

## Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# 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**

**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**

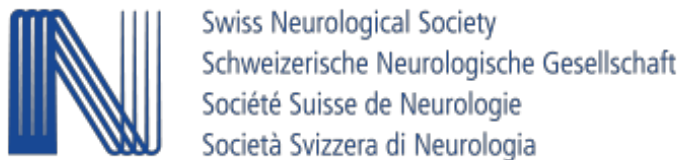
Wiendl H., Schmidt J. et al., Myositissyndrome, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[heinz.wiendl@ukmuenster.de](mailto:heinz.wiendl@ukmuenster.de)  
[jens.schmidt@mhb-fontane.de](mailto:jens.schmidt@mhb-fontane.de)

**Im Internet**

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



## 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](mailto:bv@rheuma-liga.de)  
Internet: [www.rheuma-liga.de](http://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](mailto:info@dgm.org)  
Internet: [www.dgm.org](http://www.dgm.org)  
Diagnosegruppe Myositis in der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.  
[www.dgm.org/diagnosegruppe/myositis](http://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). (aktuelle 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-assoziiierter 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  $\geq 1$  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 prädictieren 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

<b>1</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck</b>	<b>11</b>
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
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation</b>	<b>12</b>
2.1	Begriffsdefinition	12
2.2	Klassifikation	12
<b>3</b>	<b>Epidemiologie und Prognose der Myositiden</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Ätiopathogenese</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>22</b>
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
<b>6</b>	<b>Therapie</b>	<b>34</b>
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
<b>7</b>	<b>Versorgungskoordination</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Redaktionskomitee</b>	<b>64</b>
8.1	LeitlinienkoordinatorIn/AnsprechpartnerIn	64
8.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	65
<b>9</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie</b>	<b>66</b>
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
<b>10</b>	<b>Redaktionelle Unabhängigkeit .....</b>	<b>68</b>
10.1	Finanzierung der Leitlinie .....	68
10.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....	69
<b>11</b>	<b>Externe Begutachtung und Verabschiedung .....</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....</b>	<b>69</b>
<b>13</b>	<b>Verwendete Abkürzungen .....</b>	<b>70</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
	<b>Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....</b>	<b>89</b>

# **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 Myositissyndrome 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	
<b>A. Autoimmune Myositiden</b>	
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>B. Erregerbedingte Myositiden</b>	
	viral, parasitär, bakteriell, mykotisch
<b>C. Sonderformen</b>	
	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 erythematoses (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 HMGR 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-HMGR-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-assoziiertter 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 seneszenten (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  $\beta$ -Amyloid-Precursor-Protein über Aktivierung von nuclear factor  $\kappa$ B 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 erythematoses, da der histopathologische Befund der Erytheme bei DM und SLE nicht unterscheidbar ist und sich auch in den anderen Effloreszenzen ähnelt.

Die Hautsymptome können der Myositis sowohl vorangehen, 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 (AntihistidinyI-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 &amp; Zierz 2011) (149)

Antikörper	Häufigkeit bei Myositis (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziiierter Symptome
<b>Myositis-spezifische Antikörper</b>			
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	5–10	Glycyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD und Muskelschwäche
Anti-OJ	< 5	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, 57 % Muskelschwäche
Anti-KS	< 5	Asparaginyt-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
<b>Myositis-assoziierte Antikörper</b>			
Anti-SSA/Ro	10–30	ribosomale Proteintranslation (Y1-Y5-RNP), 97 % der AK entsprechen Anti-Ro 52 kDa	30 % SLE, 60–90 % Sjögren-Syndrom, PM und DM 5–10 %, seltener autoimmune Hepatitis (Anti-Ro 60 kDa), 58 % Anti-Ro-52-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 = immunmedierte 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; (siehe (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<sup>3</sup>, 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	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefäße:</u> – <u>Muskelfasern:</u> Nekrosen in einzelnen Fasern <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Infiltrate:</u> perimysiale und manchmal perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus lymphomonozytären Zellelementen <u>Gefäße:</u> Komplementablagerung auf Kapillarendothelien oder sarkolemmal <u>Muskelfasern:</u> perifaszikuläre Atrophie <u>Bindegewebe:</u> verbreitert und ödematöses Perimysium möglich	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von Muskelfasern <u>Gefäße:</u> – <u>Muskelfasern:</u> Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen („rimmed vacuoles“) mitochondriale Veränderungen <u>Bindegewebe:</u> deutliche Fibrose und fettgewebiger Umbau (chronisch)	<u>Infiltrate:</u> relativ milde T-Zell-Infiltration im Endomysium <u>Gefäße:</u> Kapillaren verdickt <u>Muskelfasern:</u> diffus verteilte Einzelfasernekrosen <u>Bindegewebe:</u> akut nicht wesentlich verändert, bei chronischen Verläufen deutliche Fibrose endomysial	<u>Infiltrate:</u> perimysiale Rundzellinfiltrate aus lymphomonozytären Zellelementen <u>Gefäße:</u> Komplementablagerung sarkolemmal <u>Muskelfasern:</u> perifaszikulär nekrotische Fasern <u>Bindegewebe:</u> verbreitert fragmentiertes Perimysium
Immunhistologie	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4-T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8-T-Zellen in MHC-I-exprimierende intakte Muskelfasern <u>Gefäße:</u> – <u>Muskelfasern:</u> MHC-I ubiquitär <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Infiltrate:</u> selten CD20-B-Zellen (Mi-2), Makrophagen, T-Zellen <u>Gefäße:</u> Komplementablagerungen (TIF-1γ und NXP2), sarkolemmale Komplementablagerung bei Mi-2 <u>Muskelfasern:</u> MHC-I und MxA perifaszikulär MHC-II sarkolemmal immer negativ! (allenfalls ganz gering bei Mi-2)	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4-T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8-T-Zellen in MHC-I-exprimierende intakte Muskelfasern T-Zellen KLRG1+ und CD57+ <u>Gefäße:</u> – <u>Muskelfasern:</u> MHC-I und -II ubiquitär mit fokaler Betonung TDP43 und p62 positive grobschollige sarkoplasmatische Ablagerungen in Vakuolen und perinukleär	<u>Infiltrate:</u> Makrophagen, fokal T-Zellen <u>Gefäße:</u> verbreitert keine/selten Komplementablagerungen, Fasern sarkoplasmatisch fein granulär p62+ <u>Muskelfasern:</u> Muskelfasernekrosen, Regenerate, Myophagozytosen	<u>Infiltrate:</u> reichlich perimysiale Makrophagen, T-Zellen betont im Perimysium nach endomysial reichend, einige CD20-B-Zellen und Plasmazellen <u>Gefäße:</u> Kapillaren verdickt, aber keine relevanten Komplementablagerungen sarkolemmale Komplementablagerung betont perifaszikulär <u>Muskelfasern:</u> MHC-I und MHC-II sarkolemmal oft mit perifaszikulärer Betonung

	PM	DM/jDM	IBM	IMNM	ASyS (= ASS)
Elektronen- mikroskopie	<u>Infiltrate:</u> – <u>Muskelfasern:</u> – <u>Gefäße:</u> – <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Gefäße:</u> tubuloretikuläre Einschlüsse (TRIs) im Gefäßendothel und selten in Lymphozyten	<u>Muskelfasern:</u> Tubulofilamente (15–18 nm)/Fibrillen im Sarkoplasma und selten in Kernen, autophagische Vakuolen mit reichlich Debris, mitochondriale Pathologie		<u>Muskelfasern:</u> 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 Basalmembranzzone 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 erythematoses (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- $\gamma$ -, Anti-NXP2- 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- $\gamma$ -, 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** insbesondere 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

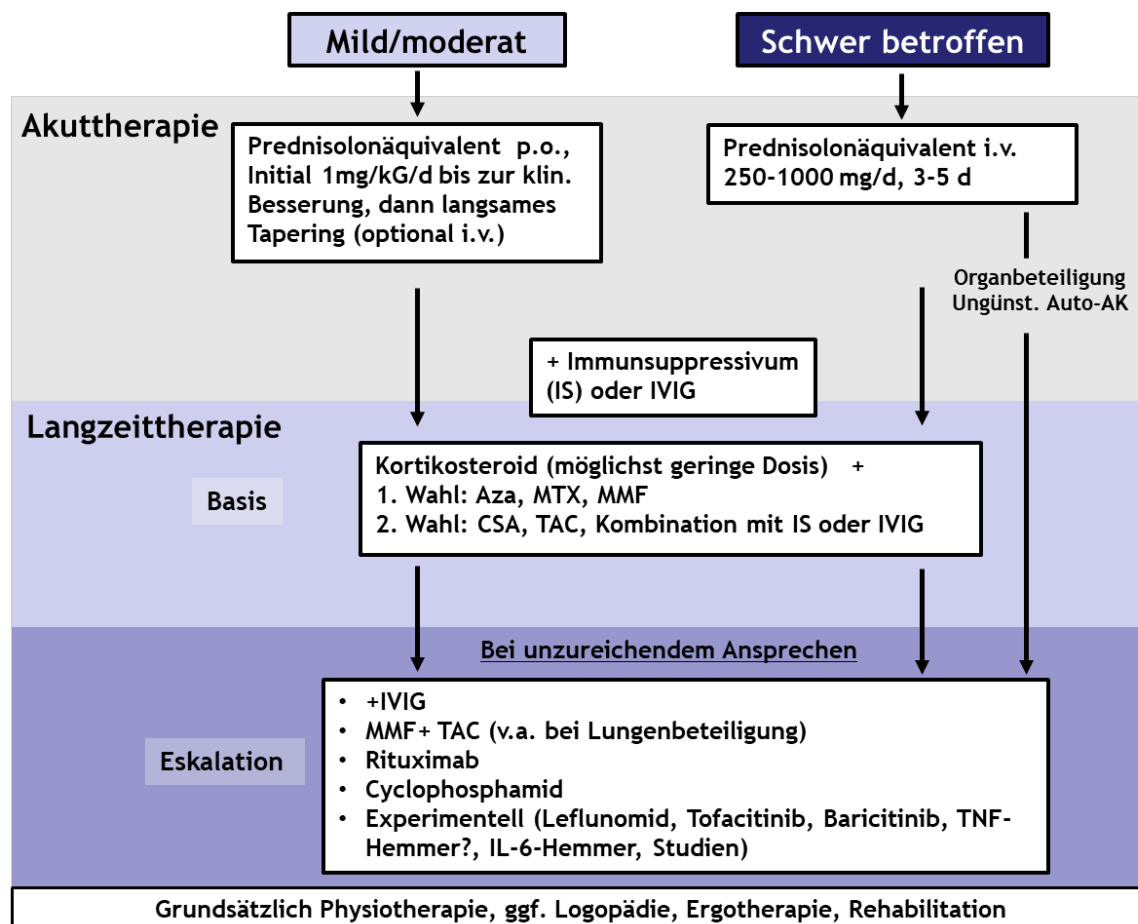


Tabelle 6.1: Therapie der Myositiden (PM, IMNM, DM, ASyS(=ASS)/OM)

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 <sup>2</sup> 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 Leukozyten nadirs
	Rituximab i.v.	2x 1000 mg (Abstand 14 Tage) oder 4 x 375 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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- $\alpha$ -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<sub>3</sub>, 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<sup>2</sup> 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, kontrollierten 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, H<sub>2</sub>-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- $\beta$  (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- $\alpha$  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-assoziertes 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 Verlaufsp Parameter 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 Urinalysen 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,  $6 \times 10^{11}$  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 zusammengefasst 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 Symptombefreiheit 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<sup>2</sup> 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 Symptombefreiheit **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.

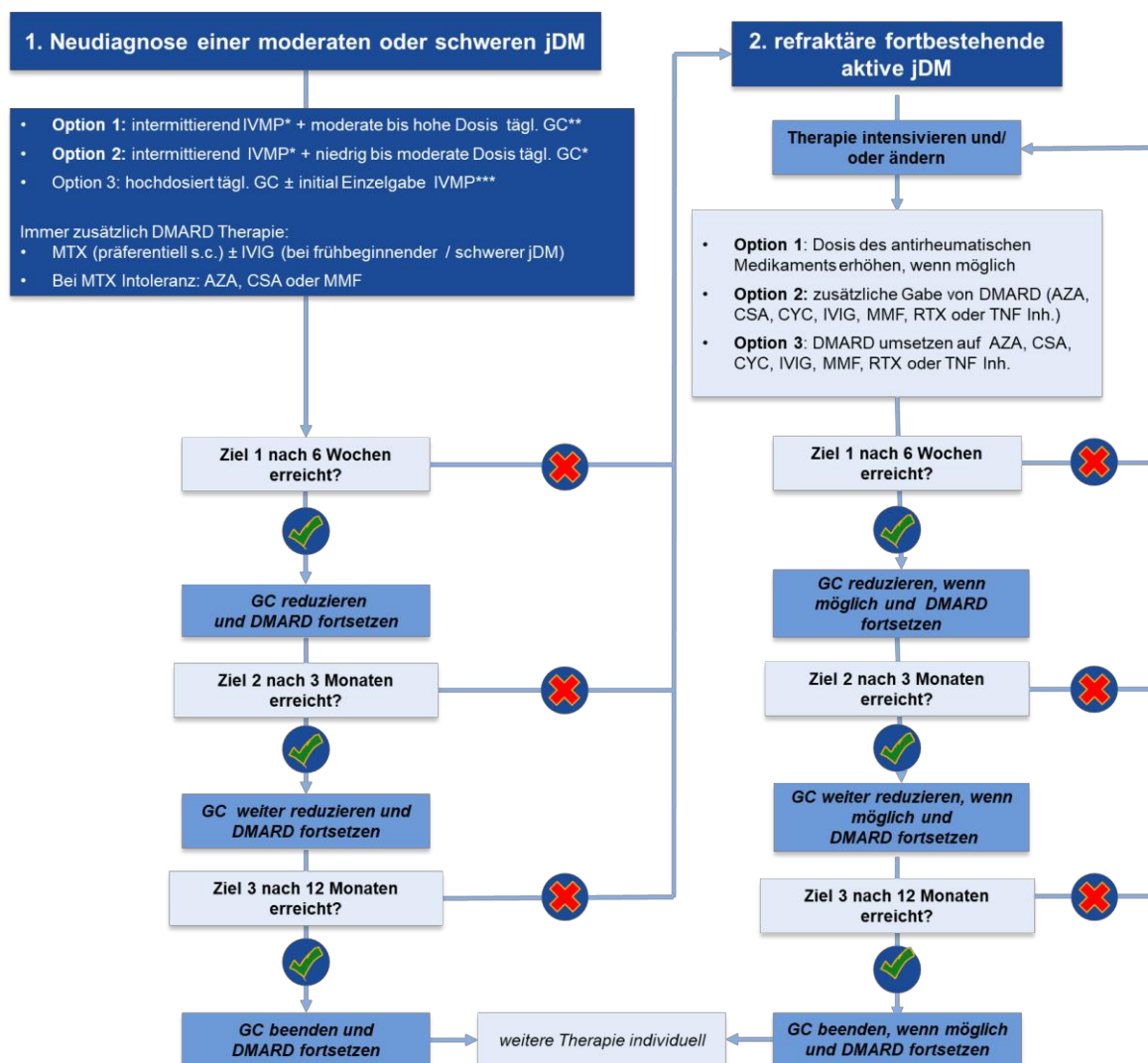
**Empfehlung 6.15 (starker Konsens):**

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 gebären. 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](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