

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Myositissyndrome



Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: September 2014

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 13. Februar 2015

Gültig bis: 31. August 2018

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

## Korrespondenz

[heinz.wiendl@ukmuenster.de](mailto:heinz.wiendl@ukmuenster.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Die nekrotisierende Myositis (NM) ist in den letzten Jahren zu einer eigenständigen Entität abgegrenzt worden (Amato and Barohn 2009; Carstens and Schmidt 2014). Bei dieser Form der Myositis kommt es zu einer proximalen Parese und oft deutlichen CK-Erhöhung, sodass die Erkrankung klinisch nicht von der Polymyositis (PM) zu unterscheiden ist. Histologisch finden sich jedoch kein primäres entzündliches Infiltrat und keine ubiquitäre Hochregulation von MHC-I, sondern es stehen eine deutliche Nekrose vieler Muskelfasern und eine sekundäre Abräumreaktion durch Makrophagen im Vordergrund. Die NM kann mit einer Tumorerkrankung, einer Exposition gegenüber myotoxischen Medikamenten wie Statinen oder anderen Substanzen bzw. einer (viralen) Infektion assoziiert sein. Bei vielen Patienten mit NM können „anti-signal recognition particle“- (Anti-SRP-) Antikörper nachgewiesen werden, die zwar nicht spezifisch sind, jedoch als diagnostischer Hinweis gewertet werden können. Es gibt Daten, dass SRP-Antikörper mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert sein können (Hengstman, ter Laak et al. 2006), und eher Rituximab-Rethherapie erfordern (Unger, Kampf et al. 2014). Ein weiterer bei dieser Erkrankung nachweisbarer Antikörper ist gegen die HMG-CoA-Reduktase gerichtet und kommt auch bei Patienten vor, die nicht mit Statinen behandelt worden sind (Mammen, Chung et al. 2011; Werner, Christopher-Stine et al. 2012).
- [ Der Nutzen des B-Zellen depletierenden monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab ist inzwischen in vielen Fallserien beschrieben (z.B. (Chiappetta, Steier et al. 2005; Lambotte, Kotb et al. 2005); (Levine 2005); (Brulhart, Waldburger et al. 2006); (Ferrer and Moral 2006); (Mok, Ho et al. 2007); (Cooper, Willingham et al. 2007); (Chung, Genovese et al. 2007); (Dinh, McCormack et al. 2007); (Tony, Burmester et al. 2011); (Basnayake, Cash et al. 2013; Munoz-Beamud and Isenberg 2013; Unger, Kampf et al. 2014)), sodass dieser als therapeutische Alternative bei therapieresistenten Fällen sowohl einer Dermatomyositis (DM) als auch einer PM infrage kommt (Unger, Kampf et al. 2014). Langfristige Remissionen zuvor refraktärer Fälle sind ebenfalls berichtet worden ((Levine 2005); (Feist, Dorner et al. 2008); (Unger, Kampf et al. 2014)). Eine kürzlich erschienene randomisierte Studie von 195 therapierefraktären Patienten mit adulter bzw. juveniler Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) über 44 Wochen (RIM, Rituximab in Myositis Study) konnte allerdings keinen Unterschied zwischen den beiden Armen eines frühen RTX-Einsatz (Zeitpunkt 0) gegen Placebo gegenüber der Gabe zu Woche 8 (im initialen Placeboarm gegen Placebo im RTX-Arm zu Zeitpunkt 0) in den primären und sekundären Endpunkten belegen (Oddis, Reed et al. 2013; Aggarwal, Bandos et al. 2014). Die RIM Studie weist erhebliche Unzulänglichkeiten auf (gemischte Patientenkollektive, kein konsequenter Vergleich gegen reine Immunsuppression u.a.), da im Wesentlichen der Einsatz von RTX zu Zeitpunkt 0 oder Woche 8 gegeneinander verglichen wurde.
- [ Eine Reihe von Fallberichten und Studien zum Einsatz von TNF- $\alpha$ -Blockern bei Myositiden liegen inzwischen vor. Allerdings sollten Myositiden aufgrund der Daten momentan nicht

mit TNF- $\alpha$ -Blockern (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab) behandelt werden.

- [ Bei Patienten mit IBM ist erstmals der Mup44 Auto-Antikörper nachgewiesen worden (Larman, Salajegheh et al. 2013; Pluk, van Hoeve et al. 2013). Dieser Antikörper ist gegen die im Muskel vorkommende zytosolische 5'-Nukleotidase 1A gerichtet und findet sich nicht ausschließlich bei IBM, sondern relativ selten auch bei anderen Myositiden. Entsprechend der aktuellen Literatur und eigenen Erfahrungen sind 60% der Patienten mit IBM positiv.
- [ Vom gemeinsamen Bundesausschuss wurde 2013 die Verordnungsfähigkeit von IVIG zur Add-on-Therapie bei therapierefraktärer PM und DM im Off-Label-Verfahren beschlossen.
- [ Eine aktuelle Zusammenstellung neuerer Studien zu Myositiden findet sich bei Carstens und Schmidt (Carstens and Schmidt 2014).
- [ Bezüglich Schluckstörungen bei Patienten mit IBM wird die Wichtigkeit des gezielten Nachfragens in der Anamnese sowie die spezielle (z. B. HNO-ärztliche) diagnostische Untersuchung untermauert durch eine Studie bei 43 Patienten: Von den 77% mit subjektiven Schluckstörungen hatten fast alle einen pathologischen Videofluoroskop-Test (Cox, Verschuuren et al. 2009).
- [ Das histologische Bild der IBM ist oft charakteristisch, jedoch kommen Vakuolen und Entzündung auch bei anderen Erkrankungen vor (Chahin and Engel 2008). Daher muss die Diagnose vor allem auch anhand des klinischen Erscheinungsbildes festgelegt werden. Ein entsprechend internationaler Konsens wurde auf einem ENMC workshop entwickelt (Rose 2013). Vor allem die Beteiligung der langen Fingerbeuger und der Oberschenkelstrecker sind wichtig, um z.B. Patienten mit anderen Myositiden oder Muskeldystrophien abgrenzen zu können.
- [ Eine Übersicht der verschiedenen vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien findet sich bei Hohlfeld (Hohlfeld 2011). In der Regel als Listenpunkte/Aufzählung.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die idiopathischen Myositiden gliedern sich in Polymyositis (PM), nekrotisierende Myositis (NM), Dermatomyositis (DM) und Einschlusskörpermyositis (IBM). Eine kausale Therapie der idiopathischen Myositiden ist bislang nicht etabliert, die heute üblichen Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien (Gordon, Winer et al. 2012; Breithaupt and Schmidt 2013; Ernste and Reed 2013).

### Diagnostik der Myositiden

- [ Eine Muskelbiopsie ist neben einem detaillierten klinischen Untersuchungsbefund einschließlich der Muskelkraftgrade für die Diagnosestellung in der Regel unentbehrlich.

- [ Die Bestimmung myositisspezifischer Antikörper wie z.B. Jo-1, Mi-2, SRP, Mup-44 kann die Diagnosestellung unterstützen.
- [ Auf das Symptom einer Dysphagie ist bei allen Myositiden zu achten. Sie kann insbesondere bei der IBM schwerwiegend bzw. Initialsymptom sein.
- [ Bei DM und PM sollte auf eine interstitielle Lungenerkrankung geachtet werden

## Therapie der DM/PM/NM

- [ Die DM/PM/NM lassen sich in der Mehrzahl der Fälle mithilfe immunsuppressiver Therapiemaßnahmen kontrollieren und beinhalten in der Regel eine Phase von Induktions- und Erhaltungs-/Langzeittherapie.
- [ Für die Initialtherapie der DM/PM/NM sollten Glukokortikosteroide verwendet werden. Ausnahme: amyopathische Dermatomyositis.
- [ Für die Langzeittherapie ist oft eine niedrig dosierte Glukokortikosteroidtherapie, z.T. in Kombination mit Azathioprin oder Methotrexat, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1–3 Jahren oder länger erforderlich.
- [ Bei Patienten, die auf Glukokortikosteroide/Azathioprin oder Methotrexat nicht ansprechen, sollte ein Therapieversuch mit IVIG versucht werden, wobei die Datenlage bei DM Klasse I evidenzbasiert ist.
- [ Stärker wirksame Immunsuppressiva kommen vor allem bei Patienten mit schwerer extramuskulärer Organmanifestation zum Einsatz.
- [ Neuere immunselektive Therapien können bei schweren Verläufen oder im Fall von Therapieresistenz erfolgreich sein. Bei DM, aber auch bei der PM/NM, ist der B-Zell-gerichtete monoklonale Antikörper Rituximab eine Option. Re-Therapien mit Rituximab sind eher bei positivem Anti-SRP und -Mi2 Antikörperstatus in Erwägung zu ziehen (Unger, Kampf et al. 2014); (Oddis, Reed et al. 2013; Aggarwal, Bandos et al. 2014).
- [ Myositis-assoziierte Antikörper (z.B. Anti-Jo-1) präzisieren oder korrelieren nicht notwendigerweise mit dem Therapieansprechen auf Rituximab. Die Behandlung mit Rituximab kann helfen, andere gleichzeitig gegebene Immuntherapien zu reduzieren und ggf. langfristige Remissionen zu erreichen (Feist, Dorner et al. 2008); (Unger, Kampf et al. 2014).

## Therapie der IBM

- [ Regelmäßige Physiotherapie ist essenzieller Bestandteil der Therapie.
- [ Die IBM, bei der degenerative Komponenten ebenso wie inflammatorische Anteile eine Rolle spielen, verläuft meist progredient und ist weitgehend therapieresistent.
- [ Obwohl die Datenlage insgesamt nicht überzeugend ist, besteht ein weitgehender Konsensus der Autoren ebenso wie der deutschen Muskelzentren, dass zunächst ein sechsmonatiger Therapieversuch mit ca. vierwöchentlichen IVIG-Infusionen (initial 2 g/kg, danach 1 g/kg) erfolgen sollte, da hierdurch bei einigen Patienten zumindest eine vorübergehende Stabilisierung des Krankheitsverlaufs erzielt werden kann. Eine relevante

Dysphagie rechtfertigt einen Therapieversuch mit IVIG besonders, da hierfür positive Studiendaten vorliegen.

- [ Bei allen Therapieformen sollte vor allem die Muskelkraft zur Verlaufsbeurteilung regelmäßig kontrolliert und die Medikation ggf. angepasst werden; die CK kann bei IBM unter Glukokortikosteroiden zurückgehen, ohne dass dieses eine klinische Relevanz hat.

## Einführung

Myositissyndrome sind überwiegend durch zelluläre Immunmechanismen vermittelte Muskelentzündungen, die selten auftreten und sich sehr heterogen äußern. Die in der Praxis oft erfolgreich praktizierten und empirisch gefundenen Therapie-Algorithmen stehen wie bei anderen seltenen Erkrankungen weiterhin auf einer niederen Ebene der evidenzbasierten Therapieempfehlungen. In den vergangenen Jahren hat es Therapiestudien gegeben, die die Behandlungsstrategien der Myositissyndrome verbessern können.

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition

Myositis ist der Oberbegriff für eine seltene, heterogene Krankheitsgruppe von erworbenen entzündlichen Muskelerkrankungen, die zu einer progredienten Bewegungseinschränkung sowie zu erhöhter Morbidität durch Beteiligung extramuskulärer Organe führen kann.

### Klassifikation

Die Einteilung der Myositiden erfolgt nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien (► Tab. 1 und ► Tab. 2).

Für die Klassifikation der PM und der DM waren die im Jahr 1975 publizierten Kriterien nach Bohan und Peter für klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen über mehrere Jahrzehnte die gebräuchlichsten. Für die Diagnose einer PM mussten 1. klinische, 2. elektromyographische, 3. laborchemische und 4. pathologische Zeichen einer inflammatorischen Myopathie vorliegen, jedoch keine Hautzeichen wie bei der DM. Darüber hinaus sollte eine negative Familienanamnese vorliegen, aber keine Zeichen einer infektiösen, medikamenteninduzierten, toxischen (einschließlich endokrin bedingten) oder metabolischen Myopathie bestehen.

Neuere Kriterien erweitern die Klassifikation um MRT- und weitere Laborparameter ((Targoff, Miller et al. 1997); (Hoogendijk, Amato et al. 2004); (Goldblatt and O'Neill 2013)).

**Tabelle 1: Einteilung der Myositiden**

Myositiden	
<b>1. Autoimmune Myositiden</b>	
2. Dermatomyositis (DM)	
3. Polymyositis (PM)	
4. Nekrotisierende Myositis (NM)	
5. Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis, IBM)	
<b>Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen / Overlap Syndrome*</b> (vor allem systemischer Lupus erythematodes [SLE], systemische Sklerose, undifferenzierte (UCTD) und Mischkollagenose (MCTD), Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis [RA] Begleitmyositis bei systemischen Vaskulitiden)	
<b>2. Erregerbedingte Myositiden</b>	
(viral, parasitär, bakteriell, mykotisch)	
<b>3. Sonderformen</b>	
(eosinophile Myositis, granulomatöse Myositis etc.)	

*\* Bei Overlap Syndromen müssen ausreichende Kriterien für jeweils beide Erkrankungen vorliegen.*

Rezente Studien belegen, dass die Kriterien nach Bohan und Peter heute obsolet sind, da eine Muskelbiopsie unverzichtbarer Bestandteil der Diagnosestellung ist. Des Weiteren zeigen diese Arbeiten, dass die Polymyositis weitaus seltener vorliegt, als in früheren Studien behauptet wurde, und innerhalb der idiopathischen Myositiden die seltenste Entität darstellt (van der Meulen, Bronner et al. 2003; Chahin and Engel 2008). Der 192. ENMC International Workshop „Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies“ fand mit der Zielsetzung statt, die entscheidenden Variablen in Muskelbiopsien von Myositis-Patienten und deren qualitative und quantitative Evaluierung in der Routinehistopathologie zu identifizieren, um eine einheitliche Konsensusklassifikation und somit ein harmonisiertes Auswertungssystem zu etablieren (De Bleecker, Lundberg et al. 2013). Die pathologischen Merkmale der für die Diagnose essentiellen Muskelbiopsie sollten in vier verschiedene Domänen unterteilt werden: (1) entzündliche Infiltrate, (2) vaskuläre Veränderungen, (3) Veränderungen der Muskelfasern und (4) des Bindegewebes.

**Tabelle 2: Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, NM, DM und IBM (Teil 1)**

Merkmale	PM	DM	IBM	NM
Frauen : Männer	2:1	2:1	1:3	1:1
Erkrankungsalter	> 18 Jahre	5–15 und 45 bis 65 Jahre	> 45 Jahre	> 18 Jahre
Verlauf	akut – subakut	akut – subakut	chronisch > 12 Monate	akut – subakut
Hautveränderungen	nein	ja	nein	nein
Paresen	proximal > distal symmetrisch	proximal > distal symmetrisch	proximal = distal asymmetrisch, Prädilektion: Kniestrecker ≥ Hüftbeuger und/oder Fingerbeuger ≥ Schulterabduktoren	proximal > distal symmetrisch
Muskelschmerzen	(+)	+	(+)	+
Muskelatrophien	+	(+)	++	+
EMG	Myopathisch	myopathisch	myopathisch und neurogen	myopathisch
CK	bis 50×	normal bis 50×	normal bis < 15×	bis 50×
Muskelbiopsie	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Nekrosen in einzelnen Fasern <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> perimysiale und perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus vorwiegend Lymphozyten <u>Gefäße:</u> Komplementablagerung um Kapillaren <u>Muskelfasern:</u> perifaszikuläre Atrophie, Nekrosen betreffen kleine Fasergruppen <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen („rimmed vacuols“) und eosinophilen Einschlüssen <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> sekundäre Makrophageninfiltration, keine wesentliche T-Zell-Infiltration <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> ausgedehnte Nekrosen <u>Bindegewebe:</u> -



**Tabelle 2: Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, NM, DM und IBM (Teil 2)**

Merkmale	PM	DM	IBM	NM
<b>Immunhistologie</b>	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4 T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8 T-Zellen in MHC-I exprimierende intakte Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> MHC-I ubiquitär <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> CD20 B-Zellen, Makrophagen, CD4 T-Zellen <u>Gefäße:</u> Komplementablagerungen <u>Muskelfasern:</u> MHC-I perifaszikulär <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4 T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8 T-Zellen in MHC-I exprimierende intakte Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> MHC-I ubiquitär, Amyloid-β und andere Neurodegenerations-assoziierte Proteine <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> Makrophagen <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -
<b>Elektronenmikroskopie</b>	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> tubulovesikuläre Einschlüsse im Gefäßendothel <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Tubulofilamente (15–18 nm)/Fibrillen im Sarkoplasma und in Kernen, autophagische Vakuolen <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -
<b>Assoziierte Probleme</b>	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, (Malignom selten), andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, Malignom, Vaskulitis, andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Neuropathie (mild, sensibel)	Myositis kann Statin-induziert sein; Malignom, andere Systemerkrankung (Kollagenose), SRP- und HMGR Antikörper oft positiv
<b>Ansprechen auf Immuntherapie</b>	ja	ja	nicht oder minimal bzw. nur zeitweise	meistens ja

Die **IBM** ist die häufigste entzündliche Myopathie im Alter über 45 Jahre, hinsichtlich der Häufigkeit über die gesamten Altersstufen hinweg etwas hinter der DM rangierend. Verschiedene Gruppen haben revidierte Diagnosekriterien für die idiopathischen Myositiden vorgeschlagen, insbesondere um klinische Studien und Studienendpunkte besser zu standardisieren und zu validieren. Formale Klassifikationen für die IBM wurden seit 1987 von einzelnen Autoren und durch die Publikation von Experten-Konsensuspapieren 1995 (Griggs, Askanas et al. 1995), 1996 (Verschuuren JJ 1997), 2000 (Badrising, Maat-Schieman et al. 2000), 2010 (Hilton-Jones, Miller et al. 2010) und 2011 (Benveniste, Guiguet et al. 2011) vorgeschlagen. Lange Zeit fanden die Kriterien von Griggs et al. (1995) Eingang, die jedoch im Wesentlichen eine rein pathologische Definition ohne Assoziation zu den klinischen Besonderheiten darstellten. Nachfolgende Klassifikationen rückten bereits den klinischen Phänotyp mehr in den Fokus. Im Rahmen des 188. Internationalen ENMC-Workshops „Inclusion body myositis“ wurden von der ENMC IBM Working Group die „ENMC IBM Research Diagnostic Criteria 2011“ entwickelt (Rose 2013), die in einem Experten-Konsens der besonderen klinischen Präsentation der IBM gerecht werden. Lloyd et al. (Lloyd, Mammen et al. 2014) haben in einer aktuellen Arbeit alle bislang existierenden diagnostischen Kriterien für IBM verglichen, und fanden die höchste Treffergenauigkeit für die ENMC 2013 PROBABLE IBM Kriterien. Hiernach kann die Diagnose einer IBM gestellt werden bei Patienten > 45 Jahre nach einer Erkrankungsdauer von > 12 Monaten, die eine Parese der Kniestrecker  $\geq$  Hüftbeuger und/oder der Fingerbeuger > Schulterabduktoren bei einer maximal 15-fach über die obere Norm erhöhten Serum-CK aufweisen. In der immunhistopathologischen und elektronenmikroskopischen Analyse des Muskelbiopsats finden sich  $\geq 1$  der folgenden Kriterien: (i) endomysiales Entzündungszellinfiltrat, (ii) Hochregulation von MHC-I auf Muskelfasern, (iii) geränderte Vakuolen („rimmed vacuols“) innerhalb der Muskelfasern, (iv) Nachweis von Amyloid- $\beta$  und anderen Neurodegenerations-assoziierten Proteinen oder Tubulofilamenten (15–18 nm)/Fibrillen in Sarkoplasma und Kernen der Muskelfasern ▶ Tab. 2.

## Epidemiologie und Prognose der Myositiden

Die Inzidenz von PM, DM und IBM zusammen beträgt etwa 1/100.000 (DM > IBM > PM/NM). Die DM hat eine bimodale Altersverteilung (juvenile und adulte DM). Die Inzidenz der DM schwankt je nach Population von 2–9/1.000.000 (McCann, Juggins et al. 2006; Bendewald, Wetter et al. 2010). Während die hereditäre Einschlusskörpermyositis (hIBM) autosomal-rezessiv oder dominant vererbt wird, sind bei DM und PM Assoziationen mit bestimmten Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene (HLA) beschrieben. Die Prävalenz speziell der IBM wird zwischen 4,5 und 9,5/1 Million geschätzt, und steigt auf 35/1 Million für über 50-jährige (Catalan, Selva-O'Callaghan et al. 2014), und stellt damit die häufigste erworbene Myopathie jenseits des 50. Lebensjahres dar (Needham and Mastaglia 2007); (Dalakas 2006).

Die Eigenständigkeit der Diagnose Polymyositis wird einerseits durch den z.T. chronischen und therapierefraktären Verlauf und andererseits durch die Aufdeckung genetischer

Muskeldystrophien mit Begleitentzündung häufig infrage gestellt. Ebenso gehören Patienten mit dem histologischen Bild einer Einschlusskörpermyositis (IBM) mitunter zur wachsenden Gruppe der hereditären Proteinaggregationsmyopathien. Diese Reklassifikation reflektiert gut das seit langem bekannte und klinisch evidente Therapiedilemma bei vielen Patienten mit einer Polymyositis oder Einschlusskörpermyositis (Schoser 2009).

Mehrere Untersuchungen deuten auf ein gehäuftes Auftreten von Myositiden bei Malignomen hin. Metaanalysen schätzen, dass das relative Malignomrisiko bei DM-Patienten etwa vierfach (Zantos, Zhang et al. 1994), (Hill, Zhang et al. 2001), bei PM-Patienten etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung. Die Myositis kann dem Nachweis der malignen Erkrankung um bis zu 5 Jahre vorausgehen, empfohlen wird daher eine sorgfältige Suche nach Malignomen. Eine Assoziation der IBM mit Malignomen konnte bislang nicht belegt werden, wohl aber bei ca. 15–20 % mit Autoimmunerkrankungen (Hohlfeld 2002a).

In Abwesenheit von Malignität werden die 5-Jahres-Überlebensraten von Erwachsenen mit DM oder PM in der Literatur zwischen 70 und 89% beziffert (z.B. (Engel AG 1994); (Airio, Kautiainen et al. 2006). Eine retrospektive Studie analysierte den Verlauf von 77 Patienten mit PM und DM (Marie, Hachulla et al. 2002). Unter immunsuppressiver Therapie wurde bei 40% der Patienten eine Remission, bei weiteren 4% eine Verbesserung erzielt, bei 17% kam es zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die Überlebensraten waren 83% nach einem Jahr, 77% nach 5 Jahren. Unter den Todesursachen waren Malignome (47%) und pulmonale Komplikationen (35%) am häufigsten. Jüngere Daten verschiedener Studien weisen auf schwerere Verläufe von PM/DM-Patienten hin, die positive Anti-SRP aufwiesen (Lega, Fabien et al. 2014; Unger, Kampf et al. 2014).

Bei der IBM wurde unbehandelt ein progredienter Rückgang der Muskelkraft (in MRC-Graden) um durchschnittlich 14% pro Jahr beschrieben (Rose, McDermott et al. 2001); (Lindberg, Trysberg et al. 2003); (Dalakas, Rakocevic et al. 2009). Eine neuere Studie zeigte eine projizierte Abnahme der Muskelkraft von ca. 4% pro Jahr (Cox, Titulaer et al. 2011). Jedoch gab es hierbei einen möglicherweise starken Bias aufgrund des Versterbens stärker betroffener Patienten über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren.

Die Prognose paraneoplastischer Myositiden wird im Wesentlichen von der malignen Grunderkrankung bestimmt.

## Ätiopathogenese

Die Ätiologie von PM, NM, DM und IBM ist bislang unbekannt (Dalakas and Hohlfeld 2003); (Wiendl, Hohlfeld et al. 2005). Während man bei der PM von einem T-Zell-vermittelten Autoimmunprozess ausgeht, stehen bei der DM antikörpervermittelte Effektormechanismen im Vordergrund (Dalakas 2006); (Hohlfeld and Dornmair 2007). Die Autoantigene, gegen die die Immunreaktionen gerichtet sind, sind bislang unbekannt (Übersichten bei (Chevrel G 2002), (Hohlfeld 2002b); (Wiendl, Hohlfeld et al. 2005). Bei der IBM wird neben der Entzündung ein

degenerativer Prozess mit Akkumulation pathologischer Proteinfibrillen beobachtet (Übersichten bei (Schmidt and Dalakas 2013); (Askanas and Engel 2007). Neuere Daten sprechen für einen spezifischen Zusammenhang zwischen Entzündung, Zellstress, Autophagie und  $\beta$ -Amyloid (Schmidt, Barthel et al. 2008); (Muth, Barthel et al. 2009); (Keller, Fokken et al. 2011; Schmidt, Barthel et al. 2012). Jedoch ist der Auslöser dieser Kaskade von Amyloidablagerung, oxidativem Stress und spezifischer Entzündungsreaktion bei der IBM bisher unklar. Für die immer wieder diskutierte virale Genese von DM, PM oder IBM ließ sich bislang kein Anhalt finden (Leff, Love et al. 1992); (Leon-Monzon and Dalakas 1992).

Über die Assoziation bestimmter Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene mit verschiedenen Myositis-Untergruppen wurden umfangreiche Daten publiziert, so beispielsweise DM und PM (bei Kaukasiern): HLA-DRB1\*0301, HLA-DQA1\*0501; PM: HLA-B8, HLA-DR3; IBM: HLA-DR3, HLA-DR52, HLA-B8 (Shamin, Penknovich et al. 2002); (Lampe, Gossrau et al. 2003); (Badrising, Schreuder et al. 2004); (Wedderburn, McHugh et al. 2007). Mastaglia et al. (Mastaglia, Needham et al. 2009) postulieren, dass Interaktionen zwischen dem HLA-DRB1\*03-Allel und anderen Allelen am DRB1-Lokus die Erkrankungsprädisposition und den klinischen Phänotyp bei IBM beeinflussen. Obwohl ein erheblicher Teil des genetischen Risikos, eine juvenile oder adulte Myositis zu entwickeln, dem HLA-Komplex zuzuordnen ist, zeigen neue Studien, dass auch genetische Regionen außerhalb des HLA-Komplexes möglicherweise an der Erkrankungsprädisposition beteiligt sind. Hier bleiben die Ergebnisse von derzeit laufenden, international koordinierten genomweiten Assoziationsstudien abzuwarten, um die Myositis-Immunogenetik weiter aufzuklären (Chinoy, Lamb et al. 2009). Unabhängig davon dienen die MHC-Klasse II Dispositionen offenbar nicht nur der Induktion sondern auch der Unterhaltung einer spezifischen Immunantwort, wobei hier in unterschiedlichem Ausmaß „Immungedächtnis“ abgerufen wird, welches an einer positiven Rückkopplung zwischen dem angeborenen (Gewebedestruktion) und erworbenen Immunsystem (Chronizität) beteiligt ist (Wahren-Herlenius and Dorner 2013); (Wahren-Herlenius and Dorner 2013).

Jüngere Arbeiten haben Anstöße zur Redigierung der traditionellen pathogenetischen Konzepte der Myositiden gegeben (Greenberg 2007). Nicht nur bei der DM, sondern auch bei der PM und IBM finden sich B-Zellen und Plasmazellen in signifikanter Weise. Diese zeigen eine klonal restringierte Immunglobulinproduktion, womit eine Antikörper-vermittelte pathogenetische Effortorkomponente somit auch für die PM sowie IBM infrage käme (Hohlfeld and Dornmair 2007). Vor diesem Hintergrund wurde bei der IBM mit anti-Mup44 kürzlich erstmals ein Autoantikörper identifiziert, der bei 60% der Patienten nachweisbar ist ((Larman, Salajegheh et al. 2013; Pluk, van Hoeve et al. 2013) (siehe unten: Autoantikörper).

## Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik von Muskelerkrankungen im Allgemeinen wird auf die Leitlinie „Diagnostik von Myopathien“ verwiesen. Im Folgenden wird auf spezielle Aspekte bei Myositiden eingegangen.

Klinische Symptome, Messung der Kreatinkinase-Serumkonzentration (CK), Akutphase-Reaktanten (CRP, BSG), Elektromyografie und Muskelbiopsie sind die Stützpfeiler der Myositis-Diagnostik. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien sind in ► Tab. 2 zusammengefasst.

**Schlüsselsymptom** aller Formen ist eine Muskelschwäche bei erhaltener Sensibilität und erhaltenen Muskeleigenreflexen. Während diese Muskelschwäche bei der PM, NM und DM ein proximal-symmetrisches Verteilungsmuster aufweist, sind bei der IBM auch distale Muskelgruppen, besonders Fußextensoren und Fingerflexoren, in asymmetrischer Verteilung mitbetroffen (Übersichten bei (Engel AG 1994); (Dalakas and Hohlfeld 2003); (Goebels N 2003); (Amato and Griggs 2003). Bei bis zu 50% der Patienten treten Schmerzen von Muskeln und/oder Gelenken auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es bei allen 4 Formen zur Beteiligung der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur kommen. Bei PM/NM und DM können zudem Herz (koronare Herzerkrankung/EKG-Veränderungen, Perikarditis, dilatative Kardiomyopathie, Herzversagen) und Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) mitbetroffen sein. Eine interstitielle Lungenerkrankung tritt in bis zu 30% der Patienten mit Dermatomyositis (auch bei amyopathischer DM) und Polymyositis auf (Tazelaar, Viggiano et al. 1990). Daher empfiehlt sich bei allen Patienten mit DM und PM einen Lungenfunktionstest durchzuführen und bei Auffälligkeiten eine pulmonologische Untersuchung (u.a. mit HR-CT) zu veranlassen. Bei Antisynthetase Syndrom ist die Lungenbeteiligung häufiger. Die Lungenerkrankung spricht nicht so gut oder gar nicht auf systemische Glukokortikoide an.

Bei der IBM besteht bei der Mehrheit der Patienten im Verlauf eine Dysphagie, die mitunter die Nahrungszufuhr erheblich beeinträchtigt. Dieses Symptom tritt bei einigen Patienten auch als Erstsymptom auf. Daher sollte zum einen bei IBM-Patienten gezielt nach Symptomen einer Dysphagie gefragt werden und andererseits bei Patienten mit isolierter Schluckstörung auch an die Diagnose einer IBM gedacht werden.

#### [ **Quantitative Beurteilung der Muskelbeteiligung (Outcome measures)**

Zur Beurteilung der Schwere einer Myositis und ihres Verlaufes empfiehlt sich ein validiertes Verfahren für eine quantitative die Evaluation der Muskelkraft heranzuziehen (z.B. das Manual Muscle Testing 8 (MMT-8), mit welchem eine Untergruppe von 8 Muskeln oder Muskelgruppen untersucht wird: Nackenbeuger, M deltoideus, M., biceps, Streckung im Hangelenk, M. gluteus maximus und medius, M. quadriceps, und Dorsalflexion im Fußgelenk(Rider, Koziol et al. 2010). Eine Konsensusfindung zur Evaluierung läuft zur Zeit im Rahmen des OMERACT Programmes (Alexanderson, Del Grande et al. 2014).

#### [ **Hautsymptome bei DM**

Ein entscheidendes Kriterium für die DM sind die charakteristischen Hautveränderungen. Daher ist bei Patienten mit einer Myositis eine genaue Inspektion der Haut einschließlich des behaarten Kopfes, der Nägel und Nagelfalze erforderlich (dermatologisches Konsil). Die Zusammenschau der Symptome ermöglicht eine Abgrenzung von anderen Dermatosen (DD Psoriasis oder seborrhoisches Ekzem bei Herden auf dem Kopf und den Streckseiten der Extremitäten).

Wichtig ist, wenn möglich, eine klinische Abgrenzung zum Lupus erythematoses, da der histopathologische Befund der Erytheme bei DM und SLE nicht unterscheidbar ist und sich auch in den anderen Effloreszenzen ähnelt.

Die Hautsymptome können der Myositis sowohl vorangehen, ganz ohne Erscheinen einer Myositis bestehen (amyopathische Dermatomyositis, s.u.) als auch nach Rückgang der Myositis persistieren.

Im akuten Stadium zeigt die DM periorbitale Ödeme, welche die Nasenwurzel und Augenlider einbeziehen mit symmetrischen Erythemen von typischem rosa-violetten Farbton, meistens auf den Oberlidern (heliotropes Erythem), welches oft den Haaransatz und die untere Stirn einbezieht. Gewöhnlich wird es begleitet von einem (LE-ähnlichen oder auch rosa-violettem) Erythem und/oder flachen Plaques im Gesicht, v.a. auf den Wangen („Schmetterlingserythem“), im Dekolleté und Nacken (sog. „Shawl“-Zeichen) sowie auf den Streckseiten der Extremitäten und auf dem Handrücken (UV-exponierte Areale), meist mit leichter Schuppung. Mit der Zeit zeigen sich in den Arealen Hyper- und Hypopigmentierungen, Teleangiektasien und epidermale Atrophie (typische Poikilodermie, auch bei SLE). Weitere Zeichen sind flache Papeln über den proximalen interphalangealen und metacarpophalangealen Gelenken (Gottron-Papeln), dystrophes Nagelhäutchen mit Retraktionsschmerz (Keining-Zeichen), erweiterte Kapillaren mit kapillarmikroskopischen Auffälligkeiten im Nagelfalz (Sander, Sunderkotter et al. 2010), nicht vernarbende Alopezie und Photosensitivität.

Bei juveniler DM treten oft Kalzinosen auf.

Seltenere, aber teilweise typische Hautsymptome sind die sog. Mechanikerhände ("mechanic's hands") bei positiven anti-Synthetase Autoantikörpern, Raynaud Phänomen (v.a. bei positiven anti-SRP oder anti-Synthetase Autoantikörpern, juveniler DM, und bei Sklerodermie-Polymyositis Overlap Syndrom); streifige „flagellierte“ Erytheme, Poikilodermie am lateralen Oberschenkel, kutane Erosionen und Ulzerationen, exfoliative Erythrodermie, Pannikulitis, gingivale Telangiectasien, Pusteln an Ellenbogen und Knien, Lipoatrophie oder Vaskulitis der kleinen Gefäße (v.a. bei juveniler DM).

Im Unterschied zur DM ist bei SLE das Erythem meist rötlicher und mitunter schärfer abgesetzt, das periorbitale heliotropes Zeichen und auch die Ausdehnung auf die Streckseiten sind weniger ausgeprägt, Juckreiz ist selten, und auf den Fingerstreckseiten finden sich die Erytheme eher über den Fingergliedern als über den Gelenken (keine Gottron Papeln).

Bei einer Gruppe von Patienten mit Dermatomyositis sind die Hautsymptome das zum Hautarzt führende Symptom, da in diesen Fällen die Muskelschwäche offensichtlich weniger ausgeprägt ist oder erst später auftritt.

#### [ **Amyopathische DM**

In 5–20% der Fälle mit typischen Hauteffloreszenzen und einem mit DM vereinbaren histologischen Befund (bei gleichzeitigem Ausschluss eines LE) bleibt eine erkennbare klinische und laborchemische Muskelbeteiligung aus (keine Muskelschwäche, keine erhöhten Muskelenzyme) (el-Azhary and Pakzad 2002; Gerami, Schope et al. 2006; Bendewald, Wetter et

al. 2010). Ein Teil dieser Patienten mag im NMR Entzündungsherde aufweisen und in einer entsprechend gesteuerten Muskelbiopsie Zeichen einer Myositis (Lam, Chan et al. 1999), aber bei mehr als der Hälfte dieser Patienten fehlt auch ein auffälliger NMR Befund.

Hierfür wird der Begriff amyopathische DM oder „DM sine myositis“ verwandt. Bei Patienten mit dieser Ausschlussdiagnose sollte für mindestens 2 Jahre regelmäßig (alle 2–3 Monate) nach Muskelbeteiligung gefahndet werden (Zeichen für Muskelschwäche oder pathologische Serumspiegel für Muskelenzyme, ggf. NMR der potentiell befallenen Muskeln und bei Entzündungszeichen NMR-gesteuerte Muskelbiopsie). Nach 2 Jahren wird eine Myositis unwahrscheinlicher (Rockerbie, Woo et al. 1989).

**Differenzialdiagnostisch** zur Myositis ist an Muskeldystrophien, an toxische, infektiöse, metabolische oder endokrine Myopathien zu denken. Die CK-Aktivität erlaubt eine Abschätzung der aktuellen Muskelschädigung, da dieses Enzym bei Muskelfaserschädigung oder -untergang freigesetzt wird. Sowohl die BB- als auch die MM-Isoenzyme der CK können erhöht sein, bei floriden Myositiden bis zum 50-Fachen des oberen Normwertes. Bei Patienten mit IBM, bei Kindern mit DM und in Phasen von Inaktivität oder Remission werden jedoch häufig Normwerte gemessen. Im Rahmen der Therapie geht der Rückgang der CK-Aktivität und ggf. auch des CRP (mit geringerer Verlässlichkeit bei der IBM) oft der klinischen Besserung voraus.

## Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper

Antikörper haben einen zunehmend wichtigen Stellenwert, wobei man zwischen Myositis-assoziierten und Myositis-spezifischen Antikörpern unterscheidet (► Tab. 3). Während Myositis-assoziierte Antikörper bei Patienten mit Kollagenosen und begleitender entzündlicher Myopathie vorkommen, sind Myositis-spezifische Antikörper nur bei einem Teil der Patienten mit inflammatorischen Myopathien nachweisbar. Die häufigsten Autoantikörper bei Polymyositis sind Antisyntetase-Antikörper. Am besten charakterisiert ist Anti-Jo-1 (Antihistidinyl-tRNA-Synthetase). Das Vorkommen von Jo-1-Antikörpern ist charakteristisch beim Antisyntetase-Syndrom mit der Symptom-Konstellation Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis, Raynaud-Phänomen. Ein starker Hinweis für das Vorliegen einer Dermatomyositis sind Antikörper gegen Mi-2, die z.T. bei paraneoplastischen Dermatomyositiden sowie in hohen Titern auch bei juveniler DM vorliegen (die Antikörper sind allerdings nur in bis zu 35% der Fälle positiv). Bei der NM können bei einem großen Teil der Patienten Anti-SRP-(signal recognition peptide-)Antikörper nachgewiesen werden (Hengstman, ter Laak et al. 2006). Patienten, die eine Rhabdomyolyse und Paresen nach Statinexposition erleiden, entwickeln mitunter eine fortschreitende Nekrotisierende Myositis, die durch die Bildung von Auto-Antikörpern gegen die HMG-CoA-Reduktase induziert zu werden scheint (Mammen, Chung et al. 2011; Werner, Christopher-Stine et al. 2012). Darüber hinaus hat ein Drittel der Patienten mit einer Nekrotisierenden Myositis und Nachweis von HMG-CoA-Reduktase-Antikörpern zuvor keine Statinexposition gehabt (Mohassel and Mammen 2013). Bei der IBM ist kürzlich ein Antikörper gegen die im Muskel vorkommende zytosolische 5' Nukleotidase 1A demonstriert worden (Larman, Salajegheh et al. 2013; Pluk, van Hoeve et al. 2013). In diesen Publikationen sowie im eigenen Kollektiv sind 60% der IBM Patienten positiv

getestet worden. Dieser Antikörper kommt bisher nur relativ selten bei anderen Myositiden vor. Es ist jedoch zu erwarten, dass mit zunehmender Verfügbarkeit des Tests auch weitere Patienten mit anderen Myositissyndromen identifiziert werden.

Es muss jedoch betont werden, dass bis auf die Anti-Jo-1, -Mi-2 und -SRP-Antikörper die verfügbaren Myositis-spezifischen Antikörper (u.a. Anti-Ro(SS-A), -RNP, -ribosomal P, -Proteasomen-AK) leider für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sensibel oder spezifisch sind und die Verlässlichkeit hinsichtlich prognostischer Aussagen unzureichend ist. Ebenfalls nicht gebräuchlich sind Antikörpertiterverläufe zum Therapiemonitoring oder zur Frage des differenzialtherapeutischen Ansprechens. Trotzdem können Myositis-spezifische Antikörper und Myositis-assoziierte Antikörper in der Differenzialdiagnostik nützlich sein.

Die Bedeutung mancher Autoantikörper wird zwar wissenschaftlich zusehends untermauert, aber so lange ihre Bestimmung in der Routinediagnostik noch nicht erhältlich ist, kann sie nicht empfohlen werden. Die Bestimmung einiger dieser in der in der Routinediagnostik noch nicht bestimmten Autoantikörper wird von wissenschaftlichen Laboratorien (beispielsweise von der Oklahoma Medical Research Foundation; [www.omrf.org/research-faculty/core-facilities/clinical-immunology-laboratory/](http://www.omrf.org/research-faculty/core-facilities/clinical-immunology-laboratory/)) angeboten. Sie sollte aber vornehmlich wissenschaftlichen Fragestellungen dienen, und über ihre Qualität können die Autoren der Leitlinie keine Aussage machen. Einige der aufgeführten Antikörper – insbesondere auch der häufig mit einer paraneoplastischen DM assoziierte Anti-P155/140-AK bzw. Anti-TIF1 $\gamma$ -AK sowie Mup44-AK und HMG-CoA-Reduktase-AK können auch im deutschsprachigen Raum mittlerweile in kommerziellen Laboratorien bestimmt werden.



**Tabelle 3: Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper (Jordan B 2011) (Teil 1)**

Antikörper	Häufigkeit bei Myositis (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
<b>Myositis-spezifische Antikörper</b>			
Anti-ARS	30–40	intrazytoplasmatische Proteinsynthese	
Anti-Jo1	15–20	Histidyl-tRNA-Synthetase	70–96 % ILD, > 90 % IMM, 94 % Arthritis, 71 % Mechanikerhände, PM häufiger als DM
Anti-PL7	< 5	Threonyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, mindestens 2 Drittel Muskelbeteiligung, PM und DM gleich häufig
Anti-PL12	< 5	Alanyl-tRNA-Synthetase	90–100 % ILD, > 90 % MCTD, 32 % PM, 19 % DM, 58 % Arthritis, 16% Mechanikerhände
Anti-EJ	5–10	Glycyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD und Muskelschwäche, DM häufiger als PM
Anti-OJ	< 5	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, 57 % Muskelschwäche
Anti-KS	< 5	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	vorwiegend in Japan, 88 % ILD, 25 % Muskelschwäche
Anti-Ha (YRS)	< 1	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	ILD und Myositis
Anti-Zo	< 1	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	PM und progrediente ILD
Anti-tRNA (his)	7	tRNA (his)	bei einem Drittel Anti-Jo1-AK-positiver Patienten nachgewiesen, keine klinischen Unterschiede zu diesen
Anti-tRNA (ala)	1	tRNA (ala)	Koexistenz mit Anti-PL12-AK
Anti-Mi2	5–10	Helikase (NuRD-Komplex), Kerntranskription	Hautbeteiligung (mit Nagelveränderungen), seltener Malignome, 20–30 % DM, 4–10 % JDM, 1 % PM
Anti-P155/140 = Anti-TIF1-γ	20	P155, transcriptional intermediary factor 1-γ (TIF1-γ) Kerntranskription und zelluläre Differenzierung	50–75 % Malignome, seltener ILD, eher stärkere Hautbeteiligung (Ödeme, Ulzera), 13–21 % DM, 23–29 % JDM
Anti-p140 (Anti-MJ)	<5	Kernprotein NXP2, Kerntranskription und RNA-Metabolismus	JDM mit Kalzinose, bei Erwachsenen ILD
Anti-SRP	5	SRP, intrazytoplasmatische Proteintranslokation	Nekrotisierende Myositis, Anteile der PM
Anti-CADM140	5 50 (bei CADM)	melanoma differentiation associated gene 5 (MDA-5)	rasch progrediente interstitielle Lungenbeteiligung mit ungünstiger Prognose bei amyopathischer DM, ca. 20 % auch als DM
Anti-SAE	1 bis 5	SAE (SUMO-1 activating enzyme); posttranslationelle Modifikation	häufig mit initialer CADM, vermehrt Dysphagie
Anti-HMG-CoA-Reduktase	6	HMG-CoA-Reduktase	Bei Patienten mit Nekrotisierender Myositis, z.T. auch ohne vorherige Statinexposition (~1/3)
Mup44	60 bei IBM	zytosolische 5' Nukleotidase 1A	60% der Patienten mit IBM, selten bei anderen Myositiden

**Tabelle 3: Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper (Jordan B 2011) (Teil 2)**

Antikörper	Häufigkeit bei Myositis (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
<b>Myositis-assoziierte Antikörper</b>			
Anti-SSA/Ro	10–30	ribosomale Proteintranslation (Y1-Y5-RNP), 97 % der AK entsprechen Anti-Ro 52 kDa	30 % SLE, 60–90 % Sjögren-Syndrom, PM und DM 5–10 %, seltener autoimmune Hepatitis (Anti-Ro 60 kDa), 58 % Anti-Ro-52-kDa-positiver Patienten sind Anti-Jo1-positiv
Anti-SSB/La	5–14	RNA-Polymerase-III-Terminierungsfaktor	Sjögren-Syndrom, neonataler Lupus
Anti-U2RNP	15	U2 small nuclear RNP (pre mRNA splicing factor)	30 % Polymyositis-(SLE)-Sklerodermie-Overlap, MCTD
Anti-U1RNP	10	U1 small nuclear RNP (pre mRNA splicing factor)	95 % MCTD, 15 % Sklerodermie, 30 % SLE-Overlap
Anti-PmScl	8–10	Topoisomerase I, Exoribonuklease im Kernkomplex	25 % Polymyositis-Sklerodermie-Overlap in Europa (meist Anti-dsDNA-AK positive)
Anti-Ku	20–30	70–80 kDa katalytische Untereinheit mit DNA-abhängiger Kinaseaktivität (DNA-PK)	Polymyositis-Sklerodermie-Overlap in Japan; 80 % Raynaud-Syndrom, 50 % Myositis, 86 % Arthralgien, 35 % ösophageale Beteiligung, 40 % Lungenfibrose
Anti-U3RNP (Fibrillarin)	14	34-kDa-Protein in U3-RNP	Sklerodermie-Overlap (CREST-Syndrom)
<p><i>AK = Antikörper, CADM = klinisch amyopathische Dermatomyositis, DM = Dermatomyositis, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, IIM = idiopathische inflammatorische Myositis, IMM = immunmedierte Myositis, JDM = juvenile Dermatomyositis, MCTD = Mixed Connective Tissue Disease, PM = Polymyositis, SLE = systemischer Lupus erythematosus,</i></p>			

## Muskelbiopsie

Bei entsprechender klinischer Symptomatik und ggf. Veränderungen in Bezug auf die CK-Aktivität und das EMG ist die Muskelbiopsie die wichtigste Untersuchung zum Nachweis einer Myositis und zur diagnostischen Abgrenzung anderer neuromuskulärer Veränderungen (vgl. ► Tab. 2). Vorzugsweise sollte eine offene Biopsie eines klinisch mittelgradig betroffenen Muskels unter lokaler Anästhesie von Haut und Faszie durchgeführt werden. Um artifizielle Infiltrate zu vermeiden, sollte der Biopsatmuskel in den 2 Wochen vor der Biopsie nicht nadelmyografisch untersucht worden sein – es empfiehlt sich bei diesen meist symmetrischen Erkrankungen, die Gegenseite elektromyografisch zu untersuchen. Zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle kann in Zweifelsfällen die Durchführung eines MRT der Muskulatur sinnvoll sein. Der 192. ENMC International Workshop „Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies“ fand mit der Zielsetzung statt, die entscheidenden Variablen in Muskelbiopsien von Myositis-Patienten und deren qualitative und quantitative Evaluierung in der Routinehistopathologie zu identifizieren, um eine einheitliche Konsensusklassifikation und somit ein harmonisiertes Auswertungssystem zu etablieren (De Bleeker, Lundberg et al. 2013). Die Mehrzahl der Teilnehmer hielt eine Muskelbiopsie zur Diagnosefindung für unerlässlich, generell wurden H&E, COX/SDH, MHC-I Färbungen für essentiell gehalten; Trichrom, PAS, ATPase, NADH, MAC, CD8 und Makrophagen fakultativ. Einvernehmlich wurde entschieden, die pathologischen Merkmale in vier verschiedene Domänen zu unterteilen: (1) entzündliche Infiltrate, (2) vaskuläre Veränderungen, (3) Veränderungen der Muskelfasern und (4) des Bindegewebes.

Bei einer Dermatomyositis kann bei eindeutigem klinischen Befund (d.h. typischen Hautsymptomen, objektivierbarer Muskelschwäche und erhöhter CK, Adolase) auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden.

### **Technik der Muskelbiopsie (modifiziert nach (Kaufmann, Podda et al. 1992))**

Die Biopsie sollte aus einem klinisch leicht- bis mittelgradig betroffenen, insbesondere aber nicht schon zu stark atrophierten oder umgebauten Muskel entnommen werden. Ultraschall oder MRT können bei der Wahl des geeigneten Muskels helfen. In der Routine ist es üblich, an der rechtsseitigen Muskulatur zu elektromyografieren und die Biopsie kontralateral durchzuführen. In jedem Fall sollte nicht ein zuvor nadel-elektromyografisch untersuchter Muskel biopsiert werden. Bei Verdacht auf eine Myositis ist für die gewöhnlichen Fragestellungen eine differenzierte elektronenoptische und biochemische Zusatzbeurteilung nicht notwendig, sodass üblicherweise die Entnahme eines einzigen Faserbündels (2,5 cm x 0,5 cm x 0,5 cm Größe) ausreicht. Die Lokalanästhesieflüssigkeit darf nicht in den Muskel injiziert werden, Nach der etwa 4 cm langen Hautinzision wird die Muskelfaszie stumpf freigelegt und vorsichtig unter Schonung des Muskelgewebes durchtrennt. Am freiliegenden Muskelbündel wird das ausgewählte Faserbündel in Längsrichtung seitlich stumpf gelockert. An den beiden Biopsieendpolen lässt sich mit einem Deschamps-Haken ein Faden unter dem Bündel hindurchziehen und verknoten. Nach beidseitigem Abschneiden gewinnt man so ein geeignetes Muskelbiopsat. Das Muskelstück darf vorsichtig nur an den angeknöteten Fäden gehalten

werden, um Quetschartefakte durch Pinzetten zu vermeiden. Der evtl. notwendigen Hämostase folgt die Fasziennaht mit anschließendem Hautverschluss. Lokale postoperative Beschwerden sind möglich, der Eingriff kann ambulant durchgeführt werden.

## Muskel-MRT

Das Muskelödem, das die Entzündung begleitet, wird in den T2- und STIR-Sequenzen (short tau inversion recovery) als fokale oder diffus hyperintense Signalveränderung dargestellt (Reimers, Schedel et al. 1994), fettiger Muskelumbau erscheint hyperintens in der T1-Wichtung.

Das Muskel-MRT hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Dies gilt nicht nur für die Identifikation der optimalen Biopsiestelle, sondern auch für die diagnostische Einordnung (Schweitzer and Fort 1995) und das Therapiemanagement (Tomasova Studynkova, Charvat et al. 2007). In der sogenannten STIR-Sequenz sieht man verstärkte Signalintensitäten im Muskelgewebe, die mit Muskelnekrose, -degeneration und/oder -inflammation korrelieren (Adams, Chow et al. 1995). Deshalb wird dieser Befund in den gegenwärtigen Diagnosekriterien autoimmuner Myopathien berücksichtigt (Targoff, Miller et al. 1997); (Hoogendijk, Amato et al. 2004). Ebenfalls kann die Identifikation von Kontrastmittelaufnahme für die Beurteilung von Myositisaktivität bzw. Therapieerfolg relevant sein. Das MRT kann sehr gut den Fettersatz des Muskelgewebes im Rahmen von Umbauvorgängen darstellen. Insbesondere Muskelgruppen mit starkem fettigem Umbau lassen sich nur mit geringer Wahrscheinlichkeit durch immunsuppressive Therapiemaßnahmen bessern

## Hautbiopsie bei kutanen Symptomen im Sinne einer DM

Wenn mit DM vereinbare Hautsymptome vorliegen, sollte eine Hautbiopsie entnommen werden. Charakteristische Zeichen, die mit einer Dermatomyositis vereinbar (aber nicht pathognomonisch) sind, wären Atrophie der Epidermis, Degeneration der Basalmembranzone mit vakuolisierten basalen Keratinozyten, subepidemale, oft spärliches lymphozytäres Infiltrat (sog. Interfacedermatitis) und interstitielle Ablagerung von Mucin in der Dermis. Ähnliche histopathologische Veränderungen sieht man bei LE. Die sog. Gottronschen Papeln zeigen histologisch neben dem lichenoiden Infiltrat eher eine Akanthose als Atrophie der Epidermis.

## Tumorsuche

Etwa 30% aller Dermatomyositiden (DM) und 15% aller Polymyositiden (PM) sind tumorassoziiert (Hill, Zhang et al. 2001). In der Mehrzahl der Patienten wird die Tumordiagnose innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten der Myositis gestellt, allerdings kann ein Tumor auch zum Zeitpunkt des Auftretens oder bereits vor Auftreten der Myositis bestehen. Prinzipiell kann jede Art von Tumor eine paraneoplastische DM oder PM induzieren. Bei DM sind neben Ovarial-, Brust-, Bronchial-, Pankreas-, Magen- und Kolon-Karzinomen auch Non-Hodgkin-Lymphome beschrieben (Hill, Zhang et al. 2001), bei Patienten asiatischer Herkunft häufig auch Nasopharynx-Karzinome (Chen, Wu et al. 2010). Mit PM sind Bronchial- und Blasen-Karzinome sowie Non-Hodgkin Lymphome assoziiert (Hill, Zhang et al. 2001). Histologisch sind etwa 70%

der Tumoren Adenokarzinome (Hill, Zhang et al. 2001). Bei Patienten mit paraneoplastischer DM und PM sind üblicherweise die Haut- und Muskelsymptome ausgeprägter, der Beginn der Erkrankung akuter und einer Beteiligung der Schlund- und Zwerchfellmuskulatur sowie der distalen Extremitätenmuskulatur häufiger als bei nicht-paraneoplastischen Formen (Andras, Ponyi et al. 2008; Fardet, Dupuy et al. 2009).

Das Vorhandensein von myositis-spezifischen Antikörpern deutet per se auf ein geringes Malignom-Risiko hin. Im Gegensatz dazu finden sich gegen den „transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ “ (TIF1- $\gamma$ ) gerichtete sogen. anti-p155/140 Antikörper besonders häufig in „seronegativen“ Patienten mit paraneoplastischer Dermatomyositis und stellen damit den ersten serologischen Marker dar, der mit einer Sensitivität von etwa 70% und einer Spezifität von etwa 90% eine paraneoplastische Genese einer Dermatomyositis anzeigt (Targoff, Mamurova et al. 2006; Chinoy, Fertig et al. 2007; Selva-O'Callaghan, Trallero-Araguas et al. 2010). Diese Patienten bedürfen einer ausführlichen und ggf. regelmäßig wiederholten Tumorsuche mittels FDG-PET/CT oder CT von Thorax und Abdomen in Kombination mit gynäkologischer/urologischer Untersuchung (Selva-O'Callaghan, Grau et al. 2010).

Die paraneoplastische NM kommt in Assoziation mit gastrointestinalen Karzinomen, Pankreas-, Gallenblasen-, Lungen-, Brust-, Prostata- und Blasenkarzinomen vor (Levin, Mozaffar et al. 1998; Wegener, Bremer et al. 2010).

**Immunsuppressive Therapie bei Malignom:** Bei gleichzeitig vorliegendem Malignom sollte die immunsuppressive Therapie interdisziplinär abgestimmt werden (z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz, eines Tumor Boards o.ä.), aber sie sollte bei schwerer Myositis nicht verzögert werden. Wenn kein Tumor bekannt ist oder bei einem Tumorscreening kein Tumor entdeckt wurde, sollte keine Einschränkung bei der immunsuppressiven Therapie erfolgen, zumal, zumindest im Falle der Dermatomyositis, bislang nicht nachgewiesen wurde, dass das Tumorscreening die Überlebenszeit oder Prognose verbessert.

## Therapie

### Medikamentöse Therapie

#### Therapie der DM/PM

Die Behandlung der entzündlichen Myopathien erfolgt weitgehend empirisch, ein Cochrane-Review zur Therapie der DM/PM (Gordon PA 2012) konnte mangels qualitativ hochwertiger kontrollierter klinischer Studien nur insgesamt 10 Studien in die systematische Untersuchung einschließen.

Diese 10 eingeschlossenen von insgesamt 14 identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien untersuchten insgesamt 258 Patienten. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Funktions- bzw. Behinderungsskala der jeweiligen Studie nach mindestens 6 Monaten und eine

Verbesserung der Muskelkraft um mindestens 15% nach mindestens 6 Monaten Therapie im Vergleich zu zuvor. Sekundäre Endpunkte waren die Zahl der Schübe, die Zeit bis zum nächsten Schub, Remission und die Zeit bis zur Remission, sowie die kumulative Kortikosteroid-Dosis.

Sechs Studien verglichen verschiedene immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien mit Placebo. Von diesen zeigte eine Studie signifikante Verbesserungen der Muskelkraft durch IVIG über 3 Monate. Eine weitere Studie wies einen steroid-sparenden Effekt von Etanercept als sekundärem Endpunkt jedoch keinen Effekt hinsichtlich primärer Endpunkte nach. Die übrigen vier Studien untersuchten Plasmapherese und Leukapherese, Eculizumab, Infliximab und Azathioprin und erbrachten keinen signifikanten therapeutischen Effekt.

Vier Studien verglichen verschiedene immunsuppressive Strategien miteinander. Drei Studien (Azathioprin vs. Methotrexat, Ciclosporin vs. Methotrexat und Methotrexate i.m. vs. Methotrexate p.o. plus Azathioprin) zeigten keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsstrategien. Die vierte Studie verglich rekurrende orale Dexamethason-Pulstherapien mit täglicher Applikation von oralem Prednisolon und wies eine geringe mediane Dauer bis zum nächsten Schub bei insgesamt geringeren Nebenwirkungen des Dexamethason-Schemas im Vergleich zum Prednisolon-Schema nach. Alle Immuntherapie-Strategien wiesen Nebenwirkungen auf.

Insgesamt fehlen daher weiterhin hochqualitative Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von immuntherapeutischen Strategien in der DM/PM, sodass weiterhin keine evidenzbasierte Aussage zum Stellenwert immunsuppressiver Medikation getroffen werden kann – obgleich diese empirisch klar wirksam ist. Außerdem wurde in vorangegangenen Studien wenig zwischen Polymyositis und Dermatomyositis unterschieden, wodurch eine Wertung der Ergebnisse angesichts der möglichen pathophysiologischen Unterschiede erschwert wird.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass praktisch für alle bei Myositiden zur Anwendung kommenden Therapien keine Zulassungsstudien vorliegen und sie daher unter „off-label use“ fallen.

Pragmatisch unterscheidet man bei der Therapie der Myositiden nach Initialtherapie, Erhaltungstherapie und Langzeittherapie, wobei jeweils unterschiedliche Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (Schmidt and Vorgerd 2011).

### **[ Therapie der Hautsymptome der DM**

Die Hautsymptome der DM sprechen nicht regelmäßig auf die systemische Therapie der Myositis an. Häufig persistieren nach Ansprechen der Myositis die Effloreszenzen im Kopfbereich und der beeinträchtigende Juckreiz.

Bei der amyopathischen DM (DM sine Myositis) oder so lange bei Patienten allein die typische Hautsymptomatik einer DM mit entsprechendem histopathologischen Befund (und kein SLE) vorliegen, aber (noch) keine Muskelbeteiligung, sollten die Hautsymptome zunächst nicht Immunsuppressiv behandelt werden, während die anderen, u.g. systemischen Therapien (z.B. Hydroxychloroquin) angemessen sind.

Wegen der erhöhten UV-Empfindlichkeit wird zur Prophylaxe der Hautbeteiligung bei DM Sonnenschutz empfohlen (siehe Kapitel „Nicht medikamentöse Therapie“).

Zur lokalen Therapie der Hauteffloreszenzen werden topische Glukokortikoide (Fallberichte, Expertenmeinung) empfohlen; sie vermögen auch den häufigen Juckreiz zu lindern. Nur in wenigen Fällen wurden die Effloreszenzen unter einem topischen Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus 0.1%) besser ((Hollar and Jorizzo 2004); Fallserie mit deutlicher Besserung bei nur 2 von 6 Patienten).

Systemisch haben Antimalariamittel (z.B. Hydroxychloroquin (Quensyl)) eine Wirksamkeit gegen die Hautsymptome, auch wenn vorher angesetzte immunsuppressive Therapien nicht wirksam waren; die Myositis scheint durch Hydroxychloroquin nicht verbessert zu werden ((Woo, Callen et al. 1984); Fallserie, Hydroxychloroquin 200 mg, 1–2x täglich, Besserung bei allen 7 Patienten). Die Wirksamkeit kann durch Kombination von Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit Mepacrin verbessert werden ((Ang and Werth 2005); retrospektive Studie in der 7 von 17 Patienten allein durch Gabe von Antimalariamitteln nach 3 Monaten fast errscheinungsfrei wurden, 4 davon durch die Kombination mit 100 mg Mepacrin).

Wenn die Hautsymptome belastend und durch die genannten Therapien nicht ausreichend vermindert werden, können allein aus dermatologischen Gründen systemische Immunsuppressiva angewendet werden.

Von den zur Behandlung der Myositis eingesetzten Wirkstoffen ist für folgende eine Wirksamkeit auch gegen die Hauterscheinungen nachgewiesen worden: Glukokortikoide (wie auch bei Myositis langjährige Erfahrung ohne entsprechende Studie), Methotrexat ((Kasteler and Callen 1997); Fallserie), IVIG ((Dalakas, Illa et al. 1993); doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie), Mycophenolatmofetil ((Edge, Outland et al. 2006); Fallserie, Auftreten auch unerwünschter Nebenwirkungen), Rituximab ((Oddis, Reed et al. 2013); Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie, Design nicht optimal zur Beurteilung der Wirkung auf die Hautsymptome) und Stammzelltransplantation ((Wang, Zhang et al. 2011); Fallserie).

Die bei Kindern häufig auftretende kutane Kalzinose mag durch systemische Glukokortikoide (Stoßschema) in einigen Fällen verhinderbar sein (Paller 1996). Bestehende kutane Kalzinosen sprachen in manchen Fällen auf Diltiazem (5 mg/kg/Tag) und Pamidronat (4 mg/kg/Tag) an ((Oliveri, Palermo et al. 1996); Fallserie).

Es bleibt anzumerken, dass es in vielen Studien an einer validierten Methode fehlt, mit welcher die Aktivität der kutanen Beteiligung und ihr Ansprechen auf Therapien gemessen werden kann. Drei Methoden sind inzwischen entwickelt worden und sollten in kommenden Studien berücksichtigt werden: der „Dermatomyositis Skin Severity Index“ (DSSI; (Carroll, Lang et al. 2008)), der „Cutaneous Dermatomyositis Area and Severity Index“ (CDASI; (Gaines and Werth 2008)) und das „Cutaneous assessment tool in juvenile dermatomyositis“ (Huber, Lachenbruch et al. 2008).

## [ Initialtherapie

Glukokortikosteroide sind Mittel der ersten Wahl bei DM sowie PM und NM. Man beginnt akut mit 1–2 mg/kg KG für mindestens 2–4 Wochen bzw. bis zur klinischen Besserung; anschließend sollte die Dosis langsam bzw. bis zur alternierenden Verabreichung jeden zweiten Tag reduziert werden. Die meisten Patienten sprechen zwar zunächst gut an, allerdings wird im Verlauf zur Einsparung von Steroiden (und damit Nebenwirkungen) häufig die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums notwendig, besonders bei schweren Verlaufsformen. Bei ausgeprägter muskulärer Symptomatik wird von manchen Autoren eine initiale Steroidhochdosistherapie empfohlen (► Tab. 1.4).

## [ Immunsuppressiva

Für die Langzeittherapie sollte eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z.T. in Kombination mit Azathioprin, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1–3 Jahren oder länger durchgeführt werden (Bunch 1981). Diese im Prinzip bereits seit Jahrzehnten etablierten Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien. Größere randomisierte, placebokontrollierte Therapiestudien im heutigen Sinne wurden bislang kaum durchgeführt. Eine Osteoporoseprophylaxe, z. B. mit Kalzium und Vitamin D3, soll im Rahmen einer langfristigen Kortikoidgabe durchgeführt werden.

### **Azathioprin**

sollte in einer Dosierung bis 3 mg/kg KG bei besonders schweren Verlaufsformen, z. B. bei generalisierter Schwäche, Atemmuskulaturbeteiligung oder Schluckbeteiligung, schon initial additiv verabreicht werden, hat allerdings eine bekannte Latenz bis zum Wirkeintritt von 3–6 Monaten. Die Kombination von Kortikosteroiden mit Azathioprin ist die gebräuchlichste Kombination in der Therapie der PM/DM. Eine vorherige Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann durchgeführt werden, um genetisch bedingte Fehlmetabolisierungen einschätzen zu können; Gegenanzeige: Kombination mit Allopurinol.

### **Methotrexat**

ein Folsäure-Antagonist, wirkt in einer Dosierung von 7,5–25 mg/Woche schneller als Azathioprin, ist aber auch in einer höheren Toxizitätsklasse einzustufen. Als Nebenwirkung kommt es gelegentlich zu einer Pneumonitis, die schwer von einer interstitiellen Lungenbeteiligung bei z. B. Jo-1-Syndrom zu unterscheiden ist. Man sollte mit einer Einmalgabe von 7,5 mg/Woche p.o. beginnen, nach 3 Wochen kann die Dosis um 2,5 mg/Woche bis zu einer Zieldosis von 10–25 mg/Woche, je nach klinischer Symptomatik, gesteigert werden. Eine Maximaldosis von 25 mg pro Woche sollte nicht überschritten werden. Auf eine Folsäuresubstitution dosisäquivalent zur MTX-Dosis sollte geachtet werden. Eine Umstellung der p.o. Gabe auf s.c. Fertigspritzen führt oftmals zu besserer Verträglichkeit und Wirksamkeit.

### **Ciclosporin**

in einer Dosierung von 2,5–5 mg/kg KG/d, gegeben in 2 Dosen je nach Plasmaspiegel und Wirkung, wird bevorzugt bei der kindlichen DM als Reserve eingesetzt. Ciclosporin hemmt die T-Zell-Aktivierung und wird seit Langem zur Verhinderung der Transplantatabstoßung



angewendet. Die bei der Myositis verwendeten Dosierungen erfordern eine besonders gute Compliance des Patienten und regelmäßige Serumspiegel- und Nierenfunktionskontrollen aufgrund der variablen Resorption und der dosisabhängigen Nephrotoxizität, die meist erst ab Dosierungen von 5–6 mg/kg KG/d auftritt.

**Tabelle 4: Therapie der Myositiden (PM, NM, DM)**

Indikation	Medikament	Dosierung
<b>PM/NM/DM mit schwerer Manifestation</b>	Methylprednisolon i.v.	500 mg/d 3–5 Tage
<b>PM/NM/DM mit mäßigerer Ausprägung bzw. Fortsetzung nach i.v. Therapie bei schwerer Manifestation</b>	Prednison p.o.	initial: 1–2 mg/kg KG/d, nach Wirkeintritt: wöchentliche Reduktion um 5–10 mg der Tagesdosis bzw. nach „alternate day program“ Erhaltungsdosis: 5–10 mg/d bzw. 15–20 mg jeden 2. Tag
<b>PM/NM/DM mit schwerer Ausprägung zusätzlich zu Prednison oral</b>	Azathioprin p.o.	2–3 mg/kg KG/d (cave: Defizienz der Thiopurinmethyltransferase [TPMT]) Dosis entsprechend der Aktivität der TPMT anpassen
	Immunglobuline i.v.	0,4 g/kg KG/d über 5 Tage, Wiederholung alle 6–8 Wochen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik
<b>PM/NM/DM mit schwerer Ausprägung bzw. wenn therapierefraktär zusätzlich zu Prednison oral</b>	Methotrexat p.o.	initial: 7,5 mg/Woche Dosiserhöhung in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik nach 3 Wochen um 2,5 mg/Woche Zieldosis: 10–25 mg/Woche; Cave: Folsäuresubstitution
	Ciclosporin p.o.	2,5–5 mg/kg KG/d (entsprechend Plasmaspiegel und Wirkung)
	Mycophenolat p.o.	2 × 1 g/d (ca. 20 mg/kg KG) ggf. Plasmaspiegel (Through-Spiegel): 1–2 mg/l
	Cyclophosphamid p.o.	1–2 mg/kg KG/d
	Cyclophosphamid i.v.	0,5–1,0 g/m <sup>2</sup> KO initial alle 4 Wochen, im Verlauf Intervall strecken
	Rituximab i.v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung ggf. nach 6–9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen und Zahl der B Zellen im Blut
<b>PM/NM/DM mit extramuskulärer Organmanifestation</b>	Cyclophosphamid p.o.	1–2 mg/kg KG/d
	Cyclophosphamid i.v.	0,5–1,0 g/m <sup>2</sup> KO initial alle 4 Wochen, im Verlauf Intervall strecken
	Rituximab i.v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung ggf. nach 6–9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen und Zahl der B Zellen im Blut
<b>schwerste therapieresistente PM/NM/DM mit/ohne extramuskuläre Organmanifestation</b>	alternative Behandlungsoptionen bzw. individuelle Heilversuche (z. B. Rituximab, TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Antagonisten, Tacrolimus/FK507, Alemtuzumab, autologe Stammzelltransplantation)	

Vorbestehende Nierenerkrankungen und arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko einer Nierenschädigung durch Ciclosporin. Zudem treten Gingiva-Hyperplasien und Hypertrichosen als Nebenwirkungen auf.

### **Cyclophosphamid**

(1–2 mg/kg KG/d p.o. oder 0,5–1,0 g/m<sup>2</sup> i.v. Bolus) kommt bei der DM/PM/NM nur bei Versagen der herkömmlichen Therapie oder bei Anti-Synthetase-Syndromen mit Begleitalveolitis zur Anwendung (Riley, Maillard et al. 2004); (Schnabel, Hellmich et al. 2005); Übersicht bei (De Vita and Fossaluzza 1992).

### **Mycophenolatmofetil**

Jüngere Fallberichte schildern auch eine erfolgreiche Behandlung therapierefraktärer Myositiden mit Mycophenolatmofetil (2 g/d) (z. B. (Majithia and Harisdangkul 2005); (Schneider-Gold C 2006); Übersicht bei (Chaudhry, Cornblath et al. 2001). Diese Substanz blockiert die Purinsynthese selektiv in Lymphozyten und hemmt dadurch deren Proliferation. Wichtigste Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhö, hämolytische Anämie und Ödeme. Mycophenolatmofetil ist eine Option beim Versagen von Azathioprin oder dadurch eintretender toxischer Leberschädigung. In der Transplantationsmedizin wurde Mycophenolatmofetil zunehmend gegenüber Azathioprin bevorzugt. Vor kurzem wurde bei nierentransplantierten Patientinnen eine erhöhte Missbildungsrate bei Behandlung mit Mycophenolatmofetil in der Schwangerschaft registriert (**cave:** Kontraindikation bei Frauen ohne hinreichende Kontrazeption!). Mit erhöhter Aufmerksamkeit wurden bei stark immunsupprimierten Patienten insbesondere mit einem SLE einzelne Fälle einer PML beobachtet (Roche Pharma AG 2008). Auch ein Fall eines primären ZNS-Lymphoms bei einem Patienten unter Therapie mit Mycophenolatmofetil wurde berichtet (Vernino, Salomao et al. 2005).

### **Rituximab**

Bei therapierefraktären Fällen, experimentell und im Rahmen klinischer Studien, wurden und werden auch Anti-CD-20-Antikörper (Rituximab) angewendet. Der Nutzen dieser Therapieformen für den Patienten ist trotz Vorliegens der randomisierten, kontrollierten RIM-Studie (Oddis, Reed et al. 2013) auf Grund erheblicher Mängel nicht abschließend zu beurteilen. Neben dieser klinischen Studie sind weitere aktuelle Fallserien bzw. retrospektive Untersuchungen zu Rituximab bei der Myositis kürzlich erschienen (Basnayake, Cash et al. 2013; Munoz-Beamud and Isenberg 2013; Unger, Kampf et al. 2014). Zusammen mit früheren Daten und den Erfahrungen der Autoren spricht vieles für einen positiven Effekt von Rituximab bei sonst therapierefraktären Myositiden. Es sollte das „immunologische Schema“ mit 2 x 1000 mg i.v. im Abstand von 14 Tagen verwendet werden. Falls aufgrund des klinischen Verlaufes notwendig, kann eine erneute Gabe nach ca. 6–9 Monaten erfolgen. Vorab sollte eine Quantifizierung der B-Zellen mittels Durchflusszytometrie des Blutes erfolgen, da eine länger anhaltende oder sogar dauerhafte Depletion dieser Zellen möglich ist und somit eine erneute Therapie verzichtbar wäre. Es sei im Zusammenhang mit dem Off-Label-Status der Substanzen darauf hingewiesen, dass für die monoklonalen Antikörper Rituximab und Alemtuzumab Todesfälle infolge opportunistischer Infektionen (PML, Rituximab) sowie idiopathischer

thrombozytopenischer Purpura (ITP, Alemtuzumab) berichtet wurden (Carson, Evens et al. 2009).

### **Zukünftige Immuntherapien**

Mit dem IFN- $\alpha$ -Blocker Sifalimumab wurde eine erste Konzeptstudie (Phase 1b) bei Patienten mit PM oder DM durchgeführt (Guo, Higgs et al. 2014; Higgs, Zhu et al. 2014). Es konnte demonstriert werden, dass IFN- $\alpha$ -abhängige Mediatoren im Blut und Muskel reduziert wurden. Nachfolgende, größere Studien sind notwendig, um den klinischen Erfolg belegen zu können. Mit dem TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Antagonisten Etanercept zeigte sich bei der juvenilen therapierefraktären DM keine Verbesserung, sondern bei einigen Patienten sogar eine Verschlechterung (Rouster-Stevens, Ferguson et al. 2014). Hierzu passt eine retrospektive Literaturanalyse von 13 Publikationen mit insgesamt 20 Fällen von einer neu entstandenen DM/PM nach der Behandlung mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (Brunasso, Aberer et al. 2014).

### **[ Intravenöse Immunglobuline**

Bei Patienten, die auf Kortikosteroide/Azathioprin nicht ansprechen, ist ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg: 1–2g/kg KG alle 1–2 Monate) gerechtfertigt. Vom gemeinsamen Bundesausschuss wurde 2013 beschlossen, dass diese Behandlung als Add-on-Therapie im Off-Label-Verfahren ordnungsfähig ist. Ein überzeugender Effekt der IVIG-Therapie wurde bisher vor allem für die DM gezeigt (Dalakas, Illa et al. 1993). Bei der juvenilen DM werden Immunglobuline häufig früh angewendet um potenziell nebenwirkungsreiche immunsuppressive Strategien zu vermeiden, der Erfolg ist allerdings nicht verlässlich (Stringer and Feldman 2006). Publikationen zeigen, dass Immunglobuline auch bei therapieresistenter PM angewandt werden sollten (Cherin, Pelletier et al. 2002), als primäre Therapie sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich (zu Wirkmechanismen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der IVIG-Therapie siehe (Dalakas 2004; Saito, Koike et al. 2008; Miyasaka, Hara et al. 2012).

### **[ Erhaltungstherapie**

Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie sollte spätestens nach 6 Monaten eine Dosisreduktion der Glukokortikosteroide unter die Cushing-Schwelle angestrebt werden. Eine alternierende Verabreichung wird z.T. präferiert (Gabe jeden zweiten Tag). Immunsuppressiva (vgl. ► Tab. 4) sollten im Verlauf additiv gegeben werden, wenn nach 3 Monaten die Steroiddosis noch deutlich über der Cushing-Schwelle liegt und eine weitere Reduktion nicht ohne die Gefahr eines Rezidivs möglich erscheint (Schmidt and Vorgerd 2011).

Als Mittel sollte hier Azathioprin gewählt werden. Methotrexat wird bei der kindlichen DM gegenüber Azathioprin bei normaler Nierenfunktion bevorzugt.

### **[ Langzeittherapie**

Nach Erreichen einer klinischen Stabilisierung ist in der Regel eine niedrig dosierte Langzeittherapie, meist als Kombination aus Glukokortikosteroid und Immunsuppressivum, notwendig. Zur Rezidivprophylaxe wird diese Behandlung meist für 1–3 Jahre, ggf. auch länger durchgeführt. Während der Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden kann es zum

erneuten Auftreten von Muskelschwäche bei normaler oder unveränderter CK-Aktivität kommen als Ausdruck einer möglichen Steroidmyopathie. Diese kann schwer von den initialen Symptomen zu unterscheiden sein und wird zusätzlich durch den Einfluss von Immobilisation und begleitender systemischer Erkrankung verstärkt. In diesen Fällen sollte eine probatorische Reduktion der Glukokortikoiddosis unter sorgfältiger klinischer Überwachung erwogen werden. CK- und CRP-Anstieg sowie pathologische Spontanaktivität im EMG sprechen gegen eine Steroidmyopathie, ggf. sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden, um z.B. eine Muskeldystrophie mit Begleitmyositis zu identifizieren. Das Vorliegen einer Steroidmyopathie ist jedoch bei ansonsten fehlenden Zeichen einer iatrogenen Cushing-Symptomatik (z.B. Osteoporose, cushingoider Phänotyp) eher unwahrscheinlich. Ebenso muss zwischen noch vorhandener Prozessaktivität und einem Defektsyndrom nach ausgebrannter DM/PM/NM unterschieden werden.

Probleme bei der Therapie treten erfahrungsgemäß dann häufig auf, wenn zwar viele verschiedene Substanzen versucht werden, keine aber in ausreichender Dauer und Dosierung verabreicht wird. Die Abmilderung der bekannten Nebenwirkungen einer Langzeit-Glukokortikoidtherapie (z.B. Osteoporose) kann durch Substitution von Kalzium und Vitamin D erreicht werden. Glukokortikoide allein haben keine ulzerogene Potenz, erst in der Kombination mit traditionellen NSAR kann es zu Ulkusbildungen kommen und dann ist eine Prophylaxe mit Protonenpumpenblockern bzw. Antazida, H<sub>2</sub>-Blockern u.a. zu empfehlen.

## Therapie der IBM

Insgesamt ist die IBM als weitgehend therapierefraktär einzustufen. Glukokortikosteroide und Immunsuppressiva haben sich empirisch mit wenigen Ausnahmen als unwirksam erwiesen, kontrollierte Studien liegen jedoch weder zur Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden noch zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen immunsuppressiven Substanzen vor. Insgesamt wird das Ansprechen der IBM auf eine immunsuppressive Therapie bis heute kontrovers diskutiert, jedoch halten einige Autoren einen Therapieversuch mit Glukokortikosteroiden über bis zu 6 Monate für gerechtfertigt (Mastaglia and Zilko 2003).

Immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Strategien sollten nicht zur Therapie eingesetzt werden, wie eine Reihe von negativen bzw. wenig ermutigenden Studienberichten inzwischen belegen: kontrollierte Studien mit Interferon- $\beta$  (Sekul, Chow et al. 1997); (Dalakas, Koffman et al. 2001) (Muscle Study Group 2001); (Muscle Study Group 2004) oder 48 Wochen Therapie mit Methotrexat (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891>).

Eine placebokontrollierte Pilotstudie mit **Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)** und Methotrexat über 12 Monate bei 10 Patienten zeigte eine gleich bleibende Muskelkraft in der ATG/MTX-Gruppe gegenüber einer Verschlechterung von 15% in der Placebogruppe. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine Anwendung bei „jungen“ IBM-Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf wird von den Autoren postuliert (Lindberg, Trysberg et al. 2003).

Eine kontrollierte Pilotstudie bei 19 IBM-Patienten mit **Oxandrolon**, einem synthetischen Androgen, zeigte unter Kurzzeitsupplementation allenfalls einen grenzwertigen Effekt hinsichtlich der Muskelkraft (Rutkove, Parker et al. 2002).

**Mycophenolatmofetil** (2 g/d) zeigte bei 1 von 3 publizierten Patienten eine milde passagere Wirksamkeit (Chaudhry, Cornblath et al. 2001); (Mowzoon, Sussman et al. 2001).

**Alemtuzumab**, ein monoklonaler Antikörper, richtet sich gegen CD52, ein Zelloberflächenmolekül auf verschiedenen Immunzellen (insbesondere T-Zellen, B-Zellen, DC) und induziert eine Art selektive Immundepletion. Alemtuzumab wurde in einer klinischen Studie bei der IBM an 13 Patienten geprüft. Klinisch hatte diese B- und T-Zell-Depletion einen zwar signifikanten, jedoch nur kurzzeitigen positiven Effekt auf die Kraft und die T-Zell-Infiltration im Muskel (Dalakas, Rakocevic et al. 2009). Es erscheint den Autoren zu früh, um diese immunologisch hoch invasive, potenziell sehr nebenwirkungsreiche Therapie zu befürworten, bevor eine placebokontrollierte Studie vorliegt.

Für **IVIG** gibt es widersprüchliche Berichte. Dalakas et al. konnten eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in einer kontrollierten Studie mit 10 IBM-Patienten belegen; bei 6 der Patienten, aber nicht in der gesamten Behandlungsgruppe, zeigte sich auch eine funktionelle Besserung hinsichtlich Muskelkraft und Alltagsaktivitäten (Dalakas, Sonies et al. 1997). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte bei 22 IBM-Patienten im Verlauf eines Jahres eine signifikante Besserung der Fähigkeit zu Alltagsaktivitäten von 11% bei gleich bleibender Muskelkraft erreicht werden (Walter, Lochmuller et al. 2000). Hingegen zeigte die Kombination von Steroiden und IVIG in einer kontrollierten Studie bei 36 IBM-Patienten keine Wirksamkeit (Dalakas, Koffman et al. 2001). Bei allen vorgenannten Studien mit IVIG bei der IBM besteht das Problem einer zu kurzen Therapiedauer von z. B. lediglich 3 Monaten. Hierdurch ist die Aussagefähigkeit dieser Studien klar begrenzt (Gordon PA 2012). Ein individuelles, bisher für den einzelnen Patienten nicht vorhersehbares, zumindest zeitweises therapeutisches Ansprechen auf IVIG ist durch Expertenmeinungen, Fallberichte bzw. retrospektive Analysen weltweit mehrfach beobachtet und auch kürzlich wieder beschrieben worden (Dobloug, Walle-Hansen et al. 2012; Recher, Sahrbacher et al. 2012). Auch für die subkutane Anwendung von Immunglobulin G wurde eine positive Wirkung auf die Dysphagie in einem Fallbericht demonstriert (Pars, Garde et al. 2013).

Abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf erscheint daher ein Therapieversuch mit IVIG über 6 Monate sinnvoll. Nach 6 Monaten sollte der Therapieerfolg klinisch (Besserung, Stabilisierung oder weitere Progression) beurteilt werden, um eine Entscheidung über das Weiterführen der Therapie treffen zu können. Insbesondere eine Verbesserung der Schluckfunktion und die Verzögerung des Gehverlustes sind primäre Therapieziele.

Obwohl die Lebenserwartung bei IBM nicht wesentlich verkürzt ist, darf nicht vergessen werden, dass die Lebensqualität im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch Ateminsuffizienz, Schluckstörungen, Aspiration und Kachexie schwer beeinträchtigt sein kann (Benveniste, Guiguet et al. 2011; Cox, Titulaer et al. 2011). Die konsequente symptomatische Therapie hat

deswegen in der Spätphase allergrößte Bedeutung. Gegebenfalls sollte (rechtzeitig!) ein integratives palliatives Behandlungskonzept implementiert werden (Hohlfeld 2011).

## Laufende Studien und experimentelle -Therapieoptionen bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien

Eine Reihe neuer Therapien mit monoklonalen Antikörpern wird momentan innerhalb klinischer Studien untersucht (Carstens and Schmidt 2014): Bisher sind bereits erste Daten kleinerer Pilotstudien publiziert worden (siehe oben „Was gibt es Neues?“) und weitere Daten von kontrollierten Studien werden erwartet.

Unter Federführung der Karolinska-Universität ist eine Konzeptstudie mit dem IL-1 $\beta$ -Blocker Anakinra bei 15 Patienten mit PM/DM/IBM durchgeführt worden (Zong, Dorph et al. 2014). Einige Patienten zeigten eine klinische Besserung und einige Immunmarker wurden herunterreguliert. In einer anderen kleinen Studie an 4 Patienten mit IBM wurde mit dem gleichen Medikament kein positiver Effekt nachgewiesen (Kosmidis, Alexopoulos et al. 2013). Eine Behandlung mit IL-1 $\beta$ -Blockern kann bisher nicht befürwortet werden, jedoch wäre eine größere Studie zum Beispiel auch mit der möglicherweise potenteren Substanz Canakinumab wünschenswert.

Bei 2 Patienten mit therapierefraktärer PM war die Blockade von IL-6 mittels Tocilizumab klinisch effektiv (Narazaki, Hagihara et al. 2011).

Bezüglich der degenerativen Komponente bei der IBM ist eine Pilotstudie mit Lithium, das unter anderem die entzündlich bedingt hochregulierte GSK-3 $\beta$  blockieren kann, vor kurzer Zeit abgeschlossen worden. Eine zweite Pilotstudie mit Arimoclomol, ein Molekül das zur Verbesserung der Chaperon-Aktivität bei ALS entwickelt wurde, wurde in London und Kansas durchgeführt.

## Nicht medikamentöse Therapie

Untersuchungen an bislang kleinen Patientengruppen deuten darauf hin, dass Myositis-Patienten von körperlichem Training profitieren können. So zeigten DM- und PM-Patienten mit stabilisiertem Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Training eine signifikante Zunahme von Kraft und Ausdauer durch Fahrradergometer-, Step-Training oder ein zu Hause durchführbares Übungsprogramm (Wiesinger, Quittan et al. 1998a); (Wiesinger, Quittan et al. 1998b); (Alexanderson and Lundberg 2005). Ein Übersicht über die Datenlage findet sich bei (Alexanderson and Lundberg 2012). Die Autoren wiesen darauf hin, dass „konzentrische“, d.h. den Muskel verkürzende Übungen ungefährlicher seien als „exzentrische“, den Muskel dehnende Übungen, die zu Muskelschmerzen, CK-Erhöhungen und vermehrter Entzündungsaktivität führen können. Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchungen durch die geringe Anzahl der Studienpatienten und die relativ kurze Beobachtungsdauer. Außer in den allerersten Krankheitstagen wird keine Ruhigstellung von Myositis-Patienten mehr empfohlen. Eine regelmäßige Physiotherapie sollte essenzieller Bestandteil der Therapie chronischer Myositiden sein.

Eine Besserung der Kraft konnte auch bei 10 DM/PM-Patienten durch ein zuhause durchführbares Übungsprogramm (Alexanderson 2005) sowie bei 5 IBM-Patienten durch kontrollierte Widerstandsübungen erzielt werden (Spector, Lemmer et al. 1997). Neue Daten demonstrieren, dass auch ein aerobes Training zu einer Verbesserung der Muskelkraft bei der IBM beitragen kann (Johnson, Collier et al. 2009).

Ein Cochrane-Review (Voet, van der Kooi et al. 2013) ergab keinen Anhalt für eine nachteilige Wirkung aeroben Trainings bei Patienten mit DM/PM. Es existiert jedoch keine hinreichende auf randomisierten, kontrollierten Studien basierende Evidenz für einen vorteilhaften Effekt solcher Übungen. Obschon die Evidenzlage daher zusammengenommen als niedrig angesehen werden muss, stellt die Durchführung von Maßnahmen zur Verbesserung der Muskelkraft, auch unter rehabilitativen Bedingungen, aus unserer Sicht eine Möglichkeit der Stabilisierung des Krankheitsverlaufes dar. Aus diesem Grund muss auch die regelmäßige Durchführung von Physiotherapie aus unserer Sicht befürwortet werden.

Der Einsatz des Nahrungsergänzungsmittels Kreatinmonohydrat, das bei Gesunden und Personen mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zur vorübergehenden Kraftsteigerung führen kann, ist bislang bei Myositis-Patienten wenig erprobt. Tarnopolsky und Martin (Tarnopolsky and Martin 1999) führten eine offene und kontrollierte Studie mit 81 Patienten durch, worunter sich einige Myositis-Patienten befanden. Diese erhielten Kreatinmonohydrat zur Nahrungsergänzung (10 g Kreatinmonohydrat täglich für 5 Tage, anschließend 5 g/d für weitere 5 Tage. Beschrieben wurde eine – unabhängig von der Art der neuromuskulären Erkrankung – signifikante, ca. 10-%ige Kraftzuwachsrate nach Kreatingabe (Tarnopolsky and Martin 1999). Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Blindung nur eingeschränkt zu verwerten.

Patienten mit DM sollen wegen der Photosensitivität Sonnenschutz betreiben, d.h. Sonnenschutzpräparate mit hohem Lichtschutzfaktor, v.a. aber in ausreichender Menge auftragen, in der Sonne langärmelige Kleidung und Kopfbedeckung tragen und direkte Sonnenexposition in der Zeit von 11 bis 15 Uhr meiden.

## Unwirksame Therapien

Obwohl Kasuistiken und offene Therapiestudien positive Effekte der Plasmapherese bei inflammatorischen Myopathien beschreiben, konnte eine placebokontrollierte Studie mit 39 Patienten in 3 Therapiearmen weder bei der Plasma- noch bei der Leukapherese einen positiven Effekt nachweisen (Miller, Leitman et al. 1992). Ebenso stellt die Ganzkörperbestrahlung keine geeignete Methode dar (Dalakas MC Stoneham: Butterworth 1981).



## Versorgungskoordination

Wesentliche Teile der Diagnostik und Therapie von Myositiden können im ambulanten Bereich vorzugsweise im Rahmen eines Neuromuskulären Zentrums abgewickelt werden. Bei schwerer klinischer Betroffenheit ist aber häufig die stationäre Versorgung zur Diagnose bzw. differenzialdiagnostischen Einordnung und Therapie sinnvoll und notwendig. Die einbezogenen Fachdisziplinen neben der Neurologie sind die internistische Rheumatologie, die Dermatologie, seltener die Pulmonologie. Zwischen diesen Beteiligten muss außerdem die Hilfsmittelversorgung der Patienten koordiniert werden.

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. R. Dengler, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover  
Prof. Dr. T. Dörner, Med. Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin  
Prof. Dr. R. Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Prof. Dr. A. Melms, Medical Park Bad Rodach und Neurologische Klinik, Universität Erlangen  
Dr. Nico M., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster  
PD Dr. Al. Nast, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Berlin  
Prof. Dr. K. Rösler, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Bern  
Prof. Dr. J. Schmidt, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen  
Prof. Dr. Dr. M. Sinnreich, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel  
Prof. Dr. C. Sunderkötter, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Münster  
Prof. Dr. M. C. Walter, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München  
PD. Dr. J. Wanschitz, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck  
Prof. Dr. H. Wiendl, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster  
Prof. Dr. M. Worm, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Berlin

### **Federführend**

Prof. Dr. H. Wiendl, Klinik für Neurologie, Albert-Schweitzer-Campus 1. Gebäude A 10, 48149 Münster, Tel. 0251/83-46810, Fax 0251/83-46812, E-Mail: heinz.wiendl@ukmuenster.de

### **Als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.**

Herr H. Ganter, Bundesgeschäftsführer, und Prof. Dr. Reinhard Dengler, stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

### **Als Vertreter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e.V.**

Prof. Dr. C. Sunderkötter, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Prof. Dr. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Berlin

## Literatur

- [ Adams, E. M., C. K. Chow, et al. (1995). "The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings." *Radiographics* 15(3): 563–574.
- [ Aggarwal, R., A. Bandos, et al. (2014). "Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis." *Arthritis Rheumatol* 66(3): 740–749.
- [ Airio, A., H. Kautiainen, et al. (2006). "Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients." *Clin Rheumatol* 25(2): 234–239.
- [ Alexanderson, H. (2005). "Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies." *Curr Rheumatol Rep* 7(2): 115–124.
- [ Alexanderson, H., M. Del Grande, et al. (2014). "Patient-reported outcomes and adult patients' disease experience in the idiopathic inflammatory myopathies. report from the OMERACT 11 Myositis Special Interest Group." *J Rheumatol* 41(3): 581–592.
- [ Alexanderson, H. and I. E. Lundberg (2005). "The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies." *Curr Opin Rheumatol* 17(2): 164–171.
- [ Alexanderson, H. and I. E. Lundberg (2012). "Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies." *Curr Opin Rheumatol* 24(2): 201–207.
- [ Amato, A. A. and R. J. Barohn (2009). "Inclusion body myositis: old and new concepts." *J Neurool Neurosurg Psychiatry* 80(11): 1186–1193.
- [ Amato, A. A. and R. C. Griggs (2003). "Treatment of idiopathic inflammatory myopathies." *Curr Opin Neurol* 16(5): 569–575.
- [ Andras, C., A. Ponyi, et al. (2008). "Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study." *J Rheumatol* 35(3): 438–444.
- [ Ang, G. C. and V. P. Werth (2005). "Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study." *Arch Dermatol* 141(7): 855–859.
- [ Askanas, V. and W. K. Engel (2007). "Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis." *Curr Opin Rheumatol* 19(6): 550–559.
- [ Badrising, U. A., M. Maat-Schieman, et al. (2000). "Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study." *Neurology* 55(9): 1385–1387.
- [ Badrising, U. A., G. M. Schreuder, et al. (2004). "Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis." *Neurology* 63(12): 2396–2398.
- [ Basnayake, C., K. Cash, et al. (2013). "Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series." *Clin Rheumatol*.
- [ Bendewald, M. J., D. A. Wetter, et al. (2010). "Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota." *Arch Dermatol* 146(1): 26–30.
- [ Benveniste, O., M. Guiguet, et al. (2011). "Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis." *Brain* 134(Pt 11): 3176–3184.
- [ Breithaupt, M. and J. Schmidt (2013). "Update on treatment of inclusion body myositis." *Curr Rheumatol Rep* 15(5): 32–9.

- [ Brulhart, L., J. M. Waldburger, et al. (2006). "Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome." *Ann Rheum Dis* 65(7): 974–975.
- [ Brunasso, A. M., W. Aberer, et al. (2014). "New onset of dermatomyositis/polymyositis during anti-TNF-alpha therapies: a systematic literature review." *ScientificWorldJournal* 2014: 179180.
- [ Bunch, T. W. (1981). "Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup." *Arthritis Rheum* 24(1): 45–48.
- [ Carroll, C. L., W. Lang, et al. (2008). "Development and validation of the Dermatomyositis Skin Severity Index." *Br J Dermatol* 158(2): 345–350.
- [ Carson, K. R., A. M. Evens, et al. (2009). "Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project." *Blood* 113(20): 4834–4840.
- [ Carstens, P. O. and J. Schmidt (2014). "Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances." *Clin Exp Immunol* 175(3): 349–358.
- [ Catalan, M., A. Selva-O'Callaghan, et al. (2014). "Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM)." *Autoimmun Rev* 13(4-5): 363–366.
- [ Chahin, N. and A. G. Engel (2008). "Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM." *Neurology* 70(6): 418–424.
- [ Chaudhry, V., D. R. Cornblath, et al. (2001). "Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases." *Neurology* 56(1): 94–96.
- [ Chen, Y. J., C. Y. Wu, et al. (2010). "Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan." *Arthritis Res Ther* 12(2): R70.
- [ Cherin, P., S. Pelletier, et al. (2002). "Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients." *Arthritis Rheum* 46(2): 467–474.
- [ Chevrel G, G. N., Hohlfeld R (2002). "Myositis: Diagnosis and management." *Pract Neurol* (1): 4–11.
- [ Chiappetta, N., J. Steier, et al. (2005). "Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis." *J Clin Rheumatol* 11(5): 264–266.
- [ Chinoy, H., N. Fertig, et al. (2007). "The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis." *Ann Rheum Dis* 66(10): 1345–1349.
- [ Chinoy, H., J. A. Lamb, et al. (2009). "An update on the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathies: major histocompatibility complex and beyond." *Curr Opin Rheumatol* 21(6): 588–593.
- [ Chung, L., M. C. Genovese, et al. (2007). "A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis." *Arch Dermatol* 143(6): 763–767.
- [ Cooper, M. A., D. L. Willingham, et al. (2007). "Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients." *Arthritis Rheum* 56(9): 3107–3111.
- [ Cox, F. M., M. J. Titulaer, et al. (2011). "A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities." *Brain* 134(Pt 11): 3167–3175.
- [ Cox, F. M., J. J. Verschuuren, et al. (2009). "Detecting dysphagia in inclusion body myositis." *J Neurol* 256(12): 2009–2013.
- [ Dalakas, M. C. (2004). "Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases." *JAMA* 291(19): 2367–2375.

- [ Dalakas, M. C. (2006). "Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies." *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4): 219–227.
- [ Dalakas, M. C. (2006). "Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies." *Nat Clin Pract Neurol* 2(8): 437–447.
- [ Dalakas MC, E. W. (Stoneham: Butterworth 1981). "Total body irradiation in the treatment of intractable polymyositis and dermatomyositis." Dalakas MC, ed. *Polymyositis and Dermatomyositis*: 281–291.
- [ Dalakas, M. C. and R. Hohlfeld (2003). "Polymyositis and dermatomyositis." *Lancet* 362(9388): 971-982.
- [ Dalakas, M. C., I. Illa, et al. (1993). "A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis." *N Engl J Med* 329(27): 1993–2000.
- [ Dalakas, M. C., B. Koffman, et al. (2001). "A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM." *Neurology* 56(3): 323–327.
- [ Dalakas, M. C., G. Rakocevic, et al. (2009). "Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis." *Brain* 132(Pt 6): 1536–1544.
- [ Dalakas, M. C., B. Sonies, et al. (1997). "Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study." *Neurology* 48(3): 712–716.
- [ De Bleeker, J. L., I. E. Lundberg, et al. (2013). "193rd ENMC International workshop Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 30 November - 2 December 2012, Naarden, The Netherlands." *Neuromuscul Disord* 23(11): 945–951.
- [ De Vita, S. and V. Fossaluzza (1992). "Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature." *Acta Neurol Belg* 92(4): 215–227.
- [ Dinh, H. V., C. McCormack, et al. (2007). "Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases." *J Am Acad Dermatol* 56(1): 148–153.
- [ Dobloug, C., R. Walle-Hansen, et al. (2012). "Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients." *Clin Exp Rheumatol* 30(6): 838–842.
- [ Edge, J. C., J. D. Outland, et al. (2006). "Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis." *Arch Dermatol* 142(1): 65–69.
- [ el-Azhary, R. A. and S. Y. Pakzad (2002). "Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases." *J Am Acad Dermatol* 46(4): 560–565.
- [ Engel AG, H. R., Banker BQ (1994). "The polymyositis and dermatomyositis syndromes." Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2nd ed. New York: Mc Graw Hill: 1335–1383.
- [ Ernste, F. C. and A. M. Reed (2013). "Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations." *Mayo Clin Proc* 88(1): 83–105.
- [ Fardet, L., A. Dupuy, et al. (2009). "Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis." *Medicine (Baltimore)* 88(2): 91–97.
- [ Feist, E., T. Dorner, et al. (2008). "Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis." *J Rheumatol* 35(6): 1230–1232.

- [ Ferrer, E. and M. A. Moral (2006). "Spotlight on rituximab as a new therapeutic option for dermatomyositis and thrombotic thrombocytopenic purpura." *Drug News Perspect* 19(8): 482–484.
- [ Gaines, E. and V. P. Werth (2008). "Development of outcome measures for autoimmune dermatoses." *Arch Dermatol Res* 300(1): 3–9.
- [ Gerami, P., J. M. Schope, et al. (2006). "A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies." *J Am Acad Dermatol* 54(4): 597–613.
- [ Goebels N, P. D. (2003). "Myositiden." Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, 4. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer: 1284–1299.
- [ Goldblatt, F. and S. G. O'Neill (2013). "Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases." *Lancet* 382(9894): 797–808.
- [ Gordon, P. A., J. B. Winer, et al. (2012). "Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis." *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD003643.
- [ Gordon PA, W. J., Hoogendijk JE, Choy EH (2012). "Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis." *Cochrane Database Syst Rev* (8): CD003643.
- [ Greenberg, S. A. (2007). "Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications." *Neurology* 69(21): 2008–2019.
- [ Griggs, R. C., V. Askanas, et al. (1995). "Inclusion body myositis and myopathies." *Ann Neurol* 38(5): 705–713.
- [ Guo, X., B. W. Higgs, et al. (2014). "Suppression of soluble T cell-associated proteins by an anti-interferon-alpha monoclonal antibody in adult patients with dermatomyositis or polymyositis." *Rheumatology (Oxford)* 53(4): 686–695.
- [ Hengstman, G. J., H. J. ter Laak, et al. (2006). "Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy." *Ann Rheum Dis* 65(12): 1635–1638.
- [ Higgs, B. W., W. Zhu, et al. (2014). "A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN-alpha monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients." *Ann Rheum Dis* 73(1): 256–262.
- [ Hill, C. L., Y. Zhang, et al. (2001). "Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study." *Lancet* 357(9250): 96–100.
- [ Hilton-Jones, D., A. Miller, et al. (2010). "Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008." *Neuromuscul Disord* 20(2): 142–147.
- [ Hohlfeld, R. (2002a). "Polymyositis and Dermatomyositis." Karpati G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Disease*. Basel: ISN Neuropath Press; Basel: 221–227.
- [ Hohlfeld, R. (2011). "Update on sporadic inclusion body myositis." *Brain* 134(Pt 11): 3141–3145.
- [ Hohlfeld, R. (2002b). "Inclusion body myositis In: Karpati G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Disease*. Basel: ISN Neuropath Press." 228–230.
- [ Hohlfeld, R. and K. Dornmair (2007). "Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies." *Neurology* 69(21): 1966–1967.
- [ Hollar, C. B. and J. L. Jorizzo (2004). "Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study." *J Dermatolog Treat* 15(1): 35–39.

- [ Hoogendijk, J. E., A. A. Amato, et al. (2004). "119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands." *Neuromuscul Disord* 14(5): 337–345.
- [ Huber, A. M., P. A. Lachenbruch, et al. (2008). "Alternative scoring of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis: results using abbreviated formats." *Arthritis Rheum* 59(3): 352–356.
- [ Johnson, L. G., K. E. Collier, et al. (2009). "Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis." *J Clin Neuromuscul Dis* 10(4): 178–184.
- [ Jordan B, H. F., Zierz S (2011). "Myositiden." *Nervenheilkunde* (10): 776–786.
- [ Kasteler, J. S. and J. P. Callen (1997). "Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis." *J Am Acad Dermatol* 36(1): 67–71.
- [ Kaufmann, R., M. Podda, et al. (1992). "Dermatologische Operationen. Farbatlas und Lehrbuch der Hautchirurgie." 2., völlig Neubearbeitete und erweiterte Auflage Stuttgart
- [ Keller, C. W., C. Fokken, et al. (2011). "TNF-alpha induces macroautophagy and regulates MHC class II expression in human skeletal muscle cells." *J Biol Chem* 286(5): 3970–3980.
- [ Kosmidis, M. L., H. Alexopoulos, et al. (2013). "The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study." *J Neurol Sci* 334(1-2): 123–125.
- [ Lam, W. W., H. Chan, et al. (1999). "MR imaging in amyopathic dermatomyositis." *Acta Radiol* 40(1): 69–72.
- [ Lambotte, O., R. Kotb, et al. (2005). "Efficacy of rituximab in refractory polymyositis." *J Rheumatol* 32(7): 1369–1370.
- [ Lampe, J. B., G. Gossrau, et al. (2003). "Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis." *J Neurol* 250(11): 1313–1317.
- [ Larman, H. B., M. Salajegheh, et al. (2013). "Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis." *Ann Neurol* 73(3): 408–418.
- [ Leff, R. L., L. A. Love, et al. (1992). "Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle." *Lancet* 339(8803): 1192–1195.
- [ Lega, J. C., N. Fabien, et al. (2014). "The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome." *Autoimmun Rev*.
- [ Leon-Monzon, M. and M. C. Dalakas (1992). "Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies." *Ann Neurol* 32(2): 219–222.
- [ Levin, M. I., T. Mozaffar, et al. (1998). "Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features." *Neurology* 50(3): 764–767.
- [ Levine, T. D. (2005). "Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study." *Arthritis Rheum* 52(2): 601–607.
- [ Lindberg, C., E. Trysberg, et al. (2003). "Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study." *Neurology* 61(2): 260–262.
- [ Lloyd, T. E., A. L. Mammen, et al. (2014). "Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis." *Neurology*.

- [ Majithia, V. and V. Harisdangkul (2005). "Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy." *Rheumatology (Oxford)* 44(3): 386–389.
- [ Mammen, A. L., T. Chung, et al. (2011). "Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy." *Arthritis Rheum* 63(3): 713–721.
- [ Marie, I., E. Hachulla, et al. (2002). "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis." *Arthritis Rheum* 47(6): 614–622.
- [ Mastaglia, F. L., M. Needham, et al. (2009). "Sporadic inclusion body myositis: HLA-DRB1 allele interactions influence disease risk and clinical phenotype." *Neuromuscul Disord* 19(11): 763–765.
- [ Mastaglia, F. L. and P. J. Zilko (2003). "Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases." *J Clin Neurosci* 10(1): 99–101.
- [ McCann, L. J., A. D. Juggins, et al. (2006). "The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)--clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr." *Rheumatology (Oxford)* 45(10): 1255–1260.
- [ Miller, F. W., S. F. Leitman, et al. (1992). "Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis." *N Engl J Med* 326(21): 1380–1384.
- [ Miyasaka, N., M. Hara, et al. (2012). "Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial." *Mod Rheumatol* 22(3): 382–393.
- [ Mohassel, P. and A. L. Mammen (2013). "Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies." *Muscle Nerve* 48(4): 477–483.
- [ Mok, C. C., L. Y. Ho, et al. (2007). "Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study." *J Rheumatol* 34(9): 1864–1868.
- [ Mowzoon, N., A. Sussman, et al. (2001). "Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis." *J Neurol Sci* 185(2): 119–122.
- [ Munoz-Beamud, F. and D. A. Isenberg (2013). "Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies." *Clin Exp Rheumatol* 31(6): 896–903.
- [ Muth, I. E., K. Barthel, et al. (2009). "Proinflammatory cell stress in sporadic inclusion body myositis muscle: overexpression of alphaB-crystallin is associated with amyloid precursor protein and accumulation of beta-amyloid." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(12): 1344–1349.
- [ Narazaki, M., K. Hagihara, et al. (2011). "Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis." *Rheumatology (Oxford)* 50(7): 1344–1346.
- [ Needham, M. and F. L. Mastaglia (2007). "Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches." *Lancet Neurol* 6(7): 620–631.
- [ Oddis, C. V., A. M. Reed, et al. (2013). "Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial." *Arthritis Rheum* 65(2): 314–324.
- [ Oliveri, M. B., R. Palermo, et al. (1996). "Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis." *J Rheumatol* 23(12): 2152–2155.
- [ Paller, A. S. (1996). "The use of pulse corticosteroid therapy for juvenile dermatomyositis." *Pediatr Dermatol* 13(4): 347–348.

- [ Pars, K., N. Garde, et al. (2013). "Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia." *Muscle Nerve* 48(5): 838–839.
- [ Pluk, H., B. J. van Hove, et al. (2013). "Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis." *Ann Neurol* 73(3): 397–407.
- [ Recher, M., U. Sahrbacher, et al. (2012). "Treatment of inclusion body myositis: is low-dose intravenous immunoglobulin the solution?" *Rheumatol Int* 32(2): 469–472.
- [ Reimers, C. D., H. Schedel, et al. (1994). "Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults." *J Neurol* 241(5): 306–314.
- [ Rider, L. G., D. Koziol, et al. (2010). "Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(4): 465–472.
- [ Riley, P., S. M. Maillard, et al. (2004). "Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety." *Rheumatology (Oxford)* 43(4): 491–496.
- [ Roche Pharma AG, H. (2008). "CellCept® (Mycophenolatmofetil). Wichtige Information für Ärzte und Apotheker. Berichte über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit CellCept (Mycophenolatmofetil) behandelt wurden."
- [ Rockerbie, N. R., T. Y. Woo, et al. (1989). "Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness." *J Am Acad Dermatol* 20(4): 629–632.
- [ Rose, M. R. (2013). "188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands." *Neuromuscul Disord* 23(12): 1044–1055.
- [ Rose, M. R., M. P. McDermott, et al. (2001). "A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials." *Neurology* 57(3): 548–550.
- [ Rouster-Stevens, K. A., L. Ferguson, et al. (2014). "Pilot study of etanercept in patients with refractory juvenile dermatomyositis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(5): 783–787.
- [ Rutkove, S. B., R. A. Parker, et al. (2002). "A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis." *Neurology* 58(7): 1081–1087.
- [ Saito, E., T. Koike, et al. (2008). "Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis." *Mod Rheumatol* 18(1): 34–44.
- [ Sander, O., C. Sunderkotter, et al. (2010). "[Capillaroscopy. Procedure and nomenclature]." *Z Rheumatol* 69(3): 253–262.
- [ Schmidt, J., K. Barthel, et al. (2008). "Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle." *Brain* 131(Pt 5): 1228–1240.
- [ Schmidt, J., K. Barthel, et al. (2012). "Nitric oxide stress in sporadic inclusion body myositis muscle fibres: inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents interleukin-1beta-induced accumulation of beta-amyloid and cell death." *Brain* 135(Pt 4): 1102–1114.
- [ Schmidt, J. and M. C. Dalakas (2013). "Inclusion body myositis: from immunopathology and degenerative mechanisms to treatment perspectives." *Expert Rev Clin Immunol* 9(11): 1125–1133.
- [ Schmidt, J. and M. Vorgerd (2011). "[Standard treatment for myositis and muscular dystrophies]." *Nervenarzt* 82(6): 723–732.
- [ Schnabel, A., B. Hellmich, et al. (2005). "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis." *Curr Rheumatol Rep* 7(2): 99–105.



- [ Schneider-Gold C, H. H., Gold R (2006). "Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases." *Muscle Nerve* 34: 284–291.
- [ Schoser, B. (2009). "[Inflammatory myopathies]." *Z Rheumatol* 68(8): 665-675; quiz 676-667.
- [ Schweitzer, M. E. and J. Fort (1995). "Cost-effectiveness of MR imaging in evaluating polymyositis." *AJR Am J Roentgenol* 165(6): 1469–1471.
- [ Sekul, E. A., C. Chow, et al. (1997). "Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis." *Neurology* 48(4): 863–866.
- [ Selva-O'Callaghan, A., J. M. Grau, et al. (2010). "Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis." *Am J Med* 123(6): 558–562.
- [ Selva-O'Callaghan, A., E. Trallero-Araguas, et al. (2010). "Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights." *Curr Opin Rheumatol* 22(6): 627–632.
- [ Shamin, S. A., A. A. Penknovich, et al. (2002). "[Management forms to improve early diagnosis and prophylaxis of occupational diseases in workers of major chemical enterprise]." *Med Tr Prom Ekol*(2): 26–29.
- [ Spector, S. A., J. T. Lemmer, et al. (1997). "Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis." *Muscle Nerve* 20(10): 1242–1248.
- [ Stringer, E. and B. M. Feldman (2006). "Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis." *Curr Opin Rheumatol* 18(5): 503–506.
- [ Targoff, I. N., G. Mamyrova, et al. (2006). "A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis." *Arthritis Rheum* 54(11): 3682–3689.
- [ Targoff, I. N., F. W. Miller, et al. (1997). "Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies." *Curr Opin Rheumatol* 9(6): 527–535.
- [ Tarnopolsky, M. and J. Martin (1999). "Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease." *Neurology* 52(4): 854–857.
- [ Tazelaar, H. D., R. W. Viggiano, et al. (1990). "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings." *Am Rev Respir Dis* 141(3): 727–733.
- [ Tomasova Studynkova, J., F. Charvat, et al. (2007). "The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis." *Rheumatology (Oxford)* 46(7): 1174–1179.
- [ Tony, H. P., G. Burmester, et al. (2011). "Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID)." *Arthritis Res Ther* 13(3): R75.
- [ Unger, L., S. Kampf, et al. (2014). "Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population." *Rheumatology (Oxford)*.
- [ van der Meulen, M. F., I. M. Bronner, et al. (2003). "Polymyositis: an overdiagnosed entity." *Neurology* 61(3): 316–321.
- [ Vernino, S., D. R. Salomao, et al. (2005). "Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil." *Neurology* 65(4): 639–641.
- [ Verschuuren JJ, B. U., Wintzen AR, van Engelen BG, van der Hoeven H, Hoogendijk JE (1997). "Inclusion Body Myositis." In: Emery AEH, editor. *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*. London: Royal Society of Medicine Press, European Neuromuscular Centre: 81–84.
- [ Voet, N. B., E. L. van der Kooij, et al. (2013). "Strength training and aerobic exercise training for muscle disease." *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD003907.

- [ Wahren-Herlenius, M. and T. Dorner (2013). "Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease." *Lancet* 382(9894): 819–831.
- [ Walter, M. C., H. Lochmuller, et al. (2000). "High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study." *J Neurol* 247(1): 22–28.
- [ Wang, D., H. Zhang, et al. (2011). "Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis." *Ann Rheum Dis* 70(7): 1285–1288.
- [ Wedderburn, L. R., N. J. McHugh, et al. (2007). "HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap." *Rheumatology (Oxford)* 46(12): 1786–1791.
- [ Wegener, S., J. Bremer, et al. (2010). "Paraneoplastic Necrotizing Myopathy with a Mild Inflammatory Component: A Case Report and Review of the Literature." *Case Rep Oncol* 3(1): 88–92.
- [ Werner, J. L., L. Christopher-Stine, et al. (2012). "Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy." *Arthritis Rheum* 64(12): 4087–4093.
- [ Wiendl, H., R. Hohlfeld, et al. (2005). "Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment." *Trends Immunol* 26(7): 373–380.
- [ Wiendl, H., R. Hohlfeld, et al. (2005). "Muscle-derived positive and negative regulators of the immune response." *Curr Opin Rheumatol* 17(6): 714–719.
- [ Wiesinger, G. F., M. Quittan, et al. (1998a). "Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme." *Br J Rheumatol* 37(2): 196–200.
- [ Wiesinger, G. F., M. Quittan, et al. (1998b). "Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients." *Br J Rheumatol* 37(12): 1338–1342.
- [ Woo, T. Y., J. P. Callen, et al. (1984). "Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine." *J Am Acad Dermatol* 10(4): 592–600.
- [ Zantos, D., Y. Zhang, et al. (1994). "The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis." *J Rheumatol* 21(10): 1855–1859.
- [ Zong, M., C. Dorph, et al. (2014). "Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up." *Ann Rheum Dis* 73(5): 913–920.



## Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

### Kommission Leitlinien der DGN

#### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

#### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

#### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

### Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller,  
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org