

Adulte nicht-infektiöse Myositiden – Übersicht und Therapie

Neurol Rehabil 2020; 26(1): 32–45
© Hippocampus Verlag 2020
DOI 10.14624/NR2001004

S. Meyer¹, S. Zechel², J. Schmidt¹, C. Schröter^{3*}, J. Zschüntzsch^{4*}

Zusammenfassung

Die nicht-infektiösen, idiopathisch inflammatorischen Myopathien werden in fünf verschiedene Subformen, die Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (NM), Einschlusskörpermyositis (IBM) und die Overlap-Syndrome mit Myositis (OM) wie das Antisynthetase-Syndrom (ASS) unterteilt. Zur Diagnosestellung sind Informationen über 1) das klinische Bild inklusive muskulärer und extramuskulärer Organbeteiligung 2) den Autoantikörperstatus und 3) die Muskelhistologie notwendig. Zusätzlich ist eine mögliche Tumorassoziation entscheidend für den Krankheitsverlauf. Aufgrund der möglichen Krankheitsschwere und der Komplexität der Myositiden sind eine rechtzeitige Diagnosestellung sowie eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten durch Neurologen, Rheumatologen, Dermatologen, Kardiologen, Pulmologen und Rehabilitationsmediziner sinnvoll. Dies ermöglicht eine individualisierte Therapie, die aus einer allgemeinen Basistherapie, einer immunsuppressiven Therapie sowie einer Vermeidung von therapieassoziierten Komplikationen besteht. Zur Anpassung der Therapie sollten standardisierte Verlaufsskalen angewendet werden.

Dieser Artikel hat zum Ziel, einen umfassenden Überblick über die aktuelle Klassifikation, die diagnoserelevanten Kriterien und das Therapieregime von Myositiden zu geben.

Schlüsselwörter: Muskelentzündung, Myalgien, Muskelschwäche, Dysphagie, Rehabilitation

¹ Klinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Göttingen

² Institut für Neuropathologie,
Universitätsmedizin Göttingen

³ Neurologische Abteilung, Klinik
Hoher Meißner, Bad Sooden-
Allendorf

⁴ Gleichberechtigte Autorenschaft

Einführung, Klassifikation und allgemeine Aspekte der Myositis

Die nicht-infektiösen Myositiden (kurz: Myositis; Synonym: idiopathisch inflammatorische Myopathie, IIM) sind seltene erworbene, inflammatorische Erkrankungen, die neben der Skelettmuskulatur multiple Organe betreffen und zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können [62, 94]. Die allgemeine Prävalenz der IIM wird mit 10 zu 100.000 Individuen angegeben [65].

Die Myositiden sind eine heterogene Erkrankungsgruppe und die Einteilung unterliegt einem ständigen Anpassungsprozess, der sich nach klinischen und histologischen Kriterien sowie der Antikörperdiagnostik ausrichtet (Tab. 1) [67]. Im klinischen Alltag und für die Therapieentscheidung wird häufig eine Unterteilung in fünf verschiedene Subgruppen vorgenommen – Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Overlap-Myositis (OM) inklusive Antisynthetase-Syndrom (ASS), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (engl. immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) und Einschlusskörpermyositis (engl. inclusion body myositis; IBM) [94]. Diese Unterteilung deckt sich nur teilweise mit der aktuellen Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) [66]; z.B. konnten die NM und OM nicht in der Klassifikation berücksichtigt werden, da in der Kohorte von 976 Patienten, die der Evaluation

zugrunde lag, diese Patienten nicht ausreichend repräsentiert waren [94]. Zusätzlich waren zum Zeitpunkt der Eintragung in das Euromyositis-Register die heute genutzten Antikörper-Panels noch nicht verfügbar. Insgesamt wurden 16 Variablen für die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der Myositis identifiziert. Aus den zwölf klinischen Parametern und den vier fakultativen Parametern der Muskelbiopsie (Tab. 2) wird ein Wert errechnet, der die Einteilung in eine »definitive«, »wahrscheinliche« und »mögliche« juvenile DM (JDM), DM, amyopathische DM, IBM und PM vornimmt. Um den Arzt bei der Diagnosefindung zu unterstützen, wurde ein Web-Kalkulator entwickelt, der unter <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim> verfügbar ist. Die ACR/EULAR-Kriterien erreichen bei Vorliegen einer Muskelbiopsie eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 88%; ohne Muskelbiopsiebefund liegt die Sensitivität bei 87% und die Spezifität bei 82%.

Die am häufigsten berichteten Symptome der Myositiden – die IBM ausgenommen – beinhalten die akut (innerhalb von 4 Wochen) oder subakut (innerhalb von 4–8 Wochen) auftretende Muskelschwäche der Arme und Beine in Verbindung mit Muskelschmerzen [31] und rascher Ermüdbarkeit der Muskulatur. Dabei beschreiben die Patienten typischerweise Schwierigkeiten beim Treppensteigen, dem Aufstehen von tiefen Sitzgelegenheiten oder Arbeiten über Kopf, wie dem Haare waschen oder Wäsche aufhängen. Die IBM nimmt unter den Myositiden eine Sonderstellung ein, da sie einen langsa-

Tab. 1: Übersicht über die idiopathischen inflammatorischen Myositiden (adaptiert nach Zschüntzsch et al. [115]). **DM:** Dermatomyositis, **JDM:** Juvenile Dermatomyositis, **NM:** Nekrotisierende Myopathie, **PM:** Polymyositis, **OM:** Overlap-Myositis, **ASS:** Antisynthetase-Syndrom, **IBM:** Inclusion Body Myositis

	DM, JDM	NM	PM	OM, ASS	IBM
Beginn und Verlauf	Akuter/subakuter Beginn; kurzer, benigner oder schwerer, chronischer Verlauf				Langsam progredient; chronischer Verlauf
Schwäche	Amyopathisch/proximale Tetraparese ± Dysphagie	Proximale Tetraparese	Proximale Tetraparese ± Dysphagie	Proximale Tetraparese	Parese der langen Fingerbeuger und Kniestrecker + Dysphagie
Extramuskuläre Symptome	Spezifische Hautmanifestation; oft auch Organmanifestation (ILD, kardiale Symptomatik, Arthritis); Malignom bei Erwachsenen	Selten extramuskuläre Manifestation: Herz, Lunge; Fatigue; Malignom	Keine extramuskuläre Manifestation	ASS: ILD, <i>Mechanikerhände</i> , Arthritis, Raynaud-Syndrom Andere OM: Sklerodermie, SLE	Keine extramuskuläre Manifestation
CK	Normal oder ~10–50-fach erhöht				Normal bis 15-fach erhöht
Auto-Antikörper gegen	Mi-2, MDA5 (ILD) TIF-1γ, NXP2 (Malignom), SAE	SRP HMGCR (Malignom)	Unspezifisch	ASS: Jo-1, PL-7, PL-12, HA, EJ, KS, Zo, OJ Andere OM: Ku, Ro/SS-A, SS-B, PM/Scl, U-snRNP	cN1A
Muskel-pathologie	Perimysiale Entzündung, perifaszikuläre Atrophie, Aufregulierung von MHC Klasse I, Komplement auf Kapillaren und/oder Sarkolemm, Kapillarverlust	Einzelfasernekrosen; Aufregulierung von MHC Klasse I, Komplement auf Kapillaren und/oder Sarkolemm	Endomysiale CD8 ⁺ T-Zellen	Perifaszikuläre Nekrose, Aufregulierung von MHC Klasse I und II, Komplement auf dem Sarkolemm	Endomysiale CD8 ⁺ T-Zellen, Aufregulierung von MHC Klasse I, Amyloid, Vakuolen, Tubulofilamente, Mitochondrienschädigung (COX, parakr. Einschlüsse)
Tumor-assoziation	Bei Erwachsenen tumorassoziiert (ca. 30 %, v. a. Ovarial-, Brust-, Bronchial-, Pankreas-, Magen- und Kolon-Karzinome, auch Non-Hodgkin-Lymphome)	Tumorassoziiert (v. a. gastrointestinale Karzinome, Pankreas-, Gallenblasen-, Lungen-, Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome)	Ca. 15 % tumorassoziiert (v. a. Bronchial- und Blasen-Karzinome sowie Non-Hodgkin Lymphome)	Keine Tumorassoziation	Keine Tumorassoziation
Therapie	Basistherapie: Physiotherapie, Ausdauer- und Kraftsport, ggf. Logopädie Akuttherapie: Glukokortikosteroide (1 mg/kgKG alt. Pulstherapie 250–1000 mg/d für 3–5 d + orales Ausschleischschema) Medikamentöse Basistherapie: Immunsuppressiva (AZA, MMF, MTX, Ciclosporin A), bei Kontraindikationen: IVIG Therapieeskalation: Cyclophosphamid, Rituximab				Basistherapie: Physiotherapie, Ausdauer- und Kraftsport, ggf. Logopädie Medikamentöse Therapie: Therapieversuch mit IVIG 1–2g/kgKG alle 6–8 Wochen

merer Krankheitsverlauf, einen späteren Krankheitsbeginn, eine distale und proximale Muskelauffektion ohne wesentliche Muskelschmerzen aufweist. Zusätzlich finden sich histologische Besonderheiten. Auf die entsprechenden Details wird im Kapitel zur IBM eingegangen.

Die extramuskulären Beschwerden können sowohl im Zusammenhang mit den muskulären Symptomen als auch ohne diese auftreten und umfassen u. a. eine Lungen-, Herz-, Haut- oder auch Gelenkbeteiligung. Diese Vielfalt verdeutlicht, dass es sich um ein Erkrankungsspektrum handelt, welches einer interdisziplinären Diagnostik und Therapie bedarf.

Zur allgemeinen Diagnostik der Myositiden gehört eine sorgfältige Anamneseerhebung inkl. Familienanamnese, um einen Anhalt für differentialdiagnostisch mögliche hereditäre Myopathien zu bekommen. Des Weiteren umfasst die diagnostische Trias der Myositis die klinische Untersuchung, die Bestimmung der muskelspezifischen bzw. assoziierten Antikörper (MSA/MAA) sowie die Muskelbiopsie.

Mit der klinischen Untersuchung werden die Verteilung und das Ausmaß der Muskelparesen und -schmerzen sowie der Hautbeteiligung erhoben. Eine Sensibilitätsstörung liegt klassischerweise nicht vor, und

die Muskeleigenreflexe sind erhalten. Zusätzlich wird nach weiteren extramuskulären Organmanifestationen gesucht. Hierzu helfen etablierte arzt- und patientenbezogene Fragebögen sowie Skalen.

Die Autoantikörper sind wichtige Biomarker in der Diagnostik der Myositiden und helfen bei ihrer Klassifizierung, der Prognoseabschätzung und der Einordnung einer Tumorassoziation [16, 18]. Mittlerweile stehen neben dem Standardtest der Immunpräzipitation kommerzielle »Line-Blot-Testverfahren« zur Verfügung, die einen großen Anteil der MSA und MAA abdecken. Die Validierung der unterschiedlichen Testverfahren ist jedoch schwierig und sollte erfahrenen Laboren überlassen werden [29]. Die MAA, zu denen anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La, anti-U1RNP, anti-PM-Scl und anti-Ku zählen, sind ebenfalls bei anderen systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses oder dem Sjögren-Syndrom zu finden. Im Gegensatz zu den MAA sind die MSA mit einem spezifischen Krankheitsbild assoziiert, wie z. B. anti-Aminoacyl tRNA-Synthetase Antikörper (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, etc.) mit dem ASS, anti-SRP und anti-HMGCR-Antikörper mit der NM, anti-cytosolic 5'nucleotidase 1A (anti-cNT1A)-Antikörper mit der IBM und anti-Mi-2,

Tab. 2: Variablen in der Entwicklung der neuen Klassifikationskriterien für idiopathische inflammatorische Myopathien (übersetzt aus Lundberg et al. [66])

Variablen
Alter bei Erstmanifestation von mit der Erkrankung assoziierten Symptomen ≥ 18 J. und < 40 J.
Alter bei Erstmanifestation von mit der Erkrankung assoziierten Symptomen ≥ 40 J.
Objektivierbare symmetrische Schwäche, i. d. R. progredient, der proximalen oberen Extremitäten
Objektivierbare symmetrische Schwäche, i. d. R. progredient, der proximalen unteren Extremitäten
Nackenflexoren sind verhältnismäßig schwächer als Nackenextensoren
Die proximalen Beinmuskeln sind verhältnismäßig schwächer als die distalen Muskeln
Heliotroper Ausschlag
Gottron'sche Papeln
Gottron-Zeichen
Dysphagie oder ösophageale Dysmotilität
Anti-Jo-1 (anti-Histidin-tRNA-Synthetase) Antikörper nachweisbar
Erhöhte Serumspiegel von: <ul style="list-style-type: none"> • Creatinkinase (CK)* oder • Laktatdehydrogenase (LDH)* oder • Aspartataminotransferase (ASAT/AST/SGOT)* oder • Alaninaminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)*
Muskelbiopsie, Nachweis von:
Endomyotiale Infiltration mononukleärer Zellen, welche Muskelfasern umgeben, jedoch nicht eindringen
Perimyotiale und/oder perivaskuläre Infiltration mononukleärer Zellen
Perifaszikuläre Atrophie
»rimmed vacuoles«

* Serumspiegel höher als der obere Normwert

anti-MDA-5, anti-TIF-1 γ , anti-NXP-2 and anti-SAE-Antikörper mit der DM [29].

Die Muskelbiopsie besitzt weiterhin einen hohen Stellenwert und wird von Experten zur Diagnosesicherung empfohlen, um die Muskelentzündung histologisch nachzuweisen und eine differentialdiagnostische Einordnung gegenüber den hereditären Myopathien vornehmen zu können. Idealerweise wird der kryokonservierte Muskel in einem neuromuskulären Zentrum entnommen und analysiert. Neben den Standardmuskelfärbungen werden immunhistochemische Färbungen zur Detektion einer entzündlichen Muskelerkrankung, wie die MHC-I, T- und B-Zellfärbung sowie Makrophagenfärbung, angefertigt. Natürlich ist das Ergebnis einer Muskelbiopsie vom Ort der Entnahme abhängig, so dass eine unauffällige Muskelbiopsie eine Myositis nicht ausschließt.

Ein einfacher Test zur Beurteilung einer möglichen Muskelbeteiligung besteht in der Bestimmung der Muskelenzymwerte wie der Serumcreatinase (CK), der Aspartattransaminase (AST) und der Alanintransaminase (ALT). Die CK ist zumeist deutlich erhöht, z.T. 20- bis 50-fach. Allerdings ist hervorzuheben, dass die Muskelenzyme keine spezifische Aussagekraft für die Myositiden haben und sich bei verschiedenen myo- und auch neurogenen Prozessen über der Norm nachweisen lassen. Ebenso schließt ein normaler CK-Wert eine Myositis nicht aus.

Zusätzlich können bei einer neuromuskulären Beteiligung elektrophysiologische Untersuchungen inkl. Neu-

rographien und EMG ergänzt werden. Die Neurographie dient dem Ausschluss einer Neuropathie. Gelegentlich können bei atrophischen Muskeln niedrige Muskelsummenaktionspotentiale als neurogen fehlinterpretiert werden. Im EMG findet man typischerweise ein Nebeneinander von pathologischer Spontanaktivität (PSA), kleinen und kurzen Potenzialen motorischer Einheiten (PME) und polyphasischen PME. Diese Veränderungen treten meist fokal im Muskel auf, so dass ggf. mehrere Muskeln und Stellen untersucht werden müssen, um die entsprechenden Veränderungen zu detektieren. Der oben beschriebene EMG-Befund kann sich aber auch bei Patienten mit einer PROMM, einer Reinnervation oder einem frühen Stadium der spinalen Muskelatrophie finden. Es sollte immer daran gedacht werden, dass eine Nadel-EMG-Messung eine lokal begrenzte entzündliche Zellinfiltration hervorrufen kann, so dass entweder der kontralaterale Muskel für die Biopsie verwendet oder erst mit einem Abstand von zwei Monaten biopsiert werden sollte.

Durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) können mittels T1 und T2 (STIR images) gewichteten bzw. fettsupprimierten Sequenzen Areale einer möglichen Muskelentzündung durch den Nachweis von Ödemen und fettigem und bindegewebigem Umbau identifiziert werden [30]. Bei Nicht-Verfügbarkeit eines MRTs und zur Verlaufsuntersuchung kann alternativ auch ein Muskelultraschall durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Beide bildgebenden Verfahren eignen sich, um einen betroffenen, aber noch nicht fettig umgebauten Muskel zur Biopsie auszuwählen.

Je nach extramuskulärer Manifestation ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Das Spektrum der kardialen Beteiligung ist groß und reicht von einer subklinischen Beteiligung über eine Myokarditis, Perikarditis, Herzinsuffizienz bis hin zu Arrhythmien, Kardiomyopathien und der koronaren Herzerkrankung. Die kardiale Beteiligung ist somit ein wichtiger Grund für die Morbidität und Mortalität bei Myositis-Patienten [64]. Als kardiale Basisdiagnostik empfiehlt sich eine ausführliche Anamnese hinsichtlich kardialer Symptome wie Luftnot insbesondere unter körperlicher Belastung, Herzstolpern sowie atypische Brustschmerzen. Zusätzlich sollten ein EKG, ein Langzeit-EKG und eine Echokardiographie sowie, sofern verfügbar, ein Kardio-MRT erfolgen. Die Bestimmung der Herzenzyme wie der CK-MB, des Troponin T ist wichtig, kann jedoch auch zu falsch positiven Werten aufgrund der Erhöhung dieser Werte durch den regenerierenden Muskel führen. Demgegenüber ist das Troponin I ein deutlich spezifischerer Marker bei der Differenzierung zwischen Herzmuskel- und Muskelschaden [44].

Die pulmonalen Beschwerden bei der Myositis sind ebenfalls vielfältig und hängen vom Subtyp der Myositis ab [25]. Sie können anfänglich unspezifisch sein und sich lediglich in Luftnot unter Belastung und vermehrtem Husten äußern. Als schwerste Beteiligung gilt

die interstitielle Lungenerkrankung, die insbesondere beim ASS vorkommt und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [61, 104]. Überdies können eine pulmonale Hypertension [19, 93], eine Pleuritis sowie Atrophie des Diaphragmas [55, 58] auftreten. Diagnostisch sollte bei allen Patienten ein Lungenfunktionstest durchgeführt und bei Auffälligkeiten eine erweiterte pneumologische und radiologische Untersuchung u. a. mit HR-CT veranlasst werden. Für Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, ist es essenziell, eine medikamenteninduzierte oder infektiöse Ursache der Lungenerkrankung u. a. mittels einer bronchoalveolären Lavage auszuschließen [13].

Mit der Muskelerkrankung assoziierte Tumorerkrankungen sind ein weiterer Grund für die erhöhte Mortalität bei Myositiden [47]. Die gesteigerte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer malignen Neoplasie besteht drei Jahre vor und bis zu drei Jahre nach der Myositis-Manifestation. Generell wird eine Prostata- bzw. gynäkologische Untersuchung sowie eine radiologische Bildgebung des Thorax und Abdomen empfohlen. Des Weiteren sollte ein alters- und geschlechtsspezifisches Tumorscreening erfolgen. Als Risikofaktoren für eine Tumorassoziierte Myositis werden das höhere Lebensalter, männliches Geschlecht, Dermatomyositis, Fehlen einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) sowie schlechtes Ansprechen auf eine Myositistherapie angesehen [63].

Spezifische Aspekte der Myositis-Unterformen

In dem folgenden Abschnitt werden die spezifischen Aspekte zur Epidemiologie, klinischen Präsentation, extramuskulären Organmanifestationen, der Tumorassoziation, Antikörper und Muskelbiopsiefunde beschrieben.

Overlap-Myositis inkl. Antisynthetase-Syndrom

Die Overlap-Myositis (OM) findet sich noch nicht in allen Klassifikationen wieder, wird aber mittlerweile als eigenständige Myositis anerkannt. Bei einigen Autoren werden die Antisynthetase-Syndrome (ASS) in diese Gruppe integriert, bei anderen als eigenständige Subgruppe der Myositiden behandelt. Durch die klinisch-serologische Re-Klassifikation von Troyanov et al. im Jahr 2005 konnte eine Häufigkeit der OM bei bis zu 67 % der Myositiden in der untersuchten Kohorte detektiert werden [108]. In dieser Kohorte war wiederum die systemische Sklerose die häufigste Kollagenose, die mit einer OM assoziiert war (42,6 %). Weitere Assoziationen bestehen zum Sjögren-Syndrom (SS), dem systemischen Lupus erythematodes und der undifferenzierten Kollagenose [18]. In einer Aktualisierung der Troyanov-Klassifikation wurden weitere neue Antikörper sowie die Nagelfalzkapillaroskopie einbezogen [97, 107]. Zur Diagnose der OM gehören das Vorhandensein von MAA (wie z. B. anti-PMScl-, Ku-, U-snRNP-, SS-A/Ro52/Ro60- und SS-B/La-Antikörper)

Adult non-infectious myositis – overview and therapy

S. Meyer, S. Zechel, J. Schmidt, C. Schröter, J. Zschüntzsch

Abstract

Non-infectious, idiopathic inflammatory myopathies can be divided in five different subforms, dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immune-mediated necrotizing myopathy (NM), inclusion body myositis (IBM) and overlap syndromes with myositis (OM) such as antisynthetase syndrome (ASS). For the diagnosis, information about 1) the clinical presentation including muscular and extramuscular organ involvement 2) the autoantibody status, and 3) the muscle histology is necessary. In addition, a possible tumor association can have a crucial influence on the course of the disease. Due to the potential severity and complexity of the disease, timely diagnosis and interdisciplinary care of the patients by neurologists, rheumatologists, dermatologists, cardiologists, pulmonologists and rehabilitation doctors are advisable. This enables an individualized therapy consisting of a general basic therapy, an immunosuppressive therapy and prevention of treatment-related complications. Standardized clinical scales and patient reported outcome measures should be used to adjust the therapy.

The aim of this article is to provide a comprehensive overview of the current classification, the relevant criteria for diagnosis and the therapy regimen of myositis.

Keywords: myositis, myalgia, muscle weakness, dysphagia, rehabilitation

Neurol Rehabil 2020; 26(1): 32–45, DOI 10.14624/NR2001004
© Hippocampus Verlag 2020

und/oder der entsprechenden Overlap-Merkmale wie Arthritis, ILD oder ein Raynaud Phänomen. Ca. 15 % der OM Patienten weisen initial keine typischen Overlap-Merkmale auf. Diese entwickeln sich aber häufig im Verlauf. In diesem Fall helfen die Autoantikörper sowie die Muskelbiopsiefunde [97]. Klinisch haben die Patienten eine proximale Muskelschwäche der Extremitäten sowie deutlich erhöhte CK-Werte (10–50-fach). Zusätzlich können die individuellen Symptome der jeweiligen Kollagenose vorhanden sein.

Die Diagnose des ASS beruht einerseits auf klinischen Symptomen (ILD, Fieber, Arthritis, Mechanikerhänden, Myositis und in einigen Fällen Hautrötungen) sowie andererseits auf der Anti-Synthetase-Antikörper-Positivität [57]. Häufig sind nicht alle Symptome zu Beginn der Erkrankung vorhanden, so dass ein ASS auch bei Patienten mit einer isolierten Arthritis in Betracht gezogen werden sollte. Bereits im serologisch-rheumatologischen Screening kann die Präsenz von Aminoacyl t-RNA-Synthetase (ARS)-Antikörpern vermutet werden, wenn ein zytoplasmatisches Muster in HEp-2-Zellen vorgefunden wird [102]. Das erweiterte Screening und die Bestätigung kann mittels ELISA, Immunoblot oder Multiplex-Immunoblots wie Line-blot-Assays erfolgen, wobei letztere bereits kommerziell verfügbar sind [29, 81].

Zu den ARS-Antikörpern zählen abgestuft nach deren Häufigkeit der anti-Jo-1 (Histidyl-tRNA-Synthetase) mit 25 %, der anti-PL-7 (Threonyl-tRNA-Synthetase) und anti-PL-12 (Alanyl-tRNA-Synthetase) mit je 5 % und alle weiteren fünf Antikörper (anti-OJ [Isoleucyl-tRNA-Synthetase], anti-EJ [Glycyl-tRNA-Synthetase], anti-KS

[Asparginyl-tRNA-Synthetase], anti-Zo [Phenylalanyl-tRNA-Synthetase], anti-HA [Thyrosyl-tRNA-Synthetase]) zusammengezählt mit weniger als 5 % [94].

Die Krankheitsschwere und Organbeteiligung variiert unter den ASS. So findet sich beim anti-Jo-1 [114] eine vergleichsweise schwere Myositis, Gelenkbeteiligung und ein erhöhtes Risiko für Malignome (anti-Jo1: 13,3 % vs. anti-PL-7 und anti-PL-12: 5 %) [68]. Die nicht anti-Jo-1-ASR-positiven Patienten haben ein gehäuftes Auftreten von DM-typischen Hautläsionen, Fieber und ILD [58]. Anti-PL-7 und anti-PL-12 weisen klinisch eine mildere Muskelbeteiligung, jedoch einen höheren Anteil einer ILD auf und haben häufig einen akuten Krankheitsbeginn [98, 113]. Zusätzlich wurden vermehrt Fälle mit einer Perikarditis, gastrointestinalen Symptomen und einem Raynaudphänomen beschrieben [54, 68, 18, 39]. Die extramuskulären Organmanifestation sind zudem mit einer höheren Mortalität assoziiert [68].

In den Muskelbiopsien zeigen sich bei anti-Jo-1-positiven IIM Patienten überwiegend perifaszikulär lokalisierte Muskelfasernekrosen. Zudem kann eine perifaszikuläre Aufregulation von MHC I und II (major histocompatibility complex class I und II) sowie Ablagerung von Komplement in perifaszikulären Fasern beobachtet werden. Des Weiteren zeigt sich eine überwiegend perimysial gelegene Makrophageninfiltration [42, 69]. Die Muskelbiopsie trägt somit wesentlich zur Klassifikation der Myositiden bei [15].

Dermatomyositis

Die Inzidenzraten der DM variieren zwischen verschiedenen Ländern und werden z. B. für die USA mit 0,96–1,7/100.000 [14, 100] und die Prävalenz z. B. in den USA 21,42/100.000 [14] und in Korea mit 1,2–2,7 Patienten/100.000 Personenjahre angegeben [23]. Die DM hat einen bimodalen Verteilungstyp und kann im Kindes-/Jugendalter (engl. juvenile dermatomyositis; JDM) oder im Erwachsenenalter auftreten.

Die akut bis subakut auftretenden proximal-betonten Paresen der klassischen DM werden von charakteristischen Hauteffloreszenzen begleitet. Dazu zählen rosa-violette oder erythematöse Flecken über den Augenlidern oder in einer periorbitalen Verteilung (heliotropes Erythem) – häufig zusammen mit periorbitalen Ödemen. Des Weiteren können Lupus-ähnliche Erytheme im Gesicht, Dekolleté, Nackenbereich und an anderen UV-exponierten Arealen entstehen. Ebenso können sich flache Papeln über den Streckseiten der Finger und Hände (Gottron-Papeln) oder der Ellenbogen und Knie (Gottron-Zeichen) finden. Im Verlauf der Erkrankung und bei Chronizität können sowohl Hyper- als auch Hypopigmentierungen, Teleangiektasien und epidermale Atrophie auftreten. Neben der klassischen DM werden verschiedene Varianten beschrieben, wie z. B. die amyopathische Dermatomyositis (engl. clinically amyopathic

dermatomyositis, CADM), deren Häufigkeit mit 5–20 % der DM-Fälle angegeben wird [14], oder die adermatomyopathische DM (DM sine dermatitis).

Bei der DM können zudem die Lunge (interstitielle Lungenerkrankung, engl. interstitial lung disease, ILD), das Herz (z. B. EKG-Veränderungen oder Perikarditis), und/oder die Gelenke (Arthritis) mitbetroffen sein [106, 46].

Bei der DM sind bis dato fünf Antikörper, anti-Mi-2, anti-TIF1- γ , anti-NXP2, anti-SAE, anti-MDA5 beschrieben. Der anti-Mi-2 (nucleosome-remodelling deacetylase complex)-Antikörper [105] findet sich nach einer aktuellen Metaanalyse von Cassius et al., die Patienten bis April 2018 einschloss, bei 4–45 % der adulten Patienten mit DM und geht mit dem Bild einer klassischen DM einher [21]. Diese Patienten haben einen prognostisch günstigen Verlauf und sprechen meistens gut auf eine Standardtherapie mit Glukokortikosteroiden an [18]. Im histologischen Bild zeigen sich neben einem entzündlichen Infiltrat vor allem perifaszikulär gelegene atrophe Muskelfasern. Eine charakteristische Aufregulation von MHC I sowie subsarkolemmale Ablagerung von Komplementfaktoren sind ebenfalls in perifaszikulär lokalisierten Fasern zu erkennen (**Abb. 1**).

Erwachsene DM-Patienten haben mit einer Häufigkeit von bis zu 30 % den anti-TIF1- γ (transcriptional intermediary factor 1 gamma)-Antikörper und weisen die typischen Hautveränderungen mit z. T. schweren Hautbeteiligung in UV-exponierten Arealen auf. Eine erhöhte Tumorassoziation wird für den Antikörper anti-TIF1- γ mit 42–100 % angegeben [21]. Bei juvenilen anti-TIF1- γ -positiven Patienten ist keine Tumorassoziation nachweisbar [33].

Anti-NXP2-Antikörper sind bei Erwachsenen mit einer Prävalenz von 1,6–30 % bei DM vorhanden und gehen mit schweren typischen DM-Hautveränderungen, Dysphagie und Muskelbeteiligung sowie einer Calcinosis cutis im Kindesalter einher [21]. Die ILD wird seltener bei anti-NXP2-Seropositivität beschrieben. Das Auftreten von Tumoren wird kontrovers diskutiert, aber einige Studien haben ein erhöhtes Risiko beschrieben [32, 43]. Histologisch stellen sich bei TIF-1- γ - und NXP2-assoziierten DM im Gegensatz zu anderen Unterformen der DM insbesondere bei Tumorassoziation Komplementablagerungen in den Gefäßkapillaren sowie ein makrophagenreiches entzündliches Infiltrat dar. Bei der anti-TIF-1- γ -seropositiven DM ist zudem das Auftreten von nicht geränderten Vakuolen, sogenannten »punched out vacuoles«, in vereinzelt perifaszikulären Fasern charakteristisch.

Patienten, bei denen ein anti-SAE (small ubiquitin-like modifier activating enzyme)-Antikörper [17] nachgewiesen werden kann, präsentieren sich zu Beginn häufig mit amyopathischer DM [34]. Ca. bei 8 % der kaukasischen Patienten mit DM [18, 21] wird der Antikörper detektiert, der in bis zu 78 % mit einer Dysphagie assoziiert ist.

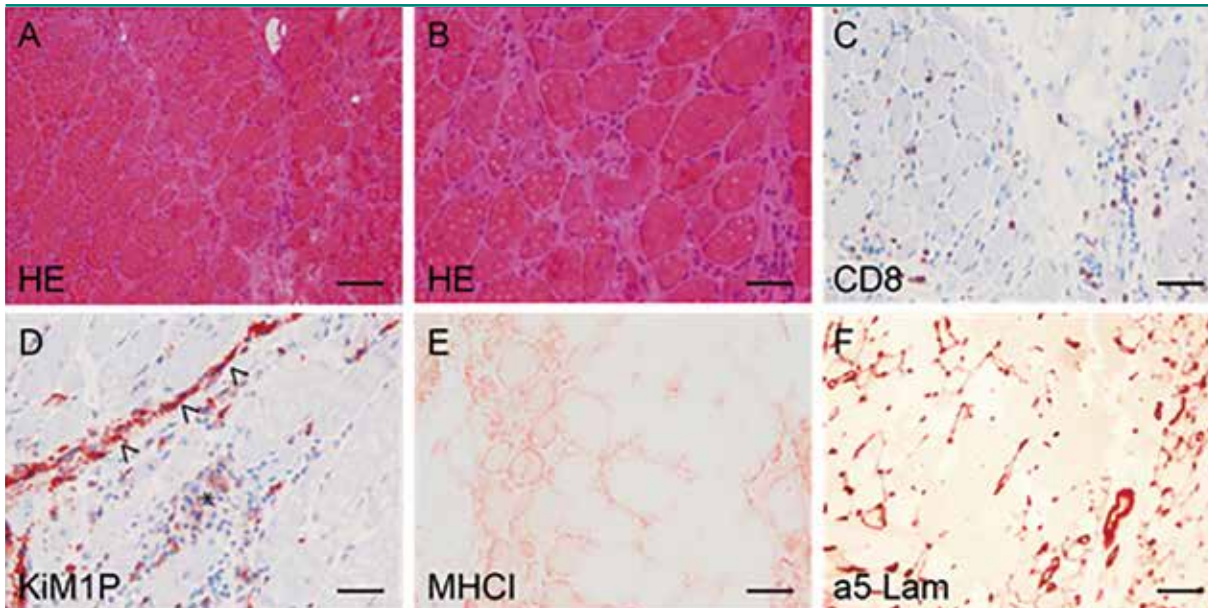


Abb. 1: Histologisches Bild einer anti-Mi2 seropositiven Dermatomyositis. **A+B:** HE gefärbtes Übersichtsbild; **C:** Perifaszikulär akzentuiertes überwiegend CD8⁺ zytotoxisches T-Zellinfiltrat; **D:** Perifaszikulär akzentuiertes Kim1P⁺ Makrophageninfiltrat (>) und einzelne Muskelfasernekrosen (*); **E:** Perifaszikuläre Hochregulation von MHC I; **F:** Reduktion des kapillaren Gefäßnetzes (alpha5-Laminin Markierung)

Anti-MDA5 (Melanoma differentiation-associated gene 5, Synonym CADM-140)-Antikörper treten bei asiatischen DM-Patienten mit einer Häufigkeit von 10–48% auf [18] und wurde bei diesem Kollektiv mit einer amyopathischen DM-Variante sowie einer Assoziation zu einer rasch-progredienten ILD beschrieben, was wiederum die hohe Mortalitätsrate dieser Patienten erklärt. Bei Kaukasiern findet sich dieser Antikörper nur in bis zu 13% der Fälle [18].

In der Muskelbiopsie einer SAE- und MDA5-assoziierten DM findet sich häufig kein morphologisches Korrelat einer Myositis.

Nekrotisierende Myopathie

Die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM oder kurz: nekrotisierende Myopathie, NM; Synonym: nekrotisierende autoimmune Myopathie) wird in drei Subgruppen eingeteilt: 1) anti-SRP-positive NM, 2) anti-HMGCR-positive NM und 3) seronegative NM [8]. Allen drei Varianten sind der akute bis subakute Verlauf sowie die Beteiligung der proximalen Muskulatur gemein. Die anti-SRP und anti-HMGCR NM können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auftreten [50]. Unter den IIM haben Patienten mit NM durchschnittlich die höchsten CK-Werte.

Anti-SRP (signal recognition protein heterocomplex)-Antikörper werden bei ca. 10% der IIM Patienten gefunden [82]. Diese Patienten haben eine schwerwiegende Beteiligung der Muskulatur und häufiger auch extramuskuläre Symptome (10–20% ILD) [11] sowie eine Dysphagie [82, 83]. Eine Tumorassoziation liegt in der Regel nicht vor [82]. Über eine mögliche kardiale Beteiligung wird derzeit noch diskutiert.

In 6–7% aller IIM können Autoantikörper gegen das Enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reduktase (HMGCR) gefunden werden, die initial in Assoziation mit einer Statintherapie bei NM beschrieben wurden [24, 37]. In der initialen Kohorte hatten 89% der Patienten mit anti-HMGCR-Antikörpern über 50 Jahre eine Exposition zu Statinen [24]. Mittlerweile wurden jedoch phänotypische Variationen beschrieben; so dass auch Patienten ohne Statineinnahme anti-HMGCR-Antikörper entwickeln können [6]. Die Patienten mit Statintherapie und dem Antikörpernachweis sind im Schnitt älter als die ohne Statineinnahme (~55 Jahre vs. ~40 Jahre) [76]. Neben den typischen proximal-symmetrischen Skelettmuskelparesen berichten 20–60% Patienten von Fatigue und Myalgien sowie 16–30% von einer Dysphagie [72]; auch eine Schwäche der Rumpfmuskulatur wird beschrieben [110]. Eine extramuskuläre Organmanifestation tritt in der Regel nicht auf. Einige Studien konnten ein leicht erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen nachweisen [7, 70, 112]. Die CK-Werte liegen häufig zwischen 1.000–20.000 U/l. Vor kurzem wurde eine Studie veröffentlicht, in der bei vorwiegend jüngeren Patienten mit einer fälschlicherweise angenommenen, molekulargenetisch ungeklärten Gliedergürtelmuskeldystrophie im Verlauf eine HMGCR-NM diagnostiziert werden konnte. Die Patienten mit der neuen Diagnose konnten einer immunsuppressiven Therapie zugeführt werden, auf welche die meisten gut ansprachen [71].

Die seronegative NM ist mit einem deutlich erhöhten Risiko, an einem Malignom zu erkranken, assoziiert (95% SCR CI: 8,35–24,41) [5, 7].

Gemäß den ENMC-Kriterien 2017 ist für die Diagnose der anti-SRP- und anti-HMGCR-positiven NM eine Biop-

sie nicht notwendig. Es sollten zur Diagnosestellung folgende histologische Kriterien erfüllt sein: disseminierte nekrotische Muskelfasern, vereinzelte entzündliche Zellen sowie verschiedene histologische Stadien der Fasernekrose, Myophagozytose und Regeneration [8].

Polymyositis

Die PM ist mit 5 % die seltenste IIM, jedoch aufgrund der Anwendung älterer Klassifikationen (ohne Einbezug der MSA und MAA) in einigen Patientenkollektiven unter den IIM-Diagnosen überrepräsentiert. Klinisch findet sich eine proximal-symmetrische Muskelschwäche ohne Hautveränderungen. Zudem konnten bisher für die PM keine MSA nachgewiesen werden. Im histologischen Bild sind lymphozytäre Infiltrate mit CD8⁺ T-Zellen führend.

Einschlusskörpermyositis

Die Einschlusskörpermyositis (engl. inclusion body myositis, IBM) ist die häufigste erworbene Muskelerkrankung ab dem 50. Lebensjahr und betrifft überwiegend Männer [53]. Die Prävalenz schwankt je nach analysiertem Patientenkollektiv zwischen 4,5 und 9,5/1 Million. Für über 50-Jährige steigt die Prävalenz auf 35/1 Million [20, 22] und für ≥ 65-Jährige sogar auf 83,7/1 Million laut einer kürzlich veröffentlichten Analyse aus den USA [49]. In der klinischen Untersuchung bieten die Patienten klassischerweise eine häufig asymmetrisch verteilte myotrophe Parese der langen Fingerflexoren, der Fußextensoren und der Oberschenkelstrecker-muskulatur [95]. Zusätzlich kann der posteriore Oropharynx betroffen sein, was zu Schluckstörungen führt und eine erhöhte Gefahr für Aspirationspneumonien darstellt [51, 99, 103]. Bei der IBM ist der CK-Wert typischerweise nur um das 3- bis 5-fache erhöht. Der Antikörper gegen cytosolische 5'-Nucleotidase (cN)-1A (anti-5NT1A/5NTC1A; alternativ: muscle protein 44; Mup44) [84, 92] findet sich bei 30–80% aller IBM-Patienten, kann in vereinzelten Fällen aber auch bei anderen Myositiden sowie bei Kollagenosen nachgewiesen werden [9, 41, 59, 60, 75, 89]. Der Antikörper erscheint hoch spezifisch [9, 92], die Sensitivität variiert aber in den unterschiedlichen Studien zwischen 30–80% [9]. Eine Seropositivität für anti-cNT1A bei der IBM zeigt einen prognostisch ungünstigen Verlauf mit schwerwiegenderer motorischer, bulbärer und respiratorischer Beteiligung an [36].

Das histopathologische Bild ist ebenso wie die klinischen Merkmale der IBM gut charakterisiert und unterscheidet sich von den anderen IIM durch das gleichzeitige Vorhandensein von inflammatorischen und degenerativen Veränderungen. Zu den ENMC-Diagnosekriterien (**Tab. 3**) gehören endomysial gelegene entzündliche Infiltrate (vorwiegend bestehend aus zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen), eine sarkolemmale Hochregulation von MHC-Klasse 1, gelegentliches Auftreten geränderter

Vakuolen in Muskelzellen (engl. rimmed vacuoles) sowie die zytoplasmatische Akkumulation von Proteinen wie z. B. Amyloid, p62, TDP-43 oder 15–18 nm messende Filamente [91]. Eine genauere Charakterisierung der Proteinakkumulationen z. B. im Rahmen eines Proteom-Profiling könnte zukünftig die Diagnosesicherheit weiter erhöhen [38, 90].

Therapie

Physiotherapie, Ausdauer- und Krafttraining, Rehabilitation

Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Muskulatur weisen reduzierte Muskelkraft und -ausdauer auf [4]. Die aerobe Leistungsfähigkeit ist reduziert [2, 111]. Zudem sind Fatigue, Schmerzen und auch kognitive Einschränkungen bedeutsam [85]. Fähigkeitsstörungen, erschwerte Alltagsbewältigung und Einschränkungen der Lebensqualität sind die Folgen für die Betroffenen [86].

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte in den letzten beiden Jahrzehnten, dass ein intensives aerobes Ausdauertraining in der Anwendung bei Erwachsenen mit Myositis sicher ist und nicht zu einer Zunahme der inflammatorischen Aktivität führt (ausführliche Übersicht [4]). Es ist zudem in der Lage, die aerobe Belastbarkeit der Muskulatur und die Lebensqualität zu bessern, Fähigkeitsstörungen zu mindern und sogar die Krankheitsaktivität und entsprechend die inflammatorischen Marker zu reduzieren (ausführliche Übersicht [4]). In mehreren Studien konnte durch Untersuchung von Muskelbiopsien gezeigt werden, dass bei Patienten mit PM und DM durch ein intensives aerobes Ausdauertraining eine Herunterregulation von Genen erreicht werden kann, deren Aktivität mit Inflammation und Fibrose assoziiert sind.

Alexanderson et al. [3] ließen über sieben Wochen Patienten mit DM und PM an drei Tagen pro Woche sich zunächst für zehn Minuten auf dem Ergometer oder auf dem Laufband bei 50% der individuell bestimmten maximalen Herzfrequenz aufwärmen [3]. Anschließend erfolgte ein ansteigendes Krafttraining über 45 Minuten im Bereich von fünf Muskelgruppen. Die Übungen erfolgten in drei Sets mit zwischenzeitlichen Pausen von 90 Sekunden. Beendet wurde das Programm durch fünf Minuten Stretching. Es wurden Besserungen auf den Ebenen des Impairments und der Alltagsbewältigung erreicht. Munters et al. [2] konnten nach einem Übungsprogramm über 12 Wochen in einer auf 52 Wochen erweiterten Studie noch nach einem Jahr positive Effekte zeigen, so bzgl. des Fragebogens zum Gesundheitszustand SF36 in Hinsicht auf die körperliche Funktionsfähigkeit, die Vitalität, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und das psychische Wohlbefinden. Nach 12 Wochen war auch eine leichte Besserung hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens gezeigt worden [2].

Tab. 3: ENMC-Kriterien für die Einschlusskörpermyositis (übersetzt aus Rose et al. [91])

Klinische Eigenschaften	Histopathologische Eigenschaften	
Dauer der Muskelschwäche > 12 Monate Kreatinkinase ≤ 15 x ULN Alter bei Erstmanifestation > 45 Jahre Schwäche der Fingerflexion > Schwäche der Schulterabduktion und/oder Schwäche der Kniestreckung ≥ Schwäche der Hüftbeugung	Endomyosiale entzündliche Infiltrate Hochregulation von MHC Klasse I »rimmed vacuoles« Proteinakkumulation oder 15–18 nm Filamente	
Klinische und laborchemische Kriterien	Klassifikation	Pathologische Kriterien
Dauer > 12 Monate Alter bei Erstmanifestation > 45 J Schwäche d. Knieextensoren ≥ Schwäche der Hüftflexoren und/oder Schwäche der Fingerflexoren > Schwäche der Schulterabduktoren Serum-CK nicht höher als 15 x ULN	Klinisch und Pathologisch definierte IBM	Endomyosiales Exsudat und Partielle Invasion und »rimmed vacuoles« und Protein-Akkumulation (Amyloid o. andere Proteine) ¹ oder 15–18 nm Filamente
Dauer > 12 Monate Alter bei Erstmanifestation > 45 J Schwäche d. Knieextensoren ≥ Schwäche der Hüftflexoren und Schwäche der Fingerflexoren > Schwäche der Schulterabduktoren Serum-CK nicht höher als 15 x ULN	Klinisch definierte IBM	<i>Eins oder mehr erfüllt von:</i> Endomyosiales Exsudat oder Hochregulation von MHCI oder »rimmed vacuoles« oder Protein-Akkumulation (Amyloid o. andere Proteine) ¹ oder 15–18 nm Filamente
Dauer > 12 Monate Alter bei Erstmanifestation > 45 J Schwäche d. Knieextensoren ≥ Schwäche der Hüftflexoren oder Schwäche der Fingerflexoren > Schwäche der Schulterabduktoren Serum-CK nicht höher als 15 x ULN	Wahrscheinliche IBM	<i>Eins oder mehr erfüllt von:</i> Endomyosiales Exsudat oder Hochregulation von MHCI oder »rimmed vacuoles« oder Protein-Akkumulation (Amyloid o. andere Proteine) ¹ oder 15–18 nm Filamente

¹ p62, SMI-31, TDP-43

Munters et al. [2] und Munters et al. [74] zeigten durch Untersuchung von Muskelbiopsien vor und nach dem Abschluss des Trainingsprogramms neben der Herunterregulation von proinflammatorischen Genen und dem Hochregulieren von entzündungshemmenden Genen, dass auch Gene reguliert werden, die das Muskelwachstum steuern [2, 74]. So führten die Patienten in der Studie von Munters et al. [2] über 12 Wochen dreimal die Woche ein Übungsprogramm durch, beginnend mit einem Ergometertraining bei 70% des VO₂max (maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung) über einen angestrebten Zeitraum von 30 Minuten. Anschließend folgten 20 Minuten Ausdauertraining für die Kniestreckler, beginnend mit 30–40% des maximal bei einer Durchführung bewältigten Gewichts. Die Intensität der Übungen wurde über die ersten Wochen bis zu einem individuellen VO₂max von bis zu 70% gesteigert.

Mit den Übungen sollten in der akuten Krankheitsphase nur in Rücksprache mit dem Arzt begonnen werden, bei milderer Symptomatik ist ein direkter Beginn möglich. Dazu empfiehlt sich die Erstellung eines individualisierten Trainingsprogramms durch einen bei Myositis erfahrenen Therapeuten. Neben der kontinuierlich und regelmäßig 2x pro Woche fortgeführten Physiotherapie sollte zusätzlich ein Training zu Hause erfolgen. Insbesondere können Muskelgruppen gekräftigt werden, die nicht betroffen sind. Eine Überbean-

spruchung der Muskulatur sollte allerdings vermieden werden. Eine Adaptation an neue Übungen dauert ca. 6–12 Wochen.

Arnardottir et al. [12] untersuchten 7 Patienten mit einer Einschlusskörpermyositis (IBM), um die Sicherheit und den Effekt eines Heimtrainings auf die muskulären Funktionen zu beurteilen [12]. Die Patienten führten das Übungsprogramm an fünf Tagen pro Woche aus über einen Zeitraum von 12 Wochen. Dabei nahm die Kraft nicht signifikant zu, es wurde aber bei keinem der Patienten eine Verschlechterung der Muskelfunktion festgestellt. Auch histopathologisch und mittels Untersuchung der CK ergaben sich keine relevanten Hinweise auf Verschlechterungen. Spector et al. [101] untersuchten ein Krafttraining bei fünf Patienten mit einer sporadischen Einschlusskörpermyositis. Nach 12 Wochen wurden Verbesserungen der dynamischen Kraft festgestellt, das Krafttraining wurde als eine sichere Therapieform eingeschätzt [101]. Johnson et al. [45] zeigten, dass Krafttraining und ein aerobes Ausdauerprogramm bei Patienten mit IBM nach 12 Wochen der Durchführung die aerobe Kapazität signifikant erhöht. Das Übungsprogramm wurde gut toleriert [45].

In den zitierten Studien konnten signifikante Verbesserungen erreicht werden, in geringem bis moderatem Ausmaß auch bzgl. der Aktivitäten des täglichen Lebens. Dies ist aber besonders bedeutsam hinsichtlich der Bewältigung des Alltags. Deshalb darf der Alltagsbezug

in der Physiotherapie, Ergotherapie und ggfs. Logopädie nicht vergessen werden.

In diesem Zusammenhang sind spezialisierte multidisziplinäre rehabilitative Maßnahmen bedeutsam, um zusammen mit den in den Erkrankungen versierten Therapeuten ein individuelles Übungsprogramm zu erstellen, das zu Hause fortgeführt werden kann. Andererseits wird durch das interdisziplinäre Vorgehen eine bessere Alltagsbewältigung, ggfs. auch eine Wiedereingliederung in das Berufsleben angestrebt werden können. Je nach Verlauf der Erkrankung kann eine Wiederholung einer spezialisierten Rehabilitation ggf. nach ein bis zwei Jahren eine wichtige Maßnahme darstellen.

Je nach Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung ist zur Sicherstellung der alltagsrelevanten Funktionen eine adäquate Hilfsmittelversorgung notwendig. In sozialmedizinischer Hinsicht sind auch ggfs. die Optionen der Einstufung in einen Pflegegrad wie auch eines Grades der Behinderung zu prüfen.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie kann in verschiedene Säulen eingeteilt werden: Akuttherapie, medikamentöse Basistherapie und die Eskalationstherapie. Dabei richtet sich die Therapie nach der Krankheitsschwere, den Komorbiditäten, den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente sowie der Compliance der Patienten. Das allgemeine Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Muskelkraft und der extramuskulären Symptome sowie eine Reduktion der Muskelschmerzen.

Die medikamentöse Therapie der Myositiden kann im Wesentlichen für alle Subtypen ausgenommen der IBM angewendet werden und richtet sich nach der Krankheitsschwere. Therapieassoziierte Risiken wie Osteoporose sollten durch Ernährung, Supplementation oder körperliche Aktivität reduziert werden. Zusätzlich sollte ein erhöhtes Infektionsrisiko unter einer immunsuppressiven Therapie durch Standardimpfschutz nach Empfehlung des Robert-Koch-Instituts sowie zusätzlich Pneumokokken-, Meningokokken-, Influenzaimpfung und ggf. Herpes zoster minimiert werden.

Therapie der OM, DM, NM, PM (Nicht-IBM-Myositiden)

In der Akut- sowie medikamentösen Basistherapie kommen Glukokortikosteroide (GS) zum Einsatz. Die GS verfügen über einen breiten immunsuppressiven Effekt. Auch wenn keine kontrollierten Studien durchgeführt wurden, besteht ein Expertenkonsens über die Wirksamkeit von GS bei Myositiden. GS werden in der Akutphase entweder mit einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, alternativ kann eine hochdosierte Pulstherapie mit 250–1.000 mg pro Tag für 3–5 Tage mit nachfolgendem oralen Prednisolon-Schema zum Einsatz kommen. Nach klinischer Verbesserung, die nor-

malerweise nach 2–4 Wochen eintritt, wird das Prednisolon langsam alle 1–2 Wochen um 5–10 mg reduziert bis zunächst zu einer Dosis von 20 mg pro Tag [94]. Eine Erhaltungsdosis von 2,5–7,5 mg pro Tag ist häufig notwendig. Um möglichen Langzeitnebenwirkungen von GS vorzubeugen, sollten Calcium und Vitamin D zur Osteoporoseprophylaxe verabreicht werden. Zusätzlich hat physische Aktivität ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Vermeidung einer Osteoporose.

Parallel zu GS sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen (Tumor, Nieren- und Leberinsuffizienz) und wenn möglich nach einer Auffrischung der von der STIKO empfohlenen Impfungen eine steroidsparende Immunsuppression begonnen werden. Eine Ausnahme kann bei einer sehr mild verlaufenden Myositis gemacht werden. Der Effekt der immunsuppressiven Therapie kann im Schnitt nach 4–6 Monaten erwartet werden. Die eingesetzten Basisimmunsuppressiva sind Azathioprin (AZA), Mycophenolatmofetil (MMF) und Methotrexat (MTX). Die Datenlage für die Wirksamkeit beruht im Wesentlichen auf kleineren Studien und Fallberichten, so dass eine Cochrane-Analyse aller verfügbaren Studien zu den genannten immunsuppressiven Medikamenten keinen signifikanten Effekt zeigen konnten [35].

Vor Beginn einer Therapie mit Azathioprin (AZA) sollte eine laborchemische Testung auf die Aktivität der Thio-purinmethyltransferase (TPMT) erfolgen, um Patienten zu identifizieren, die einen reduzierten Metabolismus aufweisen und somit gefährdet sind, eine schwerwiegende Leukopenie bereits bei niedriger AZA Dosierung zu entwickeln. Weitere mögliche Nebenwirkungen auf Leber, Niere und Pankreas sollten mit regelmäßigen Blutentnahmen laborchemisch kontrolliert werden. Die Startdosis von AZA liegt bei 25–50 mg/Tag, insbesondere um die Gefahr einer idiosynkratischen Reaktion zu minimieren. Bei Ausbleiben von relevanten Nebenwirkungen kann die Dosis langsam um 25–50 mg/Woche erhöht werden. Die Zieldosis richtet sich dabei an der absoluten Lymphozytenzahl (Ziel 600–1.000/μl) aus und liegt meistens zwischen 2–3 mg/kg Körpergewicht. Besonderes Augenmerk sollte auf den myelotoxischen Effekt unter gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol gelegt werden. Unter einer langjährigen Therapie mit AZA ist das Risiko für die Entstehung von malignen Tumoren erhöht, so dass eine regelmäßige dermatologische und geschlechtsspezifische Vorsorgeuntersuchung stattfinden sollte.

Mycophenolatmofetil (MMF) wird zu Mycophenolsäure metabolisiert und inhibiert selektiv und reversibel das Enzym Inosinmonophosphatdehydrogenase, was die Proliferation von B- und T- Zellen hemmt. Die typische MMF Tagesdosis liegt zwischen 1.000 mg und 3.000 mg, wobei meist mit zweimal 500 mg täglich unter wöchentlicher Laborkontrolle begonnen wird. Die wesentlichen Nebenwirkungen sind eine Myelosuppression, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen

und Bauchschmerzen), Ödeme, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie. Das Auftreten von opportunistischen Infektionen und einer Hepatitisreaktivierung sollten beachtet werden. Während der Schwangerschaft wird die Therapie mit MMF nicht empfohlen.

Methotrexat (MTX) ist ein Folat-inhibitor, der oral oder subkutan einmal pro Woche angewendet werden kann. Nach einer Startdosis von 7,5 mg pro Woche für die ersten drei Wochen kann die Dosis langsam um 2,5 mg pro Woche bis zu 20–25 mg pro Woche erhöht werden. Einen Tag nach der MTX-Anwendung sollte eine Supplementation mit 10 mg Folsäure erfolgen. Als potentielle Nebenwirkung gelten orale Aphten, gastrointestinale Beschwerden oder eine pulmonale Toxizität, die mit einer ILD verwechselt werden kann. Bei Blutbildveränderungen ist ab einer Leukozytenzahl von unter 3.000/µl die MTX-Einnahme zu unterbrechen. Bei einer Leberwerterhöhung über das 3-fache der Norm muss MTX ebenfalls abgesetzt werden.

Als weitere Alternative kann Ciclosporin A in einer Dosis von 2–3 mg/kg KG, verteilt auf zwei Tagesdosen, eingesetzt werden.

Sofern Kontraindikationen für die oben genannten Standardimmunsuppressiva vorliegen, schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie oder ein Kinderwunsch vorliegt, können intravenöse Immunglobuline (IVIG) als effektive Add-on-Therapie oder alternative Therapie eingesetzt werden. Die Wirkmechanismen von IVIG sind vielfältig und noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Wesentlich ist die Inhibition der Komplementablagerung, die Modulation von Chemo- und Zytokinen, die Neutralisierung von zirkulierenden Autoantikörpern und die Bindung an Fc-Rezeptoren an Zielzellen [27]. Die Wirksamkeit der IVIG konnte in Fallserien und klinischen Studien gezeigt werden [10]. Die Dosis der IVIG beträgt üblicherweise 1–2 g/kg Körpergewicht verteilt über 2–3 Tage mit einer Wiederholung der Gabe alle 3–6 Wochen. IVIG werden generell gut vertragen, und die meisten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, grippeartiges Gefühl, Schüttelfrost und Fieber können als mild eingestuft werden. Anaphylaktische Reaktionen (insbesondere bei IgA-Mangel), thromboembolische Ereignisse, hämolytische Anämien oder eine aseptische Meningitis sind selten.

Für eine Therapieeskalation bei unzureichendem Therapieansprechen oder einer Organbeteiligung, insbesondere der Lunge, stehen Cyclophosphamid (CYC) oder B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper wie Rituximab (RTX) zur Verfügung. CYC wird üblicherweise monatlich in einer Dosis von 0,5–1 mg/m² intravenös gegeben. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozyten ist obligat. Eine Urinanalyse sollte ebenfalls vor der Gabe erfolgen. Zu den Nebenwirkungen zählen eine hämorrhagische Zystitis, Übelkeit, Erbrechen und eine Myelosuppression. Eine Kontrazeption sollte für Männer und Frauen erfolgen. Die Nebenwirkungen auf die

Nieren und die Blase können durch eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr sowie mit einer Prämedikation mit Mesna reduziert werden. RTX hat sich in einer klinischen Studie zur Myositis als effektiv erwiesen [56, 78], auch wenn der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde. Die Rationale zur Rituximabgabe liegt in der Verminderung von B-Zellen, den Vorläufern der antikörperproduzierenden Plasmazellen. Es existieren verschiedene Dosierungsschemata, ein häufig verwandtes Schema besteht aus zwei intravenösen Injektionen à 1.000 mg im Abstand von 14 Tagen und einer Wiederholung nach 6 Monaten, falls klinisch erforderlich. Die Behandlung wird üblicherweise gut vertragen, allerdings sollte auf das Auftreten von allergischen Reaktionen, opportunistischen Infektionen oder kardialen bzw. renalen Komplikationen geachtet werden [48].

Therapie der IBM

Die IBM stellt therapeutisch einen Sonderfall in der Behandlung der Myositiden dar. Weder für GS noch die oben genannten GS-sparenden Therapien konnte eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Datenlage für IVIG ist gemischt, in drei Placebo-kontrollierten Studien wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht. Allerdings konnte in zwei Studien eine Verbesserung der Schluckfunktion und der Muskelkraft festgestellt werden [28, 109]. Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung, was u. a. in Fallberichten gezeigt werden konnte, so dass aktuell in Deutschland nach Expertenmeinung ein Therapieversuch mit IVIG in einer Dosis von 1–2 g/kg Körpergewicht alle 6–8 Wochen für einen Zeitraum von sechs Monaten erwogen werden kann ([95], 3406/id, Leitlinie Myositis-syndrome der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, AWMF-Registernummer: 030/054).

Schluckstörungen sind ein häufiges Symptom bei IIM und IBM [26, 94, 79, 80, 73]. Diagnostisch sind HNO-ärztliche Untersuchungen, fiberendoskopische Schluckdiagnostik (FEES) und/oder real-time MRT-Untersuchungen notwendig. Logopädische Therapien erfolgen je nach Art und Verlauf der Erkrankung mit kompensatorischen oder restituierenden Maßnahmen. Bei der IBM liegt häufig eine Funktionsstörung des krikopharyngealen Sphinkters vor [26]. In diesen Fällen kommt eine Sphinkterotomie in Frage, alternativ kann der Schluckakt durch eine Injektion von Botulinumtoxin in den Muskel gebessert und das Risiko von Aspirationen gemindert werden [77, 96].

Verlaufskontrollen und Versorgungsansätze

Zur Therapieplanung und -überwachung sowie zur klinischen Verlaufskontrolle und für die Durchführung von Studien wurden sowohl Patienten- als auch Arzt-basierte Fragebögen sowie standardisierte klinische Untersuchungen von der »International Myositis Assessment

and Clinical Studies Group« (IMACS-Gruppe, <http://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs>) entwickelt und validiert. Um die Aussagekraft der Einzelkriterien als Verlaufparameter für die Myositis zu erhöhen, wurden sechs Elemente als »Myositis Response Criteria« von ACR und EULAR für die adulte [1] und die juvenile Myositis [87, 88] kombiniert und konsentiert anerkannt. Für die IBM wurde aufgrund der besonderen klinischen Präsentation im Vergleich zu den anderen Myositiden ein zusätzlicher eigener Fragenbogen (IBM-functional rating scale) entwickelt.

Ein weiterer Fortschritt in der Versorgung von Myositispatienten konnte bzw. kann durch die Implementierung von interdisziplinären Fallkonferenzen in neuromuskulären Zentren, bei denen eine abgestimmte Diagnostik und/oder Therapieentscheidung gewährleistet wird, erreicht werden [52]. Des Weiteren bietet das überregionale und interdisziplinäre Myositis-Netz (<http://www.myositis-netz.de>) interessierten Ärzten und Wissenschaftlern eine Plattform zum Austausch und der Weiterentwicklung von klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Projekten [115]. Das Myositis-Netz wird von der Diagnosegruppe Myositis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. unterstützt.

Fallvignette

Die Erstvorstellung des damals 28-jährigen männlichen Patienten erfolgte im Juni 2016 mit seit ca. vier Monaten bestehender progredienter Kraftminderung des gesamten Körpers, muskelkaterartigen Schmerzen sowie einem Hautausschlag des linken Arms und Gesichtes. Ambulant fiel eine CK-Erhöhung von 2.000 U/l auf. Extern war die bisherige Diagnostik inklusive Muskelbiopsie des M. deltoideus links ohne wegweisenden Befund geblieben. Der Patient hatte keine Vorerkrankungen und nahm keine regelmäßige Medikation ein. Die Familienanamnese war bis auf eine amyotrophe Lateralsklerose der Großmutter sowie eine Hashimoto-Thyreoiditis bei einer Tante mütterlicherseits leer. Initial präsentierte sich der Patient in der klinischen Untersuchung mit einer proximal betonten Tetraparese sowie fliederfarbenen Erythemen des linken Gesichts- und Dekolletébereichs. Kernspintomographisch zeigte sich eine symmetrische, nach distal abnehmende ausgeprägte Ödembildung der Muskulatur des Schultergürtels, des Thorax- und Beckengürtels sowie der Oberschenkel mit korrespondierender Kontrastmittelanreicherung. Dazu passend fand sich elektromyographisch ein myopathisches Schädigungsmuster. Serologisch konnten NXP2-Autoantikörper nachgewiesen werden. Die Hautbiopsie erbrachte eine vakuoläre Interface-Dermatitis. Eine Biopsie des M. vastus lateralis links bestätigte den klinischen Verdacht auf eine Dermatomyositis. Bei Assoziation der NXP2-

positiven Dermatomyositis mit malignen Erkrankungen erfolgte ein PET-CT, welches keinen Tumornachweis erbrachte. Der Patient erhielt nach Diagnosestellung eine Methylprednisolon-Stoßtherapie über drei Tage mit je 1g/Tag, gefolgt von einem Prednisolon-Reduktionsschema sowie einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin. Aufgrund einer insuffizienten Lymphozytensuppression wurde die Therapie mit Azathioprin sukzessiv erhöht. In den nächsten Monaten zeigte sich zunächst eine stabile klinische Symptomatik bei weiterhin bestehender subjektiver Kraftminderung und Myalgien. Klinisch bestanden im Verlauf keine objektivierbaren Paresen oder Hauteffloreszenzen. Die CK-Werte stellten sich normwertig dar. In zweimaligen Verlaufs-PET-CTs fand sich weiterhin kein Hinweis auf einen tumorösen oder entzündlichen Fokus. Auch die disseminierte Myositis war nicht mehr nachweisbar. Im Mai 2018 konnten die NXP2-Autoantikörper serologisch nicht mehr nachgewiesen werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den Patienten. Die Autoren sind Mitglieder im »European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD)« und im Myositis-Netz (<http://www.myositis-netz.de>).

Literatur

1. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Oddis CV et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheum Ann Rheum Dis 2017; 76: 792–801.
2. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A, Esbjörnsson M, Loell I, Hanna B, Lidén M, Westerblad H, Lundberg IE, Alexanderson H. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R83.
3. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 768–77.
4. Alexanderson H, Regardt M, Ottosson C, Alemo Munters L, Dastmalchi M, Dani L, Lundberg IE. Muscle Strength and Muscle Endurance During the First Year of Treatment of Polymyositis and Dermatomyositis: A Prospective Study. *J Rheumatol* 2018; 45: 538–46.
5. Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 655–63.
6. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, Maisonobe T et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150–7.
7. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, Schoindre Y et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: Usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139: 2131–5.
8. Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2017; 28: 87–99.

9. Amlani A, Choi MY, Tarnopolsky M, Brady L, Clarke AE, Garcia-De La Torre I, Mahler M et al. Anti-NT5c1A Autoantibodies as Biomarkers in Inclusion Body Myositis. *Front Immunol* 2019; 10: 745.
10. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 488–508.
11. Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y 2019 Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev* 2017; 18: 223–30.
12. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med* 2003; 35: 31–5.
13. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, Lega J-C, Cottin V. Lung Diseases in Inflammatory Myopathies. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 255–70.
14. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MDP. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010; 146: 26–30.
15. Benveniste O, Goebel H, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies – An Expanded Definition *Front Neurol* 2019; 10: 1–13.
16. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 662–73.
17. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WER, Cooper RG, McHugh NJ. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1621–5.
18. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016; 280: 8–23.
19. Bhansing KJ, Vonk-Noordegraaf A, Oosterveer FPT, Riel PLCM, van, Vonk MC. Pulmonary arterial hypertension, a novelty in idiopathic inflammatory myopathies: insights and first experiences with vasoactive therapy. *RMD Open* 3, 2017.
20. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4: 127–37.
21. Cassius C, Buanec H Le, Bouaziz JD, Amode R. Biomarkers in adult dermatomyositis: Tools to help the diagnosis and predict the clinical outcome. *J Immunol Res* 2019; 1–15.
22. Catalan M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev* 2014; 13: 363–66.
23. Cho S, Kim H, Myung J, Nam E, Jung S, Jang EJ, Yoo D, Sung Y. Incidence and Prevalence of Idiopathic Inflammatory Myopathies in Korea: a Nationwide Population-based Study. 2019; 34: 1–11.
24. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2757–66.
25. Cobo-Ibanez T, Lopez-Longo F-J, Joven B, Carreira PE, Munoz-Fernandez S, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 803–15.
26. Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, Niks EH, Wintzen AR, Badrising UA. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol* 2009; 256: 2009–13.
27. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291: 2367–75.
28. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48, 712–6.
29. Damoiseaux J, Vulsteke J-B, Tseng C-W, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, Bonroy C et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 293–305.
30. Day JA, Bajic N, Gentili S, Patel S, Limaye V. Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2019.
31. Dobloug C, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Stenseth G, Grøvel L, Sem M, Gran JT, Molberg Ø. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1551–6.
32. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, Rosen A, Casciola-Rosen L. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2954–62.
33. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, Ishiguro N et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 513–22.
34. Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, Yamaoka T et al. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151–3.
35. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane database Syst Rev* 2012; 8: CD003643.
36. Goyal NA, Cash TM, Alam U, Enam S, Tierney P, Araujo N, Mozaffar FH, Pestronk A, Mozaffar T. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 373–78.
37. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–90.
38. Guttsches A-K, Brady S, Krause K, Maerkens A, Uszkoreit J, Eisenacher M, Schreiner A et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2017; 81: 227–39.
39. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, Kodera M et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e60442.
40. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11: 97.
41. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, Rietveld A, Lundberg IE, Chinoy H, Lamb JA et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 696–701.
42. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Maseau A, Dubucquoi S et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 210–17.
43. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 710–3.
44. Jayakumar D, Zhang R, Wasserman A, Ash J. Cardiac Manifestations in Idiopathic Inflammatory Myopathies: An Overview. *Cardiol Rev* 2019; 27: 131–7.
45. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, Philippe DL, Eastwood PR, Walters SE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10: 178–84.
46. Kamiya H, Panlaqui OM, Izumi S, Sozu T. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for idiopathic inflam-

- matory myopathy-associated interstitial lung disease. *BMJ Open* 2018; 8: e023998.
47. Kaneko Y, Nunokawa T, Taniguchi Y, Yamaguchi Y, Gono T, Masui K, Kawakami A, et al. Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicentre cohort study. *Rheumatology* 2020; 59: 112–9.
 48. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab – a critical care perspective. *Crit Care* 2012; 16: 231.
 49. Keshishian A, Greenberg SA, Agashivala N, Baser O, Johnson K. Health care costs and comorbidities for patients with inclusion body myositis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1679–85.
 50. Kishi T, Rider LG, Pak K, Barillas-Arias L, Henrickson M, McCarthy PL, Shaham B et al. Association of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Autoantibodies With DRB1*07:01 and Severe Myositis in Juvenile Myositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1088–94.
 51. Ko EH, Rubin AD. Dysphagia due to inclusion body myositis: case presentation and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 123: 605–8.
 52. Korsten P, Rademacher J-G, Seitz CS, Zschüntzsch J, Mößner R, Zeisberg M, Olgemöller U et al. Interdisziplinäre Fallkonferenzen als Chance für Myositis-Patienten? *Nervenheilkunde* 2019; 38: 377–80.
 53. Kosmidis ML, Pikazis D, Vlachoyiannopoulos P, Tzioufas AG, Dalakas MC. Trial of canakinumab, an IL-1beta receptor antagonist, in patients with inclusion body myositis. *Neuro Immunol neuroinflammation* 2019; 6: e581.
 54. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Danko K, Vencovsky J, Fisher B, Charles P, Dastmalchi M, Lundberg IE. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 206–11.
 55. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: A clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 23–9.
 56. Landon-Cardinal O, Allenbach Y, Soulages A, Rigolet A, Hervier B, Champitiaux N, Monzani Q, Sole G, Benveniste O. Rituximab in the Treatment of Refractory Anti-HMGCR Immune-mediated Necrotizing Myopathy. *J Rheumatol* 2019; 46: 623–27.
 57. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria—What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20.
 58. Lega J-C, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 216–38.
 59. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, Miller JAL et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 862–8.
 60. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, Danoff SK, Pak K, Casciola-Rosen LA, Mammen AL. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 66–71.
 61. Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med* 2019; 40: 561–72.
 62. Longo DL, Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015; 372: 1734–47.
 63. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, Peng Q, Tian X, Wang G. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e94128.
 64. Lu Z, Guo-Chun W, Li M, Ning Z. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: A systematic review. *Clin Cardiol* 2012; 35: 685–91.
 65. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med* 2016; 280: 39–51.
 66. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, Alfredsson L et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955–64.
 67. Lundberg IE, Visser M de, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 269.
 68. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo-1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 739–45.
 69. Mescam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B, Devilliers H, Mariampillai K, Dubourg O, Maisonobe T et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain* 2015; 138: 2485–92.
 70. Mizuma A, Kouchi M, Netsu S, Yutani S, Kitao R, Suzuki S, Murata K, Nagata E, Takizawa S. Paraneoplastic Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Antibody-positive Immune-mediated Necrotizing Myopathy in a Patient with Uterine Cancer. *Intern Med* 2017; 56: 1915–18.
 71. Mohassel P, Landon-Cardinal O, Foley AR, Donkervoort S, Pak KS, Wahl C, Shebert RT et al. Anti-HMGCR myopathy may resemble limb-girdle muscular dystrophy. *Neuro Immunol neuroinflammation* 2019; 6: e523.
 72. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 11–20.
 73. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Oohata S, Okita H, Yahata T, et al. Oropharyngeal dysphagia in dermatomyositis: Associations with clinical and laboratory features including autoantibodies. *PLoS One* 2016; 11: 1–11.
 74. Munters LA, Loell I, Ossipova E, Raouf J, Dastmalchi M, Lindroos E, Chen Y-W et al. Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients With Myositis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ)* 2016; 68: 1738–50.
 75. Muro Y, Nakanishi H, Katsuno M, Kono M, Akiyama M. Prevalence of anti-NT5C1A antibodies in Japanese patients with autoimmune rheumatic diseases in comparison with other patient cohorts. *Clin Chim Acta* 2017; 472: 1–4.
 76. Musset L, Allenbach Y, Benveniste O, Boyer O, Bossuyt X, Bentow C, Phillips J et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of status and experience from a large international multi-center study. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 983–93.
 77. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 995–1005.
 78. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314–24.
 79. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Kasperbauer JL, Basford JR. Dysphagia in inclusion body myositis: clinical features, management, and clinical outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 883–9.
 80. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Basford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 441–7.
 81. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Paronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy* 2018; 16: 1–17.
 82. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 21.
 83. Pinal-Fernandez I, Mammen AL. Spectrum of immune-mediated necrotizing myopathies and their treatments. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 619–24.
 84. Pluk H, Hoeve BJA van, Dooren SHJ van, Stammen-Vogelzangs J, Heijden A van der, Schelhaas HJ, Verbeek MM et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 397–407.
 85. Regardt M, Basharat P, Christopher-Stine L, Sarver C, Bjorn A, Lundberg IE, Wook Song Y, Bingham CO. 3rd, Alexanderson H. Patients' Experience of Myositis and Further Validation of a Myositis-specific Patient Reported Outcome Measure - Establishing Core Domains and Expanding Patient Input on Clinical Assessment in Myositis. Report from OMERACT 12. *J Rheumatol* 2015; 42: 2492–5.

86. Regardt M, Welin Henriksson E, Alexanderson H, Lundberg IE. Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 578–85.
87. Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in juvenile dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology Inter. *Ann Rheum Dis* 2017a; 76: 782–91.
88. Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology Inter. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ)* 2017b; 69: 911–23.
89. Rietveld A, Hoogen LL van den, Bizzaro N, Blokland SLM, Dahrich C, Gottenberg J-E, Houen G et al. Autoantibodies to Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A in Primary Sjogren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018; 9: 1200.
90. Roos A, Preusse C, Hathazi D, Goebel H-H, Stenzel W. Proteomic Profiling Unravels a Key Role of Specific Macrophage Subtypes in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Front Immunol* 2019; 10: 1040.
91. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 1044–55.
92. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 2011; 6: e20266.
93. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, Pison C et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4911.
94. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 109–29.
95. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: Advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 632–8.
96. Schrey A, Airas L, Jokela M, Pulkkinen J. Botulinum toxin alleviates dysphagia of patients with inclusion body myositis *J Neurol Sci* 2017; 380: 142–7.
97. Senecal J-L, Raynaud J-P, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 878–84.
98. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, Wang G. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44: 1051–7.
99. Shibata S, Izumi R, Hara T, Ohshima R, Nakamura N, Suzuki N, Kato K et al. Five-year history of dysphagia as a sole initial symptom in inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2017; 381: 325–7.
100. Smoyer-Tomic KE, Amato AA, Fernandes AW. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 103.
101. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, Dalakas MC. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1242–8.
102. Stuhlmüller B, Schneider U, González-González J-B, Feist E. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Front Neurol* 2019; 10: 438.
103. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata K-Y, Mori M, Inamori Y et al. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 155.
104. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K et al. The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. *Respir Med* 2017; 127: 57–64.
105. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 796–803.
106. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727–33.
107. Troyanov Y, Targoff IN, Payette M-P, Raynaud J-P, Chartier S, Goulet J-R, Bourré-Tessier J et al. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 318–32.
108. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Senecal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 231–49.
109. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, Müller-Felber W, Pongratz D. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000; 247: 22–8.
110. Waters MJ, Limaye V. Clinico-serologic features of statin-induced necrotising autoimmune myopathy in a single-centre cohort. *Clin. Rheumatol* 2018; 37: 543–47.
111. Wiesinger GF, Quittan M, Nuhr M, Volc-Platzer B, Ebenbichler G, Zehetgruber M, Graninger W. Aerobic capacity in adult dermatomyositis/polymyositis patients and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1–5.
112. Yamaguchi T, Matsunaga A, Ikawa M, Shirafuji N, Nishino I, Hamano T. A case of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody-positive paraneoplastic necrotizing myopathy associated with advanced gastric cancer that responded to intravenous immunoglobulin therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2017; 57: 118–23.
113. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, Loy AC, Chan EKL, Reeves WH, Satoh M. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2004–9.
114. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 604–11.
115. Zschüntzsch J, Preusse C, Ruck T, Meuth S, Müller-Felber W, Stenzel W, Schmidt J. Myositis Netz. *Nervenheilkunde* 2017; 36: 48–54.

Interessenvermerk

SM gibt an, Reisekosten- und Kongresskostenerstattungen von der Firma CSL Behring erhalten zu haben.

JS gibt Verbindungen zu den Firmen Alnylam, Bayer, Biogen, BioMarin, Biotest, CSL Behring, Grifols, Kezar, LFB, Novartis, Octapharma und Pfizer in Form von Beraterhonoraren, Reisekostenerstattungen oder Projektförderungen an; keine der Unterstützungen wurden im Zusammenhang mit dem Review gewährt.

JZ erklärt, dass Verbindungen zu den Firmen CSL Behring, Akcea und KEDPLASMA, UCB in Form von Reisekosten- oder Kongresskostenerstattungen bestehen; keine der Unterstützungen wurden im Zusammenhang mit dem Review gewährt.

Die anderen Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Korrespondenzadresse:

Dr. Jana Zschüntzsch
Neuromuskuläres Zentrum Göttingen
Klinik für Neurologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
j.zschuentsch@med.uni-goettingen.de