die Deutsche Leitlinie empfiehlt, ein zusätzliches Basistherapeutikum einzusetzen, wenn nach spätestens 3 Monaten absehbar ist, dass dies nicht gelingen wird [4]. Aufgrund des deutlich verzögerten Eintretens der Wirkung der steroidsparenden Basistherapeutika bevorzugen einige Experten, inklusive der Autoren dieses Artikels, die zeitgleiche Einleitung einer Basistherapie mit Beginn der Steroidtherapie. Als Basistherapeutikum wird meistens Azathioprin in einer Dosis von 2-3 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Es wird empfohlen vor der Therapie die Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) zu bestimmen, um die Azathioprin-Dosis optimal anzupassen. In jedem Fall sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig, da die hepatologischen Nebenwirkungen unabhängig von der Aktivität der TPMT auftreten. Aus dermatologischer Perspektive ist ein konsequenter Sonnenschutz notwendig, da ein deutlich erhöhtes Risiko für Hauttumoren besteht. Eine Komedikation von Azathioprin und mit Allopurinol muss vermieden werden.

Neben Azathioprin stehen in erster Linie Methotrexat und Mycophenolatmofetil als therapeutische Alternativen zur Verfügung. Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Therapeutika existieren nicht, so dass die Auswahl von den individuellen Risikofaktoren der Patienten abhängt.

Wenn es unter dieser Therapie nicht zu einer Krankheitskontrolle kommt, empfiehlt die Deutsche Leitlinie den additiven Einsatz von IVIG. Seit Mai 2021 steht ein zur Therapie dieser Erkrankung zugelassenes IVIG (octagam® 10 %) zur Verfügung. Grundlage der Zulassung war die internationale Multicenterstudie ProDerm (GAM10-08, EUDRA CT 2016-002902-37), bei der 95 erwachsenen Patienten mit aktiver Dermatomyositis unter mindestens 4 Wochen stabiler immunmodulierender Basistherapie 1:1 randomisiert mit IVIG (2 g/kg Körpergewicht) oder Placebo behandelt wurden [6]. Das erreichte Primärziel der Studie war die Verbesserung des Total-Improvement-Scores (TIS) um mindestens 20 Punkte nach 16 Wochen. Der TIS stellt das Ansprechen entsprechend den

2016 publizierten ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) Kriterien dar. Die Ergebnisse der Studie (NCT02728752) wurden auf den Jahrestreffen der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften ACR 2020 und der EULAR 2021 präsentiert. Nach 16 Wochen kam es bei 78,8 % der Patienten unter IVIG zu einem Therapieansprechen gegenüber 43,8 % der Kontrollen. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p = 0,0008$). Sicherheit und Verträglichkeit der IVIG-Therapie entsprachen dem aus anderen Anwendungsgebieten bekanntem Therapieprofil.

Als weitere Therapieoptionen in der Initialtherapie der Dermatomyositis können als Drittlinietherapie individuelle Heilversuche mit Cyclophosphamid, B-Zell-depletierenden Antikörpern oder, insbesondere bei assoziierter rasch progredienter interstitieller Lungenerkrankung [3], Januskinase-Inhibitoren angewendet werden.

In der Langzeittherapie der Erkrankung wird generell die niedrigste mögliche Dosis der verwendeten immumodulatorischen Therapeutika angestrebt.

Literatur

- Schlecht N, Sunderkötter C, Niehaus S et al. (2020) Update on dermatomyositis in adults. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology; JDDG 18:995-1013
- Santler B, Ehrchen J (2021) [Antinuclear antibodies: Practical diagnostic recommendations for dermatologists]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 72:71-80
- Hornig J, Weinhage T, Schmidt LH et al. (2018) [Response of dermatomyositis with lung involvement to Janus kinase inhibitor treatment]. Zeitschrift für Rheumatologie 77:952-957
- Sunderkötter C, Nast A, Worm M et al. (2016) Guidelines on dermatomyositis—excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology; JDDG 14:321-338
- Schiffmann ML, Warneke VS, Ehrchen J (2018) Amyopathische Dermatomyositis mit Anti-TIF-1-gamma-Antikörpern. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology; JDDG 16:77-79
- Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessi J et al. (2021) Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and safety of octagam 10% in patients with dermatomyositis ("ProDERM Study"); Medicine 100:e23677

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Jan Ehrchen

Leitung Autoimmunerkrankungen
Dr. med. Nina Magnolo
Leitung Studienzentrum ZiD
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch Straße 58
48149 Münster
www.ukm.de

■ Weitere Informationen

www.octapharma.de
https://ichgcp.net/de
www.awmf.org/leitlinien
www.eular.org
www.rheumatology.org