AWMF-Registernummer: 030/054

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Myositissyndrome

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: **Prof. Prof. h.c. Dr. Heinz Wiendl, Münster**
Prof. Dr. Jens Schmidt, Rüdersdorf bei Berlin

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 6.0
Vollständig überarbeitet: 28.04.2022
Gültig bis: 27.04.2025
Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Wiendl H., Schmidt J. et al., Myositissyndrome, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

heinz.wiendl@ukmuenster.de
jens.schmidt@mhb-fontane.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org




DERMATOLOGISCHE · GESELLSCHAFT · DEUTSCHE
DDG


Deutsche Gesellschaft
für Neuropathologie
und Neuroanatomie
DGNN

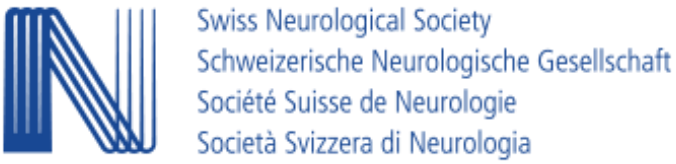

Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie e.V.


DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.


DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.


DGAKI


Deutsche
RHEUMA-LIGA
• GEMEINSAM MEHR BEWEGEN •


Swiss Neurological Society
Schweizerische Neurologische Gesellschaft
Société Suisse de Neurologie
Società Svizzera di Neurologia


ÖGN

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Patientenorganisationen

Deutsche Rheuma-Liga
Bundesverband e. V.
Welschnonnenstr. 7, 53111 Bonn
Telefon: 0800-6002525
E-Mail: bv@rheuma-liga.de
Internet: www.rheuma-liga.de

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
c/o Joachim Sproß
Im Moos 4, 79112 Freiburg
Telefon: 07665-9447-0
E-Mail: info@dgm.org
Internet: www.dgm.org
Diagnosegruppe Myositis in der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
www.dgm.org/diagnosegruppe/myositis

MYOSITIS NETZ
http://www.myositis-netz.de

Für die Schweiz:

Schweizerische Muskelgesellschaft: https://www.muskelgesellschaft.ch
Mit dem Netzwerk der Neuromuskulären Zentren: Myosuisse
und
Rheuma Schweiz
https://www.rheuma-schweiz.ch

Laienverständliche Informationen (Diagnosegruppe Myositis)

Das Handbuch „Ein Patientenratgeber – Myositis“ und Flyer können bei der Bundesgeschäftsstelle der DGM als Printversion angefordert werden und stehen auf den Webseiten der DGM und des MYOSITIS NETZES zum Download zur Verfügung. Als weitere Informationsquelle veranschaulicht ein Myositis-Erklärvideo alle wesentlichen Aspekte dieser seltenen Muskelerkrankung. Es ist unter folgendem Link abrufbar: https://www.youtube.com/watch?v=gurFsahG2TQ

Was gibt es Neues?

- Die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) ist in den letzten Jahren zu einer eigenständigen Entität abgegrenzt worden (2), (3). Klinisch ist die Erkrankung nicht von der Polymyositis (PM) zu unterscheiden. Laborserologisch finden sich häufig eine stark erhöhte Kreatinkinase (CK) und Antikörper gegen Signal Recognition Particle (SRP) oder 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMGCR). Histologisch finden sich diffus verteilte Muskelfasernekrosen in unterschiedlichen Stadien des Abbaus sowie eine milde Färbereaktion von MHC-Klasse I, verbunden mit einem gering bis mäßig dichten lymphozytären endomysial liegenden Infiltrat. Es ist wichtig, diese Unterform der Myositis frühzeitig zu erfassen, da bei vielen Betroffenen eine Standard-Immunsuppression nicht ausreicht, sondern zusätzlich andere Medikamente wie intravenöse Immunglobuline (IVIG) und/oder Rituximab (RTX) bereits initial verabreicht werden müssen, um das oft rasche Voranschreiten der Erkrankung zu stoppen (2). (aAktuelle Übersicht der Myositisklassifikation: Schmidt 2018 (6)).
- Das Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS, syn. ASS) gehört zu den häufigsten Myositisformen (6). Die aktuelle Klassifikation geht von einer Zugehörigkeit zur heterogenen Gruppe der Overlap-Myositis (OM) aus (7). In dieser Leitlinie wird das ASyS indes als eigene Gruppe neben der OM betrachtet und auch nicht (mehr) als eine Unterform der Dermatomyositis (DM) angesehen. Da bei dieser Myositisform typischerweise eine Lungenbeteiligung vorkommt, die oft therapierefraktär ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, sollte diese Entität konsequent diagnostiziert werden, inklusive Lungenfunktionstestung und hochauflösenden Thorax-CTs. Bei einem ASyS mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) muss frühzeitig eine Add-on-Therapie mit Immunsuppressiva bzw. eine frühe Eskalationstherapie (RTX, Cyclophosphamid (CYC)) erwogen werden (6) (Übersicht aktueller Studien zu Myositiden siehe (8)).
- Der Nutzen des B-Zell-depletierenden monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers RTX ist inzwischen in vielen Fallserien und einer großen Therapiestudie (RIM-Studie) beschrieben worden (z. B.(9),

(10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (1)) sodass dieser als therapeutische Alternative sowohl bei therapieresistenten Fällen einer Dermatomyositis (DM) als auch bei einer PM infrage kommt (1). Langfristige Remissionen zuvor refraktärer Fälle sind ebenfalls berichtet worden (11), (5), (1).

- In einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase-2-Studie an 44 Patienten mit Einschlusskörpermyositis (IBM) wurde über ein Jahr mit Rapamycin/Sirolimus im Vergleich zu Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt Oberschenkelkraft zeigte keinen Unterschied zwischen Behandlung und Placebo, aber bei einigen sekundären Endpunkten wie Health Assessment Questionnaire (HAQ), Vitalkapazität, Muskelverfettung in der MRT-Untersuchung und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wirkte sich die Behandlung mit Rapamycin/Sirolimus positiv aus (21). Diese Studie ist die Grundlage für eine aktuell in Planung befindliche doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-3-Studie mit Rapamycin/Sirolimus bei IBM.
- Eine internationale, placebokontrollierte, doppelblinde Therapiestudie bei 95 Patienten mit DM erbrachte einen signifikanten Effekt von IVIG im Vergleich zu Placebo (ProDERM-Studie). Die Studie bestand aus einer randomisierten Prüfphase von 16 Wochen mit einer nachfolgenden offenen Phase von 24 Wochen. Die Studie erbrachte einen signifikanten Therapieeffekt mit einer Verbesserung des klinischen Ansprechens anhand des klinischen TIS-Skalenwerts (22). In der Folge wurde das IVIG-Präparat Octagam® für die Behandlung der aktiven DM in Deutschland zugelassen.
- Bezüglich Schluckstörungen bei Patienten mit IBM wird auf die Wichtigkeit des gezielten Nachfragens in der Anamnese hingewiesen sowie die spezielle diagnostische Untersuchung empfohlen (z. B. HNO-ärztliche und/oder endoskopische Schluckuntersuchungen) und durch eine Studie bei 43 Patienten untermauert: Von den 77 % der Patienten mit subjektiven Schluckstörungen hatten fast alle einen pathologischen Videofluoroskop-Test (23). Es gibt verschiedene experimentelle Therapieverfahren, wie z. B. eine lokale Botulinumtoxin-Injektion, die im Einzelfall erwogen werden können (aktuelle Übersicht in Zeng & Schmidt 2020 (24)).
- Die aktuelle Leitlinie enthält nun auch explizite Informationen und Empfehlungen zu juvenilen Myositiden.
- Detaillierte Informationen zu Patienten-Interessenverbänden werden jetzt aufgeführt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die idiopathischen Myositiden gliedern sich in Polymyositis (PM), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), Dermatomyositis (DM), Overlap-Myositis (OM), Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS, syn. ASS) und Einschlusskörpermyositis (IBM). Kausale Therapien der idiopathischen Myositiden sind bislang nicht etabliert, die heute üblichen Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien (8), (25).

Diagnostik der Myositiden

- Ein detaillierter klinischer Untersuchungsbefund einschließlich der Muskelkraftgrade und eine Muskelbiopsie **sollen** für die Diagnosestellung vorliegen.
- Das Anfertigen einer Sonographie und einer Muskel-Magnetresonanztomographie **kann erwogen werden,** um die Diagnose zu unterstützen und eine geeignete Biopsiestelle zu lokalisieren.
- Die Bestimmung Myositis-spezifischer sowie Myositis-assoziierter Antikörper **soll** zur Diagnosestellung durchgeführt werden.
- Auf das Symptom einer Dysphagie **soll** bei allen Myositiden geachtet werden. Sie kann insbesondere bei der IBM schwerwiegend bzw. das Initialsymptom sein.

Empfehlungen zur Therapie der DM/PM/IMNM/ASyS/OM

- Für die Initialtherapie der DM/PM/IMNM/ASyS/OM **sollen** Glukokortikosteroide (GCS) verwendet werden.
- Für die Langzeittherapie **sollte** eine niedrig dosierte GCS-Therapie, z. T. in Kombination mit Immunsuppressiva für Zeiträume von 1 bis 3 Jahren oder länger erfolgen.
- Bei Patienten mit DM, IMNM, ASyS und PM, die auf ≥ 1 Immunsuppressivum nicht oder nicht ausreichend ansprechen, **sollte** ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) erfolgen, wobei die Datenlage bei DM auf einer Evidenz der Klasse I basiert.
- Stärker wirksame Immunsuppressiva **sollten** vor allem bei Patienten mit schwerer extramuskulärer Organmanifestation zum Einsatz kommen.
- Die OM **sollte** analog zu den anderen Myositisformen mit immuntherapeutischen Maßnahmen behandelt werden.
- Neuere immunselektive Therapien können bei schweren Verläufen oder im Fall von Therapieresistenz erfolgreich sein. Bei DM, PM, IMNM, ASyS oder OM **kann** daher der B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper Rituximab (RTX) **erwogen werden.** Insbesondere bei positivem Anti-Signal Recognition Particle (SRP)-Antikörperstatus **kann** diese Therapie auch primär **erwogen werden** (1), (3),(4).
- Weder der Nachweis noch die Titerhöhe von Myositis-spezifischen/-assoziierten Antikörpern korrelieren notwendigerweise mit dem Therapieansprechen auf RTX oder prädizieren es. Die Behandlung mit RTX **kann erwogen werden,** um andere gleichzeitig gegebene Immuntherapien zu reduzieren und ggf. langfristige Remissionen zu erreichen (5), (1).

Empfehlungen zur Therapie der IBM

- Regelmäßige Physiotherapie **soll** ein essenzieller Bestandteil der Therapie der IBM sein.
- Zunächst **sollte** ein 6-monatiger Therapieversuch mit ca. 4-wöchentlichen IVIG-Infusionen (initial 2 g/kg KG, danach 1–2g/kg KG) **erfolgen,** 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 einem positiven Therapieeffekt bzw. einer Stabilisierung **sollte** die IVIG-Therapie fortgeführt werden. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der IVIG-Therapie ist in der klinischen Praxis als weitestgehend positiv zu bewerten.

Empfehlungen zur Therapie der Schluckstörungen

- Schluckstörungen treten häufig im Zusammenhang mit Myositiden auf. Neben der Immuntherapie **können** auch symptomatische Behandlungsverfahren wie Botulinumtoxin-Injektionen, Ballondilatation oder Myotomie **erwogen werden.** Für andere Myositiden **können** diese Verfahren ebenfalls **erwogen werden.**
- Diese Verfahren sind keine Standardverfahren und **sollten** von einem Expertenpanel für den Einzelfall entschieden werden.
- Bei allen Therapieformen **sollen** vor allem die Muskelkraft und die Schluckfunktion zur Verlaufsbeurteilung regelmäßig kontrolliert und die Medikation ggf. angepasst werden. Die Kreatinkinase (CK) kann unter Glukokortikosteroiden zurückgehen, ohne dass dieses eine klinische Relevanz hat.

Inhalt

1 Geltungsbereich und Zweck ... 11
1.1 Zielsetzung und Fragestellung ... 11
1.2 Versorgungsbereich ... 11
1.3 Patientenzielgruppe ... 11
1.4 Adressaten ... 11
1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie ... 11

2 Definition und Klassifikation ... 12
2.1 Begriffsdefinition ... 12
2.2 Klassifikation ... 12

3 Epidemiologie und Prognose der Myositiden ... 17

4 Ätiopathogenese ... 19

5 Diagnostik ... 22
5.1 Einleitung ... 22
5.2 Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper ... 24
5.3 Muskelbiopsie ... 27
5.4 Hautbiopsie bei kutanen Symptomen im Sinne einer DM ... 30
5.5 Kapillarmikroskopie ... 30
5.6 Magnetresonanztomographie ... 30
5.7 Sonographie ... 31
5.8 Dysphagiediagnostik ... 31
5.9 Tumorsuche ... 32
5.10 Besonderheiten der Diagnose bei bestimmten Myositisformen ... 32

6 Therapie ... 34
6.1 Medikamentöse Therapie ... 34
6.2 Medikamentöse Therapie der IBM ... 43
6.3 Therapie extramuskulärer Organbeteiligung ... 45
6.4 Laufende Studien und experimentelle Therapieoptionen bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien ... 51
6.5 Nicht medikamentöse Therapien ... 54
6.6 Besonderheiten bei juvenilen Myositiden ... 56
6.7 Therapie in besonderen Situationen ... 61

7 Versorgungskoordination ... 64

8 Redaktionskomitee ... 64
8.1 LeitlinienkoordinatorIn/AnsprechpartnerIn ... 64
8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen ... 65

9 Informationen zu dieser Leitlinie ... 66
9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe ... 66
9.2 Methodische Grundlagen ... 66

9.3 Literaturrecherche und kritische Bewertung 66
9.4 Strukturierte Konsensfindung 66
9.5 Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke 67

10 Redaktionelle Unabhängigkeit 68
10.1 Finanzierung der Leitlinie 68
10.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 69

11 Externe Begutachtung und Verabschiedung 69

12 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 69

13 Verwendete Abkürzungen 70

Literaturverzeichnis 74

Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 89

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

1.2 Versorgungsbereich

Betroffene mit Myositis werden oft über viele Jahre interdisziplinär behandelt. Das Spektrum der Versorgung umfasst den ambulanten, tagesklinischen und vollstationären Sektor. Es gibt schwere Verlaufsformen, die initial oder bei einem schweren Schub auch zwischenzeitlich intensivmedizinisch behandelt werden müssen. Besonders bei solchen Bereichen ist eine interdisziplinäre Herangehensweise unerlässlich. Diese schließt unter anderem Rheumatologen, Dermatologen und Neurologen ebenso wie pädiatrische Rheumatologen und Neuropädiater ein.

1.3 Patientenzielgruppe

Die Patientenzielgruppe umfasst Kinder und Erwachsene mit Myositis und deren Betreuungspersonen und Mitbetroffene.

1.4 Adressaten

Ärzte folgender Fachrichtungen, die in unterschiedlichen klinischen Kontexten mit der Notfall-, Erst- oder Folgeversorgung von Patienten mit Myositis befasst sind, also Neurologen, Rheumatologen, Kinder- und Jugendmediziner, Neuropathologen, Dermatologen, und zur Information für Kardiologen, Neurochirurgen, Rehabilitationsmediziner, Sportmediziner, Orthopäden, Humangenetiker sowie Hausärzte und Internisten.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

In diese Leitlinie sind ein Leitlinienreport und eine standardisierte Zusammenfassung der Angaben zu den Interessen sowie Angaben zur Bewertung und zum Umgang mit Interessenkonflikten integriert.

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

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

2.2 Klassifikation

Die Einteilung der Myositiden erfolgt nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien (Tabelle 2.1 und Tabelle 2.2).

Tabelle 2.1: Einteilung der Myositiden

Myositiden
A. Autoimmune Myositiden 1) Dermatomyositis (DM), juvenile DM (jDM) 2) a) Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS/ASS) b) Overlap-Myositis (OM): Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen: systemischer Lupus erythematodes (SLE), systemische Sklerose, undifferenzierte Kollagenose (UCTD) und Mischkollagenose (MCTD), Sjögren-Syndrom u. a.) 3) Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) 4) Polymyositis (PM) 5) Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis, IBM)
B. Erregerbedingte Myositiden viral, parasitär, bakteriell, mykotisch
C. Sonderformen Eosinophile Fasziitis/Myositis, Sarkoidose-assoziierte Myositis, systemische Vaskulitis mit neuromuskulärer Beteiligung, Fasziitis, immune checkpoint inhibitor-bedingte Myositis, tumorassoziierte Myositis etc.

Tabelle 2.2: Klinische und diagnostische Charakteristika der autoimmunen Myositiden

Merkmale	PM	DM, jDM	IBM	IMNM	ASyS (= ASS), OM
Frauen : Männer	2:1	2:1	1:3	w > m	w > m
Haupt-manifestationsalter	alle Altersgruppen	jDM: bis 16 Jahre DM: ab 16 Jahre	> 45 Jahre	meistens > 18 Jahre	meistens adult
Verlauf	akut – subakut	akut – subakut	chronisch > 12 Monate	akut – subakut > 80 %	akut – subakut
Paresen	proximal > distal symmetrisch	proximal > distal symmetrisch	proximal = distal asymmetrisch, Prädilektion: Kniestrecker ≥ Hüftbeuger und/oder Fingerbeuger ≥ Schulterabduktoren	proximal untere Extr > obere Extr symmetrisch	proximal > distal
CK	bis 50x	normal bis 50x	normal bis < 15x	bis 50x	bis 50x
EMG und MRT	EMG: myopathisch; im Schub und initial floride MRT: Ödem, KM-Aufnahme, bei chronischem Verlauf auch Atrophie und bindegewebiger/fettiger Umbau.	EMG: myopathisch; im Schub und initial floride MRT: Ödem, KM-Aufnahme, bei chronischem Verlauf auch Atrophie und bindegewebiger/fettiger Umbau.	EMG: myopathisch; im fortgeschrittenen Stadium auch chronisch-neurogen MRT: wenig oder keine Aktivitätszeichen; deutlicher bindegewebiger/fettiger Umbau.	EMG: myopathisch; im Schub und initial floride MRT: Ödem, KM-Aufnahme, bei chronischem Verlauf auch Atrophie und bindegewebiger/fettiger Umbau.	EMG: myopathisch; im Schub und initial floride MRT: Ödem, KM-Aufnahme, bei chronischem Verlauf auch Atrophie und bindegewebiger/fettiger Umbau.
Dysphagie/ extramuskuläre Manifestation: Haut, Herz, Lunge	Dysphagie möglich keine Hautbeteiligung, Myokarditis möglich, interstitielle Lungenerkrankung	Dysphagie möglich, Hautbeteiligung typisch Myokarditis (selten), interstitielle Lungenerkrankung (MDA5-AK)	Dysphagie typisch (2/3), keine Hautbeteiligung Herz (selten u. meistens gering) Keine Lungenbeteiligung	Dysphagie möglich, keine Hautbeteiligung, z. T. Myokarditis, Beteiligung der Lunge selten	Dysphagie initial oft möglich, Mechanikerhände, Raynaud-Phänomen, Herzbeteiligung möglich, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis

Merkmale	PM	DM, jDM	IBM	IMNM	ASyS (= ASS), OM
Tumorassoziation und andere Begleiterkrankungen oder Probleme	Malignom (selten), andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Malignom (Cave! v. a. bei TIF1γ und NXP-2) bei jDM keine Tumorassoziation	Neuropathie (mild, sensibel)	Malignom-Assoziation relativ selten, aber typischerweise mit Anti-HMGCR oder ohne AK-Nachweis. Nicht bei Anti-SRP; z. T. Statin-induziert – dabei assoziiert mit Anti-HMGCR	beim klassischen Typ keine Malignom-Assoziation; deutliche Mortalität bei Lungenbeteiligung
Ansprechen auf Immuntherapie	Ja	Ja	nicht oder minimal bzw. nur zeitweise	meistens ja, komplexe Verläufe	Unterschiedlich: z. T. gutes Ansprechen, oft Eskalationstherapie erforderlich; z. T. kein oder kaum Ansprechen, dann auch mit hoher Mortalität, insbes. bei Mitbeteiligung von Herz oder Lunge

Neben dem Hauptsymptom der Muskelschwäche kommt es bei Syndromen der Muskelentzündung auch oft zu deutlichen Schmerzen, die häufig die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und bei der Therapie unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Eine Muskelverschmächtigung (Atrophie) kann bei allen länger bestehenden Myositissyndromen vorkommen, insbesondere bei denen mit einem chronischen Verlauf wie z. B. bei der Einschlusskörpermyositis (IBM).

Für die Klassifikation der Polymyositis (PM) und der Dermatomyositis (DM) waren die im Jahr 1975 publizierten Kriterien nach Bohan und Peter für klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen über mehrere Jahrzehnte die gebräuchlichsten. Diese Kriterien gelten jedoch allgemein wegen der fehlenden Präzision und der unzureichenden Abbildung zwischenzeitlich definierter Entitäten wie ASyS und IMNM als obsolet.

Die aktuelle Klassifikation der rheumatologischen Fachgesellschaften (European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR)) umfasst bis zu 16 Variablen aus 6 Kategorien, die nach einem Punktesystem gewichtet werden und klinische Symptome, Laborparameter und histologische Ergebnisse beinhalten (26). Zur Entwicklung wurden 976 Patienten mit idiopathischer entzündlicher Myopathie (IIM) (74,5 % Erwachsene; 25,5 % Kinder) im Vergleich zu 624 Nicht-IIM-Patienten untersucht. Bei Vorhandensein einer Muskelbiopsie erreichen diese Kriterien eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 88 %. Obwohl diese Klassifikation sicher einen Fortschritt gegenüber historischen Klassifikationskriterien darstellt, berücksichtigt sie nicht alle Aspekte, z. B. wird lediglich der Jo-1-Antikörper (AK) betrachtet, aber keiner der anderen bekannten Myositis-Autoantikörper. Die IMNM wird als eigene Entität von diesen Kriterien nicht differenziert. Aktuelle Klassifikationen berücksichtigen diese Lücken der Kriterien und gehen vor allem auch auf die Overlap-Myositis (OM) ein, bei der eine Beteiligung der Muskulatur ebenso wie verschiedener extramuskulärer Organe vorliegen kann, die auf der jeweils zugrunde liegenden Kollagenose wie einem systemischen Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom u. a. basieren (6, 7). Die EULAR/ACR-Kriterien können über einen frei zugänglichen Webkalkulator geprüft werden: http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/. Dieser Webkalkulator kann hilfreich sein – in vielen Fällen ist das Ergebnis jedoch nicht präzise oder sogar unzutreffend.

Die Grundlagen der o. g. Kriterien sind in **Tabelle 2.2** aufgeführt und können somit als Richtlinie zur Einordnung dienen. Dementsprechend ergibt sich unter den IIM zunächst die DM, die grundsätzlich durch eine Beteiligung der Haut und der Muskulatur charakterisiert ist und bei der, variabel, auch innere Organe betroffen sein können. Es kommen verschiedene Autoantikörper sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor – jeweils mit unterschiedlichen klinischen Merkmalen assoziiert (s. u.). Pathogenetisch sind alle Varianten der DM jedoch durch eine einheitliche und krankheitsspezifische sog. Interferon (IFN)-Signatur gekennzeichnet (s. u. bei Pathogenese). Somit lassen sie sich nicht nur klinisch und morphologisch, sondern auch molekular von anderen Myositiden abgrenzen. Im vorliegenden Text sollen der Begriff Dermatomyositis und die Abkürzung DM die juvenile DM (jDM) grundsätzlich einschließen. Bei den Fakten, in denen sich DM und jDM unterscheiden, wird die jDM explizit genannt.

Eine ebenfalls eindeutig umschriebene Gruppe stellen die Myositiden dar, die im Kontext des ASyS auftreten (27-30). Es handelt sich um Myositiden mit dem Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene tRNA-Synthetasen. Diese haben eine einheitliche klinische Symptomatik und eine einheitliche Morphologie und sind neben der DM und OM die einzigen IIM, die Hautsymptome aufweisen. Diese Entität wird oft in die Gruppe der OM eingeordnet, da sie einerseits selbst eine Überlappung von klinischen Symptomen (Raynaud-Phänomen, Arthritis und Lungenbeteiligung) mit einer Myositis aufweist und andererseits mit verschiedenen assoziierten Autoimmunerkrankungen (wie Sjögren-Syndrom, systemischer Sklerose oder rheumatoider Arthritis) einhergehen kann. Wie oben angedeutet, wird bei den EULAR/ACR-Kriterien nicht zwischen ASyS und DM/PM differenziert, sondern alle Patienten den Kategorien DM oder PM zugeteilt.

Die dritte umschriebene Myositisform stellt die IMNM dar, die paradigmatisch mit den Autoantikörpern Anti-SRP (Signal Recognition Particle) und Anti-HMGCR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) auftritt und die sich morphologisch von allen anderen Myositiden abgrenzen lässt. Für diese Krankheitsentität ist die pathogenetische Relevanz der Autoantikörper anzunehmen (3). Die aktuelle Klassifikation der IMNM basiert auf einem Workshop des European Neuromuscular Centre (ENMC) von 2016 (2) und umfasst entsprechende klinische, serologische und histopathologische Parameter.

Bei der PM gibt es keinen typischen Autoantikörpernachweis und keine klassische Organbeteiligung. Eine „echte“ PM ist die seltenste Form der autoimmunen Myositiden. Sie wird jedoch weiterhin deutlich überdiagnostiziert, vor allem wenn die Diagnostik nicht alle notwendigen Kriterien umfasst.

Die IBM kommt definitionsgemäß erst ab einem Alter von 45 Jahren vor. Formale Klassifikationen für die IBM wurden seit 1987 von einzelnen Autoren und durch die Publikation von Experten-Konsensuspapieren 1995 (31), 1996 (32), 2000 (33), 2010 (34) und 2011 (35) vorgeschlagen. 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 (36). In einer weiteren Studie konnte für die ENMC 2013 PROBABLE IBM Kriterien die höchste Treffergenauigkeit gefunden werden (37). Hiernach kann die Diagnose einer IBM gestellt werden bei Patienten > 45 Jahre, nach einer Erkrankungsdauer von > 12 Monaten, die eine Parese der Kniestrecker ≥ Hüftbeuger und/oder der Fingerbeuger > Schulterabduktoren bei einer maximal 15-fach über die obere Norm erhöhten Kreatinkinase (CK) im Serum aufweisen. In der immunhistopathologischen und elektronenmikroskopischen Analyse des Muskelbiopsats finden sich ≥ 1 der folgenden Kriterien: (i) endomysiales Entzündungszellinfiltrat, (ii) Hochregulation von MHC-I auf Muskelfasern, (iii) geränderte Vakuolen („rimmed vacuoles“) innerhalb der Muskelfasern, (iv) Nachweis von amyloidogenen Proteinen und anderen Neurodegenerations-assoziierten Proteinen oder Tubulofilamenten (15–18 nm)/Fibrillen in Sarkoplasma intra- oder perivakuolär und Kernen der Muskelfasern **(Tabelle 5.2).**

Es ist wichtig, die Gruppe der Therapie-assoziierten Myositiden zu erwähnen, die heute vor allem im Kontext der Immuncheckpoint-Inhibition auftreten können. Diese weisen eine eigene Pathogenese und Morphologie auf und müssen aufgrund der akuten prognostischen und therapeutischen Relevanz schnell korrekt diagnostiziert werden.

Neben den o. g. Myositisformen existieren noch einige weitere Formen einer autoimmunen Myositis wie die Sarkoidose-assoziierte Myositis und das muskuläre IgG4-Syndrom. Aus Gründen der Fokussierung und des Umfangs kann leider auf diese Erkrankungen in dieser Leitlinie nicht näher eingegangen werden. Im klinischen Alltag basiert die aktuelle Klassifikation der Myositiden auf 3 Säulen, deren Inhalte in Tab. 2.2 wiedergegeben sind: 1. der klinischen Symptomatik (Verteilungsmuster der Paresen, Organbeteiligung etc.); 2. dem Autoantikörperbefund; 3. dem histopathologischen Befund. Dementsprechend müssen alle Myositiden in einer „integrativen“ Weise diagnostiziert werden, d. h., dass die Muskelbiopsie, Laborbefunde wie die CK und Autoantikörper ebenso wie der klinische Befund gleichzeitig und gleichrangig berücksichtigt werden müssen (38).

Die Relevanz einer Covid-19-Erkrankung für die Entstehung einer Myositis bzw. die Auswirkungen dieser auf eine bestehende Myositis sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Empfehlung 2.1 (starker Konsens):

Für die Diagnose von Myositiden **sollen** Muskelbiopsie, Laborbefunde und der klinische Befund gleichermaßen berücksichtigt werden.

3 Epidemiologie und Prognose der Myositiden

Die Inzidenz von PM, DM und IBM zusammen beträgt etwa 1 : 100.000 (DM, ASyS > IBM > IMNM > PM). Die Inzidenz der DM schwankt je nach untersuchter Population von 2–9/1 Million (39, 40). Auf der Basis von Metaanalysen variiert die Prävalenz zwischen 2,4 und 33,8 Fällen je 100.000 Einwohner (41). 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 (42). Sie stellt damit die häufigste erworbene Myopathie jenseits des 50. Lebensjahres dar (43), (44). Die DM hat eine bimodale Altersverteilung (juvenile und adulte DM). Die jDM tritt meistens im Alter von 5 bis 15 Jahren auf (45). An der PM und DM erkranken mehr Frauen als Männer, in einem Verhältnis von 2 : 1, meist im Alter zwischen dem 45. und dem 60. Lebensjahr (46). Dagegen sind bei der IBM Männer dreimal häufiger betroffen. Die OM stellt eine der häufigsten Subgruppen dar (47). Bei DM und PM sind Assoziationen mit bestimmten Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene (HLA) beschrieben. Die HLA-Loci der MHC-II-Subklassen HLA-DRB1*0301- und DQA1*0501-Gene treten im kaukasischen Formenkreis bei den IIM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gehäuft auf. Epidemiologische Studien zeigen eine klare Assoziation zwischen Myositiden und dem späteren Auftreten von Tumoren (48), (49), (50). Laut Schätzungen auf Basis von Metaanalysen ist das relative Malignomrisiko bei DM-Patienten etwa vierfach (51), (52), bei PM-Patienten etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung. Es treten dabei überwiegend Karzinome des Ovars, der Lunge, des Magen-Darm-Trakts und des Pankreas auf (53). Bei Asiaten finden sich dagegen gehäuft Tumore im nasopharyngealen Bereich (52). Bei der IMNM findet sich eine Assoziation mit Malignomen besonders häufig bei seronegativen Formen (für Anti-SRP keine Assoziation beschrieben, bei Anti-HMGCR-Antikörpern prinzipiell möglich) (54). Bezüglich der Myositis-spezifischen Antikörper sind insbesondere Anti-TIF1-γ- (> 70 %

bei Patienten > 40 Jahren) und Anti-NXP-2-Antikörper (ca. 10 %, (55)) mit Malignomen vergesellschaftet. Bei juvenilen inflammatorischen Myopathien ist eine Assoziation mit Malignomen sehr selten. Die Myositis kann dem Nachweis der malignen Erkrankung um bis zu 5 Jahre vorausgehen. Eine Assoziation der IBM und des ASyS mit Malignomen konnte bislang nicht belegt werden (56-59), wohl aber eine Assoziation der IBM mit anderen Autoimmunerkrankungen in ca. 15–20 % der Fälle (60). In einer retrospektiven Analyse der Mortalitätsdatenbank der WHO, basierend auf ICD-10-Diagnosecodes, fand sich weltweit eine altersadaptierte Mortalitätsrate von 0,47 (95 % Confidence interval (CI) 0,44–0,49) Todesfällen pro Million Einwohner im Jahr 2014 für die IIM mit einer statistisch signifikanten Reduktion der altersadaptierten Mortalitätsrate von –1,65 % pro Jahr, verglichen mit 2001. Die Mortalitätsrate war in Europa niedriger als in Asien, Afrika, Nord- und Südamerika (61).

Die Prognose bei IIM ist entscheidend von der Beteiligung innerer Organe, insbesondere der Lungen und des Herzens, sowie auch von einer assoziierten Neoplasie abhängig. 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. (62), (63). Eine retrospektive Studie analysierte den Verlauf von 77 Patienten mit PM und DM (64). Unter immunsuppressiver Therapie wurde bei 40 % der Patienten eine Remission, bei weiteren 43 % eine Verbesserung erzielt, bei 17 % kam es zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die Überlebensraten waren 83 % nach 1 Jahr, 77 % nach 5 Jahren. Unter den Todesursachen waren Malignome (47 %) und pulmonale Komplikationen (35 %) am häufigsten. Aktuelle Daten verschiedener Studien weisen auf schwerere Verläufe von IMNM-Patienten hin, die positive Anti-SRP-Antikörper aufwiesen (19), (65). Ca. 30 % der Patienten mit einer amyopathischen Form der DM mit Anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5)-Antikörpern haben aufgrund der schweren und rasch progredienten Lungenbeteiligung eine besonders schlechte Prognose (66).

Bei der IBM wurde unbehandelt ein progredienter Rückgang der Muskelkraft (auf der MRC-Skala) um durchschnittlich 14 % pro Jahr beschrieben (67), (68, 69). Eine neuere Studie zeigte eine projizierte Abnahme der Muskelkraft von ca. 4 % pro Jahr (70). Jedoch gab es hierbei einen möglicherweise starken Bias aufgrund des Versterbens stärker betroffener Patienten über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren.

In der Gruppe der juvenilen IIM ist die jDM mit einem Anteil von 81,2–85 % und einer Inzidenz von 1,9–4/1 Million die häufigste Form. Etwas seltener ist das ASyS und noch seltener sind die IMNM und vor allem die PM; Inzidenzen hierzu sind nicht bekannt (71). In einer retrospektiven Analyse des Langzeitverlaufs von 49 Patienten mit tendenziell schwerer jDM bei Krankheitsbeginn in Nordamerika zeigten sich nach einer medianen Krankheitsdauer von 11,5 Jahren vor allem eine signifikante Schädigung der Skelettmuskulatur und Haut inklusive Kalzinose, jedoch keine Zeichen anderer wesentlicher Organschädigungen. Die stärksten Prädiktoren für eine Kalzinose waren Krankheitsdauer, periunguale kapilläre Veränderungen und junges Alter bei Diagnosestellung (72).

4 Ätiopathogenese

Obwohl die exakte Ätiologie der Myositiden nicht vollständig geklärt ist (73, 74), konnten in den letzten Jahren durch neuere Arbeiten vermehrt Erkenntnisse zur Pathogenese gewonnen werden.

DM und PM

Die PM ist histopathologisch geprägt von einem endomysial gelegenen CD8+-T-Zell-Infiltrat, wohingegen bei der DM perimysiale CD4+-T-Zell-Infiltrate vorherrschen. Der PM scheint dabei ein T-Zell-vermittelter Autoimmunprozess zugrunde zu liegen, bei der DM spielen antikörpervermittelte Effektormechanismen eine führende Rolle (45).

Es sind für die DM zahlreiche Antikörper identifiziert worden, die z. T. stark mit dem klinischen Phänotyp oder Neoplasien assoziiert sind (75), (76).

Neben bereits lange bekannten Assoziationen zu bestimmten HLA-Typen (DM und PM (bei Kaukasiern): HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501; PM: HLA-B8, HLA-DR3; IBM: HLA-DR3, HLA-DR52, HLA-B8) (77), (78), (79), (80) als Risikofaktor für die Entwicklung einer DM spielen weitere Faktoren eine entscheidende Rolle (81): Noch vor den eigentlichen Muskelfasernekrosen kommt es zu einer Aktivierung des lytischen Membran-Attacke-Komplexes (MAK, C5b-9), welcher sich in Endothelzellen ablagert und dort zu Nekrosen, zur Abnahme der endomysialen Kapillardichte, zu Mikroinfarkten und schließlich zur Zerstörung von Muskelfasern mit führender perifaszikulärer Atrophie führt (Übersicht bei Dalakas 2015 (45)). Es wird vermutet, dass die eigentliche Aktivierung des MAK antikörpervermittelt stattfindet, wobei die genauen Mechanismen weiter ungeklärt sind. Die durch das aktivierte Komplement freigesetzten Zytokine führen zur Aktivierung von CD4+-T-Zellen, aber auch Makrophagen und B-Zellen. Die Expression von Adhäsionsmolekülen erleichtert hierbei die Transmigration von Immunzellen von Endothel- zu Muskelzellen (45), (82). Nachfolgend kommt es zur Freisetzung (detektierbarer) typischer Autoantikörper (s. Kapitel Antikörper) wie Anti-Mi-2, Anti-TIF1-γ, NXP-2, Anti-MDA5. Neben den AK-vermittelten Prozessen wurde bei der DM auch die zunehmende Bedeutung von Interferon-Signalwegen beschrieben, die, je nach Subtyp der Myositis, ganz unterschiedlich ausgeprägt sein können (Übersicht Pinal-Fernandez & Mammen 2018 (81)).

Das Konzept der PM als eigenständige Entität wird zum Teil hinterfragt (83), u. a., da es keine assoziierten Myositis-Autoantikörper gibt und die als vermeintlich charakteristisch beschriebenen CD8+-T-Zellen vor allem auch bei der IBM vorkommen (s. u.). Bei der PM wird eine verstärkte Expression kostimulatorischer Moleküle und ihrer Liganden gefunden (z. B. CD28, CTLA-4 (anti-zytotoxisches Lymphozyten-assoziiertes Protein 4), ICOS) (82, 84). Nach der Aktivierung autoaggressiver T-Zellen tragen diese durch die Freisetzung von Perforin-Granula zur Muskelfasernekrose bei.

Es ist möglich, dass künftig auch bestimmte Charakteristika der Genexpression aus Muskelbiopsien, die aus transkriptomischen Daten gewonnen wurden, zur Subspezifizierung von Myositiden beitragen können (59, 85).

IMNM

Bei der IMNM finden sich im Bereich der nekrotischen Muskelfasern betont, jedoch auch unabhängig von Nekrosen, oft nur gering ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate. Als spezifische immunologische Marker können in etwa zwei Dritteln aller Fälle jedoch Autoantikörper gegen SRP oder HMGCR nachgewiesen werden (86-88). Diese Autoantikörpertiter können mit der Krankheitsaktivität korrelieren, was auf eine primär B-Zell-assoziierte Autoimmunpathogenese deutet, in deren Folge es zu einer Komplement-vermittelten diffusen Myolyse unterschiedlichen Schweregrades kommen kann (89, 90). Zudem scheint die T-Zell-vermittelte Immunantwort bzw. Immunregulation gestört zu sein (91). Als Trigger für die Induktion von Anti-HMGCR-Antikörpern findet sich bei ca. zwei Dritteln der untersuchten Patienten über 50 Jahre eine Statineinnahme (88). Es finden sich eine Induktion von Autophagiemechanismen sowie auch eine Akkumulation von ubiquitinylierten und fehlgefalteten Proteinen in den Myofibrillen (92-94).

Checkpoint-Inhibitor-vermittelte Myositis

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), einschließlich Anti-PD-1-, Anti-PD-Ligand 1 (PD-L1)- und CTLA-4-Antikörpern, haben sich als wirksame Behandlung für verschiedene Tumorentitäten etabliert. Der Wirkmechanismus basiert im Wesentlichen auf einer Aktivierung des Immunsystems zur Tumorabwehr. Bis zu 60 % der ICI-behandelten Patienten haben eine oder mehrere immunvermittelte Nebenwirkungen (95, 96). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist sogar erhöht im Falle einer Kombinationstherapie mit Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4 (97, 98). Myositiden sind eine bekannte, aber wahrscheinlich unterrepräsentierte neuromuskuläre Nebenwirkung. Eine Studie der Mayo-Klinik in den USA berichtete über eine Häufigkeit von Myopathien von 0,7 % bei ICI-behandelten Patienten. Die meisten Muskelbiopsien bei ICI-assoziierter Myositis zeigen eine multifokale nekrotisierende Myositis (99-101). Allerdings kann die Biopsie auch unauffällige oder nur unspezifische Befunde aufgrund des fleckförmigen Befallsmusters zeigen. In den meisten Fallberichten und -serien sind entzündliche endomysiale Infiltrate, bestehend aus CD68+-Zellen und CD8+-T-Zellen, zu erkennen (100-103). Unter Anti-PD-1-Antikörper-Therapie kommt es eher zu einer Akkumulation von CD8+-Zellen, da die Achse PD-1/PD-L1 negative regulatorische Effekte auf die zytotoxische CD8+-T-Zell-Aktivierung hat. Daher ermöglicht ihre Blockade die Rekrutierung dieser T-Zellen. Im Gegensatz dazu beeinflusst der CTLA-4-Signalweg CD4+-T-Zellen und kann damit eine höhere Anzahl dieser in Biopsien von Patienten, die unter CTLA-4-AK-Therapie stehen, erklären (104). CD20 (B-Zellen) und C5b-9 (Komplementaktivierung) treten nicht regelhaft auf. Widersprüchliche Ergebnisse finden sich bzgl. der PD-1/L-Expression in den Muskelbiopsaten unter ICI (105).

IBM

Die IBM ist durch die Co-Existenz entzündlicher und myodegenerativer Prozesse charakterisiert (Übersichten bei (106),(107), (108)). Evidenz für zelluläre Autoimmunprozesse ergibt sich aus einer Prädominanz von CD3+-/CD8+-T-Zellen im Endomysium (109) und einer klonalen Expansion der T-Zellen im Blut und im Muskelgewebe (110, 111). Die Co-Lokalisation mit myeloiden dendritischen Antigen-präsentierenden Zellen (112), die Hochregulation von MHC-Klasse-I-Antigenen auf Muskelfasern und deren Invasion durch zytotoxische CD8+-T-Zellen unterstützen die Hypothese einer

spezifischen Immunreaktion gegen bisher unbekannte Muskelantigene. Als spezifisch für die IBM werden terminal differenzierte T-Zell-Subpopulationen mit dem Expressionsprofil hochgradig autoaggressiver zytotoxischer (KLRG1, granzyme B, perforin) oder seneszenter (PD-1) T-Zellen angesehen (91, 113). Diese T-Zell-Formen sind resistent gegen Apoptose und erklären die Therapieresistenz gegenüber Kortikosteroiden oder auch Alemtuzumab (113). Auch humorale Immunprozesse dürften bei der IBM eine Rolle spielen, da im Muskelgewebe Plasmazellen nachweisbar sind (114) und bis zu 60 % der Patienten Anti-cN1A-Antikörper aufweisen (115, 116), wenngleich diese Antikörper seither auch bei anderen Autoimmunerkrankungen beschrieben wurden (117).

Myodegenerative Veränderungen bei IBM, wie geränderte Vakuolen und abnorme Proteinaggregate (z. B. Amyloid, Ubiquitin, phosphoryliertes Tau, TDP 43, Prion-Protein; Übersicht siehe (118)), deuten auf eine gestörte Autophagie (Hochregulation LC3 und p62/SQSTM1) und Proteindegradation (119-121) hin. Proinflammatorische Stimuli führen zu ER-Stress, Konfigurationsänderungen von Proteinen, mitochondrialen Funktionsstörungen und vermehrter Produktion von Amyloid und könnten damit die degenerativen Veränderungen verursachen (122-125). Andererseits könnte die Überexpression von β-Amyloid-Precursor-Protein über Aktivierung von nuclear factor κB auch die Inflammation triggern (126). Der Auslöser dieser Kaskade von Amyloidablagerung, oxidativem Stress und spezifischer Entzündungsreaktion bei der IBM ist bisher unklar.

Genetische Aspekte der IBM: In zahlreichen Studien wurde eine Assoziation der HLA-Region mit IBM gezeigt. In einer rezenten internationalen genetischen Assoziationsstudie konnte HLA-DRB1 als stärkster genetischer Suszeptibilitätsfaktor in einer großen Kohorte von IBM-Patienten bestätigt werden (85). Mutationen in Genen, die in der Regulation der Autophagie involviert sind, z. B. Valosin containing protein (VCP), SQSTM1 und FYCO1, könnten weitere Risikofaktoren darstellen (127, 128).

ASyS

Das ASyS ist durch ein charakteristisches klinisches Bild (s. o.) sowie durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Autoantikörper sind hierbei mit distinkten klinischen Phänotypen assoziiert, sodass ein antigen-getriebener Prozess als Grundlage der Pathogenese der ASyS angenommen wird. Diese Hypothese wird durch weitere experimentelle Daten unterstützt, die eine Affinitätsreifung der Autoantikörper, eine Korrelation zwischen Autoantikörper-Titer und Krankheitsaktivität sowie keine Co-Existenz mit anderen MSAs gefunden hatten (129-131). Zudem wiesen Aminoacyl-tRNA-Synthetase-immunisierte Tiermodelle bestimmte Charakteristika der humanen Erkrankung (132-134) auf. Fragmente der Aminoacyl-tRNA-Synthetase zeigen auch chemotaktische Funktionen, sodass diese die Immunzellen zu den Orten der Entzündung lotsen können (135). Es gibt Hinweise dafür, dass die Erkrankung in der Lunge beginnt, wo für Jo-1 eine proteolytisch veränderte Konformation, die immunogen wirksam ist, nachgewiesen werden konnte (136).

5 Diagnostik

5.1 Einleitung

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), Elektromyographie und Muskelbiopsie sind die Stützpfeiler der Myositisdiagnostik. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien sind in **Tabelle 2.2** zusammengefasst.

Schlüsselsymptom aller Formen ist eine Muskelschwäche bei erhaltener Sensibilität und erhaltenen Muskeleigenreflexen. Während diese Muskelschwäche bei der PM, IMNM und DM ein proximal-symmetrisches Verteilungsmuster aufweist, sind bei der IBM auch distale Muskelgruppen, besonders Fußextensoren und Fingerflexoren, in asymmetrischer Verteilung mitbetroffen (Übersichten bei (62, 137), (73), (138), (139)). Bei bis zu 50 % der Patienten treten Schmerzen von Muskeln und/oder Gelenken auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es bei allen Formen zur Beteiligung der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur kommen. Bei PM, IMNM, DM und ASyS können zudem Herz (koronare Herzerkrankung/EKG-Veränderungen, Perikarditis, dilatative Kardiomyopathie, Herzversagen) und Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) mitbetroffen sein.

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.

Hautsymptome bei DM und ASyS

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 erythematodes, 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, als auch 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 mit symmetrischen rot- bis blau-violetten Erythemen, meistens auf den Oberlidern (heliotropes Erythem). Gewöhnlich wird es begleitet von einem (LE-ähnlichen) 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 (140), 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 heliotrope 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.

Die Diagnose einer DM kann somit gestellt werden, wenn die hier beschriebenen klinischen Merkmale und/oder für die DM spezifische Autoantikörper sowie diese **Muskelmerkmale** vorhanden sind:

1. proximale Muskelschwäche
2. erhöhte Muskelenzyme
3. Muskelbiopsie mit lymphozytären Infiltraten, (oft perivaskulär und perimysial) perifaszikuläre Pathologie mit Muskelfaseratrophie, COX-Blässe und NCAM-Immunreaktivität

Amyopathische DM

In 5 bis ca. 20 % der Fälle mit typischen Hauteffloreszenzen und einem mit DM vereinbarten histologischen Befund (bei gleichzeitigem Ausschluss eines LE) bleibt eine erkennbare klinische und laborchemische Muskelbeteiligung aus (keine Muskelschwäche, keine erhöhten Muskelenzyme) (40, 141, 142). Ein Teil dieser Patienten mag im MRT Entzündungsherde aufweisen und in einer entsprechend gesteuerten Muskelbiopsie Zeichen einer Myositis (143), aber bei mehr als der Hälfte dieser Patienten fehlt auch ein auffälliger MRT-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. MRT der potenziell befallenen Muskeln und bei Entzündungszeichen MRT-gesteuerte Muskelbiopsie). Nach 2 Jahren wird eine Myositis unwahrscheinlicher (144).

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 Normwerts. 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.

5.2 Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper

Autoantikörper haben einen zunehmend wichtigen Stellenwert, wobei man zwischen Myositis-assoziierten und Myositis-spezifischen Antikörpern unterscheidet **(Tabelle 5.1).** 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. Am besten charakterisiert ist Anti-Jo-1 (Antihistidinyl-tRNA-Synthetase). Ein starker Hinweis für das Vorliegen einer DM sind Antikörper gegen Mi-2, die selten bei paraneoplastischer DM sowie in hohen Titern auch bei jDM vorliegen (die Antikörper sind allerdings nur in bis zu 35 % der Fälle positiv). Bei der IMNM können bei einem großen Teil der Patienten Anti-SRP- (86) und Anti-HMGCR-Antikörper nachgewiesen werden (88, 145). Bei zwei Drittel der Patienten mit einer IMNM und Nachweis von Anti-HMGCR-Antikörpern besteht vorher eine Statinexposition (146). Bei der IBM ist ein Antikörper gegen die im Muskel vorkommende zytosolische 5’-Nukleotidase 1A demonstriert worden (115, 116). In diesen Publikationen sowie im eigenen Kollektiv sind 30 % der IBM-Patienten positiv getestet worden. Dieser Antikörper kommt deutlich seltener, aber auch bei anderen Myositiden und sogar auch bei Kollagenosen wie SLE oder Sjögren-Syndrom vor, ohne dass eine Muskelbeteiligung vorliegt (147, 148). Es ist jedoch zu erwarten, dass mit zunehmender Verfügbarkeit des Tests auch weitere Patienten mit anderen Myositissyndromen identifiziert werden.

Tabelle 5.1: Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper (Jordan & Zierz 2011) (149)

Antikörper	Häufigkeit bei Myositis (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
Myositis-spezifische Antikörper			
Anti-ARS	30–40	intrazytoplasmatische Proteinsynthese	
Anti-Jo-1	15–20	Histidyl-tRNA-Synthetase	70–96 % ILD, > 90 % IMM, 94 % Arthritis, 71 % Mechanikerhände
Anti-PL7	< 5	Threonyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, mindestens 2 Drittel Muskelbeteiligung
Anti-PL12	< 5	Alanyl-tRNA-Synthetase	90–100 % ILD, > 90 % MCTD, 32 % PM, 19 % DM, 58 % Arthritis, 16% Mechanikerhände
Anti-EJ Anti-OJ	5–10 < 5	Glycyl-tRNA-Synthetase Isoleucyt-tRNA-Synthetase	100 % ILD und Muskelschwäche 100 % ILD, 57 % Muskelschwäche
Anti-KS	< 5	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	vorwiegend in Asien, 88 % ILD, 25 % Muskelschwäche
Anti-Ha (YRS)	< 1	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	ILD und Myositis
Anti-Zo	< 1	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	progrediente ILD
Anti-Mi-2	5–10	Helikase (NuRD-Komplex), Kerntranskription	Hautbeteiligung (mit Nagelveränderungen), sehr selten Malignome, 20–30 % DM, ~10 % jDM
Anti-P155/140 = Anti-TIF1-γ	20	P155, transcriptional intermediary factor 1-γ (TIF1-γ) Kerntranskription und zelluläre Differenzierung	50–75 % Malignome (cave bei Erwachsenen > 40 J), sehr selten ILD, Hautbeteiligung (Ödeme und starke therapierefraktäre Rötung insb. Gesicht und Thorax), 13–21 % DM, 30 % jDM bei Kindern keine Malignomassoziation
Anti-p140 (Anti-NXP2) (früher MJ)	<5	Kernprotein NXP2, Kerntranskription und RNA-Metabolismus	jDM mit Kalzinose (chronisch, akut schwere Verläufe mit hohen CK-Werten und schwerem Ödem, seltener Nierenversagen und GI-Symptome) nur bei Erwachsenen erhöhtes Malignomrisiko
Anti-SRP	5	SRP, intrazytoplasmatische Proteintranslokation	IMNM
Anti-CADM140 (Anti-MDA-5)	5 50 (bei CADM)	melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5)	rasch progrediente interstitielle Lungenbeteiligung mit ungünstiger Prognose bei CADM, ca. 20 % auch als DM
Anti-SAE	1 bis 5	SAE (SUMO-1 activating enzyme); posttranslationelle Modifikation	sehr seltene Verlaufsform: klassische Hautveränderungen, 20 % amyopathisch oder milde Muskelschwäche, selten Lungenbeteiligung eher im Sinne einer organisierenden Pneumonie als einer manifesten ILD

Antikörper	Häufigkeit bei Myositis (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
Anti-HMGCR	6	HMGCR	bei Patienten mit IMNM, z. T. auch ohne vorherige Statinexposition (~1/3)
cN1A	30 bei IBM	zytosolische 5'-Nukleotidase 1A	60 % der Patienten mit IBM, selten bei anderen Myositiden nicht ganz eindeutige Signifikanz und Spezifität kann als Maßstab für „Schwere" des Verlaufs eingesetzt werden
Myositis-assoziierte Antikörper			
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-positiver Patienten sind Anti-Jo-1-positiv – dann oft mit schwererem Verlauf
Anti-SSB/La	5–14	RNA-Polymerase-III-Terminierungsfaktor	Sjögren-Syndrom
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
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)

AK = Antikörper, CADM = klinisch amyopathische Dermatomyositis, DM = Dermatomyositis, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, IIM = idiopathische entzündliche Myopathie, IMM = immunmediierte Myositis, jDM = juvenile Dermatomyositis, MCTD = Mischkollagenose (Mixed Connective Tissue Disease), PM = Polymyositis, SLE = systemischer Lupus erythematodes

Es ist zu betonen, dass bis auf die Anti-Jo-1-, -Mi-2- und -SRP-Antikörper die verfügbaren Myositis-assoziierten Antikörpertests (u. a. Anti-Ro- (SS-A), -RNP-, -ribosomal-P-, -Proteasomen-AK) leider zum Teil für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sensibel oder spezifisch sind und die Verlässlichkeit hinsichtlich prognostischer Aussagen zum Teil unzureichend ist. Ebenfalls nicht gebräuchlich sind Antikörpertiterverläufe zum Therapiemonitoring oder zur Frage des differenzialtherapeutischen Ansprechens. Trotzdem sind Myositis-spezifische Antikörper und Myositis-assoziierte Antikörper ein essenzieller Bestandteil der Differenzialdiagnostik von Myositissyndromen.

5.3 Muskelbiopsie

Bei entsprechender klinischer Symptomatik und ggf. Veränderungen in Bezug auf die CK-Aktivität und die Elektromyographie (EMG) ist die Muskelbiopsie die wichtigste Untersuchung zum Nachweis einer Myositis und zur diagnostischen Abgrenzung gegen andere neuromuskuläre Erkrankungen **(vgl. Tabelle 5.2).** Nur in begründeten Ausnahmefällen kann von diesem Vorgehen abgewichen werden. 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 nicht nadelmyographisch untersucht worden sein – es empfiehlt sich bei diesen meist symmetrischen Erkrankungen, die Gegenseite elektromyographisch zu untersuchen. Zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle kann häufig die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Muskulatur oder einer Sonographie sinnvoll sein.

Es fanden in den vergangenen Jahren zahlreiche Konsensuskonferenzen zur Definition eines „Standards“ der diagnostischen Herangehensweise (u. a.) auf morphologischer Ebene statt (2, 3, 150-153).

Zusammengefasst sollte eine Muskelbiopsie durch erfahrene und qualifizierte Morphologen beurteilt werden, die Möglichkeit einer interdisziplinären Diskussion von Ergebnissen existieren und ein diagnostisches Repertoire vorgehalten werden, das für inflammatorische Myopathien definiert ist; (iehe (153).

Bei der IBM kann die Wahl des Muskels schwieriger sein. Hier sollte ein nicht schon zu stark atrophierter oder umgebauter Muskel entnommen werden – da der M. rectus femoris oft relativ ausgespart ist, sollte auch dieser Teil des Quadrizeps gemieden werden.

Die Größe einer Biopsie (offene Biopsie empfohlen) sollte bei Erwachsenen mind. 1 x 1 x 1 cm^3, bei Kindern die Hälfte der Größe sein.

Die Muskelbiopsie muss nativ/unfixiert verarbeitet werden und zügig in die Neuropathologie verbracht werden. Hier sollten standardisierte Färbungen verwendet werden (konventionell: mindestens 2 Schnitte in Serie aus mind. 2 verschiedenen Tiefen, H&E, Gömöri-Trichrom, Elastica van Gieson, ORO, PAS, Kongorot; Enzymhistochemie: saure Phosphatase, unspezifische Esterase, ATPasen, SDH, COX-SDH, alkalische Phosphatase; IHC: CD68, CD8, CD45, CD3, CD20, C5b-9, CD31, MHC-Klasse 1, MHC-Klasse 2, p62, MxA; evtl. Elektronenmikroskopie). Typische histopathologische Veränderungen sind in Tabelle 5.2 zu finden.

Tabelle 5.2: Morphologische Diagnostik der Myositiden

	PM	DM/jDM	IBM	IMNM	ASyS (= ASS)
Morphologische Merkmale	Infiltrate: endomysiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern Gefäße: – Muskelfasern: Nekrosen in einzelnen Fasern Bindegewebe: –	Infiltrate: perimysiale und manchmal perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus lymphomonozytären Zellelementen Gefäße: Komplement-ablagerung auf Kapillarendothelien oder sarkolemmal Muskelfasern: perifaszikuläre Atrophie Bindegewebe: verbreitert und ödematöses Perimysium möglich	Infiltrate: endomysiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von Muskelfasern Gefäße: – Muskelfasern: Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen („rimmed vacuoles“) mitochondriale Veränderungen Bindegewebe: deutliche Fibrose und fettgewebiger Umbau (chronisch)	Infiltrate: relativ milde T-Zell-Infiltration im Endomysium Gefäße: Kapillaren verdickt Muskelfasern: diffus verteilte Einzelfasernekrosen Bindegewebe: akut nicht wesentlich verändert, bei chronischen Verläufen deutliche Fibrose endomysial	Infiltrate: perimysiale Rundzellinfilltrate aus lympho-monozytären Zellelementen Gefäße: Komplementablagerung sarkolemmal Muskelfasern: perifaszikulär nekrotische Fasern Bindegewebe: verbreitert fragmentiertes Perimysium
Immunhistologie	Infiltrate: CD8 > CD4-T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8-T-Zellen in MHC-I-exprimierende intakte Muskelfasern Gefäße: – Muskelfasern: MHC-I ubiquitär Bindegewebe: –	Infiltrate: selten CD20-B-Zellen (Mi-2), Makrophagen, T-Zellen Gefäße: Komplementablagerungen (TIF-1γ und NXP2), sarkolemmale Komplementablagerung bei Mi-2 Muskelfasern: MHC-I und MxA perifaszikulär MHC-II sarkolemmal immer negativ! (allenfalls ganz gering bei Mi-2)	Infiltrate: CD8 > CD4-T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8-T-Zellen in MHC-I-exprimierende intakte Muskelfasern T-Zellen KLRG1+ und CD57+ Gefäße: –- Muskelfasern: MHC-I und -II ubiquitär mit fokaler Betonung TDP43 und p62 positive grobschollige sarkoplasmatische Ablagerungen in Vakuolen und perinukleär	Infiltrate: Makrophagen, fokal T-Zellen Gefäße: verbreitert keine/ selten Komplementablagerungen, Fasern sarkoplasmatisch fein granulär p62+ Muskelfasern: Muskelfasernekrosen, Regenerate, Myophagozytosen	Infiltrate: reichlich perimysiale Makrophagen, T-Zellen betont im Perimysium nach endomysial reichend, einige CD20-B-Zellen und Plasmazellen Gefäße: Kapillaren verdickt, aber keine relevanten Komplementablagerungen sarkolemmale Komplementablagerung betont perifaszikulär Muskelfasern: MHC-I und MHC-II sarkolemmal oft mit perifaszikulärer Betonung

	PM	DM/jDM	IBM	IMNM	ASyS (= ASS)
Elektronen-mikroskopie	Infiltrate: – Muskelfasern: – Gefäße: – Bindegewebe: –	Gefäße: tubuloretikuläre Einschlüsse (TRIs) im Gefäßendothel und selten in Lymphozyten	Muskelfasern: Tubulofilamente (15–18 nm)/Fibrillen im Sarkoplasma und selten in Kernen, autophagische Vakuolen mit reichlich Debris, mitochondriale Pathologie		Muskelfasern: Myonukleäre Aktinfilamente und TRIs in Gefäßen

5.4 Hautbiopsie bei kutanen Symptomen im Sinne einer DM

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

5.5 Kapillarmikroskopie

Die Mikroskopie der Nagelfalzkapillaren nimmt als nicht invasives und in vielen Kliniken verfügbares Diagnostikwerkzeug einen zunehmenden Stellenwert ein. Bei der DM können die Patienten sogenannte Büschelkapillaren, Einblutungen und Ektasien zeigen (154). Auch Megakapillaren, eigentlich typisch für die systemische Sklerodermie, können gelegentlich gefunden werden. Präliminäre Ergebnisse in kleinen Kohorten legen nahe, dass es zwischen den Subgruppen (DM, OM, ASyS, IMNM) unterschiedliche kapillaroskopische Muster geben kann, ohne dass hier bis dato typische Befunde mit ausreichender Testgüte charakterisiert wurden (155).

5.6 Magnetresonanztomographie

Die MRT hat als diagnostische Methode in den letzten Jahren einen höheren Stellenwert in der Diagnostik (Identifikation von biopsierbaren Arealen) und beim Therapiemonitoring erfahren (156). Ein einheitliches Untersuchungsprotokoll mit Angabe der erforderlichen magnetischen Flussdichte (Tesla) und der optimalen Schichtdicke existiert bis dato nicht. Die überwiegende Anzahl der in den letzten Jahren publizierten Studien verwendete jedoch mindestens 1,5-Tesla-Spulen und gab Schichtdicken von 4 bis 8 mm an. Die häufigste Zielregion ist die Darstellung der Oberschenkelmuskulatur. In einzelnen Studien wurden jedoch auch Ganzkörper-MRT-Untersuchungen analysiert. Zudem kann es gerade bei der IBM von Vorteil sein, auch die distale Muskulatur des M. gastrocnemius mitzuuntersuchen (157).

Die MRT-Untersuchung hat zwei wesentliche Ziele: 1. Darstellung von Entzündung (sichtbar als Muskelödem mit fokaler oder diffuser hyperintenser Signalveränderung in T2- und STIR-Sequenzen (short tau inversion recovery)); 2. Darstellung von fettigem Muskelumbau, der in der T1-Wichtung hyperintens erscheint (156). Bei fettigem Umbau ohne Hinweis auf entzündliche Aktivität ist der Erfolg einer immunsuppressiven Therapie zweifelhaft, sodass hier die Gesamtkonstellation (z. B. Vorhandensein von extramuskulären Manifestationen mit Indikation zur Therapie) berücksichtigt werden muss.

Die MRT vermag nicht nur, die Rate an falsch negativen Befunden zu reduzieren (158, 159), sondern wird auch zum longitudinalen Follow-up eingesetzt (160). MRT-Befunde sind aus den genannten Gründen daher in den gegenwärtigen Diagnosekriterien autoimmuner Myopathien berücksichtigt (2, 161). Für die unterschiedlichen Subgruppen inflammatorischer Myositiden wurden zum Teil

unterschiedliche MRT-Befunde charakterisiert, ohne dass dies jedoch bis dato mit ausreichender Sensitivität und Spezifität belegt wurde.

5.7 Sonographie

Die Muskelsonographie ist in der Diagnostik von Myositissyndromen noch nicht routinemäßig etabliert, zeigt aber in wissenschaftlichen Arbeiten interessante Details zum Bindegewebsumbau und zu einer Hypervaskularisation von Muskeln. Eine gute Standardisierung von Befunden und Messgrößen der Texturanalyse ist bisher nur unzureichend etabliert. Für eine DM oder PM wurde eine durch das lokale Ödem ausgelöste inhomogene Muskelgewebsstruktur mit echoärmeren Anteilen beschrieben. Für die IBM wurden demgegenüber eine verstärkte Muskelechogenität und ein typisches sonographisch nachweisbares Befallsmuster gezeigt (M. flexor digitorum profundus als Diskriminator-Muskel für die Sonographie) (162, 163). Ferner können mittels Ultraschall zusätzlich zur klinischen Untersuchung Hinweise für eine Muskelatrophie durch verringerte Muskeldicke und fettigen Umbau beschrieben werden. Auch kann die Sonographie zur Planung einer Biopsie sehr sinnvoll eingesetzt werden, um die generelle Mitbeteiligung eines Muskels zu belegen.

5.8 Dysphagiediagnostik

Eine oropharyngeale Dysphagie kann als initiales oder einziges Symptom einer Myositis vorkommen und tritt im Verlauf der Erkrankung hochprävalent auf (35, 164). Die berichteten Prävalenzraten schwanken je nach Patientenkollektiv und verwendetem diagnostischem Verfahren (164). Bei Patienten mit IBM werden mit 60 % und mehr besonders hohe Prävalenzraten berichtet (46, 164), unter Verwendung instrumenteller Dysphagiediagnostik werden aber nochmals deutlich höhere Raten von bis zu 80 % angegeben (165). Auch ohne subjektive Beschwerden kann eine relevante Dysphagie beispielsweise in Form von stillen Aspirationen vorkommen (39, 165, 166). Wichtig ist daher, Patienten *aktiv* nach Schlucksymptomen zu fragen. Hierzu gehören zum Beispiel Fragen wie „Müssen Sie sich beim Essen oft räuspern?“, „Verschlucken Sie sich beim Essen oder Trinken?“ und andere. Von Patienten mit IBM werden diese Symptome vor allem initial nicht als krankhaft, sondern eher als altersbedingt eingeordnet und nicht mit der IBM in Verbindung gebracht. Es ist daher auch sinnvoll, bei entsprechendem klinischem Verdacht einen Schluckfragebogen zu verwenden, wie den Sydney Swallowing questionnaire oder den Swallowing Quality of Life questionnaire (Swal-Qol) (24). Bei klinischem Verdacht sollte deshalb eine apparative Dysphagiediagnostik mittels flexibler endoskopischer Evaluation des Schluckens (FEES) oder mittels Videofluoroskopie (VFSS) erfolgen (für charakteristische Befunde siehe (167)). Hierdurch werden neben einer Objektivierung der Dysphagiesymptome auch therapeutische Schlussfolgerungen ermöglicht, wie zum Beispiel eine Botulinumtoxinbehandlung des oberen Ösophagussphinkter bei der IBM. Es hat sich gezeigt, dass die typische Pathologie einer Vorwölbung in Projektion auf den oberen Ösophagussphinkter bei der IBM einen relevanten Risikofaktor für eine Aspiration darstellt (168). Bei speziellen Fragestellungen, wie z. B. Störungen des oberen Ösophagussphinkters oder Motilitätsstörungen des Ösophagus, kann ergänzend eine Diagnostik mittels High-Resolution-Manometrie (HRM) indiziert sein (167). Als weitere Forschungsmethode steht an einzelnen Zentren auch eine Echtzeit-MRT-Untersuchung des Schluckens zur Verfügung.

5.9 Tumorsuche

Malignome lassen sich etwa 1 Jahr vor oder in den ersten 3 Jahren nach der Diagnose einer bestimmten Form der Myositis detektieren (169). Für das diagnostische Vorgehen gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen, es wird in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren wie Antikörperstatus daher folgendes Vorgehen zur Tumorsuche vorgeschlagen:

Erhebung der Anamnese inklusive B-Symptomatik, ausführliche körperliche Untersuchung inklusive Hautbefund, CT-Thorax und -Abdomen (alternativ: Röntgen-Thorax, Sonographie des Abdomens) sowie gynäkologische, urologische und gastroenterologische Screeninguntersuchung bei allen Myositispatienten zur Diagnosestellung. Für Patienten mit dem Nachweis von Anti-TIF1-γ-, Anti-NXP-2- und Anti-HMGCR-Antikörpern wird die Durchführung einer FDG-PET-CT oder alternativ einer Ganzkörper-CT bei Diagnosestellung empfohlen. Eine Wiederholung dieser Screening-Maßnahmen sollte innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung erfolgen und in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren erneut, auch mehrfach, im Zeitraum der folgenden 2 Jahre. Für alle Myositispatienten sollten hiernach entsprechend Alter und Risikofaktoren die üblichen Krebs-Vorsorgeuntersuchungen erfolgen.

5.10 Besonderheiten der Diagnose bei bestimmten Myositisformen

Besonderheiten der Diagnose der Dermatomyositis

Basierend auf den jüngsten serologischen und funktionell morphologischen Daten, klassifiziert man die DM in 6 Untergruppen: Anti-TIF1-γ-, Anti-NXP2-, Anti-MDA5-, Anti-SAE-(SUMO-1 activating enzyme)-, Anti-Mi-2-assoziierte und Autoantikörper-negative DM. Diese haben jeweils unterschiedliche Prognosen (siehe (152)). Für etwa 30 % aller DM-Fälle lassen sich keine Autoantikörper im Serum der Patienten nachweisen.

Eine DM-Diagnose kann i. d. R. nicht bei Fehlen von Hautsymptomen gestellt werden, in Einzelfällen kann dies bei jungen Kindern dennoch der Fall sein. Sehr selten kommt es bei NXP2+-Patienten zu einer DM sine Dermatitis (zum Diagnosezeitpunkt) (170).

Besonderheiten der Diagnose der IMNM

Die IMNM wird diagnostiziert, wenn eine typische klinische Präsentation mit proximaler Schwäche der Extremitäten, betont der unteren Extremitäten, vorliegt; kombiniert mit deutlich erhöhten CK-Werten (vorwiegend mit akut-subakutem Verlaufstyp), meist 5.000–8.000 IU/l, im Durchschnitt höher als bei den anderen IIMs, typischerweise mit dem Vorliegen von Anti-HMGCR- oder Anti-SRP-Autoantikörpern (30 % der IMNM-Fälle haben keinen dieser beiden Autoantikörper) und einer typischen Muskelbiopsie, die wiederum umfasst:

1. diffus verteilte Muskelfasernekrosen und Myophagozytosen in unterschiedlichen Stadien (inklusive Regeneration)

2. ein CD3-CD8-positives T-zelluläres Infiltrat, das endomysial liegt und fokal betont auftritt, keine Zeichen der Zytotoxizität (Granzyme negativ) aufweist, jedoch PD1-positiv ist. Reichlich diffus verteilte Makrophagen
3. MHC-I sarkolemmal schwach bis mittelstark positiv, MHC-II immer negativ
4. Komplement (z B. C1, C3 oder C5b-9) sarkolemmal wechselnd stark positiv, keine wesentliche kapilläre Anfärbung
5. p62 oder LC3 sarkoplasmatisch fein granulär positiv auf einigen nicht nekrotischen Fasern

Klinisch kann auch die Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) bei Anti-SRP-Patienten betroffen sein (etwa 20–30 %), seltener tritt eine Myokarditis auf. Patienten mit Anti-HMGCR-Autoantikörpern zeigen nur selten extramuskuläre Symptome. Dementsprechend ist bei Patienten, die eine subakut aufgetretene, proximale (untere > obere Extremitäten) Muskelschwäche und typisch deutlich erhöhte CK-Werte bei Vorhandensein von Anti-SRP- oder Anti-HMGCR-Autoantikörpern aufweisen, eine Anti-SRP-IMNM oder Anti-HMGCR-IMNM diagnostizierbar. Es existieren auch chronische, langsam progrediente Verläufe, die einer Gliedergürteldystrophie ähneln. Auch Kinder können selten betroffen sein. Entscheidend ist die möglichst frühe diagnostische Klärung, um eine adäquate Therapie früh einzuleiten und dauerhafte Schäden der Muskulatur zu vermeiden (92).

Besonderheiten der Diagnose der Anti-Synthetase-Syndrom-assoziierten Myositis

Patienten mit Nachweis eines der bekannten ASyS-assoziierten Autoantikörper werden als ASyS-assoziierte Myositis klassifiziert. Diese Patienten haben neben dem Vorhandensein eines der Autoantikörper (meist Anti-Jo-1 oder PL7 oder PL12) ein eigenes charakteristisches klinisches Syndrom und auch eine charakteristische Morphologie der Muskelbiopsie, die diese Entität von den anderen separiert (54). Da es sich bei den Autoantikörpern um Myositis-spezifische Antikörper handelt, sollten diese Patienten nicht in die weniger gut charakterisierte Gruppe der unspezifischen Myositiden klassifiziert werden. Von einigen Autoren wird das ASyS als eine Form der OM angesehen. Die klassische Definition der OM beinhaltet jedoch, dass die Diagnosekriterien für 2 verschiedene Autoimmunkrankheiten parallel erfüllt sein müssen, wie z. B. ein SLE und eine Myositis.

Patienten mit einem ASyS weisen hingegen ein sehr charakteristisches Syndrom auf, das aus einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), Mechanikerhänden und -füßen und Myositis, kombiniert mit unspezifischen Symptomen (Raynaud-Syndrom, Arthritis und Fieber), bei positivem Nachweis eines der o. g. Autoantikörper besteht. Die klinischen Charakteristika liegen oftmals nicht zeitgleich bei Erstmanifestation vor, sondern zeigen sich vielfach erst im Verlauf der Erkrankung. Die morphologischen Charakteristika in der Muskelbiopsie bestehen aus perifaszikulär gelegenen Einzelfasernekrosen, einem verbreiterten Perimysium mit Ödem und Fragmentierung des Bindegewebes, MHC-I- und MHC-II-positiver Färbereaktion der perifaszikulären Region sowie Komplementablagerungen sarkolemmal auf ebendiesen Fasern. Komplement auf Kapillaren ist selten. In Ausnahmefällen sind DM-typische Hautsymptome auch beim ASyS beschrieben.

Empfehlung 5.1 (starker Konsens):

Zusammenfassend **sollen** für die Diagnose einer Myositis Myositis-spezifische und -assoziierte Antikörper bestimmt werden sowie eine Muskelbiopsie erfolgen.

Empfehlung 5.2 (starker Konsens):

Dysphagiesymptome **sollen** erfragt und ggf. durch weitere Untersuchungsmethoden objektiviert werden.

Empfehlung 5.3 (starker Konsens):

Weitere Untersuchungsmethoden wie Kapillarmikroskopie, MRT und Sonographie **können erwogen werden,** um die Diagnosefindung zu unterstützen.

Empfehlung 5.4 (starker Konsens):

Eine Tumorsuche **soll i**nsbesondere im Zusammenhang mit bestimmten Myositis-spezifischen/-assoziierten Antikörpern stattfinden.

6 Therapie

6.1 Medikamentöse Therapie

6.1.1 Therapie der DM/PM/IMNM/ASyS/OM

Pragmatisch unterscheidet man bei der Therapie der Myositiden nach Initialtherapie, Erhaltungstherapie und Langzeittherapie, wobei jeweils unterschiedliche Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (171).

Die Behandlung der entzündlichen Myopathien erfolgt weitgehend empirisch, ein Cochrane-Review von 2012 zur Therapie der DM/PM (172) konnte mangels qualitativ hochwertiger kontrollierter klinischer Studien nur insgesamt 10 Studien in die systematische Untersuchung einschließen.

Auch aktuell fehlen 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 PM und DM unterschieden, wodurch eine Wertung der Ergebnisse angesichts der möglichen

pathophysiologischen Unterschiede erschwert wird. Im Zentrum der Therapie stehen weiterhin klassische Glukokortikosteroide (GCS) und klassische Immunsuppressiva (s. u.) (8).

Für die Entität ASyS und die OM liegen keine kontrollierten prospektiven Studien vor, Erfahrungen wurden jedoch mit zahlreichen Immunsuppressiva gewonnen. In einer jüngst publizierten Zusammenfassung von clinical practice guidelines wurden verbreitete methodische Schwächen und das Fehlen von Empfehlungen mit gutem Evidenzniveau identifiziert (173).

Die Intensität der Therapie richtet sich beim ASyS/OM nach dem am meisten betroffenen Organ (meist Muskel oder Lunge; seltener Gelenke) (174). Die Therapie der ersten Wahl sind GCS, die meist in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden, bei schwerer Organbeteiligung, wie Lungenbeteiligung, auch höher dosiert als Pulstherapie (siehe Abschnitt 6.1.2). Die Zweitlinientherapie ohne schwere Organmanifestation besteht zumeist in der zusätzlichen Gabe von Methotrexat (MTX) oder Azathioprin (AZA). Eine neuere retrospektive Studie zeigte keine Unterschiede hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung zwischen den beiden Substanzen (175). Bei zunehmender Organmanifestation oder fehlendem Ansprechen werden Mycophenolat mofetil (MMF) oder Ciclosporin A (CsA) insbesondere für die Muskelbeteiligung oder Lungenbeteiligung eingesetzt (175).

Neuere (Register- oder retrospektive Studien-)Daten zur Therapie des ASyS liegen vorwiegend für die assoziierte Lungenbeteiligung (ASyS-ILD) vor: Mehrere Arbeiten konnten den positiven Effekt einer Rituximab (RTX)-Therapie auf die Lungenbeteiligung belegen (176-178). Auch eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) wurde in einer kleinen Kohortenstudie in refraktären Fällen eingesetzt (179).

Bei der IMNM ist eine Kortikosteroid-Monotherapie häufig für eine suffiziente Krankheitskontrolle nicht ausreichend. Insbesondere bei Nachweis von Anti-SRP-Antikörpern kann RTX auch als Erstlinientherapie erwogen werden (92).

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

6.1.2 Initialtherapie

Glukokortikosteroide sind Mittel der ersten Wahl bei DM, PM, IMNM und ASyS/OM. Man beginnt akut mit 1 mg/kg KG 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) üblicherweise die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums notwendig, besonders bei schweren Verlaufsformen sollte diese bereits initial erfolgen. Bei ausgeprägter muskulärer Symptomatik wird von manchen Autoren eine initiale Steroidhochdosistherapie empfohlen **(Tabelle 6.1, Flussdiagramm 1).**

Flussdiagramm 1: Therapiealgorithmus der Myositiden

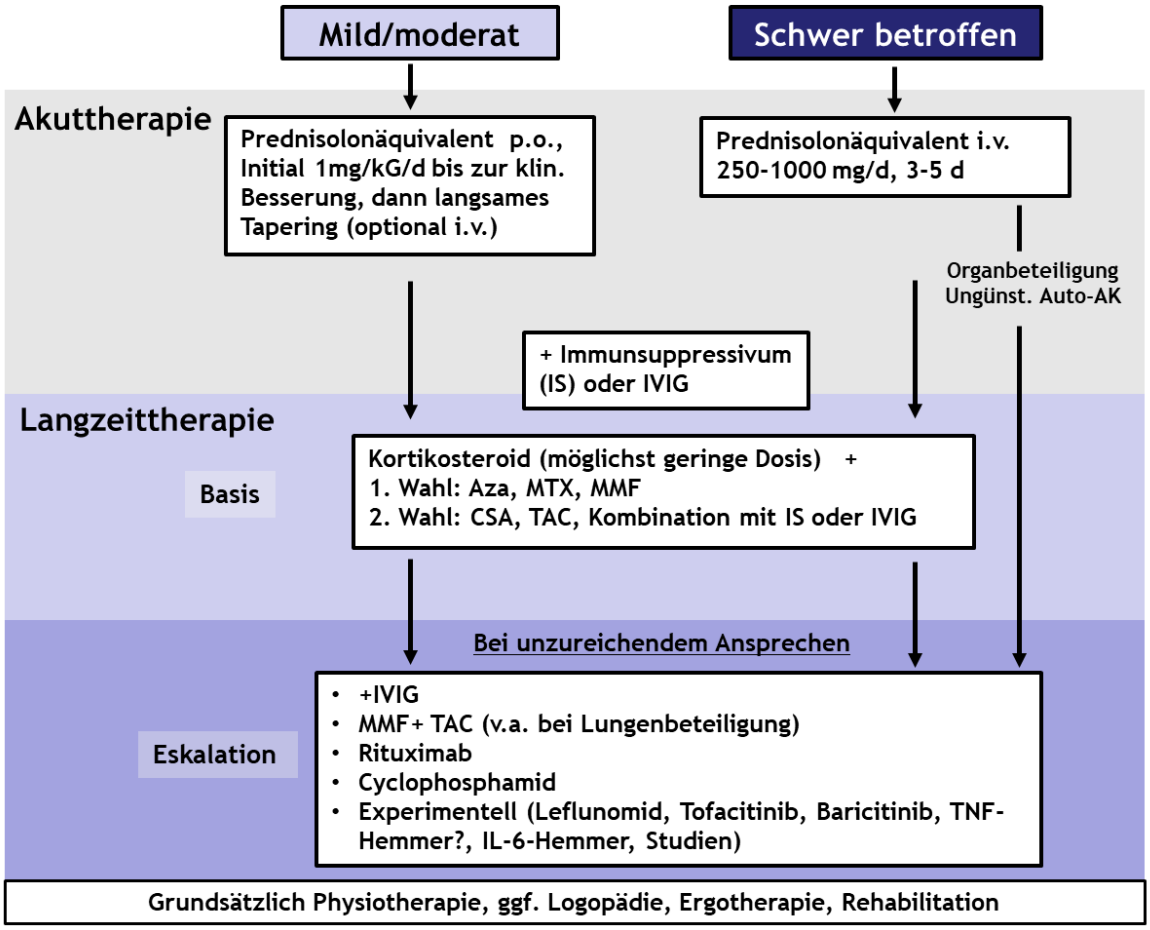


Tabelle 6.1: Therapie der Myositiden (PM, IMNM, DM, ASyS(=ASS)/OM)

Indikation	Medikament	Dosierung	Monitoring	Hinweise
PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit schwerer Ausprägung	Methylprednisolon i. v.	250–1000 mg/d 3–5 Tage	Blutdruck und Blutzuckerkontrollen während Infusion	Therapiedauer abhängig vom Ansprechen
PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit mäßigerer Ausprägung w. Fortsetzung nach i. v.-Therapie bei schwerer Manifestation	Prednison p. o.	initial: 1 mg/kg KG/d nach Wirkeintritt: wöchentliche Reduktion um 5–10 mg der Tagesdosis bzw. alternierende Gabe Erhaltungsdosis: so gering wie möglich	bei Langzeittherapie Blutdruck, Blutzucker, regelmäßige Knochendichtemessung	bei Langzeittherapie Substitution von Vitamin D und ggf. + Kalzium, ggf. PPI und Thromboseprophylaxe bei Immobilisierung
PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit schwerer Ausprägung zusätzlich zu Prednison oral	Azathioprin p. o. (bei DM mit Hautsymptomen eher MTX, siehe übernächste Zeile)	2–3 mg/kg KG/d	Leberwerte, Diff.-BB: Woche 0–6: 2x/Woche, 7–12: 1x/Woche, >12: 1x/Monat Ziel: Lymphozyten 600–1200/µl, Leukozyten >4000/µl	cave: Defizienz der Thiopurinmethyltransferase (TPMT), Dosis entsprechend der Aktivität der TPMT anpassen KI: Allopurinol, Febuxostat
	Immunglobuline i. v.	1–2 g/kg KG, verteilt über 1–5 Tage, Wiederholung alle 4–6 Wochen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik	vor erster Gabe und ggf. im Verlauf Kontrolle der Nierenwerte	
PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit schwerer Ausprägung bzw. wenn therapierefraktär zusätzlich zu Prednison oral und/oder IVIG	Methotrexat p. o./s. c. (bevorzugt)	initial: 15 mg/Woche Dosiserhöhung in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik nach 3 Wochen um 2,5 mg/Woche Zieldosis: 10–25 mg/Woche;	Leber-/Nierenwerte, Diff.-BB: Woche 0–3: 1x/Woche, 4–12: 1x/Monat, >12: alle 6–12 Wochen Lungenfunktion alle 3 Monate	cave: Gabe 1x/Woche Folsäuresubstitution am Folgetag Pneumonitis: bei Husten/Fieber KI: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Indikation	Medikament	Dosierung	Monitoring	Hinweise
	Ciclosporin p. o.	2,5–5 mg/kg KG/d (entsprechend Plasmaspiegel und Wirkung)	Blutdruck Leber, Nierenwerte, Diff.-BB, Plasmaspiegel: Woche 0–12: 1 x/Woche, > 12: 1 x/Monat	cave: Kombination mit nephrotoxischen Medikamenten Plasma-Talspiegel (12 h nach letzter Einnahme): Ziel 70–100 ng/ml
	Mycophenolat p. o.	2 x 1–1,5 g/d (ca. 20mg/kg KG)	Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Diff.-BB: Woche 0–8: alle 2–4 Wochen, > 8: alle 1–2 Monate ggf. Plasmaspiegel	Plasma-Talspiegel (12 h nach letzter Einnahme): Ziel: 1–2 mg/l
	Tacrolimus p. o.	1-2 x 1–3,5 mg/d (ca. 0,075 mg/kg KG)	Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Diff.-BB: Woche 0–8: alle 2–4 Wochen, > 8: alle 1–2 Monate ggf. Plasmaspiegel	cave: keine Kombination mit Ciclosporin, Interaktionen mit CYP3A4 verstoffwechselten Arzneistoffen Plasma-Talspiegel (12 h nach letzter Einnahme): Ziel: 5–15 µg/l
	Cyclophosphamid p. o.	1–2mg/kg KG/d	Leber- und Nierenwerte: alle 2–4 Wochen BB: 1 x/Woche	
	Cyclophosphamid i. v.	0,5–1,0g/m^2 KOF initial alle 4 Wochen, im Verlauf Intervall strecken	Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Blutbild: Tag 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 21 nach Infusion	cave: Mesna-Gabe vor/unter Infusion cave: Fertilitätsprotektion bedenken Dokumentation des Monitorings, Chemotherapie-Pass zur Erfassung des Leukozytennadirs
	Rituximab i.v.	2x 1000 mg (Abstand 14 Tage) oder 4 x 375 mg/m^2 KOF/Woche Wiederholung üblicherweise nach 6(–12)	Leberwerte, Diff.-BB: 2 und 4 Wochen nach Infusion, dann alle 3 Monate Bestimmung der CD19-B-Zellzahl alle 3 Monate, bzw.	* >1 % der Lymphozyten oder >10 B-Zellen/µL Blut

Indikation	Medikament	Dosierung	Monitoring	Hinweise
		Monaten, ggf. nach klinischem Ansprechen und Zahl der CD19-B Zellen im Blut*	vor erneuter Infusion Gesamt-IgG/IgM im Serum alle 6 Monate	
PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit extramuskulärer Organmanifestation (außer Haut)	Cyclophosphamid p. o.	1–2 mg/kg KG/d	siehe oben	
	Cyclophosphamid i. v.	0,5–1,0 g/m^2 KOF initial alle 4 Wochen, im Verlauf Intervall strecken	siehe oben	siehe oben
	Rituximab i.v.	siehe oben	siehe oben	siehe oben
schwerste therapieresistente PM/IMNM/DM/ASyS/OM mit/ohne extramuskuläre Organmanifestation	alternative Behandlungsoptionen bzw. individuelle Heilversuche (z. B. Tocilizumab, JAK-Inhibitoren, Alemtuzumab, autologe Stammzelltransplantation, TNF-α-Rezeptor-Antagonisten (cave: Verschlechterung möglich!))			
Progressive ILD zusätzlich zu o. g. Therapien	Nintedanib	2x 150 mg p. o.	Kontrolle der Leberwerte, etwas erhöhtes Risiko für Blutungen	oft Diarrhoen (60–70 % der Patienten) und andere gastrointestinale Nebenwirkungen. Ggf. Dosisreduktion oder Beginn mit 2x 100 mg p. o.

Immunsuppressiva

Für die Langzeittherapie sollte eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z. T. in Kombination mit AZA als Immunsuppressivum für Zeiträume von 1–3 Jahren oder länger durchgeführt werden (180). 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 D_3, soll im Rahmen einer langfristigen Kortikoidgabe durchgeführt werden.

Azathioprin

sollte in einer Dosierung von 1–3 mg/kg KG insbesondere bei schweren Verlaufsformen, z. B. bei generalisierter Schwäche, Atemmuskulaturbeteiligung oder Schluckbeteiligung, schon initial additiv verabreicht werden, hat allerdings eine bekannte Latenz von 3–6 Monaten bis zum Wirkeintritt. Die Kombination von GCS mit AZA ist die gebräuchlichste Kombination in der Therapie der PM/DM/ASyS/OM (zur Therapie besonderer extramuskulärer Beteiligungen wie z. B. der Haut s. u.). Eine vorherige Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann durchgeführt werden, um genetisch bedingte Fehlmetabolisierungen einschätzen zu können. Alternativ kann eine Probedosis von 50 mg zur Testung der Verträglichkeit gegeben werden; Gegenanzeige: Kombination mit Allopurinol.

Methotrexat

ist ein Folsäure-Antagonist und wirkt in einer Dosierung von 15–25 mg/Woche schneller als AZA, 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 15 mg/Woche p. o. oder s. c. (bevorzugt) beginnen, nach 3 Wochen kann die Dosis um 2,5 mg/Woche bis zu einer Dosis von 25 mg/Woche, je nach klinischer Symptomatik, gesteigert 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 jDM als Reserve eingesetzt. CsA 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. Vorbestehende Nierenerkrankungen und arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko einer Nierenschädigung durch CsA. Zudem treten Gingiva-Hyperplasien und Hypertrichosen als Nebenwirkungen auf.

Tacrolimus

in einer Dosierung von 0,075 mg/kg KG/d, gegeben in 1–2 Dosen je nach Plasmaspiegel und Wirkung. TAC wird bevorzugt bei Lungenbeteiligung im Rahmen von Myositiden eingesetzt (181). Eine Kombination mit Ciclosporin ist zu vermeiden. Durch die hauptsächliche Verstoffwechslung durch CYP-450-Enzyme (CYP3A4) sind Wechselwirkungen mit entsprechend verstoffwechselten Medikamenten zu beachten.

Cyclophosphamid

(1–2 mg/kg KG/d p. o. oder 0,5–1,0 g/m^2 KOF i. v. Bolus) kommt bei der DM/PM/IMNM nur bei Versagen der herkömmlichen Therapie oder bei ASyS mit Begleitalveolitis zur Anwendung (182, 183); Übersicht siehe (184).

Mycophenolat mofetil

Fallberichte schildern auch eine erfolgreiche Behandlung therapierefraktärer Myositiden mit MMF (2 g/d) (z. B. (185), (186), Übersicht bei (187)). Diese Substanz blockiert die Purinsynthese selektiv in Lymphozyten und hemmt dadurch deren Proliferation. Wichtigste Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhoe, hämolytische Anämie und Ödeme. MMF ist eine Option beim Versagen von AZA oder bei dadurch eintretender toxischer Leberschädigung. In der Transplantationsmedizin wurde MMF zunehmend gegenüber AZA bevorzugt. Vor Kurzem wurde bei nierentransplantierten Patientinnen eine erhöhte Fehlbildungsrate bei Behandlung mit MMF 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 progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) beobachtet (188). Auch ein Fall eines primären ZNS-Lymphoms bei einem Patienten unter Therapie mit MMF wurde berichtet (189).

Rituximab

Bei therapierefraktären Fällen, experimentell und im Rahmen klinischer Studien, wurden und werden auch Anti-CD20-Antikörper (z. B. RTX) angewendet. Der Nutzen dieser Therapieformen für den Patienten ist trotz Vorliegens der randomisierten, kontrollierte RIM-Studie (190) aufgrund erheblicher Mängel nicht abschließend zu beurteilen. Neben dieser klinischen Studie sind weitere aktuelle Fallserien bzw. retrospektive Untersuchungen zu RTX bei der Myositis kürzlich erschienen (1, 19, 20). Zusammen mit früheren Daten und den Erfahrungen der Autoren spricht vieles für einen positiven Effekt von RTX 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 Verlaufs notwendig, kann eine erneute Gabe nach ca. 6–9 Monaten erfolgen. Vorab sollte eine Quantifizierung der CD19+-(alternativ CD20+)-B-Zellen mittels Durchflusszytometrie des Blutes erfolgen, da eine länger anhaltende oder sogar dauerhafte Depletion dieser Zellen im Blut 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 RTX und Alemtuzumab Todesfälle infolge opportunistischer Infektionen (PML, unter RTX) sowie idiopathischer

thrombozytopenischer Purpura (ITP, unter Alemtuzumab) berichtet wurden und die Patienten entsprechend aufgeklärt werden müssen (191).

Intravenöse Immunglobuline

Bei Patienten, die auf GCS/AZA nicht ansprechen, ist ein Therapieversuch mit IVIG (1–2 g/kg KG alle 1–2 Monate) sinnvoll. Vom gemeinsamen Bundesausschuss wurde 2013 beschlossen, dass diese Behandlung als Add-on-Therapie im Off-Label-Verfahren in Deutschland verordnungsfähig ist (formal für DM und PM, cave: in der Schweiz Off-Label Use). Ein überzeugender Effekt der IVIG-Therapie wurde bisher vor allem für die DM gezeigt (192) und in einer aktuellen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie (ProDERM) eindeutig bestätigt (22). In der Folge wurde Octagam® zur Behandlung der aktiven Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva einschließlich GCS behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln in Deutschland zugelassen (cave: in der Schweiz weiterhin Off-Label Use). Bei der jDM werden Immunglobuline häufig früh angewendet, um potenziell nebenwirkungsreiche immunsuppressive Strategien zu vermeiden, der Erfolg ist allerdings nicht verlässlich (193). Publikationen zeigen, dass Immunglobuline auch bei therapieresistenter PM angewandt werden sollten (194), als primäre Therapie sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich (zu Wirkmechanismen, Kontraindikationen (wie z. B. selektivem IgA-Mangel) und Nebenwirkungen der IVIG-Therapie siehe (195-197)).

6.1.3 Erhaltungstherapie

Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, sollte spätestens nach 6 Monaten eine Dosisreduktion der Glukokortikosteroide auf möglichst geringe Dosierungen angestrebt werden. Eine alternierende Verabreichung wird z. T. präferiert (Gabe jeden zweiten Tag). Immunsuppressiva **(vgl. Tabelle 1.4)** sollten im Verlauf additiv gegeben werden, wenn nach 3 Monaten die Steroiddosis noch sehr hoch ist und eine weitere Reduktion nicht ohne die Gefahr eines Rezidivs möglich erscheint (171). Eine Kombinationstherapie kann, abhängig von der Erkrankungsschwere und den Komorbiditäten, auch bereits initial erfolgen.

Als Mittel sollte hier AZA gewählt werden. MTX wird bei der DM mit ausgeprägter Hautbeteiligung AZA zumindest gleichgestellt und bei der jDM gegenüber AZA bei normaler Nierenfunktion bevorzugt.

6.1.4 Langzeittherapie

Nach Erreichen einer klinischen Stabilisierung ist in der Regel eine niedrig dosierte Langzeittherapie, meist als Kombination aus GCS und Immunsuppressivum, notwendig. Zur Immunsuppression 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 C-reaktives Protein (CRP)-Anstieg sowie pathologische Spontanaktivität in der EMG-Untersuchung 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/IMNM/ASyS/OM unterschieden werden.

Probleme bei der Therapie treten erfahrungsgemäß häufig dann 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 Vitamin D ggf. plus Kalzium erreicht werden. GCS 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, H2-Blockern u. a. zu empfehlen.

6.2 Medikamentöse Therapie der IBM

Die IBM ist oft therapierefraktär. 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 GCS über bis zu 6 Monate für gerechtfertigt (198).

Immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Strategien sollten nicht zur Therapie eingesetzt werden, wie eine Reihe von negativen bzw. wenig ermutigenden Studienberichten inzwischen belegt: kontrollierte Studien mit IFN-β (199-201) oder 48 Wochen Therapie mit MTX (http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891).

Eine placebokontrollierte Pilotstudie mit Antithymozytenglobulin (ATG) und MTX über 12 Monate bei 10 Patienten zeigte eine gleichbleibende 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 (68).

Eine kontrollierte Pilotstudie bei 19 IBM-Patienten mit Oxandrolon, einem synthetischen Androgen, zeigte unter Kurzzeitsupplementation allenfalls einen grenzwertigen Effekt hinsichtlich der Muskelkraft (202).

MMF (2 g/d) zeigte bei 1 von 3 publizierten Patienten eine milde passagere Wirksamkeit (187, 203).

Mit Rapamycin/Sirolimus hat es kürzlich eine vielversprechende placebokontrollierte Phase-2-Studie gegeben, die bei einer 1-jährigen Applikation eine Verbesserung einiger sekundärer Endpunkte erbracht hat (21). Eine internationale, multizentrische Phase-3-Studie befindet sich in Planung.

Daten einer noch nicht ganz abgeschlossenen multizentrischen, placebokontrollierten Studie mit einer Behandlung mit Arimoclomol über 1 Jahr werden nicht vor 2022 erwartet, jedoch wurde in einer Vorabanalyse ein fehlender Effekt auf die primären und sekundären Endpunkte beobachtet, was über eine internationale Pressemitteilung der Firma Orphazyme mitgeteilt wurde, die die Prüfsubstanz herstellt (https://orphazyme.gcs-web.com/news).

Alemtuzumab, ein monoklonaler Antikörper, richtet sich gegen CD52, ein Zelloberflächenmolekül auf verschiedenen Immunzellen (insbesondere T-Zellen, B-Zellen, dendritische 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 (69). Es erscheint den Autoren zu früh, um diese immunologisch hochinvasive, potenziell sehr nebenwirkungsreiche Therapie zu befürworten, bevor eine placebokontrollierte Studie vorliegt.

Für IVIG konnte eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in einer kontrollierten Studie mit 10 IBM-Patienten belegt werden; bei 6 der Patienten, aber nicht in der gesamten Behandlungsgruppe zeigte sich auch eine funktionelle Besserung hinsichtlich Muskelkraft und Alltagsaktivitäten (204). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte bei 22 IBM-Patienten im Verlauf eines Jahres eine signifikante Besserung der Fähigkeit zu Alltagsaktivitäten von 11 % bei gleichbleibender Muskelkraft erreicht werden (205). Hingegen zeigte die Kombination von GCS und IVIG in einer kontrollierten Studie bei 36 IBM-Patienten keine Wirksamkeit (206). 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 (172). 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 (207-209). Auch für die subkutane Anwendung von Immunglobulin G wurde eine positive Wirkung auf die Dysphagie und die Muskelkraft in verschiedenen Fallberichten demonstriert (194, 210). Auch ein Ansprechen auf eine niedrig dosierte Therapie mit i. v.-Immunglobulinen wurde in einem Fallbericht beschrieben (208).

Abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf, erscheint daher ein Therapieversuch mit IVIG über 6 Monate sinnvoll (**siehe Tab. 6.2**). 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 (35, 70). Die konsequente symptomatische Therapie hat deswegen in der Spätphase allergrößte Bedeutung.

Gegebenenfalls sollte rechtzeitig ein integratives palliatives Behandlungskonzept implementiert werden (211).

Tabelle 6.2: Therapie der Einschlusskörpermyositis (IBM)

Indikation	Medikament	Dosierung
IBM	Immunglobuline i. v.	1–2 g/kg KG, verteilt über 2–5 Tage, Wiederholung alle 4–6 Wochen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, nach 6 Monaten Überprüfung des Therapieerfolgs
	Immunglobuline s. c.	1–2 g/kg KG/Monat, verteilt auf mehrere s. c.-Infusionen pro Woche in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, nach 6 Monaten Überprüfung des Therapieerfolgs

6.3 Therapie extramuskulärer Organbeteiligung

6.3.1 Hautsymptome (DM und ASyS)

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

Bei der amyopathischen DM (DM sine Myositis) oder solange bei Patienten allein die typische Hautsymptomatik einer DM mit entsprechendem histopathologischem Befund (und kein SLE), aber (noch) keine Muskelbeteiligung vorliegt, sollten die Hautsymptome zunächst ohne systemische GCS oder andere immunsuppressive Therapien behandelt werden. Es gibt bislang keine randomisierten, placebokontrollierten Studien, die sich speziell mit der Therapie der Hautsymptome bei Myositiden befassen.

Da UV-Licht das Auftreten von Hautläsionen begünstigt, wird zur Prophylaxe der Hautbeteiligung bei DM Sonnenschutz (LSF 50+ mit UVA/UV-B) empfohlen.

Zur lokalen Therapie der Haut werden topische GCS (Klasse 2–4) (Fallberichte, Expertenmeinung) klar empfohlen; sie wirken antientzündlich und können den Juckreiz lindern. Zur Behandlung von Hauterscheinungen kann auch ein topischer Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus (TAC) 0,1 %) verwendet werden (212), (213), (214), (215).

Die topische Glukokortikoidtherapie sollte vor allem im Gesicht auf zunächst 2–3 Wochen begrenzt bleiben, um Atrophien und andere unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Bei längerer Anwendung sollte eine Intervalltherapie (z.B . Anwendung 2x/Woche) erfolgen, um die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Systemisch haben Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin (Quensyl)) eine Wirksamkeit gegen die Hautsymptome, auch wenn vorher angesetzte immunsuppressive Therapien nicht wirksam waren ((216), Fallserie, Hydroxychloroquin 200 mg, 1–2x täglich, Besserung bei allen 7 Patienten); die Myositis wird offenbar durch Hydroxychloroquin nicht verbessert. Es ist davon auszugehen, dass es, ähnlich wie beim kutanen LE, eine kumulative Wirkung hat und es mehrere Wochen dauert, bis sich

eine Wirkung einstellt. Ein Behandlungserfolg kann frühestens nach 8–12 Wochen beurteilt werden. Sollte nach 6 Monaten keine objektivierbare Besserung eingetreten sein, sollte das Medikament abgesetzt werden.

Bei ungenügender Wirksamkeit können Hydroxychloroquin oder Chloroquin durch Mepacrin ergänzt werden ((217), retrospektive Studie, in der 7 von 17 Patienten allein durch Gabe von Antimalariamitteln nach 3 Monaten fast erscheinungsfrei wurden, 4 davon durch die kombinierte Gabe mit 100 mg Mepacrin). Quinacrin oder die o. g. Kombination haben in einer retrospektiven Analyse keine auffälligen Nebenwirkungsraten erkennen lassen (218). Quinacrin und zum Teil auch Hydroxychloroquin gehen mit einer Hemmung von TNF und IFN-α einher (219).

Empfehlung für die initiale Therapie der Hautsymptome

Wenn eine systemische Therapie der Myositis nicht indiziert war oder zu keinem zufriedenstellenden Ansprechen der Effloreszenzen geführt hat, werden zur initialen Therapie der Hautsymptome empfohlen: UV-Schutz, topische GCS-Klasse 2–4 für einen begrenzten Zeitraum (vor allem im Gesicht nicht länger als 2–3 Wochen), gefolgt von Calcineurin-Inhibitoren sowie systemisch Hydroxychloroquin; bei ungenügendem Ansprechen nach ca. 8 Wochen kann es mit Mepacrin kombiniert werden.

Da die Behandlung mit Antimalariamitteln nach neueren Studien (220-222) und systematischen Übersichten (220) oft nicht ausreicht und da die Lebensqualität durch Juckreiz, Lichtempfindlichkeit und Hauterkrankung sehr beeinträchtigt sein kann, ist eine Kombination mit einem weiteren Medikament oder eine Umstellung möglich.

Einzelfallberichte zur Verbesserung insbesondere der Hautsymptome gibt es unter Einnahme von

- Apremilast (221): 3 Fälle, Besserung des CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Area and Severity Index) um 85 % nach 3 Monaten bei allen 3 Patienten (221)
- Antiöstrogenen: einmal unter Tamoxifen, einem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator, und einmal unter Anastrozol, einem Aromatasehemmer (223).

Von den zur Behandlung der Myositis eingesetzten Wirkstoffen ist für folgende eine Wirksamkeit auch gegen die Hauterscheinungen nachgewiesen worden:

- GCS (wie auch bei Myositis langjährige Erfahrung ohne entsprechende Studie)
- MTX (224), (225), (226): Fallserie (224), retrospektive Analyse, von 11 Steroid-resistenten Fällen sprachen 73 % gemäß CDASI an (225); eine randomisierte offene Studie zu MTX plus Prednison versus Prednison alleine bei adulter DM läuft zurzeit (NCT00651040)
- IVIG (192): doppelblinde, placebokontrollierte Studie (227), retrospektive Studie zur Wirkung auf kutane DM, aber ohne einen validierten Aktivitätsscore, in der nach IVIG 80 % der Patienten die Immunsuppressiva absetzen oder reduzieren konnten
- MMF (228), (229): Fallserie, Auftreten auch unerwünschter Nebenwirkungen (229)

- RTX (190): placebokontrollierte, randomisierte Studie, Design nicht optimal zur Beurteilung der Wirkung auf die Hautsymptome, Verbesserung des Hautzustands bei sowohl adulter DM als auch jDM wurde in dieser placebokontrollierten, randomisierten Studie mit der visuellen Analogskala des Myositis Disease Activity Assessment Tools quantifiziert; in früheren offenen Studien noch uneinheitliche Ergebnisse, bezogen auf die Hautsymptome (11)
- JAK-Inhibitoren (230), (231), (232), (233), (234): 4 Fälle bzw. 3 Fälle mit Tofacitinib (233), ein Fall mit Baricitinib (234) und ein Fall mit Ruxolitinib (230)
- bei jDM Cyclophosphamid (CYC) (235): Besserung des Hautbefalls, ermittelt mit dem Modified Skin Disease Activity Score for juvenile DM
- insbesondere bei jDM TNF-Antagonisten (236)
- autologe oder auch allogene Stammzelltransplantation (Art der Stammzelltransplantation auch abhängig von der Therapie einer möglichen myeloproliferativen Grunderkrankung) (237), (222)

Häufig wurde bislang MTX additiv zu Quensyl eingesetzt (10–15 mg/Woche) (220), (222), gefolgt von MMF oder Mycophenolat (222).

Eine Erhebung anhand bereits vorbehandelter Patienten in einem spezialisierten Zentrum ergab, dass höheres Alter oder erfolgreich behandeltes DM-assoziiertes Malignom oder Mycophenolattherapie in einer Dosis von 3 g/d mit einem besseren Ansprechen der Hautsymptome verbunden war, während Antikörper gegen MDA-5 mit schlechterer Therapierbarkeit einhergingen (238).

Entsprechend kann nach Datenlage und Erfahrung verschiedener Zentren MTX als Therapie empfohlen werden, wenn die Hauterscheinungen nicht auf Antimalariamittel ansprechen oder bereits initial sehr ausgeprägt sind (Startdosis 10–15 mg s. c./Woche und Steigerung auf 25 mg; ähnlich wie bei Antimalariamitteln tritt die Wirkung nach frühestens 6–12 Wochen ein) (239).

Sollte auch MTX nicht ausreichen oder kontraindiziert sein, sollte sich der nächste Schritt nach den übrigen Symptomen und individuellen Faktoren richten und zukünftige Studienergebnisse berücksichtigen.

Medikamente, die in ersten Studien eine Wirkung auf die Hautsymptome gezeigt haben und sich zurzeit in Studien befinden, sind Tofacitinib, Lenabasum (selektiver Cannabinoid Receptor type 2 (CB2R)-Agonist, Phase III (NCT03813160)), Apremilast (NCT03529955) und Tocilizumab (NCT02043548).

ASyS: Es gibt nur wenige Berichte, die sich speziell mit der Therapie der Hautsymptome des ASyS befassen. Sie schildern ein Ansprechen von Mechanikerhänden auf IL-12/IL-23-Inhibitor (240). Eine Subanalyse der Studie zu RTX bei DM ergab, dass das Vorliegen von Anti-Synthetase- sowie von Anti-Mi-2-Autoantikörpern und jDM ein schnelleres Ansprechen auf RTX bei bislang therapierefraktären Patienten signalisieren kann (4).

Die bei Kindern häufig auftretende kutane Kalzinose kann durch die Gabe systemischer GCS (Stoßschema) in einigen Fällen beeinflusst werden (241). Bestehende kutane Kalzinosen sprachen in

manchen Fällen auf Diltiazem (5 mg/kg KG/d) und Pamidronat (4 mg/kg KG/d) an ((242), (243); Fallserien), oder auf topische Anwendung mit Natriumthiosulfat (244, 245) an: retrograde Analyse und prospektive Fallserie, in denen sich die meisten Daten zwar auf die Kalzinose bei systemischer Sklerose beziehen, doch das Ansprechen scheint bei beiden Grunderkrankungen ähnlich zu sein.

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; (246)), der CDASI (247), (248) und das Cutaneous assessment tool in juvenile dermatomyositis (249).

Empfehlung 6.1 (starker Konsens):

Bei Hautsymptomen im Rahmen von Myositiden, die keiner systemischen Therapie bedürfen oder nur unzureichend auf diese ansprechen, **sollen** weitere Therapiemaßnahmen erfolgen: z. B. UV-Schutz plus topische GCS (Klasse 2–4) bzw. Calcineurin-Inhibitoren oder systemisch Hydroxychloroquin bzw. MTX.

6.3.2 Interstitielle Lungenerkrankung

Die ILD stellt eine der schwerwiegendsten und prognosebestimmenden Manifestationen der Myositiden dar (250), (251). Unterschieden wird hier zwischen stabilen Verlaufsformen (S-ILD) und progredient-fibrosierender ILD (PF-ILD). Besonders häufig ist die ILD bei der DM und beim ASyS zu finden; bei beiden Myositisformen gibt es Assoziationen zu den vorherrschenden Antikörpern: Bei der DM ist der Anti-MDA5-AK (klinische amyopathische Dermatomyositis (CADM)) mit dem Vorliegen einer PF-ILD assoziiert (250); die ILD allgemein kommt bei Anti-MDA5-positiven Patienten bei bis zu 90 % vor (250). Beim ASyS wird die Häufigkeit einer ILD mit bis zu 80 % angegeben (250). Weniger häufig ist die ILD bei OM, insbesondere bei Patienten mit Anti-Ku-, mit Anti-PmScl- sowie mit Anti-RNP-AK (zwischen 35–50 %) (250).

Vergleichende Studien fehlen hier, die meisten Daten beruhen auf retrospektiven oder prospektiven Studien oder Fallserien. Nicht alle Patienten mit ILD benötigen eine immunsuppressive Therapie, dies sind insbesondere Patienten mit milder Lungenbeteiligung mit weniger als 10 % Lungengerüstveränderungen in der CT des Thorax und normaler Lungenfunktion (250). Therapie der ersten Wahl sind GCS, die meistens mit Zweitlinientherapeutika kombiniert werden, insbesondere mit AZA oder MMF (93, 252). Letzteres hat oftmals weniger Nebenwirkungen (GI-Verträglichkeit, Zytopenien) als AZA; zudem wird ein gewisser antifibrotischer Effekt postuliert (253). MMF wird aus diesem Grund bei relevanter ILD mit Einschränkung der Lungenfunktion bevorzugt. Bei fortschreitender Erkrankung mit unzureichendem Ansprechen auf MMF oder AZA liegen Erfahrungen mit Tacrolimus (TAC), Ciclosporin A (CsA), Cyclophosphamid (CYC), RTX und neuerdings auch mit IVIG vor (179, 254, 255).

Die PF-ILD spricht oft schlecht auf eine Monotherapie an, hier ist der frühe Einsatz hoch dosierter GCS erforderlich, oft in Kombination mit CsA, RTX oder CYC (255). In Einzelfällen ist auch eine

Plasmapherese mit Erfolg eingesetzt worden (256), weitere Studiendaten deuten auch auf einen Nutzen von zusätzlich verabreichten IVIG hin, insbesondere bei Patienten mit persistierender Muskelschwäche, Dysphagie oder konkomitanten Infekten (257).

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 27 Studien mit niedrigem Evidenzgrad (keine kontrollierte Studie, nur 2 prospektiv) mit insgesamt 553 Patienten ergab ein positives Ansprechen auf Immunsuppressiva für den funktionellen Outcome bei S-ILD:

Für GCS allein gab es eine Verbesserung um 89,2 % (95 % CI 82,5–93,6; 7 Studien, n = 124), für CsA 80,7 % (95 % CI 49,6–94; 6 Studien, n = 38), für AZA 64,1 % (95 % CI 46,3–78,7; 4 Studien, n = 32), für TAC 86,2 % (95 % CI 61,5–96; 2 Studien, n = 23), für CYC 56,4 % (95 % CI 44–68,0; 8 Studien, n = 71) und für RTX 76,6 % (95 % CI 50,4–96,0; 2 Studien, n = 20).

Für die PF-ILD ergab die Metaanalyse kurzfristige (3 Monate) Überlebensraten für GCS allein von 51,7 % (95 % CI 24,2–78,1; 2 Studien, n = 11), für CsA 69,2 % (95 % CI 55,0–80,5; 8 Studien, n = 146) und für CYC 72,4 % (95 % CI 6,4–99,0, 2 Studien, n = 16).

Eine entscheidende Limitation all dieser Daten ist, dass es aufgrund des nicht kontrollierten Studiencharakters unmöglich ist, einzelnen Substanzen therapeutische Effekte eindeutig zuzuordnen.

Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie sollten ebenfalls auf das Vorliegen anderer Ursachen für zunehmende Dyspnoe untersucht werden, insbesondere pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz, Infekte oder Schwäche der Atemmuskulatur bei progredienter Myositis.

Mit Nintedanib, einem intrazellulären Tyrosinkinasehemmstoff, liegt nun auch für die progressive ILD eine Zulassung vor. Die Substanz ist für die idiopathische Lungenfibrose (IPF) und die Sklerodermie-assoziierte ILD (SSc-ILD) zugelassen. Die zulassungsrelevante Studie INBUILD (258) beinhaltete bei insgesamt 663 eingeschlossenen Patienten 170 (~26%) mit autoimmunbedingter ILD. Eine Subgruppenanalyse (259) ergab einen konsistenten positiven Effekt von Nintedanib auf alle untersuchten Entitäten. Für die autoimmunbedingte ILD betrug der Unterschied des jährlichen Lungenfunktionsverlusts (gemessen an der forcierten Vitalkapazität als Surrogatparameter) ~100 ml/Jahr im Vergleich zu Placebo. Eine Limitierung des Einsatzes von Nintedanib ist möglicherweise das relativ häufige Auftreten von mitunter schweren Diarrhoen (bei ca. 60–70 % der Patienten) und anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen wurde bei ca. 10–20 % der Patienten beobachtet (259). Die genannte INBUILD-Studie führte zur Zulassung von Nintedanib zur Behandlung der progredient-fibrosierenden ILD unabhängig von der Grunderkrankung (also auch bei den IIMs).

Empfehlung 6.2 (starker Konsens):

Die ILD ist eine der schwerwiegendsten und prognosebestimmenden Manifestationen der Myositiden. Als Therapie der ersten Wahl **sollen** GCS verwendet werden.

Empfehlung 6.3 (starker Konsens):

Zur Therapie der ILD **sollen** GCS bei Bedarf mit Immunsuppressiva kombiniert werden.

Empfehlung 6.4 (Konsens):

Bei unzureichender Wirkung der Erstlinientherapie **sollte** eine zusätzliche Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen erfolgen.

Empfehlung 6.5 (starker Konsens):

Bei rapid progressiven Verläufen **sollte** die immunsuppressive Therapie frühzeitig auf CsA, RTX oder CYC eskaliert werden.

Empfehlung 6.6 (starker Konsens):

Die progressive ILD **sollte** mit Nintedanib therapiert werden.

6.3.3 Kardiale Manifestationen

Exakte Daten zur Prävalenz von kardialen Manifestationen der entzündlichen Muskelerkrankungen liegen nicht vor. Je nach untersuchter Population liegen die Prävalenzen zwischen 6 und 72 % (260). Man geht bei einer symptomatischen kardialen Beteiligung – je nach Definition der Diagnosestellung und der verwendeten Untersuchungsmodalität – von 3–10 % aus (261, 262). Die Patienten können entweder durch Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienzzeichen symptomatisch werden.

Kontrollierte Studien zur Effektivität von Immunsuppressiva auf kardiale Manifestationen entzündlicher Muskelerkrankungen liegen nicht vor. In der Literatur sind Fallserien mit Verbesserung im kardialen MRT vor allem durch Methylprednisolon und CYC berichtet worden (263); bei der seltenen Myokarditis bei ASyS sind IVIG, CYC, RTX, aber auch MMF und AZA eingesetzt worden (264).

Neben der Immunsuppression für die Grunderkrankung ist auch die Therapie mit Antiarrhythmika, Herzinsuffizienztherapeutika und Antianginosa in Zusammenarbeit mit Spezialisten für Kardiologie wichtig. Gemeinsam mit diesen sollte auch die Indikation für den Einsatz von Schrittmacheraggregaten (bei Rhythmusstörungen) und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD, bei schwerer Herzinsuffizienz mit dem Risiko für fatale Rhythmusstörungen) geprüft werden.

Empfehlung 6.7 (starker Konsens):

Zeigen Myositispatienten kardiale Symptome, **sollen** die Behandler mit Spezialisten der Kardiologie zusammenarbeiten.

6.3.4 Arthritis

Eine Arthritis kommt bei entzündlichen Muskelerkrankungen regelhaft vor, insbesondere beim ASyS (bis zu 70 % aller Patienten (174)). Beim ASyS kann die Arthritis den übrigen Symptomen zum Teil um Jahre vorausgehen und als einziges Symptom vorliegen (265). Bei gleichzeitigem Vorliegen von Rheumafaktor und/oder Anti-CCP-Antikörpern kann sie besonders erosiv und destruierend verlaufen (266). Eine klare Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis (RA) ist dann schwierig. Ist die Arthritis vorherrschendes Symptom, bietet sich in Analogie zur Therapie der RA eine Therapie mit MTX oder – bei fehlendem Ansprechen – mit RTX an (266).

Empfehlung 6.8 (Konsens):

Ist die Arthritis ein vorherrschendes Symptom der Myositiden, **sollte** sie in erster Linie mit MTX oder bei fehlendem Ansprechen mit RTX therapiert werden.

6.4 Laufende Studien und experimentelle Therapieoptionen bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien

DM/PM/IMNM/ASyS/OM

Eine Reihe neuer Therapien mit monoklonalen Antikörpern und verschiedenen „small molecules“ wird momentan in klinischen Studien untersucht (3, 92). Bisher sind bereits erste Daten von Pilotstudien publiziert worden (siehe oben „Was gibt es Neues?“) und weitere Daten von kontrollierten Studien werden erwartet.

Sowohl T- als auch B-Zellen wird eine pathophysiologische Rolle in den Myositiden zugesprochen. In einer Phase-2-Studie wurde daher Siponimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Antagonist, in DM-Patienten untersucht. Diese Studie wurde allerdings nach einer Interimsanalyse vorzeitig aufgrund von Wirkungslosigkeit beendet (267). Im Gegensatz dazu zeigte der CTLA-4-Agonist Abatacept in einer Phase-2b-Studie mit 20 therapierefraktären PM- und DM-Patienten bei 42% der Patienten ein Therapieansprechen (definiert nach IMACS-Kriterien) mit signifikanten Verbesserungen der Muskelkraft (268). Mit Belimumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den B-Lymphozytenstimulator BLyS, wird für die therapierefraktäre DM und PM aktuell eine B-Zell-gerichtete Therapie in einer Phase-2-Studie getestet; Ergebnisse wurden bisher nicht veröffentlicht.

Neben Therapien, die das adaptive Immunsystem als Therapieziel haben, werden aber auch Medikamente zur Modulation des angeborenen Immunsystems untersucht. Kürzlich wurde IMO-8400, ein Antagonist der Toll-like-Rezeptoren 7, 8 und 9, in einer Phase-2-Studie zur Behandlung der

DM getestet. Der primäre Endpunkt, eine Reduktion des CDASI, konnte durch den Einsatz von IMO-8400 allerdings nicht erreicht werden. Auch ein relevanter Einfluss auf die mit der Pathogenese der DM assoziierte Typ-1-IFN-Signatur in Haut und Blut wurde nicht festgestellt (269). Für DM und PM läuft aktuell zudem eine Phase-1-Studie mit VIB7734 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03817424), das sich durch Depletion von plasmazytoiden dendritischen Zellen ebenfalls positiv auf die Typ-1-IFN-Signatur auswirken soll (270). Neben den genannten Studien erfolgen weitere Untersuchungen, die die Inhibition weiterer löslicher Entzündungsmediatoren in der Behandlung von Myositiden testen. Ende 2019 wurde eine Phase-2-Studie mit Tocilizumab, einem Anti-IL6-Antikörper, zur Behandlung der therapierefraktären DM und PM, abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden bisher allerdings nicht veröffentlicht. Viele der entzündungsfördernden Zytokine, z. B. IL-2 und IL-6, beeinflussen Immunzellfunktionen über spezifische Rezeptoren, die ihre Signale über verschiedene Januskinasen (JAKs) an das Zellinnere weiterleiten. Hieraus ergibt sich die Rationale für die Testung einer JAK-Blockade bei Myositispatienten. Eine Pilotstudie der Johns-Hopkins-Universität untersucht den Einsatz von Tofacitinib (unselektive JAK-Inhibition) in der therapierefraktären DM (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03002649), während der JAK1/2-Inhibitor Baricitinib in einer Phase-2-Studie in allen adulten Myositiden getestet werden soll (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04208464). Zudem werden in einer Phase-3-Studie gerade therapierefraktäre PM/DM-Patienten für eine Interventionsstudie mit dem IL-12/IL-23-Blocker Ustekinumab (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03981744) rekrutiert, der u. a. die Differenzierung von entzündungsfördernden T-Helfer-1- und -17-Zellen verhindern soll (271). Ein Fallbericht beschreibt bereits erste Erfolge mit diesem Antikörper in einem ASyS-Patienten (240). Auch die Blockade des Komplement-Systems zur Behandlung der Myositiden wird zunehmend in Studien untersucht. So zeigte eine ältere Pilotstudie verbesserte klinische Verlaufsparameter bei DM-Patienten, die mit Eculizumab (Komplementfaktor C5-Inhibitor) behandelt wurden (268). Die Effekte von Zilucoplan, einem weiteren C5-Inhibitor, werden aktuell in einer Phase-2-Studie bei Patienten mit einer IMNM untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04025632). Neben neuen Wirkprinzipien werden aber auch neue Formulierungen bekannter Medikamente in Studien getestet, so läuft gerade eine Phase-3-Studie mit subkutanen Immunglobulinen bei DM-Patienten (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04044690).

IBM

Bimagrumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Bindung von Myostatin an Activin-Typ-2-Rezeptoren blockiert und somit in den Myostatin-Stoffwechselweg eingreift. Myostatin gehört zur „Transforming-growth-factor-beta-family“ und ist ein endogener negativer Regulator für Skelettmuskelmasse. Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimagrumab wurden bei Patienten mit sporadischer IBM (sIBM) in einer kontrollierten multizentrischen Studie (RESILIENT) an 38 Zentren in Australien, Europa, Japan und in den USA an Patienten zwischen 36 und 85 Jahren untersucht. Die Patienten erhielten für insgesamt 48 Wochen entweder Bimagrumab (10 mg/kg KG, 3 mg/kg KG, oder 1 mg/kg KG) oder Placebo als intravenöse Infusion in 4-wöchigen Intervallen. Primärer Endpunkt war der 6-Minuten-Gehtest (6MWT). Als sekundäre Endpunkte wurden isometrische Muskelkraftmessung, lean body mass, sIBM sIFA Score, Anzahl der Stürze und in-clinic physical performance mit der short physical performance battery (SPPB Score) erfasst. Die Sicherheit wurde mittels Aufzeichnung von Nebenwirkungen, EKG, UKG, Blut- und Urinanalysen überwacht.

Insgesamt wurden 251 Patienten in die Studie eingeschlossen, je 63 erhielten Bimagrumab in den 3 Dosisarmen, 62 erhielten Placebo. In Woche 52 zeigte sich in allen Dosisgruppen im 6MWT kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo in der jeweiligen Differenz zum Ausgangswert, ebenso keine Änderung der Muskelkraft. In der Hochdosisgruppe wurde ein nicht signifikanter Anstieg der lean body mass und des sIFA Score beobachtet. 63 (100 %) Patienten über alle 3 Bimagrumab-Dosisgruppen und 62 (98 %) Patienten in der Placebogruppe berichteten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Stürze waren die häufigsten UEs ohne wesentlichen Unterschied zwischen den drei Dosisarmen und der Placebogruppe. Weitere häufige UEs stellten Muskelspasmen und Durchfall dar, beides vermehrt und dosisabhängig, unter Bimagrumab mehr als unter Placebo. 4 Patienten in den 3 Verumgruppen und 1 Patient in der Placebogruppe brachen die Studie aufgrund von UEs ab. Relevante kardiale UEs traten nicht auf. 2 Patienten verstarben während der Studie; 1 Patient aufgrund eines Herzinfarkts nach einer Überdosis Sedativa und Antidepressiva, ein zweiter Patient wegen eines Adenokarzinoms der Lunge; beide Todesfälle wurden als nicht-Bimagrumab-bezogen gewertet (272).

Eine weitere Studie zum Myostatin-Stoffwechselweg wurde mittels Follistatin-Gentransfer durchgeführt, um Muskelmasse, -kraft und -funktion zu verbessern. Follistatin wurde mittels eines AAV-Vektors beidseits in die Oberschenkelmuskulatur von 6 IBM-Patienten lokal injiziert (rAAV1.CMV.huFS344, 6 x 1011 vg/kg KG), primärer Endpunkt war der 6MWT. Das Protokoll beinhaltete ein Trainingsprogramm für alle Studienteilnehmer. Die Ergebnisse wurden auf die jährliche mediane Veränderung hochgerechnet; der 6MWT besserte sich um +56,0 m/J. bei behandelten Patienten, im Vergleich zu einer Verschlechterung von –25,8 m/J. (p = 0,01) bei 8 unbehandelten Patienten, die für Alter, Geschlecht und Baseline-Messungen kontrolliert worden waren, aber keine Placebogruppe im Sinne einer randomisierten, kontrollierten Studie darstellten. 4 der 6 behandelten Patienten zeigten eine Verbesserung von 58–153 m, während 2 Patienten allenfalls minimale Veränderungen zeigten (5–23 m). Ein Rückgang von Fibrose und eine verbesserte Regeneration des Muskels wurden ebenfalls als Behandlungseffekte gewertet; die Autoren stuften eine Wirksamkeit als mild bis moderat ein, betroffene gehfähige IBM-Patienten hielten sie für wahrscheinlich (265). Allerdings wurde die Studie aufgrund zahlreicher Unzulänglichkeiten stark kritisiert; von initial 9 IBM-Patienten wird nur über 6 berichtet, die eine beidseitige Injektion erhielten; diese wurden mit 6 ambulanten Patienten aus dem gleichen Zentrum, aber außerhalb der Studie verglichen; die Vergleichspatienten erhielten weder Interventionen noch ein Trainingsprogramm und ebenso keine die Gentherapie begleitende Steroidtherapie über 60 Tage. Der primäre Endpunkt 6MWT wurde erst post hoc festgelegt, initial war als primärer Endpunkt unakzeptable Toxizität genannt worden. Ebenso wurde die Annualisierung des 6MWT post hoc festgelegt (273).

Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Arimoclomol, einer Substanz, die eine Heat-shock-Antwort induziert und die zur Verbesserung der Chaperon-Aktivität bei ALS entwickelt wurde, versus Placebo über 4 Monate mit einer 8-monatigen verblindeten Nachbeobachtungsphase konnte bei guter Sicherheit und Verträglichkeit einen positiven Trend, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen (126). Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie über 20 Monate mit 150 Patienten ist noch nicht ganz abgeschlossen; hierbei wurden die Patienten 1 : 1

zu 3 x 400 mg/d Arimoclomol-Kapseln oder Placebo randomisiert. Primärer Endpunkt ist die IBM functional rating scale (IBMFRS), sekundäre Endpunkte sind manueller Muskeltest (MMT), Dynamometrie des M. quadriceps und Handgrip, HAQ-disability index (HAQ-DI) und die Kurzform der SF-36-Skala. Sicherheit und Verträglichkeit werden erfasst, Muskel-MRT der unteren Extremitäten ist ein exploratorischer Endpunkt; die detaillierten Endergebnisse werden nicht vor 2022 erwartet, jedoch erbrachte eine Vorabanalyse einen fehlenden Therapieeffekt auf die primären und sekundären Endpunkte, sodass von der Firma Orphazyme als dem Hersteller der Prüfsubstanz eine entsprechende Pressemitteilung veröffentlicht wurde (https://orphazyme.gcs-web.com/news).

Eine Studie mit Lithiumchlorid über 12 Monate mit dem Ziel, die Aktivität der Glykogensynthasekinase (GSK), einem Schlüsselenzym bei der Entwicklung von phosphoryliertem Tau-Protein, zu reduzieren, konnte ebenfalls keinen Benefit bei IBM zeigen. Von 15 eingeschlossenen Patienten beendeten 4 die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, sodass nur 9 Patienten über die gesamte Studiendauer behandelt wurden. Trotz eines nicht signifikanten Trends bei quantitativer Muskelkrafttestung änderten sich die Durchschnittswerte auf der MRC-Skala und für IBMFRS nicht signifikant, auch konnte keine Änderung des Muskel-GSK-Levels gezeigt werden (274).

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase-2-Studie an 44 Patienten mit IBM wurde über ein Jahr mit Rapamycin/Sirolimus im Vergleich zu Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt Oberschenkelkraft zeigte keinen Unterschied zwischen Behandlung und Placebo, aber bei einigen sekundären Endpunkten wie Health Assessment Questionnaire (HAQ), Vitalkapazität, Muskelverfettung in der MRT-Untersuchung und 6MWT wirkte sich die Behandlung mit Rapamycin/Sirolimus positiv aus (21). Diese Studie ist die Grundlage für eine aktuell in Planung befindliche doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-3-Studie mit Rapamycin/Sirolimus bei IBM.

6.5 Nicht medikamentöse Therapien

Untersuchungen an bislang kleinen Patientengruppen deuten darauf hin, dass Myositispatienten 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 (275), (276), (277). Eine Übersicht über die Datenlage findet sich bei Alexanderson & Lundberg 2012 (278). 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 Myositispatienten 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 zu Hause durchführbares Übungsprogramm (279) sowie bei 5 IBM-Patienten durch kontrollierte Widerstandsübungen erzielt

werden (280). Neue Daten demonstrieren, dass auch ein aerobes Training zu einer Verbesserung der Muskelkraft bei der IBM beitragen kann (281).

Ein Cochrane-Review (282) 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 Krankheitsverlaufs 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 Myositispatienten wenig erprobt. Tarnopolsky & Martin (283) führten eine offene und kontrollierte Studie mit 81 Patienten durch, worunter sich einige Myositispatienten befanden. Diese erhielten Kreatinmonohydrat zur Nahrungsergänzung (10 g/d Kreatinmonohydrat 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 (283). Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung nur eingeschränkt zu verwerten.

Ergotherapie

Bei Myositiden, vor allem bei der IBM, sind neben den großen Muskeln auch oft die Hand- und Fingermuskeln in Bewegung und Kraft eingeschränkt und beeinträchtigen die Betroffenen in der Ausübung ihres Alltags. Ergotherapie trägt dazu bei, den Betroffenen durch systematische aktive Bewegung des Körpers oder einzelner Glieder ein möglichst eigenständiges und uneingeschränktes Handeln zu ermöglichen.

Logopädie

Die Symptomatik einer Myositis kann u. a. auch die Lungen-, Sprech-, Atem- und Schluckmuskulatur in ihrer Funktion beeinträchtigen. Logopädie ist die medizinische Fachdisziplin, die Sprech-, Sprach-, Stimm-, Schluck- oder Hörbeeinträchtigung zum Gegenstand hat. Gezielte Übungen tragen dazu bei, den Betroffenen durch spezielle Sprech-, Stimm-, Atem- und Schluckübungen, angepasste Sitzpositionen, Hilfsmittel u. a. das Sprechen, Atmen und Schlucken zu erleichtern bzw. zu ermöglichen.

Rehabilitationsmaßnahmen

Myositiden umfassen oft ein Krankheitsbild aus physischer und psychischer Beteiligung. Oftmals treten neben der Erkrankung der Muskulatur auch Schmerzsyndrome auf. Rehabilitationsprogramme sollen die ambulante Behandlung intensivieren, indem die Behandlung individuell an den Betroffenen angepasst und Übungsprogramme für den Alltag erarbeitet werden. Ein Behandlungskonzept medikamentöser, physikalischer und psychischer Therapieaspekte soll der Verbesserung der Schmerzsymptomatik dienen.

Empfehlung 6.9 (starker Konsens):
Nicht medikamentöse Maßnahmen wie Rehabilitation, Ergotherapie, Physiotherapie und Logopädie **sollen** die medikamentöse Myositistherapie ergänzen.

6.6 Besonderheiten bei juvenilen Myositiden

Therapie der juvenilen Dermatomyositis

Die Therapie der jDM basiert im Wesentlichen auf neueren Konsensus- oder Expertenempfehlungen (46, 71, 239, 284-286). In der Literatur sind nur einzelne kontrollierte Studien zu Prednison, MTX, Cyclosporin A und RTX im Kindes- und Jugendalter berichtet (190, 226, 287).

Die übergeordnete Strategie ist eine zielgerichtete Behandlung, mit der in verschiedenen Stadien der Erkrankung jeweils zuvor festgelegte Ziele erreicht werden sollen (Treat-to-Target-Strategie).

In der initialen Phase soll eine intensivere Therapie zu einer raschen Verbesserung führen, um eine „Unterbehandlung“ zu vermeiden (Remissionsinduktion). Das wichtige Ziel hier ist, die Schädigung im Sinne von chronischer Muskelschwäche, Kalzinose und Kontrakturen zu minimieren oder zu verhindern. Innerhalb der ersten 6 Wochen soll durch die Remissionsinduktion eine sichtbare Verbesserung, nach insgesamt 12 Wochen eine deutliche Verbesserung erreicht werden.

In der anschließenden Erhaltungsphase ist ein steroidfreies Therapieregime nach 12 Monaten anzustreben, die Gesamttherapie soll mindestens für 2 Jahre durchgeführt werden.

Initiale Glukokortikoidtherapie

Im Wesentlichen werden hier in Abhängigkeit von der Schwere der initialen Symptomatik eingesetzt:

- intermittierende i. v.-Methylprednisolontherapie (20–30 mg/kg KG/d, max. 1000 mg/d, intravenöses Methylprednisolon (IVMP)) plus tägliche Gaben von Prednison/Prednisolon 0,2–0,5 mg/kg KG/d
- tägliche Gabe von Prednison/Prednisolon-Äquivalent 2 mg/kg KG bis max. 60–80 mg/kg KG/d, mit/ohne eine initial einmalige i. v.-Methylprednisolontherapie (20–30 mg/kg KG/d, max. 1000 mg/d, IVMP)

Glukokortikoidreduktion

Bei Erreichen des Behandlungsziels nach 6 Wochen ist mit der Reduktion der Glukokortikoiddosis zu beginnen, bei Erreichen des Behandlungsziels nach 12 Wochen weitere Reduktion.

Hierzu werden
1. die Abstände der IVMP-Gabe verlängert; nach 1, 2, 4 Wochen erfolgt danach die Gabe für das erste Jahr monatlich;
2. die orale Glukokortikoiddosis nach 2 Monaten auf 50%, nach weiteren 2 Monaten auf 25% und

nach insgesamt 6 Monaten auf 12.5 % reduziert, danach wird die Dosis alternierend gegeben. Bei klinischer Symptomfreiheit sollte die Glukokortikoidtherapie nach insgesamt 12 Monaten beendet werden.

Glukokortikoidsparende Therapie

MTX soll schon zu Beginn als steroidsparendes Medikament zusätzlich gegeben werden; hier wird die Dosis von 15–20mg/m^2 KOF 1x/Woche empfohlen (max. 30mg/Woche), bevorzugt als subkutane Gabe. Bei Inakzeptanz kann die MTX Gabe auch in gleicher Dosis oral erfolgen; dies geht aber deutlich häufiger mit Übelkeit, Erbrechen und Ablehnung einher.

Bei MTX Unverträglichkeit ist dies durch weitere, krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente zu ersetzen, wobei es keine Empfehlungen zur Reihenfolge gibt. AZA, CsA und MMF sind im Individualfall unter Abwägung der positiven Effekte und des Nebenwirkungsspektrums einzusetzen.

Bei sehr frühem (im 1. Lebensjahr) und/oder sehr schwerem Erkrankungsbeginn ist die zusätzliche Gabe von i.v. Immunglobulinen zu empfehlen.

Therapie bei schweren / refraktären Verläufen

Sollten unter den genannten Therapieoptionen die Behandlungsziele nicht erreicht werden oder Symptome erneut auftreten bzw. sich verschlimmern, ist die Therapiestrategie zu verändern:

1. Die bestehende Medikation ist zu intensivieren,
2. die Medikation ist zu ändern,
3. weitere Medikamente sind hinzuzufügen.

Für die Therapie dieser refraktären Verläufe einer jDM gibt es keine evidenzbasierten Daten oder einheitliche Konsensusempfehlungen; für wenige gibt es kasuistische Mitteilungen (235). Nach dem Prinzip der zielgerichteten Behandlung sollte die Therapie in einem Zentrum mit Experten erfolgen. Grundsätzlich sind dabei folgende Medikamente zu berücksichtigen:

AZA, IVIG, Calcineurininhibitoren, MMF, RTX, CYC, TNF-alpha-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren.

Neben Abwägungen zu positiven Effekten und Nebenwirkungen ist zunehmend die Kombination von klinischer Symptomatik, Muskelbiopsiebefunden und Myositis-spezifischen bzw. Myositis-assoziierten Antikörpern für die Auswahl des Medikamentes wichtig, im Sinne einer individualisierten Therapie.

Komplikationen können aufgrund einer nicht ausreichenden Induktionstherapie im Verlauf auftreten oder durch eine grundsätzlich schwer verlaufende DM begründet sein (s. Assoziation zu Myositis-spezifischen Antikörpern und Muskelbiopsiebefunden).

Nach neueren Erkenntnissen ist die Entwicklung einer Vaskulopathie mit schweren extramuskulären Manifestationen wie Ulzerationen der Haut, Kalzinose, ILD, kardiale Affektionen mit Beeinträchtigung

der Pumpfunktion und/oder des Herzrhythmus sowie gastrointestinalen Komplikationen assoziiert (288).

Die zusätzliche Therapie zu o.g. Optionen bei Ulzerationen/Kalzinose umfasst Bisphosphonate, die antibiotische Therapie bei sekundärer Entzündung und ggfs. die chirurgische Intervention (s. Übersichtsarbeiten).

In Einzelfällen sind positive Effekte von Dapsone, Thalidomid (Cave! Neuropathie) berichtet (239).

Die extramuskulären Organmanifestationen werden bei diesen schwerverlaufenden jDM neben der immunsuppressiven Therapie symptomatisch behandelt (288), (239).

Therapiestrategien in der Übersicht (**s. Flussdiagramm 2**)

Unterstützende Therapie

1. Früh im Verlauf Beginn der Physiotherapie
2. Beteiligung an sportlichen Aktivitäten individuell zu entscheiden
3. Ausreichender Sonnenschutz ab Beginn der Therapie
4. Substitution von Vitamin D abhängig von 25-OH Vitamin D Konzentration
5. Substitution von Calcium bei unzureichender Aufnahme

Therapie der IMNM

Diese seltene Form der Myositis nimmt auch im Kindes- und Jugendalter einen schweren Verlauf. Zur Therapie in dieser Altersgruppe gibt es keine evidenzbasierten Daten oder Konsensusempfehlungen; sie erfolgt in Anlehnung an den Empfehlungen für erwachsene Patienten (2, 8).

Das Gleiche gilt für Therapieoptionen für die PM und das ASyS (8).

Empfehlung 6.10 (starker Konsens):
Zur Therapie der moderaten bis schweren juvenilen Dermatomyositis **sollen** GCS (z. B. Prednison täglich) oder i.v. Methylprednisolon (initial einmalig oder intermittierend) eingesetzt werden.

Empfehlung 6.11 (starker Konsens):
Wird das Behandlungsziel erreicht, **soll** die Dosis so weit wie möglich reduziert werden.

Empfehlung 6.12 (Konsens):
Bei klinischer Symptomfreiheit **sollte** die GCS maximal insgesamt 12 Monate erfolgen.

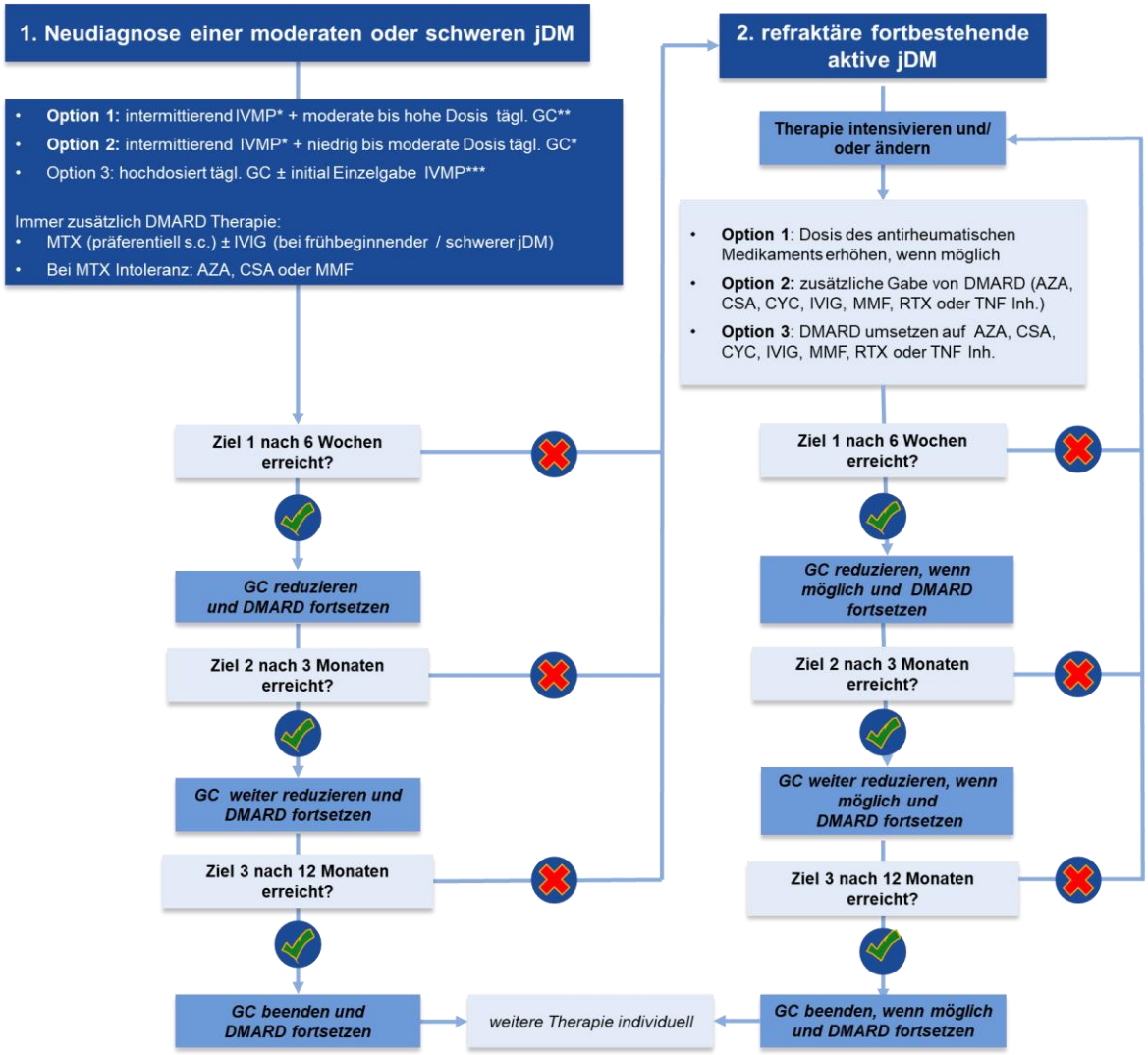
Empfehlung 6.13 (starker Konsens):
MTX **sollte** schon zu Beginn als steroidsparendes Medikament zusätzlich gegeben werden.

Empfehlung 6.14 (starker Konsens):
Refraktäre Verläufe **sollen** grundsätzlich auf drei Arten behandelt werden: Medikation ändern, Medikation intensivieren, Medikation ergänzen.

Empfehlung 6.15 (starker Konsens):
Als Präparate für eine Ergänzung oder Änderung **sollten** dienen: AZA, IVIG, Calcineurininhibitoren, MMF, RTX, CYC, TNF-alpha-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren.

Empfehlung 6.16 (starker Konsens):
Unterstützende Therapien **sollen** berücksichtigt werden.

Flussdiagramm 2: Therapiealgorithmus der jDM



Erklärungen:

IVMP: Intermittierende i.v. Methylprednisolontherapie (20–30mg/kg KG/d, max. 1000mg/d)

* tägliche Gaben von Prednison / Prednisolon 0.2–0.5mg/kg KG/d

** tägliche Gaben von Prednison / Prednisolon Äquivalent 0.5–2mg/kg KG/d (max. Tagesdosis 80mg)

*** tägliche Gabe von Prednison / Prednisolon Äquivalent 2mg/kg KG bis max. 60–80mg/kg KG/d, mit/ohne einer initial einmaligen i.v. Methylprednisolontherapie (20–30mg/kg KG/d, max. 1000mg/d)

Abkürzungen: jDM, juvenile Dermatomyositis; IVMP, intravenöses Methylprednisolon; s.c., subkutan; MTX, Methotrexat; AZA, Azathioprin; MMF, Mycophenolat mofetil; GC, Glukokortikoid; DMARD, disease modifying antirheumatic drug; CsA, Cyclosporin A; CYC, Cyclophosphamid; IVIG, intravenöse Immunglobuline; RTX, Rituximab; TNF Inh., Tumor Nekrose Faktor Hemmer

6.7 Therapie in besonderen Situationen

Kinderwunsch

Auf Grund der Seltenheit inflammatorischer Muskelerkrankungen sollte es nicht allein Gynäkologen übertragen werden, Patientinnen mit Myositiden hinsichtlich Kinderwunsch und Schwangerschaft zu beraten. Vielmehr sollten Neurologen und Rheumatologen um die Besonderheiten, und vor allem möglichen Risiken, wissen. Eine Myositis ist keinesfalls eine Kontraindikation Kinder zu bekommen. Dennoch ist das Risiko für maternale und fetale Komplikationen umso höher, je schlechter die Erkrankung kontrolliert ist (289). Schon bei Diagnosestellung der Myositis sollten daher Überlegungen zur Auswahl geeigneter Medikamente während einer möglichen Schwangerschaft angestellt werden (290). Die EULAR hat konkrete Empfehlungen zum Einsatz immunsuppressiver Therapien veröffentlicht; als präkonzeptionell (und während einer Schwangerschaft) sicher gelten Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, AZA, CsA, TAC und Colchicin (291).

Eine weitere Frage, die sich aus dem klinischen Alltag ergibt, ist die Beratung männlicher Patienten mit immunsuppressiver Therapie vor einer geplanten Schwangerschaft. Insgesamt ist die Datenlage limitiert: Eine dänische Registerstudie an Männern, die drei Monate vor einer Konzeption MTX erhalten hatten, ergab ein nur gering erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (Odds Ratio (OR) 1,38; CI 0,68–2,81), kongenitale Anomalien (OR 1,1; CI 0,57–2,13) und niedriges Geburtsgewicht (OR 0,98; CI 0,39–2,5). Ein ähnliches Sicherheitsprofil konnte auch für AZA festgestellt werden (292). Eine systematische Literaturanalyse ergab, außer den bekannten Risiken für Sulfasalazin und CYC auf die Spermatogenese, kein erhöhtes Risiko auf fetale Outcomes oder geburtshilfliche Komplikationen bei männlicher präkonzeptioneller Exposition. Dies galt für alle disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) und Biologika, die zur Behandlung von Myositiden verwendet werden (293).

An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Fachinformationen für alle Immunsuppressiva weder bei Männern noch bei Frauen den Einsatz vor oder während einer Schwangerschaft empfehlen. Der Einsatz muss daher nach ausführlicher Aufklärung und sehr individuell nach Abwägung von Nutzen und Risiken erwogen werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Zur konkreten Frage geburtshilflicher Outcomes liegen wenige aktuelle, ausschließlich retrospektive Kohortenstudien vor: Eine Studie aus Indien an 81 Patientinnen ergab bei Patientinnen mit Kindsgeburt nach der Diagnose einer Myositis ein erhöhtes Risiko für geburtshilfliche (relatives Risiko 7,6) und fetale Komplikationen (relatives Risiko 2,7) verglichen mit Patientinnen, die vor der Diagnose der Myositis gebaren. Hinsichtlich mütterlicher Komplikationen zeigte sich in dieser Arbeit kein Unterschied (294). In einer Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit Fokus auf geburtshilflichen Komplikationen ergab sich für ältere Patientinnen, afroamerikanische Patientinnen und Diabetikerinnen ein höheres Risiko für einen längeren Krankenhausaufenthalt. Die letzten beiden Faktoren (Afroamerikanische Herkunft: OR 1,38; CI 1,19–1,60 und Diabetes: OR 2,94; CI 2,04–4,23) waren zudem mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für hypertensive Komplikationen assoziiert (295). Eine weitere retrospektive Studie aus China ergab ein deutlich erhöhtes Risiko für

Frühgeburtlichkeit oder Fehlgeburt (OR 9,36; CI 1,10–79,88), bei aktiver Erkrankung war das Risiko immens höher (OR 435,35; CI 5,32–35628,18) (296).

Zum Einsatz immunsuppressiver Therapie gelten die o.g. Bemerkungen auch während einer Schwangerschaft. Bei aktiver Erkrankung während einer Schwangerschaft empfiehlt die EULAR den Einsatz von Methylprednisolon oder IVIG. Der Einsatz neuerer Substanzen, wie beispielsweise Tofacitinib, kann auf Grund fehlender Daten nicht bewertet werden (290).

Während der Stillzeit kann nach Expertenempfehlung die Fortführung einer Therapie mit Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, AZA, CsA, TAC, Colchicin, Prednisolon, IVIG und nicht-selektiven COX-Hemmern und Celecoxib gerechtfertigt sein, sofern beim Kind keine Kontraindikationen vorliegen (290). Hinsichtlich Biologika-Therapien wie RTX kann das Stillen ebenfalls erwogen werden, wenn keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Empfehlung 6.17 (starker Konsens):

Eine Myositis ist keine Kontraindikation Kinder zu bekommen. Allerdings **soll** der Kinderwunsch bei der Therapieberatung berücksichtigt werden. Dies gilt für Männer und Frauen.

Empfehlung 6.18 (starker Konsens):

Präkonzeptionell (und während einer Schwangerschaft) können Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, AZA, CsA, TAC und Colchicin **erwogen werden**, da sie formal als sicher gelten. Jedoch sind bei den meisten dieser Substanzen die Kontraindikationen in der Fachinformation unverändert geblieben.

Empfehlung 6.19 (starker Konsens):

Bei aktiver Erkrankung während einer Schwangerschaft **kann** der Einsatz von GCS oder IVIG **erwogen werden**.

Empfehlung 6.20 (starker Konsens):

In der Stillzeit kann – sofern notwendig – eine Therapie mit Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, AZA, CsA, TAC, Colchicin, Prednisolon, IVIG und nicht-selektiven COX-Hemmern sowie Celecoxib erwogen werden, wenn beim Kind keine Kontraindikationen vorliegen.

Empfehlung 6.21 (starker Konsens):
Die Gabe von Biologika während der Stillzeit **kann erwogen werden**, wenn keine Alternativen bestehen.

Impfungen

Zum Einsatz von Impfungen sei an dieser Stelle an das Epidemiologische Bulletin der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts verwiesen (abrufbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/34_20.pdf?__blob=publicationFile). Grundsätzlich gilt, dass Lebendimpfstoffe unter einer Immunsuppression nicht gegeben werden sollen. Neben allen Standardimpfungen sollen immunsupprimierte Patienten eine Totimpfung gegen Herpes Zoster erhalten (im Abstand von 2 bis maximal 6 Monaten). Zudem wird die Impfung gegen die saisonale Influenza und gegen Pneumokokken empfohlen (sequenzielle Impfung mit 13-valentem Konjugat-Impfstoff (PCV13), anschließend PPSV23 nach 6–12 Monaten). Bezüglich einer Impfung für Covid-19 gelten die üblichen Empfehlungen für Betroffene mit einer chronisch entzündlichen Erkrankung bzw. einer Immunsuppression (siehe Stellungnahme der DGRh: https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/COVID-19/Impfung-gegen-SARS-CoV2.html).

Eine Studie zur saisonalen Influenza-Impfung unter MTX zeigte, dass ein Pausieren der Therapie für zwei Wochen nach Impfung zu einer stärkeren Antikörperbildung führte (297). Dies wurde jedoch lediglich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, so dass die Daten nur indirekt auf Myositis-Patienten übertragbar sind.

Unter einer Therapie mit RTX ist die Antikörperbildung auf Grund der prolongierten B-Zell-Depletion derart stark vermindert, dass ein Impfansprechen nicht zu erwarten ist. Notwendige Impfungen sollten daher mindestens vier Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen sein, sofern die Erkrankungsschwere dies zulässt. Ansonsten sollten Impfungen erst wieder 5 Monate nach RTX gegeben werden (298).

Empfehlung 6.22 (starker Konsens):
Myositispatienten unter immunsuppressiver Therapie **sollen** keine Lebendimpfungen erhalten.

Empfehlung 6.23 (starker Konsens):
Immunsupprimierte Patienten **sollen** gegen Herpes Zoster geimpft werden.

Empfehlung 6.24 (starker Konsens):
Myositispatienten **sollten** gegen saisonale Grippe und Pneumokokken geimpft werden.

Empfehlung 6.25 (starker Konsens):
Vier Wochen vor Therapiebeginn mit immunsuppressiven Therapien **sollen** alle von der STIKO empfohlenen Impfungen abgeschlossen sein.

7 Versorgungskoordination

In die Versorgung sind niedergelassene Ärzte, Rettungsstellen, Rettungs- und Notfallsanitäter, Notärzte, Notaufnahmen, Intermediate-Care-, Intensiv- und Normalstationen sowie deren Personal involviert.

8 Redaktionskomitee

8.1 LeitlinienkoordinatorIn/AnsprechpartnerIn

Leitlinienkoordination

Federführende Koordinatoren:
Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. med. Jens Schmidt, Neurologische Universitätsklinik, Georg-August-Universität Göttingen
Seit März 2021: Hochschulklinik für Neurologie und Schmerztherapie Rüdersdorf

Verantwortlich für jährliche Aktualisierung:
PD Dr. med. Tobias Ruck, Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Leitliniensekretariat

Sonja van Eys M.A., Katja Ziegler M.A.
Editorial Office Leitlinien
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 531 43 79 45
leitlinien@dgn.org

8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 8.1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatsträger	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Birgit Barten	Deutsche Rheuma-Liga	03.02.2020 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Eugen Feist	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	20.12.2019 bis 08.02.2022
Ute Garske	Deutsche Rheuma-Liga	03.02.2020 bis 17.11.2021
Dr. med. Peter Korsten	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Dr. med. Oliver Scheidegger	Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Silke Schlüter	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Jens Schmidt	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	28.03.2019 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Werner Stenzel	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	20.12.2019 bis 06.03.2022
Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Priv.-Doz. Dr. med. Julia Wanschitz	Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	28.03.2019 bis 28.03.2022
Prof. Dr. Margitta Worm	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	20.12.2019 bis 17.11.2021
Weitere Teilnehmer	**Funktion & Fachgesellschaft/Organisation**	**Zeitraum**
Prof. Dr. med. Tim Hagenacker	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	20.12.2019 bis 17.11.2021
PD Dr. med Tobias Ruck	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	20.12.2019 bis 25.03.2022

9 Informationen zu dieser Leitlinie

9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

siehe Tabelle „Mitglieder der Leitliniengruppe“ unter Kapitel 8.2

Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertreterinnen erstellt. Frau Birgit Barten, Frau Ute Garske und Frau Silke Schlüter waren stimmberechtigt und vom 03.02.2020 bis 17.11.2021 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

9.2 Methodische Grundlagen

Die Methode zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020.

Die Leitlinie wurde konsensbasiert auf Basis der Leitlinie von 2012 weiterentwickelt. Bei der Auswahl der Mitglieder des interdisziplinären, multiprofessionellen Redaktionskomitees wurde darauf geachtet, dass neben Vertretern/Vertreterinnen der Neurologie gleichermaßen VertreterInnen der Rheumatologie, Kinder- und Jugendmedizin, Dermatologie, Allergologie und Klinischen Immunologie, Neuropathologie und Neuroanatomie ins Autorengremium berufen wurden. Ferner wurden VertreterInnen aus der Schweiz und Österreich eingebunden.

9.3 Literaturrecherche und kritische Bewertung

Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2–5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 30.08.2021). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

9.4 Strukturierte Konsensfindung

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. Die Leitliniengruppe hat sich am 13.03.2020 auf einer ersten virtuellen Sitzung konstituiert. Auf diesem Treffen wurden Leitlinienstufe (konsensbasierte S2-Leitlinie (S2k)) und Methodik, thematischer Umfang und Gliederung der Leitlinie konsentiert und eine Zuordnung der Arbeitspakete vorgenommen.

Basierend auf ihrer jeweiligen Expertise, wurden die folgenden AutorInnen in die Steuerungsgruppe berufen: Schara-Schmidt, Hagenacker, Feist, Stenzel, Ruck. Von da an erfolgte die weitere Bearbeitung in Kleingruppen, denen jeweils ein Mitglied der Steuerungsgruppe vorsaß.

Es erfolgte zunächst eine ausführliche Analyse der bisherigen Leitlinie aus dem Blickwinkel der Erfordernisse und Besonderheiten im deutschsprachigen Raum. Im nächsten Schritt wurden alle Leitlinienkapitel von mindestens zwei Mitgliedern der Leitliniengruppe (unter Berücksichtigung etwaiger Interessenkonflikte) überarbeitet. Das basierte auf den Ergebnissen der Leitlinienanalyse und einer Recherche der Literatur. Die Ergebnisse wurden an die Steuerungsgruppe gesendet.

Am 15.12.2020 diskutierten zunächst alle Mitglieder der Steuerungsgruppe die offenen Fragen. Dort, wo sich keine Einigung finden ließ, wurde diese in den jeweiligen Kleingruppen nach erneuter Diskussion erzielt. Aus dieser Diskussion ergab sich ein präfinaler Text, der Grundlage für die Formulierung der Empfehlungen war. Diese Empfehlungen wurden von den federführenden Autoren aus dem Text extrahiert. Die weitere Konsentierung erfolgte in zwei Runden.

Am 17. August 2021 wurde dieser Text inklusive aller Empfehlungen an alle AutorInnen gesendet, mit der Bitte, ihn bis zum 30. August zu kommentieren. Die eingehenden Kommentare wurden (sofern formaler Natur) sofort eingearbeitet. Inhaltliche Anmerkungen wurden für eine spätere Diskussion vermerkt.

In einer Videokonferenz am 18.10.2021 wurden die aus dem Text resultierenden Empfehlungen allen AutorInnen vorgestellt. Die Konferenz wurde von Sarah Khalil, Sekretariat der Klinik für Neurologie Münster, moderiert. Alle TeilnehmerInnen konnten zu den Empfehlungen Stellung nehmen und Änderungswünsche einbringen. Zunächst wurde das Verfahren der Konsensbildung anhand eines Beispiels erläutert. Danach folgte eine Konsensbildung in zwei Schritten:

1. Die Empfehlung wurde auf einer Folie eingeblendet und vorgelesen.
2. Etwaige Einwände wurden abgefragt und protokolliert.

Im Anschluss wurden alle Einwände noch einmal vorgelesen. Die Konferenzteilnehmer/innen konnten diesen per Kommentar oder Handzeichen zustimmen. Da nach diesem Schritt alle neuen Formulierungen einstimmig befürwortet waren, war das formale Konsensverfahren nach zwei Schritten abgeschlossen.

9.5 Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke

9.5.1 Festlegung der Empfehlungsstärke

Für die Wahl der Empfehlungsstärke wurden neben der Evidenz der zugrunde liegenden Literatur die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe sowie die Erfahrungen der Patientenvertreterinnen berücksichtigt. Die Empfehlungsgraduierung wurde nach AWMF-Regelwerk wie folgt dreistufig vorgenommen:

Nomenklatur	Grad der Empfehlungsstärke
„soll“/„soll nicht“	starke Empfehlung
„sollte“/„sollte nicht“	Empfehlung
„kann“	offene Empfehlung

Die Konsentierung über den Inhalt der Empfehlungen und den Grad der Empfehlungsstärke war mit dem Ende dieser Konferenz abgeschlossen. Es bestand ein Konsens von 100 %.

9.5.2 Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Aus Dokumentationsgründen wurde seitens des Leitlinienkoordinators und der Steuerungsgruppe entschieden, die Abstimmung der ausstehenden Empfehlungen schriftlich in Form eines Delphi-Verfahrens durchzuführen: Die noch nicht abgestimmten Empfehlungsvorschläge wurden mit einem Verweis auf das dazugehörige Kapitel mittels des Online-Umfragetools SurveyMonkey an die Mitglieder der Leitliniengruppe versandt. Diese hatten drei Wochen Zeit, über die Empfehlungen abzustimmen. („stimme zu“/„stimme nicht zu“). Die befangenen Autoren wurden erneut auf eine Einschränkung bei der Stimmabgabe hingewiesen. Sie waren verpflichtet, sich zu enthalten. Alle Enthaltungen wurden vor Auswertung von der Zahl der zu wertenden Stimmen abgezogen.

Die strukturierte Konsensfindung war mit dem Eingang der letzten Antworten am 16.11.2021 abgeschlossen. Da bei allen Empfehlungen mehr als 75 % der Mitglieder des Autorengremiums zustimmten, galten alle Abstimmungen nach Ende der Umfrage als final konsentiert.

10 Redaktionelle Unabhängigkeit

10.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Überarbeitung der Leitlinie durch die Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich. Aufgrund der Reise- und Kontaktbeschränkungen während der Coronapandemie fanden keine persönlichen Treffen statt, womit es weder Reise- noch Raumkosten gab. Die Gebühren für das Online-Tool SurveyMonkey zur Durchführung der Delphi-Abstimmungsrunde wurden vom Universitätsklinikum Münster finanziert.

10.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von den DGN-Interessenkonfliktbeauftragten (IKB) auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Honorare für Vorträge oder die Mitgliedschaft in Beratergremien unterhalb einer bestimmten Höhe betrachtet. Geringe Interessenkonflikte führten nicht zu einer Einschränkung der Mitarbeit. Moderate Interessenkonflikte lagen dann vor, wenn entweder die Gesamthöhe aller Zuwendungen oder die Zuwendungen einer Firma einen bestimmten Stellenwert überstiegen. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Moderate Interessenkonflikte lagen bei Tobias Ruck (für Biogen und Genzyme), Heinz Wiendl (für Merck und Novartis) und Eugen Feist (Gesamthöhe der Einnahmen, unabhängig von der Firma) vor. Da die betroffenen Firmen im Fall von Heinz Wiendl und Tobias Ruck keine Präparate zur Therapie der Myositis herstellen, hatten diese IKs keine praktische Konsequenz für die Formulierung oder Abstimmung. Bei Eugen Feist wurde ein moderater Interessenkonflikt gesehen, der einen Ausschluss von der Formulierung und Abstimmung zu allen Präparaten zur Folge hatte.

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten. Diese besagt, dass mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden sind aus Gründen der Transparenz im Anhang tabellarisch zusammengefasst.

11 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 22.12.2021 bis 11.03.2022 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften sowie im April 2022 von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verabschiedet.

12 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 28.04.2022 bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt drei Jahre. Vorgesehen sind jährliche Aktualisierungen, bei dringendem Aktualisierungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Leitliniensekretariat

Sonja van Eys M.A., Katja Ziegler M.A.
Editorial Office Leitlinien,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
E-Mail: leitlinien@dgn.org

13 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Auflösung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AAV	Adeno-assoziierte Viren
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ASyS/ASS	Anti-Synthetase-Syndrom
ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathioprin
CADM	Klinisch amyopathische Dermatomyositis
CB2R	Selektiver Cannabinoid-Rezeptor Typ 2
CCP	Zyklisches citrulliniertes Peptid
CDASI	Cutaneous Dermatomyositis Area and Severity Index
CI	Confidence interval
c-ILD	Chronische ILD
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
CTLA	Anti-zytotoxisches Lymphozyten-assoziiertes Protein 4
CYC	Cyclophosphamid
DC	Dendritische Zelle
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
DM	Dermatomyositis
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
DSSI	Dermatomyositis Skin Severity Index
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
ENMC	European Neuromuscular Centre

EULAR	European League Against Rheumatism
FDG-PET-CT	^{18}F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomograph-Computertomographie
FEES	Flexible endoskopische Evaluation des Schluckens
GC	Glukokortikosteroide
GI	Gastrointestinal
GSK	Glykogensynthasekinase
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	HAQ-disability index
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase
HRM	High-Resolution Manometrie
IBM	Einschlusskörpermyositis
IBMFRS	IBM functional rating scale
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD Diagnosecode)
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IFN	Interferon
IG	Immunglobuline
IIM	Idiopathische entzündliche Myopathie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IMACS	International Myositis Assessment & Clinical Studies Group
IMM	Immunmediierte Myositis
IMNM	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
i. v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline

IVMP	Intravenöses Methylprednisolon
JAK	Januskinase
jDM	Juvenile Dermatomyositis
KG	Körpergewicht
KI	Kontraindiziert
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LE	Lupus erythematodes
MAK	Membran-Attacke-Komplex
MDA	melanoma differentiation-associated protein 5
MCTD	Mischkollagenose
MHC	Multihistokompatibilitätskomplex
MMF	Mycophenolat mofetil
MMT	Manueller Muskeltest
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NMZ	Neuromuskuläres Zentrum
OM	Overlap-Myositis
OR	Odds Ratio
PF-ILD	Progredient-fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
PM	Polymyositis
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RA	Rheumatoide Arthritis
RIM	Rituximab in Myositis
RP	Rapid-progressive ILD
RTX	Rituximab
SAE	SUMO-1 activating enzyme

s.c.	Subkutan
sIBM	Sporadische Einschlusskörpermyositis
sIFA	physical functioning assessment (for sIBM)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPPB	Short physical performance battery
SRP	Signal Recognition Particle
SSc-ILD	Sklerodermie-assoziierte ILD
STIR	Short tau inversion recovery
Swal-QoL	Swallowing Quality of Life questionnaire
TAC	Tacrolimus
TIF	Transcriptional intermediary factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
UCTD	Undifferenzierte Kollagenose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKG	Ultraschallkardiogramm
VCP	Valosin containing protein
VFSS	Videofluoroskopie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

1. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. Rheumatology (Oxford). 2014;53(9):1630-8.
2. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working G. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. Neuromuscul Disord. 2018;28(1):87-99.
3. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):689-701.
4. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(3):740-9.
5. Feist E, Dorner T, Sorensen H, Burmester GR. Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis. J Rheumatol. 2008;35(6):1230-2.
6. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):109-29.
7. Senecal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(5):878-84.
8. Glaubitz S, Zeng R, Schmidt J. New insights into the treatment of myositis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020;12:1759720X19886494.
9. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. J Rheumatol. 2005;32(7):1369-70.
10. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. J Clin Rheumatol. 2005;11(5):264-6.
11. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. Arthritis Rheum. 2005;52(2):601-7.
12. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):974-5.
13. Ferrer E, Moral MA. Spotlight on rituximab as a new therapeutic option for dermatomyositis and thrombotic thrombocytopenic purpura. Drug News Perspect. 2006;19(8):482-4.
14. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. J Rheumatol. 2007;34(9):1864-8.
15. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. Arthritis Rheum. 2007;56(9):3107-11.
16. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. Arch Dermatol. 2007;143(6):763-7.
17. Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):148-53.
18. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kotter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R75.
19. Basnayake C, Cash K, Blumbergs P, Limaye V. Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series. Clin Rheumatol. 2015;34(2):371-7.
20. Munoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(6):896-903.
21. Benveniste O, Horgel JY, Belin L. Sirolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial. The Lancet Rheumatology. 2020.

22. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csorgo Z, Dimachkie M, Griger Z, et al. Efficacy and Safety of IVIg (Octagam 10%) in Patients with Active Dermatomyositis. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial (ProDERM Study) [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2020;72.
23. Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, Niks EH, Wintzen AR, Badrising UA. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. J Neurol. 2009;256(12):2009-13.
24. Zeng R, Schmidt J. Impact and Management of Dysphagia in Inflammatory Myopathies. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(10):74.
25. Smith LN, Paik JJ. Promising and Upcoming Treatments in Myositis. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(10):65.
26. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1955-64.
27. Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I. Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1. Brain. 2016;139(Pt 9):e50.
28. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(4):472-8.
29. Stenzel W, Preusse C, Allenbach Y, Pehl D, Junckerstorff R, Heppner FL, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. Neurology. 2015;84(13):1346-54.
30. Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillevin L, et al. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:154.
31. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol. 1995;38(5):705-13.
32. Verschuuren JJ, Badrising UA, Wintzen AR, van Engelen BG, van der Hoeven H, Hoogendijk JE. Inclusion Body Myositis. In: Emery AEH, editor Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders London: Royal Society of Medicine Press, European Neuromuscular Centre. 1997:81-4.
33. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. Neurology. 2000;55(9):1385-7.
34. Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, Holton J, Sewry C, Hanna MG. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. Neuromuscul Disord. 2010;20(2):142-7.
35. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. Brain. 2011;134(Pt 11):3176-84.
36. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2013;23(12):1044-55.
37. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. Neurology. 2014;83(5):426-33.
38. Stenzel W, Goebel HH. Recent advances in Myopathology. Neuropathol Appl Neurobiol. 2017;43(1):3-4.
39. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)--clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. Rheumatology (Oxford). 2006;45(10):1255-60.
40. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Dermatol. 2010;146(1):26-30.
41. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):50-63.

42. Catalan M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):363-6.
43. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(8):437-47.
44. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 2007;6(7):620-31.
45. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. N Engl J Med. 2015;373(4):393-4.
46. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):30-9.
47. Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F. The clinico-serological spectrum of overlap myositis. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(6):637-43.
48. Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):25-45.
49. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. Ann Intern Med. 2001;134(12):1087-95.
50. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med. 1992;326(6):363-7.
51. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1994;21(10):1855-9.
52. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet. 2001;357(9250):96-100.
53. Morris P, Dare J. Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(3):189-91.
54. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain. 2016;139(Pt 8):2131-5.
55. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(11):1771-6.
56. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Autoimmun Rev. 2012;12(2):210-7.
57. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg O. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):301-8.
58. Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, Garcia-Hernandez FJ, Monteagudo-Jimenez M, Fraile-Rodriguez G, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):225-31.
59. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. Rheumatology (Oxford). 2017;56(6):999-1007.
60. Hohlfeld R. Inclusion body myositis. In: Karpati G, editor. Structural and Mulecular Basis of Skeletal Muscle Disease. Basel: ISN Neuropath Press; 2002. p. 221-7.
61. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102531.

62. Engel A, Banker B. The polymyositus and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology 2nd ed. New York: Mc Graw Hill 1994. p. 1335-83.
63. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol. 2006;25(2):234-9.
64. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2002;47(6):614-22.
65. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. Autoimmun Rev. 2014.
66. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. Neurology. 2020;95(1):e70-e8.
67. Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, Palenski C, Martens WB, Griggs RC. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. Neurology. 2001;57(3):548-50.
68. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. Neurology. 2003;61(2):260-2.
69. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. Brain. 2009;132(Pt 6):1536-44.
70. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. Brain. 2011;134(Pt 11):3167-75.
71. Wu JQ, Lu MP, Reed AM. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. World J Pediatr. 2020;16(1):31-43.
72. Tsaltskan V, Aldous A, Serafi S, Yakovleva A, Sami H, Mamyrova G, et al. Long-term outcomes in Juvenile Myositis patients. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(1):149-55.
73. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362(9388):971-82.
74. Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment. Trends Immunol. 2005;26(7):373-80.
75. Stuhlmuller B, Schneider U, Gonzalez-Gonzalez JB, Feist E. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. Front Neurol. 2019;10:438.
76. Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? Curr Opin Neurol. 2020;33(5):590-603.
77. Shamin SA, Penknovich AA, Troshin VV, Vladyko NV. [Management forms to improve early diagnosis and prophylaxis of occupational diseases in workers of major chemical enterprise]. Med Tr Prom Ekol. 2002(2):26-9.
78. Lampe JB, Gossrau G, Kempe A, Fussel M, Schwurack K, Schroder R, et al. Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. J Neurol. 2003;250(11):1313-7.
79. Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, Geleijns K, Verschuuren JJ, Wintzen AR, et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. Neurology. 2004;63(12):2396-8.
80. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, Cooper RG, Salway F, Ollier WE, et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. Rheumatology (Oxford). 2007;46(12):1786-91.
81. Pinal-Fernandez I, Mammen AL. Dermatomyositis etiopathogenesis: a rebel soldier in the muscle. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(6):623-9.
82. Afzali AM, Muntefering T, Wiendl H, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle cells actively shape (auto)immune responses. Autoimmun Rev. 2018;17(5):518-29.
83. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):269-78.

84. Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis - challenges in diagnosis and management. J Transl Autoimmun. 2019;2:100018.
85. Rothwell S, Lilleker JB, Lamb JA. Genetics in inclusion body myositis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(6):639-44.
86. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1635-8.
87. Preusse C, Goebel HH, Held J, Wengert O, Scheibe F, Irlbacher K, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. Am J Pathol. 2012;181(6):2161-71.
88. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2011;63(3):713-21.
89. Day J, Otto S, Cash K, Limaye V. Clinical and histological features of immune-mediated necrotising myopathy: A multi-centre South Australian cohort study. Neuromuscul Disord. 2020;30(3):186-99.
90. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. Medicine (Baltimore). 2014;93(3):150-7.
91. Knauss S, Preusse C, Allenbach Y, Leonard-Louis S, Touat M, Fischer N, et al. PD1 pathway in immune-mediated myopathies: Pathogenesis of dysfunctional T cells revisited. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(3):e558.
92. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2020.
93. Fischer N, Preusse C, Radke J, Pehl D, Allenbach Y, Schneider U, et al. Sequestosome-1 (p62) expression reveals chaperone-assisted selective autophagy in immune-mediated necrotizing myopathies. Brain Pathol. 2020;30(2):261-71.
94. Girolamo F, Lia A, Annese T, Giannini M, Amati A, D'Abbicco D, et al. Autophagy markers LC3 and p62 accumulate in immune-mediated necrotizing myopathy. Muscle Nerve. 2019;60(3):315-27.
95. Kramer H, Bulinski C, Habig K. Muskelsonographie. Klinische Neurophysiologie. 2019;50:23-7.
96. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.
97. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer. 2017;73:1-8.
98. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
99. Moreira A, Loquai C, Pfohler C, Kahler KC, Knauss S, Heppt MV, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2019;106:12-23.
100. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology. 2017;89(11):1127-34.
101. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Aure K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. Neurology. 2018;91(10):e985-e94.
102. Hunter G, Voll C, Robinson CA. Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab. Can J Neurol Sci. 2009;36(4):518-20.
103. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;375(18):1749-55.
104. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. J Crohns Colitis. 2017;11(10):1238-46.

105. Vermeulen L, Depuydt CE, Weckx P, Bechter O, Van Damme P, Thal DR, et al. Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors. Acta Neurol Belg. 2020;120(2):355-64.
106. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(6):632-8.
107. Keller CW, Schmidt J, Lunemann JD. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis. Ann Clin Transl Neurol. 2017;4(6):422-45.
108. Weihl CC, Mammen AL. Sporadic inclusion body myositis - a myodegenerative disease or an inflammatory myopathy. Neuropathol Appl Neurobiol. 2017;43(1):82-91.
109. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. Ann Neurol. 1988;23(5):493-9.
110. Salajegheh M, Rakocevic G, Raju R, Shatunov A, Goldfarb LG, Dalakas MC. T cell receptor profiling in muscle and blood lymphocytes in sporadic inclusion body myositis. Neurology. 2007;69(17):1672-9.
111. Dimitri D, Benveniste O, Dubourg O, Maisonobe T, Eymard B, Amoura Z, et al. Shared blood and muscle CD8+ T-cell expansions in inclusion body myositis. Brain. 2006;129(Pt 4):986-95.
112. Greenberg SA, Pinkus GS, Amato AA, Pinkus JL. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. Muscle Nerve. 2007;35(1):17-23.
113. Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW, Baecher-Allan C, Amato AA, Dorfman DM. Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. Brain. 2019;142(9):2590-604.
114. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Due B, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. Neurology. 2005;65(11):1782-7.
115. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, Lam T, Sauld J, Steen H, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. Ann Neurol. 2013;73(3):408-18.
116. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. Ann Neurol. 2013;73(3):397-407.
117. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(1):66-71.
118. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. Neurotherapeutics. 2018;15(4):995-1005.
119. Fratta P, Engel WK, McFerrin J, Davies KJ, Lin SW, Askanas V. Proteasome inhibition and aggresome formation in sporadic inclusion-body myositis and in amyloid-beta precursor protein-overexpressing cultured human muscle fibers. Am J Pathol. 2005;167(2):517-26.
120. Nogalska A, Terracciano C, D'Agostino C, King Engel W, Askanas V. p62/SQSTM1 is overexpressed and prominently accumulated in inclusions of sporadic inclusion-body myositis muscle fibers, and can help differentiating it from polymyositis and dermatomyositis. Acta Neuropathol. 2009;118(3):407-13.
121. Nakano S, Oki M, Kusaka H. The role of p62/SQSTM1 in sporadic inclusion body myositis. Neuromuscul Disord. 2017;27(4):363-9.
122. Schmidt J, Barthel K, Wrede A, Salajegheh M, Bahr M, Dalakas MC. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle. Brain. 2008;131(Pt 5):1228-40.
123. Schmidt J, Barthel K, Zschuntzsch J, Muth IE, Swindle EJ, Hombach A, et al. 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. 2012;135(Pt 4):1102-14.
124. Freret M, Drouot L, Obry A, Ahmed-Lacheheb S, Dauly C, Adriouch S, et al. Overexpression of MHC class I in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. Am J Pathol. 2013;183(3):893-904.

125. Rygiel KA, Tuppen HA, Grady JP, Vincent A, Blakely EL, Reeve AK, et al. Complex mitochondrial DNA rearrangements in individual cells from patients with sporadic inclusion body myositis. Nucleic Acids Res. 2016;44(11):5313-29.
126. Ahmed M, Machado PM, Miller A, Spicer C, Herbelin L, He J, et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. Sci Transl Med. 2016;8(331):331ra41.
127. Gang Q, Bettencourt C, Machado PM, Brady S, Holton JL, Pittman AM, et al. Rare variants in SQSTM1 and VCP genes and risk of sporadic inclusion body myositis. Neurobiol Aging. 2016;47:218 e1- e9.
128. Guttsches AK, Brady S, Krause K, Maerkens A, Uszkoreit J, Eisenacher M, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. Ann Neurol. 2017;81(2):227-39.
129. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum. 2007;56(9):3125-31.
130. Gomard-Mennesson E, Fabien N, Cordier JF, Ninet J, Tebib J, Rousset H. Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies. Ann N Y Acad Sci. 2007;1109:414-20.
131. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, Plotz PH. Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotype stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies. J Clin Invest. 1990;85(2):468-75.
132. Soejima M, Kang EH, Gu X, Katsumata Y, Clemens PR, Ascherman DP. Role of innate immunity in a murine model of histidyl-transfer RNA synthetase (Jo-1)-mediated myositis. Arthritis Rheum. 2011;63(2):479-87.
133. Ascherman DP. Role of Jo-1 in the Immunopathogenesis of the Anti-synthetase Syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(9):56.
134. Afzali AM, Ruck T, Wiendl H, Meuth SG. Animal models in idiopathic inflammatory myopathies: How to overcome a translational roadblock? Autoimmun Rev. 2017;16(5):478-94.
135. Howard OM, Dong HF, Yang D, Raben N, Nagaraju K, Rosen A, et al. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. J Exp Med. 2002;196(6):781-91.
136. Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M, et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2729-39.
137. Engel AG HR, Banker BQ The polymyositis and dermatomyositis syndromes. Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds Myology, 2nd ed New York: Mc Graw Hill. 1994:1335–83.
138. Goebels N, Pongratz D. Myositiden. Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 4 Aufl Stuttgart: Kohlhammer. 2003:1284–99.
139. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Neurol. 2003;16(5):569-75.
140. Sander O, Sunderkotter C, Kotter I, Wagner I, Becker M, Herrgott I, et al. [Capillaroscopy. Procedure and nomenclature]. Z Rheumatol. 2010;69(3):253-62.
141. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):560-5.
142. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. 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. 2006;54(4):597-613.
143. Lam WW, Chan H, Chan YL, Fung JW, So NM, Metreweli C. MR imaging in amyopathic dermatomyositis. Acta radiologica. 1999;40(1):69-72.
144. Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. J Am Acad Dermatol. 1989;20(4):629-32.
145. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2012;64(12):4087-93.

146. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle Nerve. 2013;48(4):477-83.
147. Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, Corse AM, Casciola-Rosen L, Shah AA, et al. Spectrum of Muscle Histopathologic Findings in Forty-Two Scleroderma Patients With Weakness. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(10):1416-25.
148. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, Rietveld A, Lundberg IE, Chinoy H, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):696-701.
149. Jordan B HF, Zierz S. Myositiden. Nervenheilkunde 2011(10):776–86.
150. Olivier PA, De Paepe B, Aronica E, Berfelo F, Colman R, Amato A, et al. Idiopathic inflammatory myopathy: Interrater variability in muscle biopsy reading. Neurology. 2019;93(9):e889-e94.
151. De Bleecker JL, Lundberg IE, de Visser M. 193rd ENMC International workshop Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 30 November - 2 December 2012, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2013;23(11):945-51.
152. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O, Group EtWS. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. Neuromuscul Disord. 2020;30(1):70-92.
153. Udd B, Stenzel W, Oldfors A, Olive M, Romero N, Lammens M, et al. 1st ENMC European meeting: The EURO-NMD pathology working group Recommended Standards for Muscle Pathology Amsterdam, The Netherlands, 7 December 2018. Neuromuscul Disord. 2019;29(6):483-5.
154. Miossi R, de Souza FHC, Shinjo SK. Nailfold capillary changes in adult new-onset dermatomyositis: a prospective cross-sectional study. Clin Rheumatol. 2019;38(9):2319-26.
155. Soubrier C, Seguier J, Di Costanzo MP, Ebbo M, Bernit E, Jean E, et al. Nailfold videocapillaroscopy alterations in dermatomyositis, antisynthetase syndrome, overlap myositis, and immune-mediated necrotizing myopathy. Clin Rheumatol. 2019;38(12):3451-8.
156. Kubinova K, Mann H, Vrana J, Vencovsky J. How Imaging Can Assist with Diagnosis and Monitoring of Disease in Myositis. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(10):62.
157. Guimaraes JB, Zanoteli E, Link TM, de Camargo LV, Facchetti L, Nardo L, et al. Sporadic Inclusion Body Myositis: MRI Findings and Correlation With Clinical and Functional Parameters. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(6):1340-7.
158. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. Muscle Nerve. 2015;51(2):253-8.
159. Lassche S, Janssen BH, T IJ, Futterer JJ, Voermans NC, Heerschap A, et al. MRI-Guided Biopsy as a Tool for Diagnosis and Research of Muscle Disorders. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):315-9.
160. Barsotti S, Zampa V, Talarico R, Minichilli F, Ortori S, Iacopetti V, et al. Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. Muscle Nerve. 2016;54(4):666-72.
161. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Jr., Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 1997;9(6):527-35.
162. Leeuwenberg KE, van Alfen N, Christopher-Stine L, Paik JJ, Tiniakou E, Mecoli C, et al. Ultrasound can differentiate inclusion body myositis from disease mimics. Muscle Nerve. 2020;61(6):783-8.
163. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve. 2014;49(5):745-8.
164. Labeit B, Pawlitzki M, Ruck T, Muhle P, Claus I, Suntrup-Krueger S, et al. The Impact of Dysphagia in Myositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020;9(7).
165. Olthoff A, Carstens PO, Zhang S, von Fintel E, Friede T, Lotz J, et al. Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. Neurology. 2016;87(20):2132-8.

166. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). Neurol Sci. 2012;33(4):765-70.
167. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Mego M, Accarino A, Jubany L, Azpiroz F, et al. High-resolution manometry in patients with idiopathic inflammatory myopathy: Elevated prevalence of esophageal involvement and differences according to autoantibody status and clinical subset. Muscle Nerve. 2017;56(3):386-92.
168. Taira K, Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, Fujita S, Oya Y, Nishino I, et al. Obstruction-related dysphagia in inclusion body myositis: Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy indicates risk of aspiration. J Neurol Sci. 2020;413:116764.
169. Oldroyd A, Sergeant JC, New P, McHugh NJ, Betteridge Z, Lamb JA, et al. The temporal relationship between cancer and adult onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody-positive dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):650-5.
170. Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, Komaki H, Fukushima T, Awano H, et al. Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies. JAMA Neurol. 2020;77(7):872-7.
171. Schmidt J, Vorgerd M. [Standard treatment for myositis and muscular dystrophies]. Nervenarzt. 2011;82(6):723-32.
172. Gordon PA WJ, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev. 2012(8):CD003643.
173. Meyer A, Scire CA, Talarico R, Alexander T, Amoura Z, Avcin T, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: state of the art on clinical practice guidelines [corrected]. RMD Open. 2018;4(Suppl 1):e000784.
174. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020;34(4):101503.
175. Tomaras S, Kekow J, Feist E. [Idiopathic Inflammatory Myopathies]. Dtsch Med Wochenschr. 2020;145(13):903-10.
176. Galindo-Feria AS, Albrecht I, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, James EA, Herrath J, et al. Proinflammatory Histidyl-Transfer RNA Synthetase-Specific CD4+ T Cells in the Blood and Lungs of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):179-91.
177. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aalokken TM, Gunther A, Walle-Hansen R, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. Rheumatology (Oxford). 2015;54(8):1420-8.
178. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, Fletcher EA, Koontz DC, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. J Rheumatol. 2018;45(6):841-50.
179. Huapaya JA, Hallowell R, Silhan L, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Johnson C, et al. Long-term treatment with human immunoglobulin for antisynthetase syndrome-associated interstitial lung disease. Respir Med. 2019;154:6-11.
180. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. Arthritis Rheum. 1981;24(1):45-8.
181. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):39-44.
182. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. Rheumatology (Oxford). 2004;43(4):491-6.
183. Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(2):99-105.
184. De Vita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature. Acta Neurol Belg. 1992;92(4):215-27.

185. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. Rheumatology (Oxford). 2005;44(3):386-9.
186. Schneider-Gold C HH, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve. 2006;34:284–91.
187. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. Neurology. 2001;56(1):94-6.
188. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Mycophenolatemofetil (CellCept®): Neue Risikohinweise auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen [progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)]. 18.02.2008. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/rhb-cellcept.html [bfarm.de]
189. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. Neurology. 2005;65(4):639-41.
190. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. Arthritis Rheum. 2013;65(2):314-24.
191. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. 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. 2009;113(20):4834-40.
192. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993;329(27):1993-2000.
193. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(5):503-6.
194. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. Arthritis Rheum. 2002;46(2):467-74.
195. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA. 2004;291(19):2367-75.
196. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol. 2008;18(1):34-44.
197. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mod Rheumatol. 2012;22(3):382-93.
198. Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. J Clin Neurosci. 2003;10(1):99-101.
199. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. Neurology. 1997;48(4):863-6.
200. MuscleStudyGroup. Randomized pilot trial of betaINF1a (Avonex) in patients with inclusion body myositis. Neurology. 2001;57(9):1566-70.
201. MuscleStudyGroup. Randomized pilot trial of high-dose betaINF-1a in patients with inclusion body myositis. Neurology. 2004;63(4):718-20.
202. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. Neurology. 2002;58(7):1081-7.
203. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. J Neurol Sci. 2001;185(2):119-22.
204. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 1997;48(3):712-6.

205. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schroder M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. J Neurol. 2000;247(1):22-8.
206. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. Neurology. 2001;56(3):323-7.
207. Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg O. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(6):838-42.
208. Recher M, Sahrbacher U, Bremer J, Arndt B, Steiner U, Fontana A. Treatment of inclusion body myositis: is low-dose intravenous immunoglobulin the solution? Rheumatology international. 2012;32(2):469-72.
209. Takamiya M, Takahashi Y, Morimoto M, Morimoto N, Yamashita S, Abe K. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on anti-NT5C1A antibody-positive inclusion body myositis after successful treatment of hepatitis C: A case report. eNeurologicalSci. 2019;16:100204.
210. Pars K, Garde N, Skripuletz T, Pul R, Dengler R, Stangel M. Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia. Muscle Nerve. 2013;48(5):838-9.
211. Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis. Brain. 2011;134(Pt 11):3141-5.
212. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. Eur J Dermatol. 2002;12(1):50-2.
213. Ueda M, Makinodan R, Matsumura M, Ichihashi M. Successful treatment of amyopathic dermatomyositis with topical tacrolimus. Br J Dermatol. 2003;148(3):595-6.
214. Kim JE, Jeong MG, Lee HE, Ko JY, Ro YS. Successful treatment of cutaneous lesions of dermatomyositis with topical pimecrolimus. Ann Dermatol. 2011;23(3):348-51.
215. Garcia-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. Dermatology. 2004;209(3):247-8.
216. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. J Am Acad Dermatol. 1984;10(4):592-600.
217. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. Arch Dermatol. 2005;141(7):855-9.
218. Mittal L, Werth VP. The quinacrine experience in a population of patients with cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):374-7.
219. Alves P, Bashir MM, Wysocka M, Zeidi M, Feng R, Werth VP. Quinacrine Suppresses Tumor Necrosis Factor-alpha and IFN-alpha in Dermatomyositis and Cutaneous Lupus Erythematosus. J Investig Dermatol Symp Proc. 2017;18(2):S57-S63.
220. Callander J, Robson Y, Ingram J, Piguet V. Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: a systematic review. Br J Dermatol. 2018;179(6):1248-55.
221. Bitar C, Maghfour J, Ho-Pham H, Stumpf B, Boh E. Apremilast as a potential treatment for moderate to severe dermatomyositis: A retrospective study of 3 patients. JAAD Case Rep. 2019;5(2):191-4.
222. Pinard J, Femia AN, Roman M, Alsarheed A, Joyce C, Lin J, et al. Systemic Treatment for Clinically Amyopathic Dermatomyositis at 4 Tertiary Care Centers. JAMA Dermatol. 2019;155(4):494-6.
223. Sereda D, Werth VP. Improvement in dermatomyositis rash associated with the use of antiestrogen medication. Arch Dermatol. 2006;142(1):70-2.
224. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. J Am Acad Dermatol. 1997;36(1):67-71.
225. Hornung T, Ko A, Tuting T, Bieber T, Wenzel J. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. Clin Exp Dermatol. 2012;37(2):139-42.

226. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. Lancet. 2016;387(10019):671-8.
227. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. Clin Exp Dermatol. 2018;43(8):906-12.
228. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. Arch Dermatol. 2006;142(1):65-9.
229. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. J Rheumatol. 2000;27(6):1542-5.
230. Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, Wolf D, Bieber T, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. N Engl J Med. 2014;371(26):2537-8.
231. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):776-85.
232. Ladislau L, Suarez-Calvet X, Toquet S, Landon-Cardinal O, Amelin D, Depp M, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. Brain. 2018;141(6):1609-21.
233. Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. Rheumatology (Oxford). 2019;58(6):1011-5.
234. Delvino P, Bartoletti A, Monti S, Biglia A, Montecucco C, Carducci M, et al. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2020.
235. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, Moraitis E, Wedderburn LR, Pullenayegum E, et al. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide Treatment in Severe Juvenile Dermatomyositis Shown by Marginal Structural Modeling. Arthritis Rheumatol. 2018;70(5):785-93.
236. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA, et al. Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):79.
237. Wang D, Zhang H, Cao M, Tang Y, Liang J, Feng X, et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2011;70(7):1285-8.
238. Wolstencroft PW, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Factors Associated With Clinical Remission of Skin Disease in Dermatomyositis. JAMA Dermatol. 2018;154(1):44-51.
239. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2020;21(3):339-53.
240. Pinal-Fernandez I, Kroodsma CT, Mammen AL. Successful treatment of refractory mechanic's hands with ustekinumab in a patient with the antisynthetase syndrome. Rheumatology (Oxford). 2019;58(7):1307-8.
241. Paller AS. The use of pulse corticosteroid therapy for juvenile dermatomyositis. Pediatric dermatology. 1996;13(4):347-8.
242. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. J Rheumatol. 1996;23(12):2152-5.
243. Giri S, Parida JR, Dash M, Panda M. Pamidronate in Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. Indian Pediatr. 2020;57(1):75-6.
244. von Hodenberg C, Neufeld M, Wohlrab J, Meyer D, Ehrchen J, Sunderkotter C. Topical sodium thiosulfate: a reliable treatment for digital calcinosis cutis - a case series with six patients. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(10):1181-3.
245. Ma JE, Ernste FC, Davis MDP, Wetter DA. Topical sodium thiosulfate for calcinosis cutis associated with autoimmune connective tissue diseases: the Mayo Clinic experience, 2012-2017. Clin Exp Dermatol. 2019;44(5):e189-e192.

246. Carroll CL, Lang W, Snively B, Feldman SR, Callen J, Jorizzo JL. Development and validation of the Dermatomyositis Skin Severity Index. Br J Dermatol. 2008;158(2):345-50.
247. Gaines E, Werth VP. Development of outcome measures for autoimmune dermatoses. Archives of dermatological research. 2008;300(1):3-9.
248. Ahmed S, Chakka S, Concha J, Krain R, Feng R, Werth VP. Evaluating important change in cutaneous disease activity as an efficacy measure for clinical trials in dermatomyositis. Br J Dermatol. 2020;182(4):949-54.
249. Huber AM, Lachenbruch PA, Dugan EM, Miller FW, Rider LG, Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study G. Alternative scoring of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis: results using abbreviated formats. Arthritis Rheum. 2008;59(3):352-6.
250. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. Front Med (Lausanne). 2019;6:326.
251. Li S, Sun Y, Shao C, Huang H, Wang Q, Xu K, et al. Prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: a retrospective study of 679 adult cases. Rheumatology (Oxford). 2020.
252. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Respir Med. 2016;121:117-22.
253. Petrova DT, Brandhorst G, Koch C, Schultze FC, Eberle C, Walson PD, et al. Mycophenolic acid reverses TGF beta-induced cell motility, collagen matrix contraction and cell morphology in vitro. Cell Biochem Funct. 2015;33(7):503-8.
254. Ge Y, Zhou H, Shi J, Ye B, Peng Q, Lu X, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review. Clin Rheumatol. 2015;34(12):2097-103.
255. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2019;18(2):113-22.
256. Ning Y, Yang G, Sun Y, Chen S, Liu Y, Shi G. Efficiency of Therapeutic Plasma-Exchange in Acute Interstitial Lung Disease, Associated With Polymyositis/Dermatomyositis Resistant to Glucocorticoids and Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Study. Front Med (Lausanne). 2019;6:239.
257. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lung. 2009;187(3):201-6.
258. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
259. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med. 2020;8(5):453-60.
260. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, et al. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. Clin Exp Rheumatol. 1996;14(4):373-9.
261. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. Int J Cardiol. 2011;148(3):261-70.
262. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. Medicine (Baltimore). 2004;83(1):35-42.
263. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puechal X, Pavy S, Duboc D, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2006;65(2):249-52.

264. Dieval C, Deligny C, Meyer A, Cluzel P, Champtiaux N, Lefevre G, et al. Myocarditis in Patients With Antisynthetase Syndrome: Prevalence, Presentation, and Outcomes. Medicine (Baltimore). 2015;94(26):e798.
265. Mendell JR, Sahenk Z, Al-Zaidy S, Rodino-Klapac LR, Lowes LP, Alfano LN, et al. Follistatin Gene Therapy for Sporadic Inclusion Body Myositis Improves Functional Outcomes. Mol Ther. 2017;25(4):870-9.
266. Cavagna L, Fusetti C, Montecucco C, Caporali R. Anticyclic citrullinated peptide antibodies as markers of erosive arthritis in antisynthetase syndrome. J Rheumatol. 2010;37(9):1967; author reply 8.
267. Patwardhan A, Spencer CH. Biologics in refractory myositis: experience in juvenile vs. adult myositis; part II: emerging biologic and other therapies on the horizon. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):56.
268. Tjarnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasova Studynkova J, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):55-62.
269. Kim YJ, Schiopu E, Danko K, Mozaffar T, Chunduru S, Lees K, et al. A phase 2, double-blinded, placebo-controlled trial of toll-like receptor 7/8/9 antagonist, IMO-8400, in dermatomyositis. J Am Acad Dermatol. 2021;84(4):1160-2.
270. Sierra-Sepulveda A, Esquinca-Gonzalez A, Benavides-Suarez SA, Sordo-Lima DE, Caballero-Islas AE, Cabral-Castaneda AR, et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. Biomed Res Int. 2019;2019:4569826.
271. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. MAbs. 2011;3(6):535-45.
272. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Neurol. 2019;18(9):834-44.
273. Greenberg SA. Unfounded Claims of Improved Functional Outcomes Attributed to Follistatin Gene Therapy in Inclusion Body Myositis. Mol Ther. 2017;25(10):2235-7.
274. Saperstein DS, Levine T, Hank N, Kitazawa M, Bowser R, LaFerla F. Pilot Trial of lithium treatment in inclusion body myositis. Neurology. 2011;76:A106.
275. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volc-Platzer B, Smolen J, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. Br J Rheumatol. 1998a;37(2):196-200.
276. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, Seeber A, Ebenbichler G, Sturm B, et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. Br J Rheumatol. 1998b;37(12):1338-42.
277. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(2):164-71.
278. Alexanderson H, Lundberg IE. Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(2):201-7.
279. Alexanderson H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(2):115-24.
280. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve. 1997;20(10):1242-8.
281. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, Philippe DL, Eastwood PR, Walters SE, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. J Clin Neuromuscul Dis. 2009;10(4):178-84.

282. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD003907.
283. Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. Neurology. 1999;52(4):854-7.
284. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. J Rheumatol. 2010;37(9):1953-61.
285. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):546-53.
286. Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, et al. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):40.
287. Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, Oliveira SK, Zulian F, Cuttica R, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):24.
288. Papadopoulou C, McCann LJ. The Vasculopathy of Juvenile Dermatomyositis. Front Pediatr. 2018;6:284.
289. Munira S, Christopher-Stine L. Pregnancy in myositis and scleroderma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;64:59-67.
290. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gotestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):238-45.
291. Aeschlimann FA, Fremond ML, Duffy D, Rice GI, Charuel JL, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. Brain. 2018;141(11):e80.
292. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, Jolving LR, de Silva P, Norgard BM. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring-A nationwide cohort study. Reprod Toxicol. 2017;73:196-200.
293. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(5):911-20.
294. Gupta L, Zanwar A, Ahmed S, Aggarwal A. Outcomes of Pregnancy in Women With Inflammatory Myositis: A Cohort Study From India. J Clin Rheumatol. 2020;26(5):165-8.
295. Kolstad KD, Fiorentino D, Li S, Chakravarty EF, Chung L. Pregnancy outcomes in adult patients with dermatomyositis and polymyositis. Semin Arthritis Rheum. 2018;47(6):865-9.
296. Zhong Z, Lin F, Yang J, Zhang F, Zeng X, You X. Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China. Rheumatology (Oxford). 2017;56(8):1272-5.
297. Park J, Lee MJ, Kim N, Kim JE, Park SW, Choung HK, et al. Risk factors for extraophthalmic involvement and treatment outcomes in patients with IgG4-related ophthalmic disease. Br J Ophthalmol. 2018;102(6):736-41.
298. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol. 2019;38(11):2977-94.

Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Koautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie[1], Einstufung bzgl. der Relevanz,Konsequenz
Birgit Barten	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Keine keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Eugen Feist	Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Pfizer, Sanofi	BMS, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi	Lilly, Novartis	BMS, Novartis	Novartis	Nein	Nein	Pharmakotherapie moderat Stimmenthaltung / keine Mitformulierung
Ute Garske	Nein	Nein	Bayer	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin Deutsche Rheumaliga	Keine Keine keine Konsequenz
Priv.-Doz. Dr. Tim Hagenacker	Biogen, Klosterfrau Healthcare	Akcea, Alexion, Biogen, Sanofi-Genzyme	Alexion, Biogen, CSL Behring, Novartis, Pfizer	keine	Biogen, Pfizer, Sanofi-Genzyme	Nein	Nein	Keine Keine keine Konsequenz
Dr. med. Peter Korsten	Nein	Nein	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Cilag, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis	Springer, Elsevier	Astra Zeneca, Gilead, Glaxo Smith Kline, Novartis	Nein	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Keine Keine keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Koautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie[1], Einstufung bzgl. der Relevanz,Konsequenz
Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Ruck	keine	Biogen, Genzyme	Biogen, Genzyme, Merck, Mice, Roche, Sanofi	Face to Face, Sanofi	keine	keine	Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, des Hartmannbunds, der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke, der International Society for Neuroimmunology, der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft	Keine Gering Kein Stimmrecht bei Produkten von Biogen o. Genzyme
Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt	Roche	Alexion, Avexis, Biogen, Dynacure, Ipsen, Novartis, PTC Therapeutics, Santhera, Sorepto	Biogen, Santhera	keine	keine	keine	Mandatsträgerin Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Keine Keine keine Konsequenz
Dr. med Olivier Scheidegger	Bundesamt für Gesundheit, Sanofi-Genzyme	CSL Behring, Mitsubishi Tanabe, Sanofi-Genzyme	Biogen, Sanofi-Genzyme	keine	keine	keine	Mandatsträger Schweizer Neurologische Gesellschaft	Keine Keine keine Konsequenz
Silke Schlüter	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mandatsträgerin Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke	Keine Keine keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Jens Schmidt	CSL Behring, LFB	Alnylam, CSL Behring, Kezar	Euroimmun, Grifols, Novartis,	keine	Baxter/Shire/ Baxalta, Grifols, Novartis, Octapharma	keine	keine	Keine Geringfügig keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Koautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie[1], Einstufung bzgl. der Relevanz,Konsequenz
Prof. Dr. med. Werner Stenzel	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie Neuroanatomie	keine	Keine	keine	keine	keine	Mandatsträger Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie Neuroanatomie	Keine Keine keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Cordt Sunderkötter	Infectopharm, Fa. Rudolph Lehnhardt,	BMS, Boehringer-Ingelheim, Leo Pharma, Novartis, Roche, Pfizer,	Beiersdorf, Uniklinikum Magdeburg, InfectoPharm, Jansen-Cilag, DGIM, KH Labor GmbH	Biogen, Elsevier, Springer, Thieme-verlag,	Celgene, DFG	keine	Mandatsträger Deutsche Dermatologische Gesellschaft	Keine Keine keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Maggie Walter	Avexis, Pharnext, PTC Therapeutics	Avexis, Biogen, PTC Therapeutics, Roche, Santhera, Sarepta, Ultragenyx, Wave Life Science	Biogen, PTC Therapeutics, Santhera, Sarepta, Ultragenyx	PTC Therapeutics, Thieme/ Biogen	Pharnext	keine	keine	Keine Keine keine Konsequenz
Priv.-Doz. Dr. med. Julia Wanschitz	keine	Baxalta, Sanofi-Genzyme	Celgene, Sanofi, Sanofi-Genzyme, Shire	Sanofi-Genzyme	keine	keine	Mandatsträgerin Österreichische Gesellschaft für Neurologie	Keine Keine keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl	Advance Medical, Biogen, Immunic, LTS, Medix Europe, Merck, Novartis, Peervoice, Roche, Sanofi	Atara, Alexion, Biogen, Celgene, Cognomed, Evgen, Genzyme, Hoffmann LaRoche, Impulze, Merck, Novartis, PSL,	Atheneum, Biologix, Biogen, Merck, Novartis, Sanofi	IGES-Institut, Biogen	Biogen, BMBF / DLR, DFG, EU, Genzyme, Hoffmann LaRoche, Merck, Novartis,	keine		Therapie gering kein Stimmrecht zu Produkten von Biogen, Merck und Novartis

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Koautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie[1], Einstufung bzgl. der Relevanz,Konsequenz
		Roche, Sanofi			Sanofi			
Prof. Dr. med. Margitta Worm	Allergie, ALK, Bencard, DBV, Mylan, Novartis	Allergie, ALK, Bencard, Mylan, Novartis	Allergie, ALK, Bencard, Mylan, Novartis	DKG, IVDK	Allergopharma, Eli, Lilly, Mylan, Regneron, Sanofi, Stallergenes,	keine	Mandatsträgerin Deutsche Dermatologische Gesellschaft	Keine Keine keine Konsequenz

[1] In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

Mitglieder
Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Götz Thomalla
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
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
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion:	Katja Ziegler, Sonja van Eys, DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
Clinical Pathways:	Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt:	leitlinien@dgn.org